

Aus dem Lehrstuhl
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Lehrstuhlinhaberin: Univ.-Prof. Dr. med. Angela Königer
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Myokardiale Ischämiemarkers und Marker für Herzinsuffizienz peripartal

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Fakultät der Medizin an der Universität
Regensburg

Vorgelegt von
Ibrahim Abou Tabikh

Jahr
2024

Aus dem Lehrstuhl
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Lehrstuhlinhaberin: Univ.-Prof. Dr. med. Angela Königer
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Myokardiale Ischämiemarkers und Marker für Herzinsuffizienz peripartal

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Fakultät der Medizin an der Universität
Regensburg

Vorgelegt von
Ibrahim Abou Tabikh

Jahr
2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatterin: Univ.-Prof. Dr. med. Angela Köninger

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Andrea Bäßler

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	2
1.1 Postpartale Uterusregeneration.....	2
1.2 Physiologische kardiovaskuläre Adaptation während der Schwangerschaft und Postpartal.....	3
1.3 Kardiovaskuläres Risiko in der Schwangerschaft.....	4
1.4 Hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnt) in der Schwangerschaft und Peripartal.....	6
1.5 CK und CK-MB in der Schwangerschaft und peripartal	7
1.6 B-Typ natriuretische Peptide und N-Terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid in der Schwangerschaft und peripartal	8
2. Zielstellung	10
3. Material und Methodik.....	10
3.1 Flussdiagramm dieser Studie.....	11
3.2 Kohorte.....	11
3.3 Untersuchte Laborparameter.....	13
3.4 Untersuchte Faktoren.....	13
3.5 Statistik.....	14
4. Ergebnisse.....	14
5. Diskussion.....	31
5.1 Hochsensitives kardiales Troponin-T (hs-cTnt) peripartal.....	31
5.2 CK und CK-MB peripartal.....	34
5.3 N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid (NT-Pro-BNP) peripartal.....	35
5.4 Positive signifikante Korrelation der untersuchten Bio-Marker mit dem Gestationsalter	38
6. Schlussfolgerung.....	39
7. Limitation	40
8. Literaturverzeichnis.....	41
9. Danksagung	
10. Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis:

- n: Nummer
- VD: Vaginalgeburt
- CS: Sectio Caesarea
- hs-cTnt: hochsensitives kardiales Troponin-T
- CK: Creatinkinase
- CK-MB: Creatinkinase MB
- NT-pro-BNP: N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
- CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen
- CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren
- GA: Gestationsalter
- SVR: systemischer Gefäßwiderstand
- ns: nicht signifikant
- * für $p < 0,05$
- ** für $p < 0,01$
- *** für $p < 0,001$
- **** für $p < 0.0001$

1. Einleitung

1.1 Postpartale Uterusregeneration

Der Uterus der Mammalia ist der Ort der Embryoimplantation, Plazentation und fötalen Entwicklung. Das Endometrium ist die innere Auskleidung des Uterus, die aus epitheliale und stromale Gewebe besteht und von den beiden glatten Muskelzellschichten des Myometriums umgeben ist. Bei Frauen wird ein Großteil des Endometriums jeden Monat während des Menstruationszyklus abgestoßen und regeneriert. Die Regeneration des Endometriums erfolgt auch postpartal. Die zellulären Mechanismen, die die Regeneration des Endometriums regulieren, sind noch wenig verstanden (Huang CC et al., 2012).

Die regenerative Fähigkeit des Endometriums legt nahe, dass somatische Stamm- oder Vorläuferzellen eine wichtige Rolle sowohl in der Gebärmutter-Homöostase als auch in der Regeneration spielen. Somatische Stammzellen sind multipotente Vorläufer, die zu verschiedenen Zelltypen führen können. Sie können die physiologische Homöostase in einem Gewebe aufrechterhalten und den Regenerationsprozess in Reaktion auf Gewebeschäden initiieren (Fuchs E et al., 2004).

Die Schwangerschaft und die Geburt führen ebenfalls zu erheblichen Umbauprozessen im Endometrium sowie im Myometrium, welche dann durch einen Prozess namens Uterusinvolution in ihren präpartalen Zustand zurückversetzt werden (Ang CJ et al., 2023).

In der Einleitung werden wir uns auf die postpartale Phase und der physiologischen Veränderungen vor allem hinsichtlich der postpartalen Uterus-Regeneration sowie die begleitende postpartale kardiovaskuläre Adaptation fokussieren.

Involution, ein Teil der postpartalen Physiologie, bezeichnet den Prozess, bei dem die reproduktiven Organe in ihren vor der Schwangerschaft befindlichen Zustand zurückkehren. Unmittelbar nach der Geburt ziehen sich die Gebärmutter und die Stelle der Plazenta schnell zusammen, um weiteren Blutverlust zu verhindern. Diese rasche Kontraktion der Gebärmutter kann nach der Geburt zu Bauchschmerzen oder Krämpfen führen. Zu diesem Zeitpunkt hat die Gebärmutter eine erhöhte Spannung, fühlt sich fest

an und wiegt ca. 1000 g. Am Ende der ersten Woche wiegt sie ca. 500 g, und nach sechs Wochen wiegt sie ungefähr 50 g. Die Frauen können dadurch erhebliche Beschwerden aufweisen (sog. „Nachwehen“). Anfangs beruht die Kontraktion der Gebärmutter auf einer erheblichen Verkleinerung der Zellen des Myometriums; sie zieht die Blutgefäße zusammen und begrenzt die Blutung. Die nachfolgende Verringerung der Größe beruht auf Autolyse und Infarktion der Blutgefäße der Gebärmutter (Negishi H et al., 1999), (Mulic-Lutvica A et al., 2001), (Sokol ER et al., 2004).

Der Entzug von Östrogen und Progesteron führt zu einer Zunahme der Aktivität von Uterinkollagenase und anderen proteolytischen Enzymen, was den Prozess der Autolyse beschleunigt (Cyganek A et al., 2016).

Die Intima und elastischen Gewebe in den Blutgefäßen der Gebärmutter unterliegen auch einer Fibrose und hyaliner Degeneration, was zu einer Infarktion und Abstoßung weiterer Gebärmutterzellen führt, die von Makrophagen entfernt werden. Die oberflächlichen und basalen Schichten des Endometriums werden nekrotisch und abgestoßen (Anderson WR et al., 1968).

Das Endometrium ist normalerweise innerhalb von zwei bis drei Wochen vollständig wiederhergestellt (SHARMAN A et al., 1953).

1.2 Physiologische kardiovaskuläre Adaptation während der Schwangerschaft und postpartal

Es gibt signifikante strukturelle und hämodynamische Veränderungen im peripartalen Zeitraum. Das Herzzeitvolumen steigt während der gesamten Schwangerschaft an. Allerdings kommt es im unmittelbaren postpartalen Zeitraum nach der Geburt zu einer Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens durch die Kontraktion der Gebärmutter und einer Zunahme der Vorlast durch die Entlastung der Vena cava inferior, was zu einer Erhöhung des Schlagvolumens und der Herzfrequenz führt und zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens um 60 % bis 80 %. Dieser Wert sinkt schnell auf die Werte vor der Geburt in ein bis zwei Stunden nach der Entbindung und auf die Werte vor der Schwangerschaft innerhalb von zwei Wochen nach der Geburt zurück (Robson SC et al., 1989), (Soma-Pillay P et al., 2016).

Eine Zunahme der Serumspiegel von Progesteron und Relaxin, einem von Corpus luteum und Plazenta produzierten Peptidhormon, fördert die systemische Vasodilatation, was zu einem progressiven Abfall des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) führt. Der SVR nimmt während der Schwangerschaft um 35 % bis 40 % ab und kehrt in zwei Wochen postpartal auf die präschwangeren Werte zurück. Es kommt auch zu einem Abfall des systemischen Blutdrucks um fünf bis zehn mmHg während der Schwangerschaft. Der diastolische Blutdruck nimmt mehr ab als der systolische Blutdruck. Die systemischen Blutdrücke beginnen im dritten Trimester zu steigen und kehren 16 Wochen postpartal zu den präschwangeren Werten zurück (Nama V et al., 2011).

Die Herzfrequenz steigt linear während der Schwangerschaft um zehn bis zwanzig Schläge pro Minute über den Ausgangswert an und kehrt sechs Wochen postpartal zu den präkonzeptionellen Werten zurück (Grindheim G et al., 2012).

Es kommt während der Schwangerschaft zu einer ventrikulären Umgestaltung, und die Wanddicke und Masse des linken Ventrikels steigen um 28 % bis 52 % über die Werte vor der Schwangerschaft. Einige aktuelle Studien berichten auch von einer Zunahme des Volumens und der Masse des rechten Ventrikels um 40 % während der Schwangerschaft. Die physiologische Hypertrophie des Ventrikelsystems kehrt vier Wochen postpartal zum präschwangeren Zustand zurück (Umar S et al., 1985), (Hill JA et al., 2008).

Die Kontraktilität des Herzens und die Ejektionsfraktion des Ventrikels erfahren während des gesamten peripartalen Zeitraums keine signifikanten Veränderungen (Grindheim G et al., 2012).

1.3 Kardiovaskuläres Risiko in der Schwangerschaft

Ischämische Herzerkrankungen sind für Todesfälle bei 2,31 von 100.000 Schwangeren verantwortlich. Dieses seltene Ereignis ist die bedeutendste Ursache für mütterlichen Tod in entwickelten Ländern (Regitz-Zagrosek et al., 2011).

Akutes Koronarsyndrom (ACS) tritt häufiger bei schwangeren Frauen auf als bei nicht-schwangeren Frauen im gleichen Alter und trägt zur Belastung der mütterlichen Sterblichkeit bei. Hierbei ist eine frühzeitige Erkennung eines akuten ACS während der Schwangerschaft entscheidend, um eine optimale Behandlung zu ermöglichen (O'Kelly AC et al., 2022).

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren für ein akutes ACS während der Schwangerschaft. Einer der stärksten Risikofaktoren ist ein höheres mütterliches Alter (> 30 Jahre), (James AH et al., 2006).

Frauen mit traditionellen atherosklerotischen Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Typ-2-Diabetes haben ebenfalls ein höheres Risiko für ein ACS, aber diese Risikofaktoren treten nur bei einer Minderheit der Frauen auf (Elkayam U et al., 2014).

Es gibt auch schwangerschaftsspezifische Risikofaktoren für ein ACS, darunter Präeklampsie und Gestationsdiabetes (Roth A et al., 2008). Darüber hinaus scheinen auch andere ethnische bzw. sozioökonomische Faktoren eine bedeutende Rolle als Risikofaktor zu spielen, z. B. haben schwarze Frauen höhere Raten von ACS als kaukasische Frauen, ebenso wie Frauen mit niedrigerem sozioökonomischem Status (Jalnapurkar S et al., 2021).

Eine Analyse einer großen nationalen US-Datenbank zeigte, dass Frauen, die ein ACS entwickelten, zehnmal häufiger Risikofaktoren hatten als Frauen, die dies nicht aufwiesen (66,1 pro 100.000 Fälle im Vergleich zu 5,2 pro 100.000 Fällen ohne Risikofaktoren), (Smilowitz NR et al., 2018).

Aus diesem Grund sollten Frauen mit bekannten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und vorherigen Schwangerschaftskomplikationen aufgrund ihres höheren Risikos für ein ACS während der Schwangerschaft eine präkonzeptionelle Beratung in Betracht ziehen (Regitz-Zagrosek V et al., 2018).

1.4 Hochsensitive kardiale Troponin T (hs-cTnt) in der Schwangerschaft und peripartal

Der Troponin-Komplex reguliert die Kontraktion gestreifter Muskeln und besteht aus drei Untereinheiten (Troponin C, Troponin I und Troponin T).

Troponin I und Troponin T kommen sowohl im Herzmuskel als auch im Skelettmuskel vor, werden jedoch von unterschiedlichen Genen in den beiden Muskeltypen codiert. Das führt zu Proteinen, die immunologisch voneinander unterscheidbar sind (Antman EM et al., 2002)

Es sind Tests verfügbar, die auf hochaffinen Antikörpern basieren und spezifisch für kardiales Troponin T (cTnt) und kardiales Troponin I (cTni) sind (Xu RY et al., 2013).

Der Großteil des kardialen Troponins (cTn) ist an Myofilamente gebunden, während der Rest frei im Zytosol vorliegt und 3 % bis 8 % der Gesamtmenge ausmacht (Katus HA et al., 1991).

Nach der Störung der Sarkolemm-Membran der Kardiomyozyten wird zunächst Troponin aus dem zytoplasmatischen Pool freigesetzt, gefolgt von einer längeren Freisetzung aus Mengen, die an sich verschlechternden Myofilamenten gebunden sind (Antman EM et al., 2002). Im peripheren Blut beginnt cTnt innerhalb von drei bis vier Stunden nach dem Beginn einer Myokardschädigung anzusteigen und bleibt für 10 bis 14 Tage erhöht (Morrow DA et al., 2007).

Der neue hochsensitive cTnt (hs-cTnt)-Test ist eine Modifikation des cTnt-Tests der vierten Generation (Giannitsis E et al., 2010).

Das hochsensitive kardiale Troponin T (hs-cTnt) steigt auch nach intensiver körperlicher Belastung an, wie zum Beispiel nach dem Laufen eines Marathons oder sogar nach geringfügiger Anstrengung, wie einer einstündigen Spinning-Einheit (Hammarsten O et al., 2012).

Die Geburt ist eine anstrengende, schmerzhaft körperliche Anstrengung. Die Ausschüttung von Oxytocin zur Geburtseinleitung, die Anästhesie, die operative Entbindung sowie postpartale Blutungen können den Kreislauf beeinflussen.

