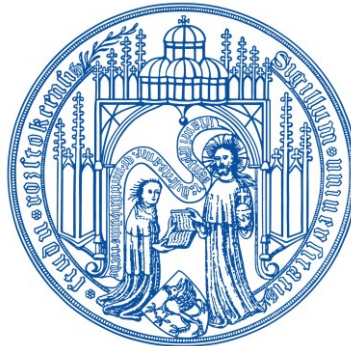


Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock

Direktor : Prof. Dr. med. B. Gerber



Das Krankheitsbild der Präeklampsie:

Eine retrospektive Analyse klinischer Marker zwischen early- und late-onset schweren Präeklampsien und von Prädiktoren des perinatalen Outcomes

&

Eine prospektive Studie zur Wertigkeit der sFlt-1/PlGF Ratio im zweiten Trimenon zur Vorhersage des späteren Krankheitsverlaufes in einem

Hochrisikokollektiv

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Stefanie Ullmann
geb. am 25.06.1987 in Aachen

Rostock, den 26.04.2015

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Toralf Reimer
Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Michael O. Glocker
Proteomzentrum Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Stepan
Universitätsfrauenklinik Leipzig

Datum der Einreichung: 06.05.2015

Datum der Verteidigung: 18.11.2015

für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Präeklampsie	1
1.1.1	Überblick über die Erkrankung.....	1
1.1.2	Ätiologie der Präeklampsie.....	4
1.2	Angiogenesefaktoren.....	6
1.2.1	sFlt-1	6
1.2.2	PlGF.....	7
1.3	Dopplersonographie	8
1.3.1	Grundlagen der Dopplersonographie.....	8
1.3.2	Dopplersonographie der Arteriae uterinae.....	9
1.4	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Retrospektive Studie	11
2.1.1	Schwangerenkollektiv und Studiendesign	11
2.2	Prospektive Studie.....	11
2.2.1	Schwangerenkollektiv und Studiendesign	11
2.2.2	Probensammlung und Immunoassays.....	12
2.3	Dopplersonographische Blutflussmessungen.....	14
2.4	Definitionen.....	15
2.5	Datendokumentation und statistische Auswertung	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Retrospektive Studie	19
3.1.1	Charakterisierung des Patientinnenkollektivs.....	19
3.1.2	Schwangerschaftsverlauf und geburtshilfliches Management.....	21
3.1.3	Plazentare Charakteristika	24
3.1.4	Dopplersonographische Ergebnisse	25
3.1.5	Prädiktoren des perinatalen Outcomes	27
3.2	Prospektive Studie.....	29
3.2.1	Charakterisierung des Patientinnenkollektivs.....	29
3.2.2	Schwangerschaftsverlauf und geburtshilfliches Management.....	30
3.2.3	Dopplersonographische Ergebnisse	32
3.2.4	Testcharakteristika der Kombination aus uterinen Dopplerflussmessungen und Angiogenesefaktoren	33
4	Diskussion.....	40
4.1	Retrospektive Studie	40
4.1.1	Charakterisierung des Patientinnenkollektivs.....	40

4.1.2	Schwangerschaftsverlauf und geburtshilfliches Management.....	41
4.1.3	Plazentare Charakteristika	41
4.1.4	Dopplersonographische Ergebnisse	42
4.1.5	Uterine Dopplersonographie und weitere Prädiktoren des perinatalen Outcomes	45
4.1.6	Schlussfolgerung.....	46
4.2	Prospektive Studie.....	47
4.2.1	Charakterisierung des Patientinnenkollektivs.....	47
4.2.2	Dopplersonographische Ergebnisse	47
4.2.3	Testcharakteristika der Kombination aus uterinen Dopplerflussmessungen und Angiogenesefaktoren	48
4.2.4	Schlussfolgerung.....	54
4.3	Verknüpfung und Ausblick	55
4.4	Fehleranalyse.....	58
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis	61
7	Anhang.....	70
	Abbildungsverzeichnis	70
	Tabellenverzeichnis.....	72
	Abkürzungsverzeichnis	73
	Aufklärungsbogen	75
	Einwilligungserklärung	77
	Laufzettel.....	78
	Curriculum Vitae.....	79
	Publikationsliste	80
	Thesen	81
	Danksagung.....	82
	Eidesstattliche Erklärung	83