Bei akuten Herzsymptomen bei zuvor gesunden Personen werden Herzbiomarker verwendet, um zwischen harmlosen Ursachen und kardialen Diagnosen zu unterscheiden (Ponikowski P et al., 2016).

Die Zunahme des Plasmavolumens und die renale Ausscheidung während einer normalen Schwangerschaft können die Werte von Herzbiomarkern beeinflussen, die zur Ausschlussdiagnose einer Myokardischämie verwendet werden (z. B. hs-cTnt), (Teasdale S et al., 2018).

In einer zwischen 2015 und 2017 durchgeführten Studie konnte bei Patientinnen ohne Herzinfarkt-Symptomatik und ohne elektrokardiographische bzw. echokardiographische Hinweise auf myokardiale Ischämie festgestellt werden, dass die Werte von hs-cTnt während der Schwangerschaft unter den Grenzwerten für die Diagnosestellung eines Herzinfarktes liegen (Furenäs E et al., 2020).

Somit sind die bis jetzt bestehenden Grenzwerte für Frauen, die nicht schwanger sind, ausreichend, um kardiale Ischämie in der Schwangerschaft auszuschließen (Furenäs E et al., 2020).

1.5 CK und CK-MB in der Schwangerschaft und peripartal

CK ist ein nerven- und muskelspezifisches Enzym mit klinischer Nützlichkeit bei der Erkennung akuter oder chronischer Muskelerkrankungen.

Es kommt im Herzen, in Skelettmuskeln, in glatten Gefäßmuskeln und im Gehirn vor. In menschlichem Gewebe existiert CK als drei verschiedene dimerische Isozyme, die aus M (für Muskel) und B (für Gehirn) Protomeren bestehen.

Diese werden als CK 1 (BB), CK 2 (MB) und CK 3 (MM) bezeichnet.

Das MM-Dimer überwiegt in Skelettmuskeln und das BB-Dimer im Gehirn (Roberst R et al, 1975), (Sobel BE et al., 1976).

Die menschliche Myokard-CK enthält etwa 14 Prozent als das MB-Isoenzym, eine Spezies, die in menschlichem Gewebe außerhalb des Herzens nur

minimal vertreten ist. Daher wird angenommen, dass eine Erhöhung des CK MB-Spiegels im Plasma auf eine irreversible Myokardschädigung hinweist (Ahmed SA et al., 1976).

Darüber hinaus wird CK-MB als das spezifischste und konventionell gemessene Plasmaenzym betrachtet, das auf einen Myokardinfarkt hinweist. Es ist nicht allgemein bekannt, dass das CK MB-Isoenzym neben dem Myokard auch in anderen Geweben vorhanden ist. Eine geringe Anzahl von Studien hat versucht, die Menge an CK MB in der Uterusmuskulatur oder der Plazenta zu bestimmen. Gemäß diesen Berichten beträgt die Gesamt-CK-Konzentration im Uterus 9 – 38 U/g, wobei 2 – 20 % als MB-Fraktion vorliegen. Die vergleichbaren Zahlen für die Plazenta liegen bei 1,7 – 2,5 U/g Gesamt-CK mit 6 – 22 % MB-Fraktion. Es wurde berichtet, dass die CK im Myometrium während der Schwangerschaft zunimmt (Tacconi R et al., 1981).

Die Muster der Gesamt-CK und MB-Isoenzymfraktionen im Serum von normalen schwangeren Frauen während der Geburt wurden berichtet. Einige dieser Studien zeigten eine Zunahme der Gesamt-CK nach der Geburt, aber nur wenige berichteten über eine Zunahme der MB-Fraktion (Chemnitz G et al., 1979), (Liras G et al., 1988).

Viele Studien haben sich mit der Dynamik der CK und CK-MB während der Schwangerschaft sowie postpartal beschäftigt. Der CK-Wert war bis zum zweiten Trimenon in der Schwangerschaft nicht erhöht. Allerdings zeigte sich ein Anstieg dieser Werte im dritten Trimenon. Niedrige CK-MB-Werte konnten bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen detektiert werden (Chemnitz G et al., 1979).

1.6 B-Typ natriuretische Peptide und N-Terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid in der Schwangerschaft und peripartal

Die natriuretischen Peptide umfassen das biologisch aktive B-Typ natriuretische Peptid (BNP) und das inerte N-terminale Pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP); beide entstehen aus einem gemeinsamen Vorläuferpeptid, ProBNP genannt, das freigesetzt wird, wenn das Elternpeptid durch Corin und/oder Furin gespalten wird (Gaggin HK et al., 2014).

Natriuretische Peptide können als Reaktion auf zahlreiche Stimuli freigesetzt werden, spiegeln jedoch hauptsächlich die Dehnung von Kardiomyozyten wider, die wegen struktureller Herzkrankheiten auftreten kann. Aufgrund ihrer Empfindlichkeit für Myokarddysfunktion sind BNP und NT-proBNP zu Goldstandards in der biomarkerbasierten Diagnose von Herzinsuffizienz geworden. (Gaggin HK et al., 2014)

Da eine Schwangerschaft einen physiologischen Zustand darstellt, der durch eine deutliche Zunahme des zirkulierenden Volumens gekennzeichnet ist, was sich in einer Vergrößerung der Herzkammern widerspiegelt, wurden mehrere Studien durchgeführt, um das Verhalten der natriuretischen Peptide während der Schwangerschaft und im frühen Wochenbett zu untersuchen.

Sowohl BNP als auch NT-proBNP behalten ihren negativen prädiktiven Wert bei, um Herzinsuffizienz in der Schwangerschaft und im peripartalen Zeitraum auszuschließen, so dass niedrige Konzentrationen zur Ausschlussdiagnose beitragen können. Die positive prädiktive Wertigkeit der natriuretischen Peptide für Herzinsuffizienz ist jedoch im Allgemeinen niedriger, da es sich durch andere Faktoren wie z. B. BMI, Hämoglobinwert, Nierenfunktion etc. beeinflussen lässt (Tanous D et al., 2010)

Die Erhebung von normwertigen NT-Pro-BNP Werten zeigte sich in mehreren Studien als guter Prädiktor für einen unauffälligen Verlauf einer Schwangerschaft, ein normales Gewicht des Kindes und eine kardiovaskuläre Symptombefreiheit der Mutter.

Im Gegenteil konnten erhöhte NT-Pro-BNP-Werte als Hinweis auf einen möglichen komplikationsreichen Verlauf hinsichtlich oben genannter Aspekte detektiert werden. Aus diesem Grund wäre eine Testung dieser Peptide in der ersten Phase der Schwangerschaft sinnvoll und hat ggf. therapeutische Konsequenzen auf das Ergebnis der Schwangerschaft. (Esbrand FD et al., 2022).

2. Zielstellung

In dieser prospektiven Studie möchten wir die peripartalen Verläufe von Creatin-Kinase und deren kardialen Isoenzym CK MB, hochsensitivem kardialem Troponin-T sowie NT-Pro-BNP beschreiben und zwischen zwei Gruppen (Gruppe I „Sectio“ und Gruppe II „Vaginalgeburt“) vergleichen.

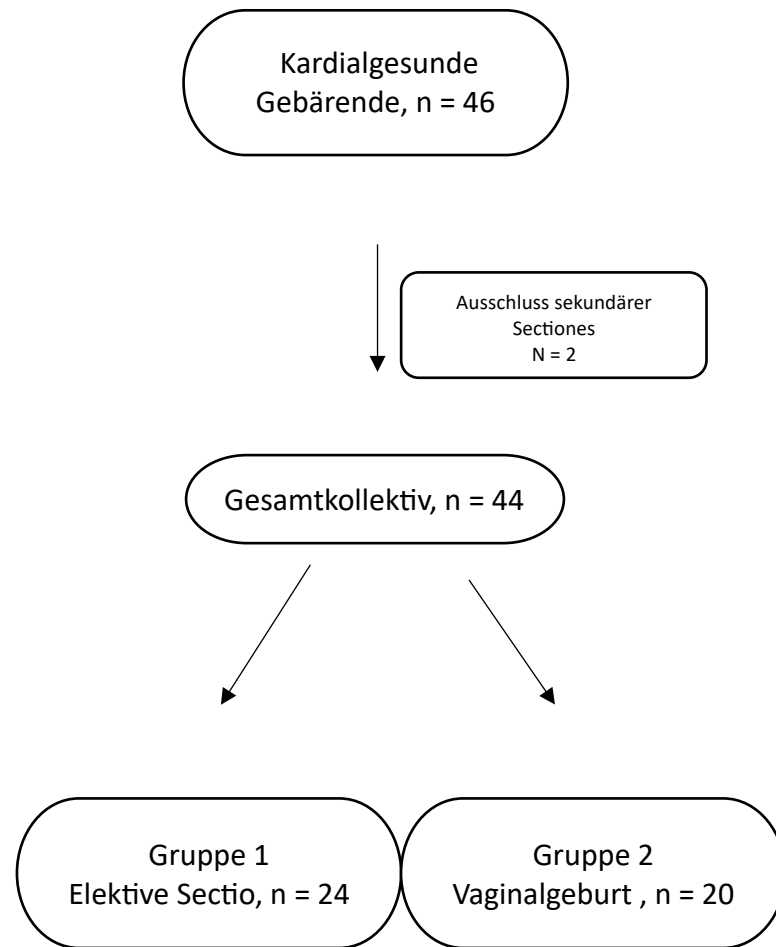
1. Das erste Ziel der Studie ist es, kardiale Ischämie marker im Kontext einer unterschiedlichen Uterusaktivität – vaginale Geburt versus Sectio am wehenfreien Uterus – zu untersuchen, mit der Frage, ob diese Marker eventuell auch als Marker einer uterinen Aktivität gelten könnten.
2. Zudem wollten wir die Auswirkung einer unterschiedlichen Uterusregeneration auf die Marker untersuchen. Wird ein Schnitt in das Myometrium gelegt wie bei einer Sectio, könnte dies Auswirkungen auf die Markerdynamik haben.
3. Unabhängig vom Geburtsmodus stellt die Geburt, sei es durch Vaginalgeburt oder Sectio, eine erhebliche Belastung für den mütterlichen Körper dar. Die körperlichen und psychischen Anstrengungen könnten zu kardialen Stress führen, der sich durch einen Anstieg der myokardialen Ischämie marker und Parameter zur Erkennung von systolischer und diastolischer Dysfunktion des Herzens erkennbar macht.
4. Physiologische Veränderungen der myokardialen Ischämie biomarker und der Herzinsuffizienz-Biomarker in der peripartalen Phase sollen durch die Studie beschrieben werden.

3. Material und Methodik

Um diese Frage zu beantworten, wurde eine prospektive Kohortenstudie in dem Zeitraum Mai 2023 bis Januar 2024 an der Klinik St. Hedwig, Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Schwerpunkt Geburtshilfe) der Universität Regensburg durchgeführt.

Es liegt ein positives Ethikvotum vor (21-2427-101).

3.1 Flussdiagramm dieser Studie



3.2 Kohorte

Es wurden in dieser Studie insgesamt 44 schwangere Frauen eingeschlossen.

Die genaueren Daten wurden anhand der in der Klinik verwendeten Softwares „Viewpoint 6.0“ (GE Healthcare) und „SAP healthcare“ erhoben.

Anamnese, Charakteristik der Schwangerschaft, ausgewählter Geburtsmodus, Kindsdaten und Geburtenprotokoll wurden von „Viewpoint 6.0“ aufgerufen. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert gespeichert.

Einschlusskriterien:

Gruppe 1 (Sectio): Patientinnen in der Schwangerschaft mit einer Indikation zur elektiven Sectio. Die eingeschlossenen Patientinnen haben weder aktuell noch anamnestisch kardiovaskuläre Ereignisse bzw. eine darauf hindeutende Symptomatik. Die Patientinnen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

Gruppe 2 (Vaginalgeburt): Patientinnen in der Schwangerschaft ohne kardiovaskuläre Ereignisse bzw. eine darauf hindeutende Symptomatik weder aktuell noch anamnestisch mit geplanter natürlicher Geburt. Die Patientinnen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

Ausschlusskriterien:

- Patientinnen mit Indikation zur sekundären Sectio
- Voroperationen am Uterus für die Gruppe 2
- Patientinnen mit bekannten kardiovaskulären Vorerkrankungen

Bei allen eingeschlossenen Patientinnen (Gruppe 1 und Gruppe 2) wurde eine ausführliche Anamnese insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben. Hierbei variierten die Daten zwischen niedrig und moderates Risiko für Cardio vascular disease (CVD).

Folgende Kriterien wurden als Cardio vascular risk factors (CVRF) betrachtet und abgefragt:

1. Arterielle Hypertonie bzw. Gestationshypertonie
2. Noxen: Nikotin-/ Alkohol-Abusus
3. Adipositas
4. Hyperlipidämie bzw. Dyslipidämie
5. Diabetes Mellitus
6. Positive Familienanamnese
7. IUGR (Intrauterine Wachstumsretardierung)
8. Vorzeitige Plazentalösung
9. Frühgeburt

Ein EKG wurde mittels CARDIOVIT AT-10 plus bei allen Patientinnen präpartal als Ausgangs-EKG und z. A. bereits vorhandenen Pathologien geschrieben.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt wurde bei allen Patientinnen eine zweite EKG-Untersuchung durchgeführt, um mögliche neue Pathologien auszuschließen bzw. zu bestätigen.

Die Patientinnen wurden nach kardialen Symptomen während oder nach der Geburt gefragt, z. B. Dyspnoe, pectanginöse Beschwerden, Palpitationen usw.

3.3 Untersuchte Laborparameter

Die laborchemische Untersuchung erfolgte im Zentrallabor des Krankenhauses Barmherzige Brüder in Regensburg im Gesamtkollektiv jeweils dreimal bestimmt wie folgend

Kontrolle 1 (präpartal)

Kontrolle 2 (24 Stunden postpartal)

Kontrolle 3 (48 Stunden postpartal)

Folgende Laborparameter wurden bestimmt:

- CK und CK MB
- Hochsensitives Troponin-T
- NT-Pro-BNP

3.4 Untersuchte Faktoren

Folgende Faktoren wurden bei unserem Gesamtkollektiv untersucht:

- Alter der Frau zum Zeitpunkt der Entbindung
- BMI der Frau vor der Schwangerschaft, berechnet aus Körpergewicht (kg) und Körpergröße (m): $BMI = \frac{kg}{m^2}$
- Schwangerschaftsalter bei der Entbindung, berechnet in Wochen und Tagen
- Geburtsgewicht des Kindes, in Gramm, ganze Zahlen

- Größe des Kindes in cm
- Geburtsperzentile in Prozentsatz nach Voigt
- Geschlecht des Kindes (männlich / weiblich)
- Nabelarterien pH-Wert, numerisch

3.5 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm „Graphpad-prism 10“.

Zum Vergleich zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney unpaired t-Test (compare the Distribution of Ranks in two Groups) benutzt.

Zum Vergleich zwischen mehreren verbundenen abhängigen Gruppen (drei Gruppen) als Kontrolle des zeitlichen Verlaufs eines Parameters wurde der Friedman-Test benutzt.

Die Graphik-Erstellung erfolgte mit „Graphpad-prism 10“.

4. Ergebnisse:

Tabelle 1: Beschreibung der Gesamtkohorte:

Parameter	Mittelwert (\pm Standardabweichung)	Median (Interquartilsabstand)
Alter (in Jahren)	32,3 \pm 6,0	32,0 (28,0 – 36,7)
BMI (kg/m²)	25,5 \pm 5,1	24,2 (21,7 – 29,3)
Schwangerschaftsalter (Wochen)	39,6 \pm 1,5	39,0 (39,0 – 41,0)
cTnt 1 (ng/L)	5,1 \pm 1,7	5,0 (4,0 – 6,0)
CK 1 (U/L)	72,2 \pm 63,4	55,0 (37,2 – 87,0)
CK-MB 1 (U/L)	1,7 \pm 5,4	0,0 (0,0 – 0,0)
NT-Pro-BNP 1 (pg/ml)	48,9 \pm 47,6	30,5 (16,5 – 68,0)
cTnt 2 (ng/L)	6,8 \pm 2,5	6,0 (5,0 – 8,0)
CK 2 (U/L)	238,9 \pm 296,3	154,5 (105,2 – 261,7)
CK MB 2 (U/L)	25,0 \pm 56,1	0,0 (0,0 – 30,2)

NT-Pro-BNP 2 (pg/ml)	87,7 ± 112,1	51,5 (27,7 – 85,5)
cTnt 3 (ng/L)	6,1 ± 2,3	5,5 (4,2 – 7,0)
CK 3 (U/L)	193,2 ± 151,2	149,5 (119,0 – 222,2)
CK MB 3 (U/L)	12,3 ± 16,8	0,0 (0,0 – 22,9)
NT-Pro-BNP 3 (pg/ml)	132,0 ± 147,0	83,0 (47,2 – 160,7)
Kindesgewicht (g)	3392,5 ± 510,4	3291,0 (3109,5 – 3682,5)
Kindesgröße (cm)	51,4 ± 2,5	51,0 (50,0 – 53,0)
Nabelschnurarterien-pH	7,2 ± 0,07	7,3 (7,2 – 7,3)
Geburtsperzentile (%)	40,2 ± 28,7	35,0 (18,0 – 65,2)

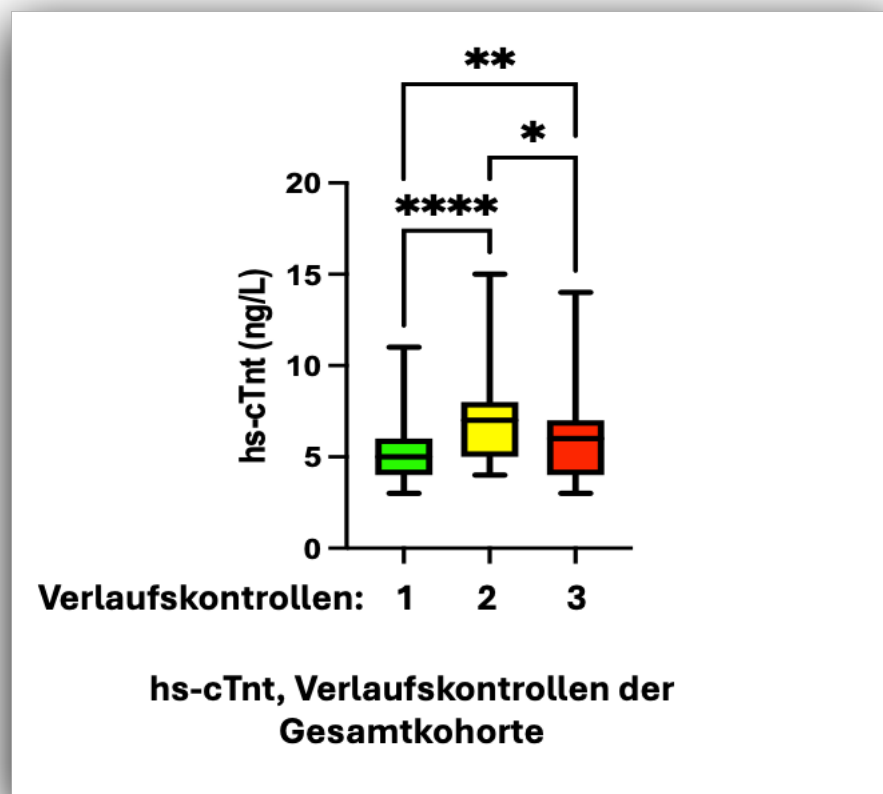
Tabelle 2: Beschreibung der Gruppen:

Parameter	Gruppe 1 (Section)		Gruppe 2 (Vaginalgeburt)	
	Mittelwert (± STD)	Median (IQR)	Mittelwert (± STD)	Median (IQR)
Alter (in Jahren)	33,9 ± 5,5	34,0 (30,0 – 37,0)	30,6 ± 6,2	30,0 (26,0 – 35,0)
BMI (Kg/m²)	24,8 ± 5,1	23,7 (21,0 – 28,5)	26,2 ± 5,1	25,1 (21,9 – 31,0)
SS-Alter (Wochen)	38,4 ± 0,7	39,0 (38,0 – 39,0)	40,9 ± 0,9	41,0 (41,0 – 42,0)
cTnt 1 (ng/L)	4,9 ± 1,5	5,0 (4,0 – 6,0)	5,3 ± 2,0	5,0 (4,0 – 6,0)
CK 1 (U/L)	64,8 ± 75,0	45,0 (27,0 – 62,0)	80,2 ± 48,3	60,0 (47,0 – 108,0)
CK MB 1 (U/L)	1,8 ± 6,3	0,0 (0,0 – 0,0)	1,6 ± 4,3	0,0 (0,0 – 0,0)
NT-Pro-BNP 1 (pg/ml)	45,9 ± 57,8	28,0 (11,0 – 68,0)	52,2 ± 34,2	50,0 (24,0 – 73,5)
cTnt 2 (ng/L)	5,8 ± 1,3	6,0 (4,2 – 7,0)	8,0 ± 3,0	7,0 (6,0 – 11,0)
CK 2 (U/L)	136,9 ± 74,6	111,0 (102,0 – 147,0)	355,1 ± 396,2	226,0 (197,0 – 403,0)
CK MB 2 (U/L)	19,2 ± 76,5	0,0 (0,0 – 0,0)	32,0 ± 26,1	22,0 (19,2 – 48,6)
NT-Pro-BNP 2 (pg/ml)	69,5 ± 74,3	48,5 (27,7 – 84,2)	108,6 ± 143,1	61,0 (22,0 – 86,0)
cTnt 3 (ng/L)	5,1 ± 1,4	5,0 (4,0 – 6,0)	7,1 ± 2,7	7,0 (5,0 – 8,5)
CK 3 (U/L)	152,2 ± 93,3	136,0 (102,7 – 168,7)	244,2 ± 187,3	192,0 (146,0-305,0)
CK MB 3 (U/L)	7,1 ± 14,8	0,0 (0,0 – 5,5)	18,5 ± 17,5	18,0 (0,0 – 26,8)
NT-Pro-BNP 3 (pg/ml)	149,4 ± 117,4	129,0 (45,7 – 222,5)	116,4 ± 178,6	64,0 (38,0 – 107,0)

Kindesgewicht (g)	3254,6 ± 538,1	3232,0 (2958,2 – 3393,0)	3544,3 ± 442,5	3417,0 (3230,5 – 3935,0)
Kindesgröße (cm)	50,6 ± 2,2	51,0 (49,0 – 52,0)	52,3 ± 2,7	51,0 (51,0 – 54,7)
Nabelschnur-pH	7,3 ± 0,04	7,3 (7,2 – 7,3)	7,2 ± 0,09	7,2 (7,1 – 7,3)
Geburtsperzentile (%)	43,4 ± 28,0	36,5 (25,5 – 66,0)	36,7 ± 29,7	24,0 (14,2 – 61,7)

4.1 Troponin-T-Verlauf des Gesamtkollektivs

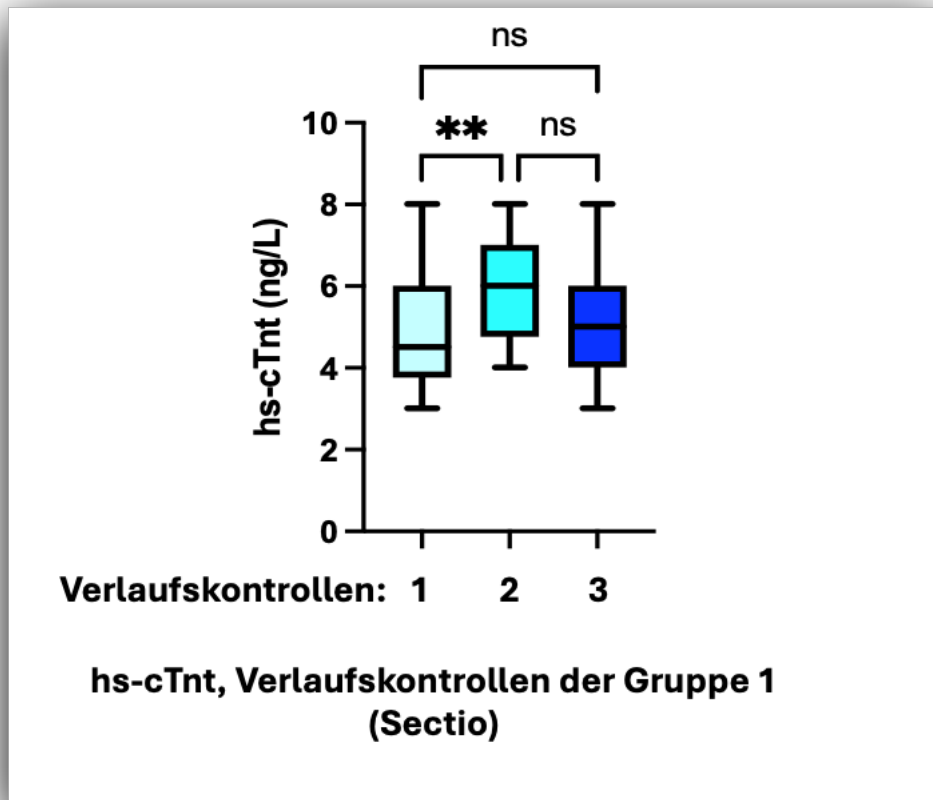
Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Troponin-T-Werts in der postpartalen Phase bei kardiovaskulär gesunden Frauen nach der Geburt (Gesamtkollektiv), wobei der Höhepunkt in der Kontrolle 2 (innerhalb der ersten 24 Stunden postpartal) lag. Beginnende Absenkung in der Kontrolle 3 (innerhalb der 48 Stunden postpartal). Diese Werte blieben jedoch innerhalb des Normalbereichs (< 14 ng/L).



4.2 Troponin-T-Verlauf der Gruppe 1 (Sectio)

Eine Analyse der Daten der Gruppe 1 (Sectio) zeigte einen signifikanten Anstieg der hs-cTnt-Werten innerhalb der ersten 24 Stunden postpartal bzw. signifikanten Unterschied zwischen Kontrolle 1 (präpartal) und Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) ($P = 0.0035$).

Die Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal) zeigte eine beginnende Absenkung der hs-cTnt-Werten, hier ergab sich kein signifikanter Unterschied weder zu Kontrolle 1 (präpartal) noch zu Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal).