1 EINLEITUNG

1.1 PRÄEKLAMPSIE

1.1.1 ÜBERBLICK ÜBER DIE ERKRANKUNG

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Als Präeklampsie (PE) (Synonym: Gestose) bezeichnet man eine nach der abgeschlossenen 20. Schwangerschaftswoche (SSW) neu aufgetretene arterielle Hypertonie und Proteinurie^{1,2}. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt ca. 2% in Europa^{1,3,4}. Die PE/Eklampsie steht im Zusammenhang mit 10-15% aller maternalen Todesfälle^{1,5}. Auch das Risiko einer schwereren maternalen Morbidität ist bei PE-Patientinnen und Patientinnen mit Gestationshypertonie (GH) erhöht⁶. Die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen gehören mit ca. 12% zu den stärksten Risikofaktoren der intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) und stellen einen wichtigen Risikofaktor der vorzeitigen Entbindung dar⁷. Zudem sind 26,3% aller neonatalen Todesfälle in Entwicklungsländern mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen assoziiert⁸. Folglich sind sowohl die fetale als auch die maternale Morbidität und Mortalität auf Grund der PE erhöht.

KLASSIFIZIERUNG DER ERKRANKUNG

Die PE gehört, gemeinsam mit der GH, chronischen Hypertonie (CH) und Pfropfpräeklampsie, in die Gruppe der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen⁹. Sie wird ferner unterteilt in die Untergruppen early-onset (EO) PE mit einer Manifestation vor der abgeschlossenen 34. SSW ($\leq 33+6$ SSW) und late-onset (LO) PE mit einem Auftreten nach der abgeschlossenen 34. SSW^{10,11}. Die LO PE tritt häufiger auf als die EO PE¹². Patientinnen mit EO PE zeigen ein schwereres Krankheitsbild¹¹. Sie sind häufiger mit einer vorzeitigen Entbindung, einem small for gestational age (SGA) Geburtsgewicht und der Notwendigkeit eines Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation verbunden und haben daher ein schlechteres fetales Outcome¹².

Neben der Klassifikation nach Manifestationszeitpunkt ist auch eine Unterteilung entsprechend des Schweregrades der Erkrankung (mild vs. schwer) üblich. Eine schwere Verlaufsform liegt vor, wenn zusätzlich zu den PE-Kriterien mindestens ein Kriterium der schweren PE erfüllt ist¹³. Allgemein sind die Kriterien der schweren PE: Blutdruck $\geq 160/110$ mmHg bei zwei Messungen im Abstand von mindestens sechs Stunden, Proteinurie ≥ 5 g/24h, Oligurie mit weniger als 500ml Urin in den letzten 24h, zerebrale oder visuelle

Störungen, pulmonales Ödem oder Zyanose, epigastrische Schmerzen oder Schmerzen im rechten oberen Bauchquadranten, gestörte Leberfunktion, Thrombozytopenie und eine fetale Wachstumsretardierung¹³. Für die Studien der hier vorliegenden Arbeit wurden die Kriterien der schweren PE strenger definiert, um eine größere Objektivität für den Einschluss zu schaffen (siehe 2.4 Definitionen).

RISIKOFAKTOREN UND PRÄDIKTION

Zu den anamnestischen Risikofaktoren der PE, die das relative Risiko (rR) der Erkrankung erhöhen, zählen: Antiphospholipidsyndrom (rR~9), vorausgegangene PE (rR~7), Body-Mass-Index (BMI) >30kg/m² (rR~3-5), vorbestehender Diabetes mellitus (rR~3,5), familiäre Belastung (rR~3), vorbestehende Nierenerkrankung (rR~3), Erstparität (rR~2,5-3), Alter >40 Jahre (rR~2), CH, Autoimmunerkrankungen (rR~7-9,7), afroamerikanische Ethnizität (rR~2)¹.

Bisher besteht kein sicheres Testverfahren zur Prädiktion von Präeklampsien (PEs)¹⁴. Vielversprechende Ergebnisse konnten im zweiten Trimenon durch die Anwendung sonographischer Dopplerflussmessungen der uterinen Arterien in Kombination mit einer Anamneseerhebung erzielt werden (mit Detektionsraten von 69,4% für alle PEs und 93,1% für EO PEs)¹⁵. Dies ist das in Deutschland am häufigsten verwendete Früherkennungsverfahren, wobei kein generelles Screening erfolgt¹⁶.

DIAGNOSESTELLUNG UND WEITERE DIAGNOSTIK

Die Diagnosestellung der PE erfolgt durch die Messung des Blutdrucks und die Bestimmung der Proteinurie (siehe 2.4 Definitionen)². An weiterer Diagnostik sollte zum Ausschluss eines HELLP-Syndroms (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) eine Bestimmung der Hämolyseparameter (Haptoglobin, Lactatdehydrogenase), der Leberenzyme (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase) und der Thrombozytenzahl veranlasst werden.

Zusätzlich dazu können die Angiogenesefaktoren soluble Fms-like Tyrosinkinase-1 (sFlt-1, Synonym: sVEGFR-1) und der Placental Growth Factor (PlGF) bestimmt sowie die Ratio aus beiden Parametern berechnet werden. Primär wird der Test angewendet, um die Diagnose einer PE oder drohenden PE zu ermöglichen. Er zeigt allerdings auch einen gewissen prognostischen Charakter, da bei sehr hohen Werten mit einer baldigen Entbindung zu rechnen ist. Der Zusammenhang zwischen der Höhe der sFlt-1/PlGF Ratio und dem Risiko,

im Schwangerschaftsverlauf eine PE zu entwickeln, wurde im Rahmen der hier präsentierten Studie untersucht.

THERAPIE

Eine Einleitung der symptomatischen medikamentösen Therapie sollte ausschließlich im stationären Umfeld erfolgen¹. Im Falle einer drohenden Eklampsie muss bei den Patientinnen eine Prophylaxe mit Magnesium intravenös erfolgen. Die weiteren Behandlungsmaßnahmen umfassen bei Feten mit drohender Frühgeburt eine Lungenreifeinduktion (LRI). Nach aktuellen Empfehlungen sollte eine medikamentöse Blutdrucksenkung erst bei anhaltenden Blutdruckwerten von systolisch ≥ 150 mmHg und/oder diastolisch ≥ 100 mmHg begonnen werden; die medikamentöse Blutdrucksenkung erfolgt vornehmlich, um maternale zerebro- und kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern, ein Vorteil für die fetale Entwicklung oder kindliche Prognose konnte bisher nicht nachgewiesen werden¹. Des Weiteren konnte in einer Pilotstudie durch extrakorporale Aphaese die maternale Serumkonzentration von sFlt-1 bei vorzeitiger PE erfolgreich gesenkt werden, was in dieser Studie die maternale Proteinurie verminderte und den Blutdruck stabilisierte¹⁷.

Die Entbindung ist bei der PE die einzige kausale Therapie^{1,18}. Ein abwartendes Verhalten ist daher hauptsächlich bei einem zu erwartenden Vorteil für das Kind durch die Vermeidung einer Frühgeburt angezeigt¹.