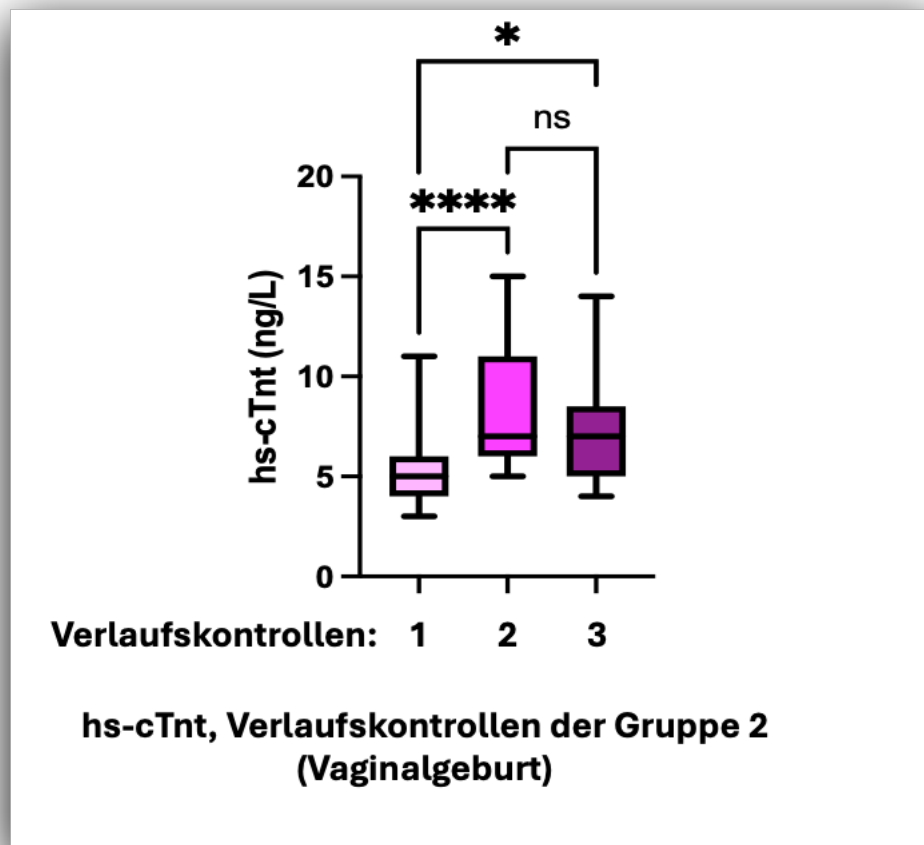


4.3 Troponin-T-Verlauf der Gruppe 2 (VD)

Eine Analyse der Daten der Gruppe 2 (VD) zeigte einen signifikanten Anstieg der hs-cTnt-Werten mit einem statistischen signifikanten Unterschied zwischen Kontrolle 1 (präpartal) und Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) ($P < 0.0001$).

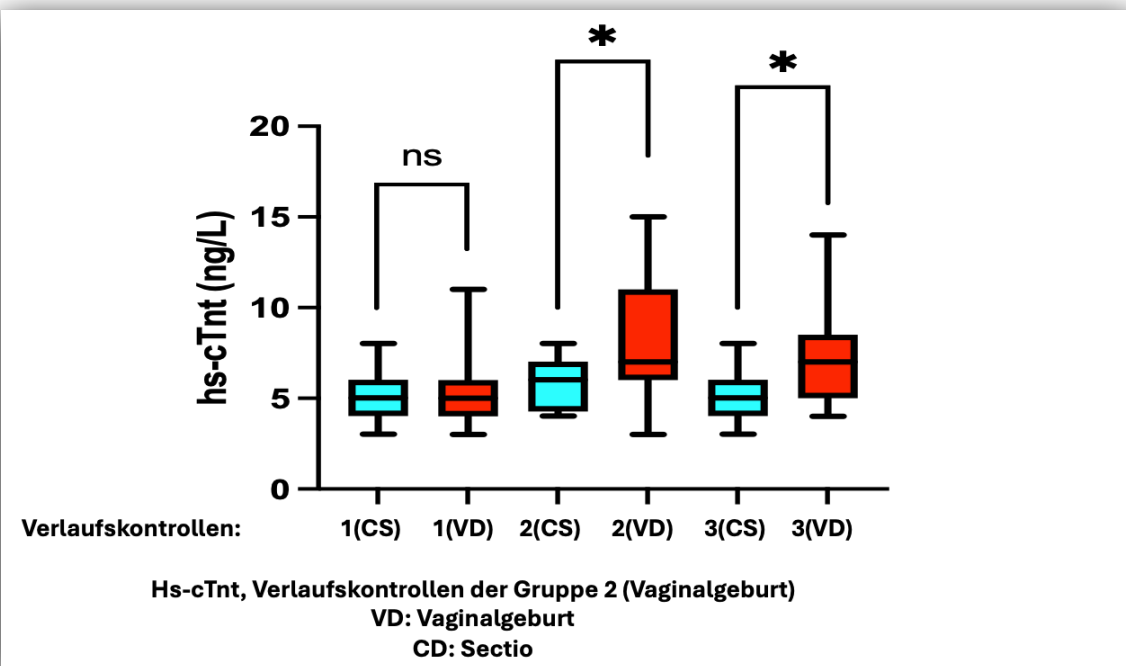
Die Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal) zeigte eine beginnende Absenkung der hs-cTnt-Werten mit weiterhin bestehendem signifikantem Unterschied zu Kontrolle 1 (präpartal) ($P = 0.0182$).

Kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) und Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal).



4.4 Troponin-T postpartale Verlaufskontrollen, Vergleich (Sectio / VD)

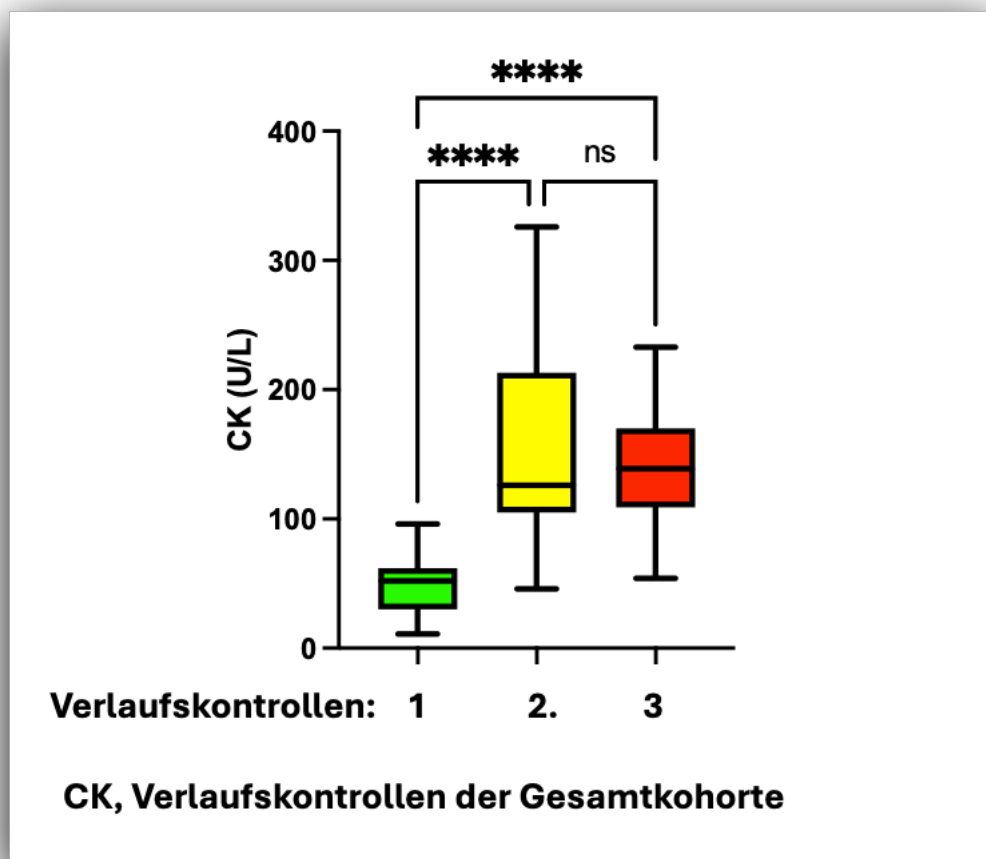
Der Mittelwert der hs-cTnt-Werte in der Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) sowie in der Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal) zeigte sich bei den Gebärenden mit Vaginalgeburt (Gruppe 2) deutlich höher im Vergleich zu den Gebärenden mit Sectio (Gruppe 1). Es ergibt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten beider Gruppen nach vaginaler Geburt und nach Sectio (P jeweils < 0.05).



4.5 CK-Verlauf des Gesamtkollektivs

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der CK-Werte (Gesamtkollektiv) in der Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) im Vergleich zu Kontrolle 1 (präpartal) ($P < 0.0001$).

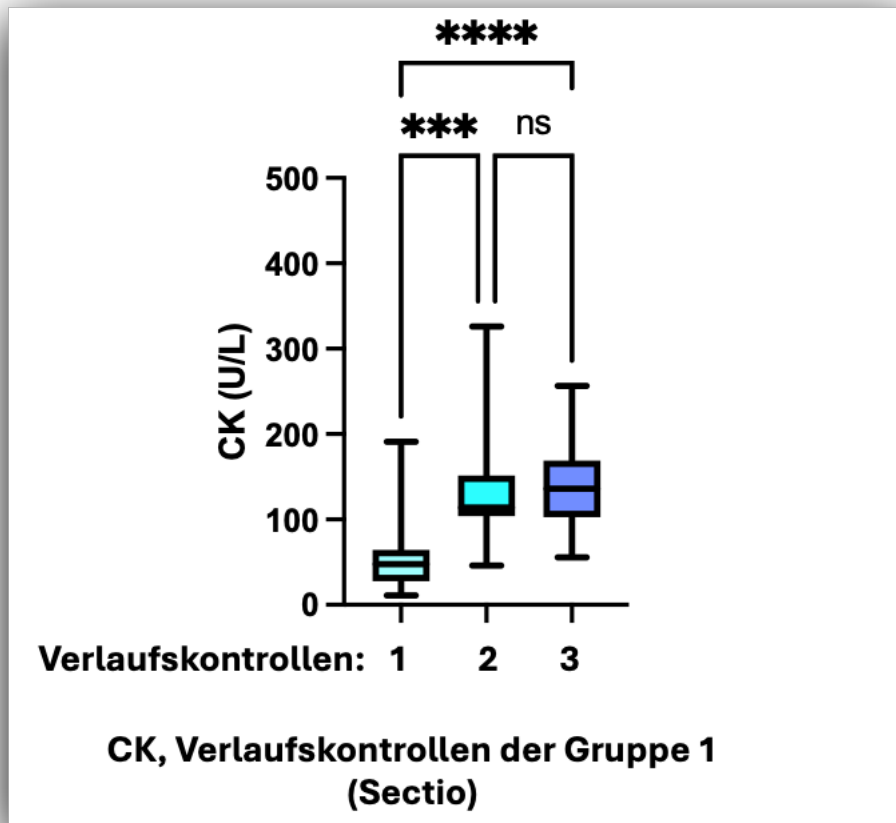
Die Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal) zeigte eine beginnende Absenkung der CK-Werte, allerdings mit weiter bestehendem signifikantem Unterschied im Vergleich zu Kontrolle 1 (präpartal) ($P = 0.0001$), und ohne signifikantem Unterschied im Vergleich zu Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal).



4.6 CK-Verlauf der Gruppe 1 (Sectio)

Die Analyse der Daten der Gruppe 1 (Sectio) ergab einen signifikanten Anstieg der CK-Werte in der Gruppe 1 (Sectio) in der Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) ($P = 0.0004$), sowie in der Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal), ($P < 0.0001$) jeweils im Vergleich zu Kontrolle 1 (präpartal).

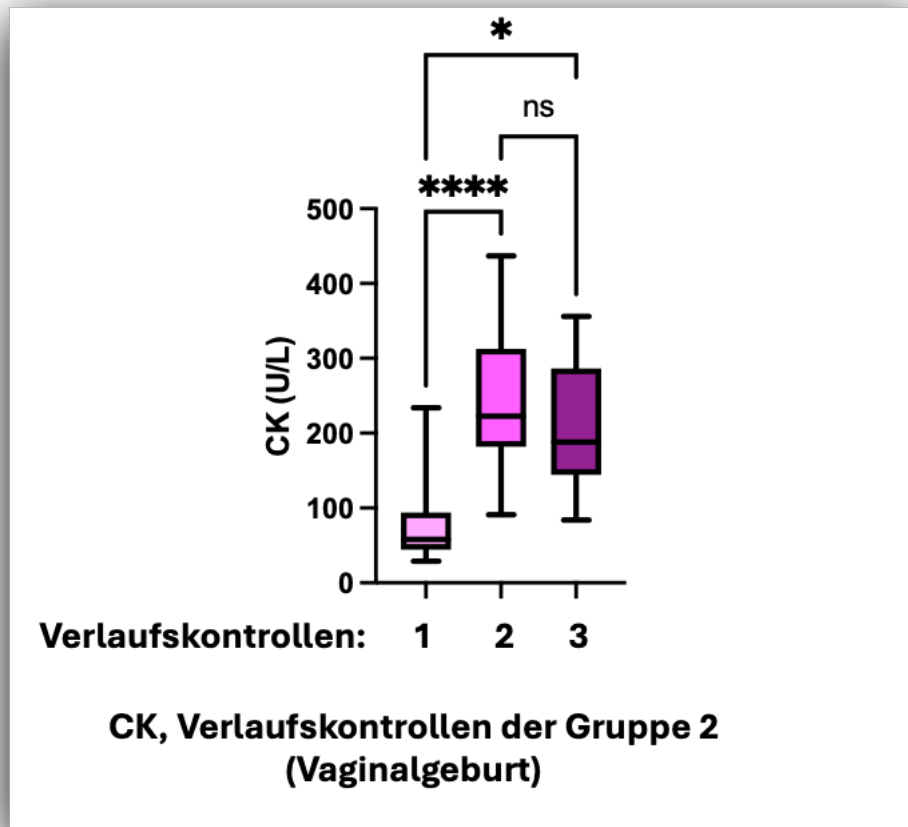
Obwohl die CK-Werte weiterhin in der Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal) angestiegen sind, zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Kontrolle 2 (24 Stunden postpartal), ($P = 0.99$).