KOMPLIKATIONEN UND WIEDERHOLUNGSRISIKO

Zwei wichtige Komplikationen der PE sind die Eklampsie und das HELLP-Syndrom. Die Eklampsie ist ein im Rahmen einer PE auftretender tonisch-klonischer Krampfanfall, der keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann¹. Sie ist mit einer hohen maternalen Mortalität assoziiert und kann auch ohne vorherige Warnzeichen auftreten (11% zeigen in der Woche vor der Eklampsie keine Hypertonie oder Proteinurie)¹⁹. Das HELLP-Syndrom besteht aus den oben genannten Trias¹. Zu beachten ist, dass es auch ohne eine Hypertonie (12-18%) oder Proteinurie (13%) auftreten kann²⁰. Als Langzeitkomplikation weisen Frauen nach schwerer PE ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf⁹.

Das Wiederholungsrisiko einer erneuten PE nach vorhergehender PE reicht von 11,5% bis 65%²¹. Es steigt bei einem frühen Gestationsalter bei der letzten PE und einem erhöhten maternalen BMI²².

1.1.2 ÄTIOLOGIE DER PRÄEKLAMPSIE

Die Pathophysiologie der PE ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es steht mittlerweile fest, dass die Plazenta bei ihrer Entstehung eine bedeutsame Rolle spielt²³. Die Ausbildung einer schweren PE bei Extrauterin gravidität verdeutlicht, dass keine intrauterine Gravidität für die PE-Entwicklung notwendig ist²⁴. Ebenso zeigt das Auftreten von atypischen PE-Symptomen bei einer Blasenmole, dass nicht der Fet, sondern die Plazenta für die Entstehung verantwortlich ist²⁵. Die PE tritt bei Präsenz der Plazenta auf und verschwindet nach ihrer Entbindung wieder²⁶.

Neben dieser rein plazentaren Ursache der Erkrankung gibt es neuere Hypothesen, die EO und LO PEs als zwei verschiedene Erkrankungen ansehen^{12,27,28}. Die EO PE wird hauptsächlich durch eine gestörte Plazentafunktion ausgelöst²⁷; LO PEs hingegen scheinen wesentlich durch eine maternale Prädisposition (endotheliale Dysfunktion durch vorbestehende arterielle Hypertonie, metabolisches Syndrom oder Diabetes mellitus) getriggert zu werden.

Bei der Entstehung vor allem der EO PE werden zwei Stufen unterschieden: die gestörte Plazentaentwicklung und nachfolgend die maternale endotheliale Dysfunktion²⁶.

GESTÖRTE PLAZENTATION

Bei der normalen Plazentaentwicklung dringen extravillöse Zytotrophoblasten fetalen Ursprungs in die uterinen Spiralarterien der Dezidua und des Myometriums ein^{23,29}, Abbildung (Abb.) 1. Diese ersetzen die endotheliale Schicht der mütterlichen Spiralarterien und wandeln sie von kleinen Gefäßen mit hohem Widerstand in große Gefäße, die dazu in der Lage sind, eine adäquate Plazentaperfusion für den wachsenden Fetus zu erzeugen²³. Die Invasionstiefe der Trophoblasten ist bei der PE flacher als in der normalen Schwangerschaft, dadurch unterbleibt die Transformation der Spiralarterien des inneren Myometriums³⁰. Das Resultat dieser defekten vaskulären Veränderungen ist ein gestörter Blutfluss in den intervillösen Raum^{29,30}. Mit 20 SSW ist der Prozess der Trophoblastinvasion größtenteils abgeschlossen³¹.

Nach der asymptomatischen Phase der gestörten Plazentation folgt die symptomatische Phase der endothelialen Dysfunktion als Folge des vorangehenden Prozesses. Das Bindeglied dieser zwei Phasen bildet die veränderte Freisetzung angiogener Faktoren²⁶. Diese spielen für die plazentare Gefäßentwicklung eine große Rolle und sind auch an der Auslösung der PE-Symptome beteiligt³².