4.7 CK-Verlauf der Gruppe 2 (Vaginalgeburt)

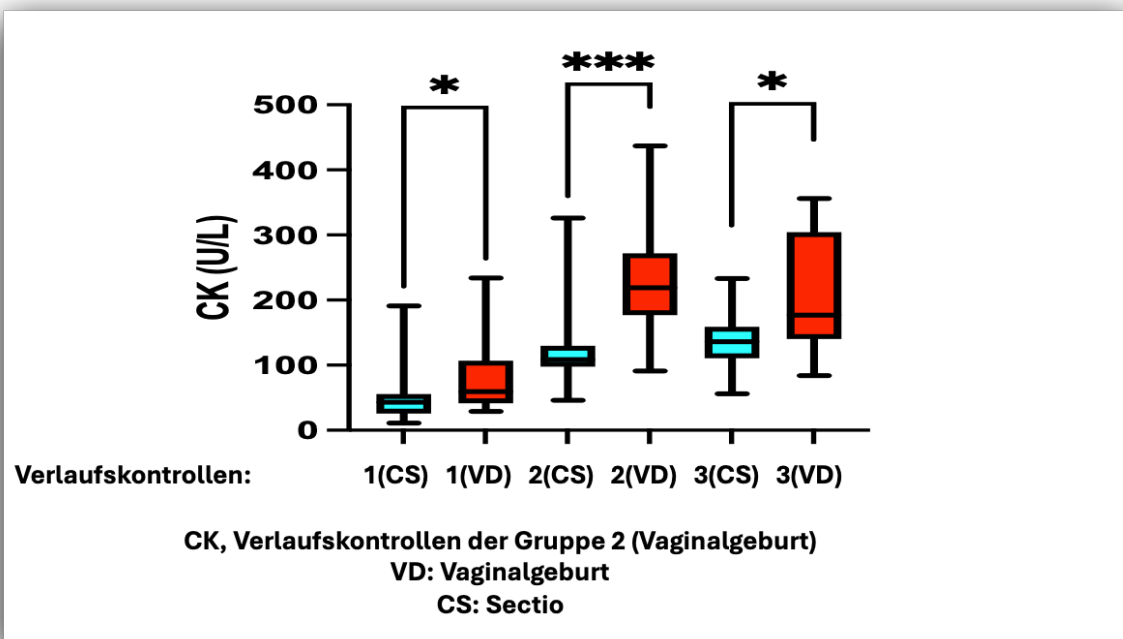
Analog zu den Ergebnissen der Datenanalyse der Gruppe 1 (Sectio), zeigte sich bei der Gruppe 2 (Vaginalgeburt) ein signifikanter Anstieg der CK-Werte in den zwei postpartalen Verlaufskontrollen, Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) ($P < 0.0001$) und Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal), ($P = 0.0140$), jeweils im Vergleich zu Kontrolle 1 (präpartal).

Zwischen beiden postpartalen Kontrollen (Kontrolle 2 und Kontrolle 3) ergab sich kein signifikanter Unterschied ($P = 0.0647$).



4.8 CK postpartalen Verlaufskontrollen, Vergleich (Sectio / VD)

Der Vergleich zwischen den Mittelwerten bzw. den Medianen beider Gruppen zum gleichen Zeitpunkt, demaskierte einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 (Sectio) und Gruppe 2 (Vaginalgeburt) in den beiden postpartalen Verlaufskontrollen, wobei die CK-Werte der Gruppe 2 (Vaginalgeburt) höher waren, jeweils mit einer statistischen Signifikanz, Kontrolle 2 (innerhalb der 24 Stunden postpartal) ($P = 0.002$) und Kontrolle 3 (innerhalb der 48 Stunden postpartal), ($P = 0.015$).

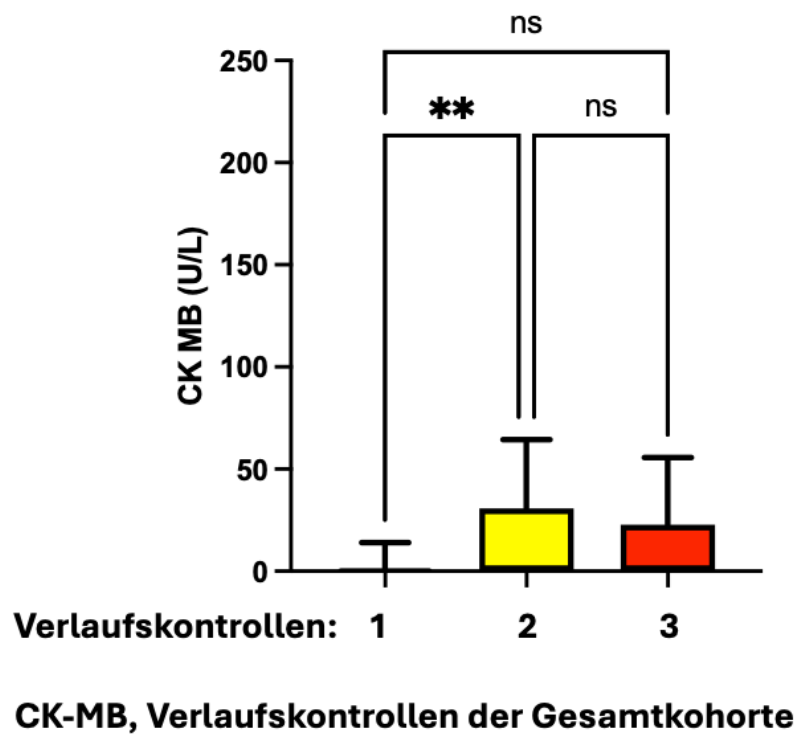


4.9 CK-MB-Verlauf des Gesamtkollektivs

Ähnlich zu dem Verlauf von CK-Werten, zeigte die Verlaufskontrolle der CK MB-Werte einen signifikanten Anstieg in der gesamten Kohorte allerdings ausschließlich in der Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal), ($P = 0.0013$).

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle 1 (präpartal) und Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal).

Trotz beginnender Absenkung in der Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal), war der Unterschied zu Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) nicht signifikant.

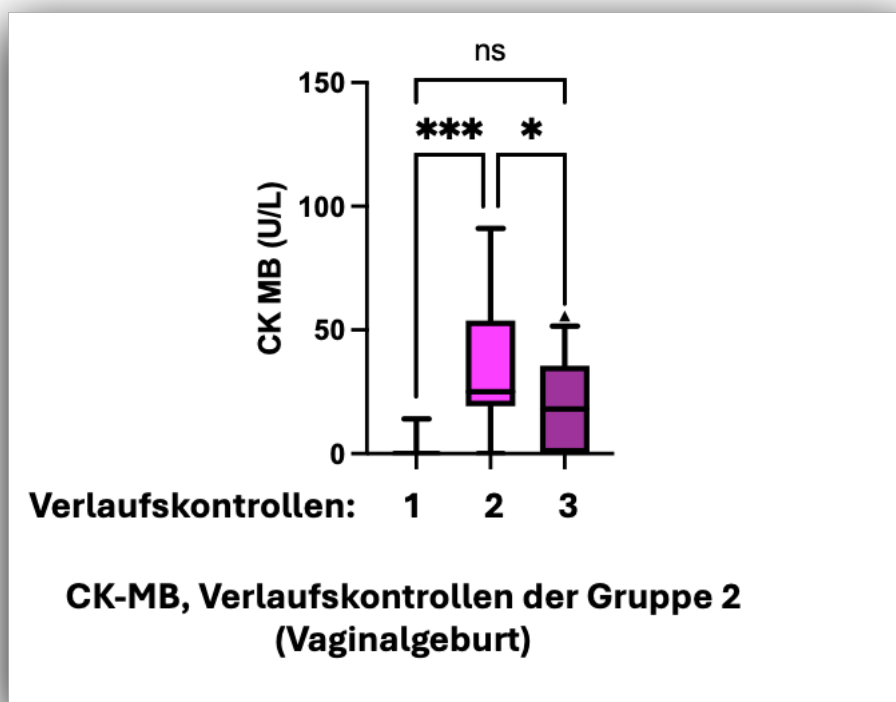


4.10 CK-MB-Verlauf der Gruppe 1 (Sectio)

In der Gruppe 1 (Sectio) zeigte sich kein signifikanter Anstieg der CK MB-Werte, weder in der Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) noch in der Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal).

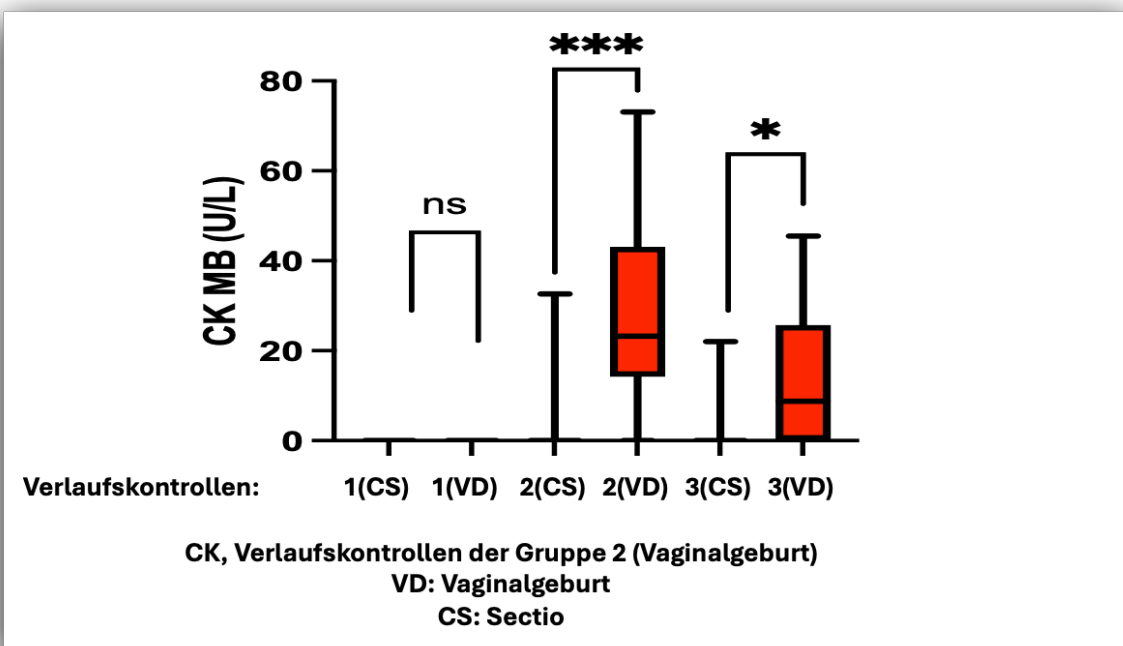
4.11 CK-MB-Verlauf der Gruppe 2 (Vaginalgeburt)

Umgekehrt zeigte sich ausschließlich in der Gruppe 2 (Vaginalgeburt) ein signifikanter Anstieg der CK-MB-Werte in der Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal), ($P = 0.0002$) sowie eine beginnende Absenkung der CK-MB-Werten in der Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal) mit signifikantem Unterschied zur Kontrolle 2 (innerhalb 48 Stunden postpartal), ($P = 0.0427$).



4.12 CK-MB postpartalen Verlaufskontrollen, Vergleich (Sectio / VD)

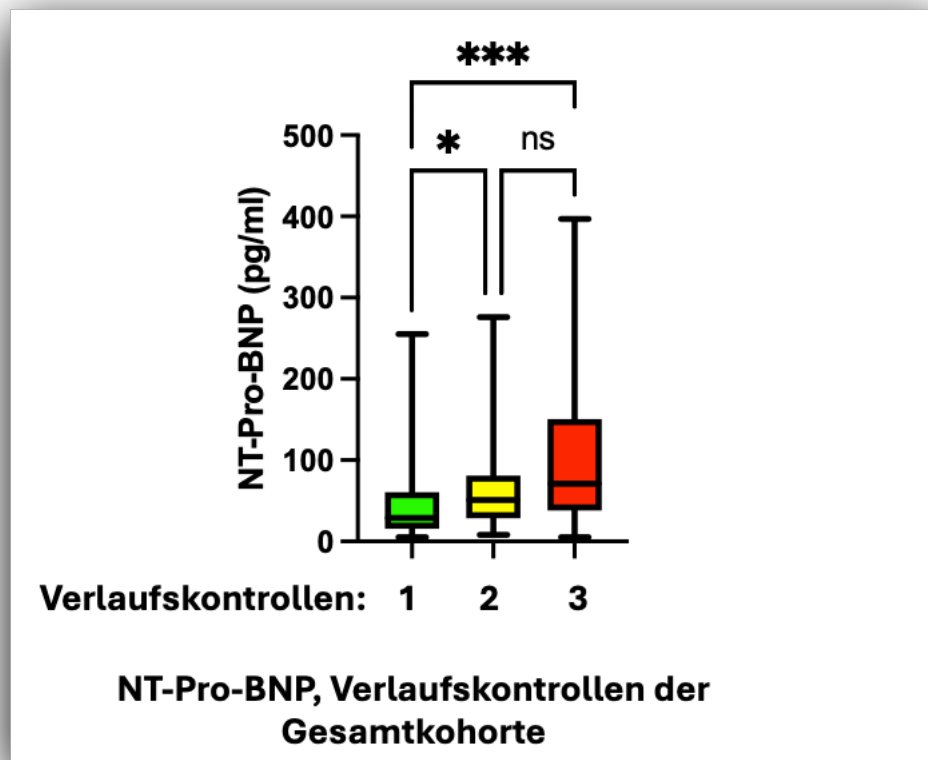
Der Vergleich zwischen beiden Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied mit höheren CK MB Werten für die Gruppe 2 (Vaginalgeburt) in den beiden postpartalen Verlaufskontrollen, hierbei auch ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu jedem postpartalen Zeitpunkt, Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) ($P < 0.001$) und Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal), ($P = 0.029$).



4.13 NT-Pro-BNP Verlauf des Gesamtkollektivs

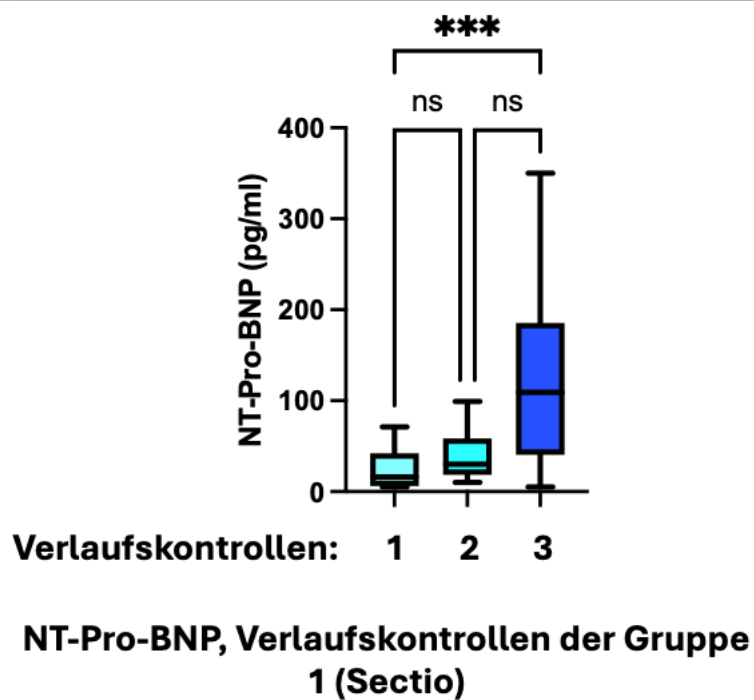
Die Datenanalyse der Gesamtkohorte ergab einen signifikanten Anstieg der NT-Pro-BNP-Werten des Gesamtkollektivs in den beiden postpartalen Kontrollen. Im Gegensatz zu Troponin-T bzw. CK und CK MB, zeigte sich in der Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal) ein weiterer Anstieg und keine Absenkung.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg in der Kontrolle 2 (innerhalb 24 Stunden postpartal) ($P = 0.0069$) sowie ein signifikanter Anstieg in der Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal) ($P < 0.0001$), jeweils im Vergleich zur Kontrolle 1 (präpartal).



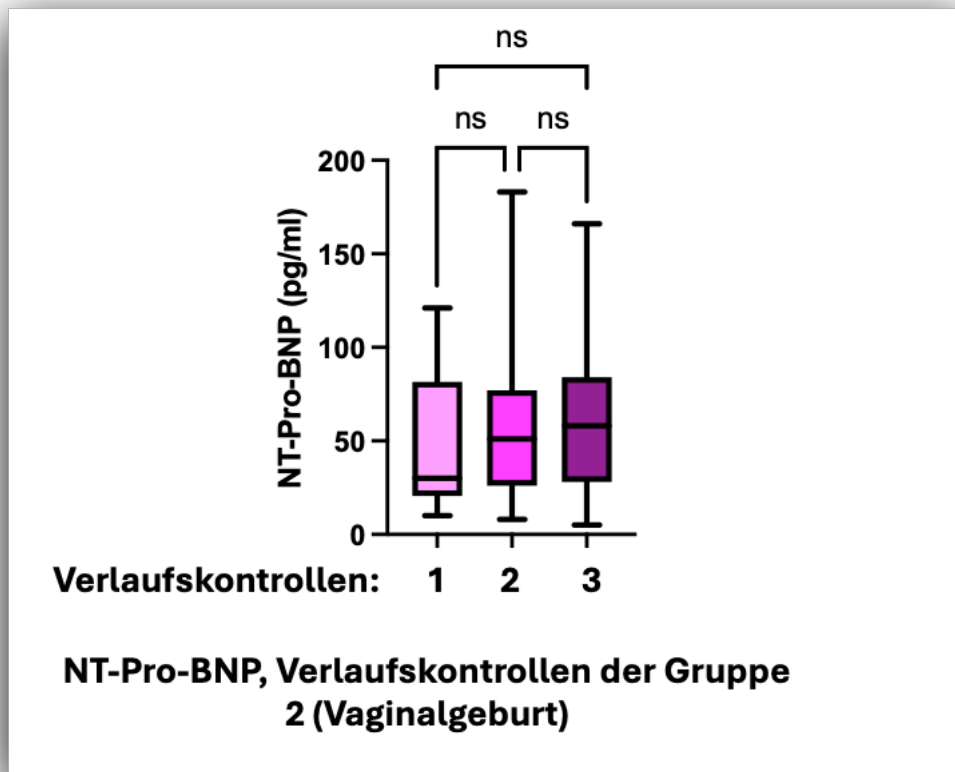
4.14 NT-Pro-BNP Verlauf der Gruppe 1 (Sectio)

In der Subanalyse der Mittelwerte bzw. Medianwerte der beiden Gruppen zeigte sich, dass der signifikante Anstieg der NT-Pro-BNP-Werten ausschließlich in der Gruppe 1 (Sectio) nachzuweisen ist, hier mit einem statistisch signifikantem Unterschied erst in der Kontrolle 3 (innerhalb 48 Stunden postpartal) im Vergleich zu Kontrolle 1 (präpartal), ($P = 0.0001$).



4.15 NT-Pro-BNP Verlauf der Gruppe 2 (Vaginalgeburt)

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den 3 Verlaufskontrollen der Gruppe 2 (Vaginalgeburt).



4.16 Korrelation Gestationsalter (GA) mit den untersuchten Ischämie-Biomarker:

Es zeigte sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen Gestationsalter berechnet in Wochen und Tagen mit den 3 Kontrollen der folgenden kardialen Ischämie-Biomarker (CK, CK MB und hs-cTnt) (Tabelle 3):

Korrelation mit GA	cTnt1	CK1	CKMB1	cTnt2	CK2	CKMB2	cTnt3	CK3	CKMB3
R	0.13	0.40	0.22	0.47	0.63	0.63	0.45	0.45	0.46
95% KI	-0.18 bis 0.42	0.10 bis 0.63	-0.09 bis 0.49	0.18 bis 0.69	0.38 bis 0.79	0.39 bis 0.79	0.13 bis 0.69	0.12 bis 0.68	0.14 bis 0.69
P-Value	ns	**	ns	**	****	****	**	**	**

Tabelle 3: Korrelation zwischen Schwangerschaftsalter und myokardiale Ischämie-Biomarker

R: Spearman's Rank korrelation koefficient, das Maß für den Zusammenhang zwischen zwei Variablen

KI: konfidence intervall

ns: nicht signifikant / * für $p < 0,05$ / ** für $p < 0,01$ / *** für $p < 0,001$ / **** für $p < 0,0001$

GA: Gestationsalter

5. Diskussion:

Da kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache bei gebärenden Frauen in entwickelten Ländern darstellen, beschäftigten sich mehrere Studien (Schivvers et al., Furenäs et al. und R. Smith et al.) mit der Beobachtung des Verlaufs von verschiedenen Parametern wie z. B. hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnt) zur Detektion von Myokardischämien und NT-Pro-BNP (N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid), der zur Diagnose, Prognose und Risikostratifizierung der Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Ziele dieser Studien war es, die intraindividuellen Veränderungen der Herz-Biomarker-Level während und nach der Schwangerschaft zu beschreiben und bestehende Grenzwerte für Herzinsuffizienz oder Myokardischämie bei schwangeren Frauen zu evaluieren (R. Smith et al., 2014), (Furenäs. E et al., 2020).

In unserer Studie untersuchen wir die oben genannten kardialen Biomarker im Kontext der Uterusregeneration in der postpartalen Phase. Dabei erforschen wir auch, ob der Geburtsmodus einen Einfluss hat und vergleichen die Auswirkungen von Wehentätigkeit mit denen eines Schnittes in das Myometrium bei einer elektiven Sectio.

5.1 Hochsensitive kardiale Troponin-T (hs-cTnt) peripartal

In unserer Studie konnten wir durch eine Beobachtung des Troponin-T-Verlaufs im Gesamtkollektiv einen signifikanten Anstieg in der postpartalen Phase bei kardiovaskulär gesunden Gebärenden feststellen, wobei der Höhepunkt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt erreicht wurde. Diese Werte verblieben innerhalb des Normalbereichs (< 14 ng/L).

Die EKG-Kontrolle (postpartal) und die nach der Entbindung durchgeführte Anamnese – insbesondere hinsichtlich kardialer Symptome ergaben keinen Hinweis auf eine klinische Relevanz dieses Anstiegs.

Shivvers et al. beschäftigte sich mit seiner Arbeitsgruppe mit einer ähnlichen Fragestellung, er untersuchte in seiner Studie im Jahr 1999 bei 51 kardialgesunden Gebärenden den Verlauf von Troponin-I, Myoglobin, Kreatinkinase und Kreatinkinase-MB, während der zweiten Phase der Geburt sowie innerhalb von 30 Minuten, 12 Stunden

und 24 Stunden nach der Entbindung. Obwohl die Mittelwerte von Troponin-I zu allen Zeitpunkten unterhalb der oberen Grenze des Normalreferenzintervalls für Troponin I lagen, deutete der signifikante Anstieg der Troponin-I-Werte zwischen der zweiten Phase der Geburt und der Entbindung darauf hin, dass eine geringfügige Zerstörung von Myokardzellen stattgefunden haben könnte (Shivvers et al., 1999).

Furenäs et al. beschäftigten sich im Jahr 2020 mit der Fragestellung nach der Dynamik von Troponin-T und NT-Pro-BNP während und nach der Schwangerschaft. In deren Studie wurden insgesamt 196 gesunde schwangere Frauen aus Schwangerenambulanzen rekrutiert und in die Studie aufgenommen. Blutproben wurden zu vier Zeitpunkten entnommen: in der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche (SSW), in der 20. – 25. SSW, nach der Geburt und 6 Monate postpartum. Diese wurden auf N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid (NTproBNP) und hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnt) analysiert.

Als Schwerpunkt dieser Studie wurden initial mittels Echokardiographie bestehende kardiale Erkrankungen ausgeschlossen (Furenäs. E et al., 2020).

Hierbei war hs-cTnt bei der peripartalen Messung signifikant höher im Vergleich zu den anderen Messungen ($p < 0,05$). Dennoch lagen die 95. Perzentile unter den Grenzwerten von 14 ng/L für hs-cTnt (Furenäs. E et al., 2020).

Somit konnte davon ausgegangen werden, dass die bestehenden Grenzwerte für nichtschwangere Frauen zur Ausschlussdiagnose von Myokardischämie (hs-cTnt < 14 ng/L) sowohl während der Schwangerschaft als auch nach der Entbindung anwendbar sind. Erhöhte Werte erfordern eine weitere Aufmerksamkeit hinsichtlich kardialer Symptome und der Nierenfunktion (Furenäs. E et al., 2020).

In unserer Studie resultierten vergleichbare Ergebnisse bezüglich des hochsensitiven kardialen Troponin T (hs-cTnt) im Gesamtkollektiv. Somit können wir die zuvor genannte Aussage unabhängig vom Geburtsmodus, d. h. Wehentätigkeit, bekräftigen.

Des Weiteren analysierten wir in unserer Untersuchung den Unterschied zwischen zwei Gruppen, die nach dem Modus der Geburt klassifiziert wurden. Dabei strebten wir

danach, potenzielle Effekte des Geburtsmodus auf die kardiale Belastung zu identifizieren, die jedoch in beiden Gruppen subklinisch blieb.

Diese Beobachtung offenbarte einen bedeutsamen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Gruppe 1 "Sectio" und Gruppe 2 "Vaginalgeburt"), wobei die Troponin-T-Werte in der Kontrolle 2 (24h nach Geburt) bei der Gruppe 2 (VD) deutlich höher ausfielen.

Hierbei wirken mehrere Faktoren auf das Ergebnis ein, primär Wehenschmerzen mit der begleitenden Freisetzung von Katecholaminen ins periphere Blut und deren daraus resultierende Tachykardie.

In diesem Zusammenhang ergeben sich mehrere Fragestellungen, wobei die wohl bedeutendste Frage darin besteht, ob dieser Anstieg von hochsensitivem kardialen Troponin-T einen Einfluss auf die Prognose der Schwangerschaft bzw. späteren kardiovaskulären Nachfolgen entwickeln kann. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob daraus abgeleitet werden kann, dass eine vaginale Entbindung mehr kardialen Stress verursacht als eine operative Entbindung (Sectio).

Gegen diese Hypothese spricht die Tatsache, dass die Marker für kardiale Ischämie auch einen physiologischen Anstieg durch verschiedene alltägliche Aktivitäten aufweisen, wie beispielsweise sportliche Betätigungen jeglicher Art oder Situationen mit erhöhter Angst. In der weiteren Verlaufskontrolle (Kontrolle 3, 48h nach Geburt) zeigten sich diese Werte wieder fallend, was dem Verlauf von kardialen Troponin-T nach Sportaktivitäten entspricht. Diese konnte in einer im Jahr 2019 in den Vereinigten Königreich durchgeführten Studie nachgewiesen werden. Baker et al. untersuchten die Kinetik von cTnT nach Sportaktivitäten, hierbei zeigte eine Überprüfung der cTn-Kinetik ein Muster von Anstieg und Höhepunkt innerhalb der ersten 4 Stunden nach dem Training, gefolgt von einem Rückgang innerhalb von 24 Stunden. Im Gegensatz dazu zeigt die Myokardnekrose einen späteren cTn-Höhepunkt mit einem langsameren Abfall über mehrere Tage (Baker P et al., 2019).

Es wurden mehrere Theorien vorgeschlagen, um den Mechanismus zu erklären, der der Freisetzung von Tn nach körperlicher Betätigung zugrunde liegt. Ob die Freisetzung von cTn aus dem Myokard mit intakten Untereinheiten oder Abbauprodukten

zusammenhängt, ist ebenfalls Gegenstand der Diskussion in der medizinischen Fachliteratur (Baker P et al., 2019).

Da die Werte bei allen Teilnehmerinnen unserer Studie unterhalb der oberen Grenzwerte verblieben sind, und die Studienteilnehmerinnen keine Symptomatik kardiovaskulärer Genese entwickelt haben, kann dieser Anstieg als physiologisch betrachtet werden oder sogar im Sinne eines kardialen Trainings als gesund interpretiert werden.

Um die langfristigen Auswirkungen auf die Prognose dieser Frauen, insbesondere im Hinblick auf kardiale Ereignisse, angemessen zu beurteilen, bedarf es weiterer Verlaufskontrollen und sorgfältiger Beobachtungen.

Die höheren Werte nach Wehentätigkeit verglichen zur Sectio lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

Erstens scheint eine Uterotomie per se keinen Einfluss auf den Marker zu haben. Ob uterine Aktivität per se zu einem Markeranstieg führt, bedarf weiterer Studien auf molekularer Ebene.

5.2 CK und CK-MB peripartal

In unserer Studie stellten wir bei kardiovaskulär gesunden Gebärenden im Gesamtkollektiv einen signifikanten Anstieg der CK-/ und CK MB-Werte in der postpartalen Phase fest, wobei der Höhepunkt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt erreicht wurde.

In einer im Jahr 1996 durchgeführten Studie mit 50 Patientinnen mit normalen Schwangerschaften, die in unkomplizierten vaginalen Entbindungen resultierten, zeigte sich während der Geburt ein deutlicher Anstieg der Kreatinphosphokinase und diese Werte erreichten 24 Stunden nach der Geburt das 2- bis 4-fache der Ausgangswerte. Danach nahm sie allmählich wieder auf das Ausgangsniveau ab.

Nullipare Frauen erreichten wesentlich höhere Werte als multipare Frauen. Die MB- oder das sogenannte kardiospezifische Isoenzym wurde bei den meisten Frauen als wichtiger Beitrag zum Anstieg der Kreatinphosphokinase festgestellt. Es wurde eine Korrelation zwischen der Dauer der aktiven Phase der Geburt und der Gesamt- sowie MB-Kreatinphosphokinase-Aktivität nachgewiesen.

Bei keiner der untersuchten Patientinnen gab es klinische oder elektrokardiografische Hinweise auf Schädigungen des Herzmuskels (Abramov Y et al., 1996).

Der Serumspiegel von CK und deren Isoenzyme sind also von der muskuloskelettalen Aktivität sowie der Aktivität der Uterusmuskulatur abhängig (Chemnitz G et al., 1979).

Diese Ergebnisse ähneln unseren Forschungsergebnissen. In unserer prospektiven Studie zeigte sich ein signifikanter Anstieg der CK und dementsprechend CK-MB-Werten während der Geburt und in der postpartalen Phase, mit einer Spitze innerhalb der ersten 24h nach der Geburt (Kontrolle 2). Dieser Anstieg hat sich in der nächsten 24h bzw. zwischen 24 h und 48 h postpartal (Kontrolle 3) wieder abgeflacht.

Neu in unserer Studie ist es, dass wir diesen Verlauf in zwei verschiedenen Gruppen (nach Geburtsmodus) beschrieben haben, um herauszufinden, ob der Geburtsmodus einen Einfluss darauf hat. Hierbei zeigte sich der signifikante Anstieg in der Gruppe 2 (Vaginalgeburt), jedoch nicht bei der Gruppe 1 (Sectio), diese korreliert mit einer vermehrten Aktivität der Gebärmutter während einer normalen Geburt.

5.3 N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid (NT-pro-BNP) peripartal

Kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen bei schwangeren Frauen zu und sind eine Hauptursache für mütterliche Morbidität. Außerhalb der Schwangerschaft werden Biomarker wie das Brain Natriuretic Peptide (BNP) und sein aminoterminal Co-Metabolit N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) verwendet, um Herzinsuffizienz zu diagnostizieren, zu prognostizieren und das Risiko zu stratifizieren (Furenäs. E et al., 2020) (Burlingame JM et al., 2017).

Im Allgemeinen haben Studien festgestellt, dass BNP während einer normalen Schwangerschaft relativ stabil ist (Resnik JL et al., 2005) (Hameed AB et al., 2007).

Es gibt weniger Daten zu BNP und NT-proBNP während der Geburt und der frühen postpartalen Phase, einer Zeit mit erheblichen intravaskulären Flüssigkeitsverschiebungen und veränderter Vorlast. Darüber hinaus sind klare Schwellenwerte für BNP- und NT-proBNP-Werte in der Schwangerschaft, die diagnostisch für Herzinsuffizienz sind, noch nicht verfügbar (Holwett J et al., 2010).

Im Jahr 2022 führte Esbrand et al. mit seiner Arbeitsgruppe eine große systematische Übersichtsarbeit, dabei haben sie mehrere elektronische Datenbanken wie PubMed und Medline durchsucht. Dabei haben sie Schlüsselwörter wie „BNP," „Schwangerschaft," „Herzinsuffizienz," „Präeklampsie" und „postpartale Kardiomyopathie" verwendet. Die Schlüsselwörter wurden kombiniert, um die relevanten Studien zu finden. Die Gesamtanzahl der gefundenen Artikel betrug 11.183 (Esbrand FD et al., 2022).

Hiermit kamen sie zum folgenden Schlusswort: Normale NT-proBNP-Werte zeigten positive Schwangerschaftsverläufe, bei denen das Kind gesund mit normalem Geburtsgewicht ist und die Mutter frei von kardiovaskulären Komplikationen ist. Bei erhöhten Werten war der Schwangerschaftsverlauf nicht günstig. NT-proBNP, wenn es bei schwangeren Patientinnen erhöht ist, gilt als Prädiktor für ungünstige Schwangerschaftsverläufe, insbesondere bei Vorläuferzuständen. Die Testung auf dieses Peptid in den frühen Stadien der Schwangerschaft könnte dazu beitragen, Schwangerschaftskomplikationen vorherzusehen (Esbrand FD et al., 2022).

In der im Jahr 2017 in der USA publizierten Studie von Burlingame JM et al, konnte eine isolierte Zunahme von BNP und NT-pro-BNP in den ersten 48 Stunden nach der Geburt festgestellt werden. Weiterhin zeigte sich eine Rückkehr auf prägravide Werte innerhalb von 6-12 Wochen nach der Geburt. Auch die Volumina des linken Vorhofs und der linken Herzkammer waren in den ersten 48 Stunden nach der Geburt erhöht. Echokardiographische Indizes der diastolischen Funktion waren innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt im Vergleich zum nicht-schwangeren Zustand nicht signifikant unterschiedlich (Burlingame JM et al., 2017).

In unserer Studie konnten wir ähnliche Ergebnisse zu Burlingame et al. zeigen, hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der NT-pro-BNP Werte im Gesamtkollektiv in der zweiten postpartalen Kontrolle (zwischen 24 h und 48 h postpartal). Die erhobenen Werte lagen unterhalb der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) von 126 ng/L gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2016 für Herzinsuffizienz bzw. unterhalb der vorgeschlagenen 300 ng/L, die zur Ausschlussdiagnose von Herzinsuffizienz verwendet werden.

Die Studienteilnehmerinnen der beiden Gruppen haben einen normalen unauffälligen klinischen Verlauf, sodass diese Befunde auf einen normalen physiologischen Anstieg des NT-pro-BNP 48 h postpartal hindeuten. Diese kann durch einen erhöhten kardialen Vorlast unmittelbar nach der Geburt erklärt werden, Gründe dafür sind die uteroplazentare Autotransfusion und die Mobilisierung von extravasaler Flüssigkeit.

NT-pro-BNP-Werte können im früheren postpartalen Intervall den Flüssigkeitsstatus widerspiegeln, wobei erhöhte Werte als Marker für Volumenüberlastung dienen könnten. Diese Werte können bei der Bewertung bzw. Prädiktion einer peripartalen Kardiomyopathie relevant sein (Burlingame JM et al., 2017).

Die Plasmakonzentrationen von BNP und NT-pro-BNP werden nicht nur durch die Sekretion aus Herzmuskelzellen, sondern auch durch verschiedene nichtkardiale Faktoren beeinflusst wie z.B. Alter, Nierenfunktion, BMI, Hämatokrit-Wert, usw. (Luchner et al., 2016)

Zusätzlich können auch andere Bedingungen als Myokarddehnung den NT-Pro-BNP erhöhen, darunter Myokarditis, Infektionen und Sepsis, Nieren- und Leberversagen sowie eine intrauterine Wachstumsretardierung. Diese wurde mit erhöhten NT-Pro-BNP Werten, selbst bei normotensiven Patientinnen, assoziiert (Burlingame JM et al., 2017).

Unsere Studie war die erste Studie, die den peripartalen Verlauf von NT-Pro-BNP zwischen 2 Subgruppen (Gruppe 1, Sectio-Geburten) und (Gruppe 2, Vaginalgeburt) verglichen hat. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg des NT-Pro-BNP-Wertes in dem Zeitintervall zwischen 24 h und 48 h postpartal) bei der Gruppe 1 (Sectio).

Dieser Anstieg konnte bei der Gruppe 2 (Sponatpartus) nicht nachgewiesen werden, bzw. war nicht groß genug, um die Möglichkeit auszuschließen, dass die Differenz auf zufällige Stichprobenvariabilität zurückzuführen ist.

Gründe dafür sind unklar und stellen ein potenzielles Forschungsgebiet mit Hinzunahme mehrerer bzw. anderer Variablen wie z.B. der Unterschied in Volumenverlust, Volumensubstitution, bzw. die Größe der postpartalen Autotransfusion zwischen beiden Gruppen.

Eine mögliche Hypothese könnte die Verzögerung der Uterusinvolution nach einem Kaiserschnitt im Vergleich zur spontanen vaginalen Geburt sein, was zu einer verzögerten Volumenautotransfusion führt. Dieser Prozess könnte als Endpunkt dienen, der zu höheren NT-Pro-BNP-Werten innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Entbindung führt, wobei ein signifikanter Anstieg im Vergleich zur spontanen vaginalen Geburt zu beobachten ist.

Zusätzlich könnte die verzögerte Freisetzung von Oxytocin nach einer Sectio auftreten, was zu einer Volumenüberladung durch seine antidiuretische Wirkung und Tachykardie führen könnte.

Im Gegensatz dazu wird Oxytocin bei vaginal Gebärenden bereits während der Geburt produziert (Kenkel W. et al., 2021).

Dass alle Probanden einen unauffälligen klinischen Verlauf zeigten, bedeutet nicht unbedingt, dass eine subklinische kardiale Schädigung sicher auszuschließen ist. Hier wären weitere prospektive Beobachtungsstudien unterstützt durch echokardiographische Korrelation mit Strain-Analysen in verschiedenen postpartalen Zeitintervallen, um eine prognostische Bedeutung zu klären, sehr sinnvoll.

5.4 Positive signifikante Korrelation der untersuchten Bio-Marker mit dem Gestationsalter

Eine positive signifikante Korrelation zwischen Troponin-T, CK und CK-MB mit dem Gestationsalter (Schwangerschaftswoche-Alter) bei schwangeren Probanden deutet darauf hin, dass mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft die Werte dieser Biomarker im Blut ansteigen könnten. Die physiologische Adaptation des Herzkreislaufsystems während der Schwangerschaft könnte mögliche Hypothesen anbieten, die diese Beobachtung erklären könnten, als erstes kommt die physiologische Anpassung des Herzmuskels. Während der Schwangerschaft steigt das Herzzeitvolumen, um sowohl die Mutter als auch das sich entwickelnde Baby zu versorgen. Dies könnte zu einer erhöhten Belastung des Herzmuskels führen, was wiederum zu einer Freisetzung von Troponin-T, CK und CK MB führt.

Die Zunahme der Plazentafunktion und Durchblutung durch die verlängerte Dauer der Schwangerschaft kann auch eine bedeutende Rolle spielen. Eine gesteigerte placentare

Aktivität könnte zu einer erhöhten Freisetzung dieser Biomarker führen, da sie in den Blutkreislauf übergehen könnten.

Darüber hinaus kommen die adaptive hormonelle sowie vaskuläre Veränderungen während der Schwangerschaft hinzu, einschließlich einer Erhöhung des Blutvolumens und einer Veränderung des peripheren Gefäßwiderstands. Diese Veränderungen könnten den Herzstoffwechsel und die Freisetzung von Biomarkern beeinflussen.

Stress und Belastung ist auch ein wichtiger Faktor. Die physiologische Belastung des Körpers während der Schwangerschaft könnte zu einer erhöhten Freisetzung von Troponin-T, CK und CK-MB führen, als Reaktion auf den gesteigerten Energiebedarf und die Anpassung an die veränderten physiologischen Bedingungen.

Es ist wichtig zu betonen, dass weitere Studien erforderlich sind, um diese Hypothesen zu bestätigen und die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen.

6. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie bietet wichtige Einblicke in die Veränderungen der Herz-Biomarker-Level peripartal sowie deren potenzielle Hinweise auf eine kardiale Belastung sub partu. Die erhobenen Daten legen nahe, dass eine subklinische Belastung des Herzens im peripartalen Zeitraum auftreten kann, wie durch den signifikanten Anstieg von hochsensitivem kardialen Troponin-T (hs-cTnt) und N-terminalem pro-brain natriuretischem Peptid (NT-pro-BNP) nachgewiesen wurde. Diese Anstiege lagen jedoch innerhalb der normalen Referenzbereiche und waren nicht mit klinisch relevanten Symptomen verbunden. Somit kann sowohl die uterine Muskelaktivität als auch eine Verletzung des Myometriums nicht zu erhöhten kardialen Markerleveln beitragen. Peripartal pathologisch erhöhte Werte über die bekannten Grenzwerte hinaus müssen folglich, wie im nicht-schwangeren Zustand interpretiert werden. Die Untersuchung der CK- und CK-MB-Werte ergab analog zum kardialen Troponin-T ebenfalls einen Anstieg in der postpartalen Phase.

Die Unterschiede in den Biomarker-Leveln zwischen den Gruppen nach dem Geburtsmodus legen nahe, dass die Art der Geburt einen Einfluss auf die kardiale

Belastung haben könnte, wobei Frauen nach einer spontanen vaginalen Geburt höhere Troponin-T-Werte aufwiesen. Dies könnte auf die physiologische Reaktion des Körpers auf Wehenschmerzen und die Freisetzung von Katecholaminen zurückzuführen sein. Die Unterschiede im NT-Pro-BNP-Anstieg zwischen verschiedenen Geburtsmodi könnten auf unterschiedliche Mechanismen der Volumenregulation und des Hormonhaushalts zurückzuführen sein.

7. Limitation

Trotz der Erkenntnisse unserer Studie gibt es einige Limitationen zu beachten. Dazu gehören die begrenzte Stichprobengröße und die Einschränkung auf eine bestimmte Population. Darüber hinaus könnten unkontrollierte confounding Faktoren und Variablen die Ergebnisse beeinflusst haben. Zusätzlich könnten weitere multivariate Analysen erforderlich sein, um die potenziellen Auswirkungen anderer Faktoren wie Volumenverlust und Autotransfusion auf die Herz-Biomarker-Level zu untersuchen. Zukünftige Studien mit größeren Stichprobengrößen und umfassenderen Untersuchungsprotokollen sind notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen und ein tieferes Verständnis für die kardiovaskulären Veränderungen während und nach der Schwangerschaft zu erlangen.

Eine wichtige Limitation unserer Studie ist die begrenzte Aussagekraft der erhobenen Biomarker allein, um subklinische kardiale Veränderungen vollständig zu erfassen. Zusätzliche bildgebende Verfahren wie die Echokardiographie könnten wichtige Informationen liefern, um die peripartale kardiovaskuläre Dynamik genauer zu charakterisieren. Darüber hinaus könnten weitere Langzeituntersuchungen mit regelmäßigen Kontrollen über einen längeren Zeitraum hinweg dazu beitragen, langfristige Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Gesundheit von Müttern nach der Geburt besser zu verstehen.

8. Literaturverzeichnis:

- Abramov Y, Abramov D, Abrahamov A, Durst R, Schenker J. Elevation of serum creatine phosphokinase and its MB isoenzyme during normal labor and early

puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996 Mar;75(3):255-60. doi: 10.3109/00016349609047097. PMID: 8607339.

- Ahmed SA, Williamson JR, Roberts R, Clark RE, Sobel BE. The association of increased plasma MB CPK activity and irreversible ischemic myocardial injury in the dog. *Circulation*. 1976 Aug;54(2):187-93. doi: 10.1161/01.cir.54.2.187. PMID: 939019.
- Anderson WR, Davis J. Placental site involution. *Am J Obstet Gynecol*. 1968 Sep 01;102(1):23-33.
- Ang CJ, Skokan TD, McKinley KL. Mechanisms of Regeneration and Fibrosis in the Endometrium. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2023 Oct 16;39:197-221. doi: 10.1146/annurev-cellbio-011723-021442. PMID: 37843929.
- Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med*. 2002 Jun 27;346(26):2079-82. doi: 10.1056/NEJMe020049. PMID: 12087146.
- Baker P, Leckie T, Harrington D, Richardson A. Exercise-induced cardiac troponin elevation: An update on the evidence, mechanism and implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 Mar 14;22:181-186. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.03.001. PMID: 30963092; PMCID: PMC6437282.
- Burlingame JM, Yamasato K, Ahn HJ, Seto T, Tang WHW. B-type natriuretic peptide and echocardiography reflect volume changes during pregnancy. *J Perinat Med*. 2017 Jul 26;45(5):577-583. doi: 10.1515/jpm-2016-0266. PMID: 28195551; PMCID: PMC5683168.
- Chemnitz G, Nevermann L, Schmidt E, Schmidt FW, Lobers J. Creatine kinase (EC-No.2.7.3.2) and creatine kinase isoenzymes during pregnancy and labor and in the cord blood. *Clin Biochem*. 1979 Dec;12(6):277-81. doi: 10.1016/s0009-9120(79)80128-9. PMID: 535161.
- Cyganek A, Wyczalkowska-Tomasik A, Jarmuzek P, Grzechocinska B, Jabiry-Zieniewicz Z, Paczek L, Wielgos M. Activity of Proteolytic Enzymes and Level of Cystatin C in the Peripartum Period. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7065821.
- Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. 2014 Apr

22;129(16):1695-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054. PMID: 24753549.

- Esbrand FD, Zafar S, Panthangi V, Cyril Kurupp AR, Raju A, Luthra G, Shahbaz M, Almatooq H, Foucambert P, Balani P. Utility of N-terminal (NT)-Brain Natriuretic Peptide (proBNP) in the Diagnosis and Prognosis of Pregnancy Associated Cardiovascular Conditions: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Dec 22;14(12):e32848. doi: 10.7759/cureus.32848. PMID: 36699777; PMCID: PMC9870182.
- Fuchs E, Tumbar T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell*. 2004 Mar 19;116(6):769-78. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00255-7. PMID: 15035980.
- Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T. *Open Heart*. 2020 Oct;7(2):e001293. doi: 10.1136/openhrt-2020-001293. PMID: 33077550; PMCID: PMC7574935.
- Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin Lab Med*. 2014 Mar;34(1):43-58, vi. doi: 10.1016/j.cll.2013.11.007. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24507786.
- Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010 Feb;56(2):254-61. doi: 10.1373/clinchem.2009.132654. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19959623.
- Grindheim G, Estensen ME, Langesaeter E, Rosseland LA, Toska K. Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study. *J Hypertens*. 2012 Feb;30(2):342-50.
- Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, Petzold M, Said L, Landin-Wilhelmsen K, Widgren B, Larsson M, Johanson P. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem*. 2012 Mar;58(3):628-37. doi: 10.1373/clinchem.2011.171496. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22258764.
- Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1370-80.

- Huang CC, Orvis GD, Wang Y, Behringer RR. Stromal-to-epithelial transition during postpartum endometrial regeneration. *PLoS One*. 2012;7(8):e44285. doi: 10.1371/journal.pone.0044285. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22970108; PMCID: PMC3433810.
- James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation*. 2006 Mar 28;113(12):1564-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576751. Epub 2006 Mar 13. PMID: 16534011.
- Jalnapurkar S, Xu KH, Zhang Z, Bairey Merz CN, Elkayam U, Pai RG. Changing Incidence and Mechanism of Pregnancy-Associated Myocardial Infarction in the State of California. *J Am Heart Assoc*. 2021 Nov 2;10(21):e021056. doi: 10.1161/JAHA.121.021056. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34668401; PMCID: PMC8751836.
- Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991 Jun 15;67(16):1360-7. doi: 10.1016/0002-9149(91)90466-x. PMID: 1904190.
- Kenkel W. Birth signalling hormones and the developmental consequences of caesarean delivery. *J Neuroendocrinol*. 2021 Jan;33(1):e12912. doi: 10.1111/jne.12912. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33145818; PMCID: PMC10590550.
- Liras G, Diaz V, Alvarez C, Arenas J, Sanz R, Martinez V. Total creatine kinase (CK) and CK-B activity in maternal blood and cord-blood samples after vaginal and cesarean births. *Clin Chem*. 1988 Jul;34(7):1498-9. PMID: 3390927.
- Luchner A, Birner Ch, Laufs U; BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“ *Dtsch Arztebl* 2016; 113(41): [10]; DOI: 10.3238/PersKardio.2016.10.14.02
- Mulic-Lutvica A, Bekuretsion M, Bakos O, Axelsson O. Ultrasonic evaluation of the uterus and uterine cavity after normal, vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Nov;18(5):491-8.
- Nama V, Antonios TF, Onwude J, Manyonda IT. Mid-trimester blood pressure drop in normal pregnancy: myth or reality? *J Hypertens*. 2011 Apr;29(4):763-8.

- Negishi H, Kishida T, Yamada H, Hirayama E, Mikuni M, Fujimoto S. Changes in uterine size after vaginal delivery and cesarean section determined by vaginal sonography in the puerperium. *Arch Gynecol Obstet*. 1999 Nov;263(1-2):13-6.
- O'Kelly AC, Ludmir J, Wood MJ. Acute Coronary Syndrome in Pregnancy and the Post-Partum Period. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jun 23;9(7):198. doi: 10.3390/jcdd9070198. PMID: 35877560; PMCID: PMC9319853.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. PMID: 27206819.
- Regitz-Zagrosek, Vera; Blomstrom Lundqvist, Carina; Borghi, Claudio; Cifkova, Renata; Ferreira, Rafael; Foidart, Jean-Michel et al. (2011): ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European heart journal* 32 (24), S. 3147–3197. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr218.
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018 Sep 7;39(34):3165-3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340. PMID: 30165544.
- Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, Maisel A. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Aug;193(2):450-4. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.006. PMID: 16098869.

- Roberts R, Gowda KS, Ludbrook PA, Sobel BE. Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1975 Oct 6;36(4):433-7. doi: 10.1016/0002-9149(75)90890-5. PMID: 1190047.
- Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol.* 1989 Apr;256(4 Pt 2):H1060-5.
- Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 15;52(3):171-80. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.049. PMID: 18617065.
- Satin AJ, Hankins GD, Patterson WR, Scott RT. Creatine kinase and creatine kinase isoenzymes as a marker of uterine activity. *Am J Perinatol.* 1992 Sep-Nov;9(5-6):456-9. doi: 10.1055/s-2007-999288. PMID: 1418156.
- SHARMAN A. Post-partum regeneration of the human endometrium. *J Anat.* 1953 Jan;87(1):1-10.
- Shivvers SA, Wians FH Jr, Keffer JH, Ramin SM. Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jan;180(1 Pt 1):122. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70161-4. PMID: 9914590.
- Sokol ER, Casele H, Haney EI. Ultrasound examination of the postpartum uterus: what is normal? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004 Feb;15(2):95-9.
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016 Mar-Apr;27(2):89-94.
- Smith R, Silversides C, Downey K, Newton G, Macarthur A. Assessing the incidence of peripartum subclinical myocardial ischemia using the troponin T assay: an observational pilot study. *Int J Obstet Anesth.* 2015 Feb;24(1):30-4. doi: 10.1016/j.ijoa.2014.07.005. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25433577.
- Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Zhong J, Weinberg CR, Reynolds HR, Bangalore S. Acute Myocardial Infarction During Pregnancy and the Puerperium in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2018 Oct;93(10):1404-1414. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.019. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30031555; PMCID: PMC6173614.

- Tacconi R, Marsili G, Centioni G, Coderoni S, Patella A, Cipriani S. Myoglobin and cardiospecific enzymes levels in serum of pregnant women during delivery and in cord blood plasma specimens. *Quad Sclavo Diagn.* 1981 Dec;17(4):458-64. PMID: 7347825.
- Tanous D, Siu SC, Mason J, Greutmann M, Wald RM, Parker JD, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Oct 5;56(15):1247-53. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.076. PMID: 20883932.
- Teasdale S, Morton A. Changes in biochemical tests in pregnancy and their clinical significance. *Obstet Med.* 2018 Dec;11(4):160-170.
- Umar S, Nadadur R, Iorga A, Amjedi M, Matori H, Eghbali M. Cardiac structural and hemodynamic changes associated with physiological heart hypertrophy of pregnancy are reversed postpartum. *J Appl Physiol (1985).* 2012 Oct 15;113(8):1253-9.
- Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol.* 2013 Mar;10(1):102-9. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.015. PMID: 23610580; PMCID: PMC3627711.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA.* 1988 Nov 4;260(17):2529-38. PMID: 3050387.
- Zeevi D, Keren G, Mohr R, Sherez J, Mosseri M, Weiss AT, Stern S, Sclarovsky S. Acute myocardial infarction in pregnancy: a case report and review of the literature. *Cardiology.* 1988;75(5):350-5. PMID: 3051671.