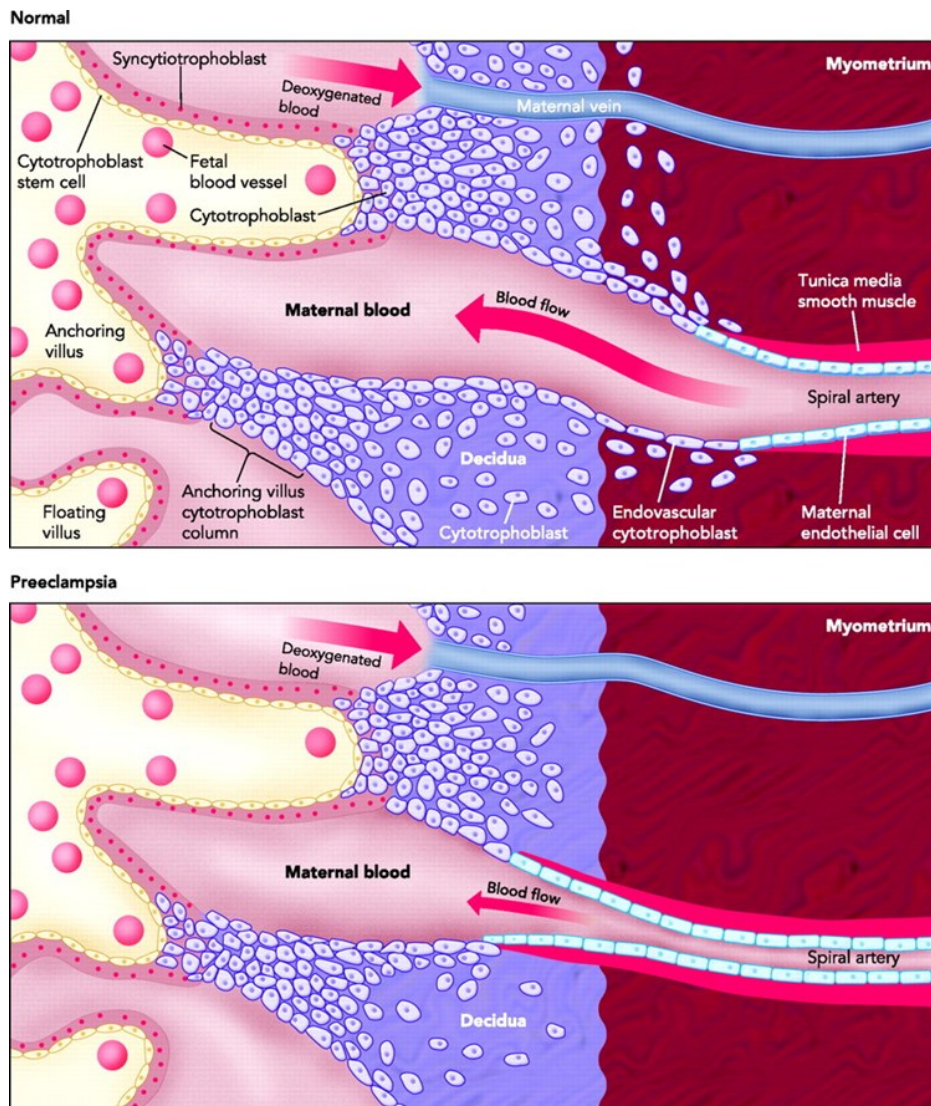


Abb. 1: Bei der normalen Plazentation invadieren extravillösen Zytotrophoblasten fetalen Ursprungs die uterinen Spiralarterien. Diese ersetzen die endotheliale Schicht der mütterlichen Arterien der Dezidua und des Myometriums. Dadurch wandeln sich die Spiralarterien von kleinkalibrigen Gefäßen in große Gefäße mit geringerem Widerstand, die eine optimale Versorgung des Fetus ermöglichen. Bei der PE ist die Zytotrophoblastinvasion gestört und flacher, daher unterbleibt die Transformation der Spiralarterien²³.

ENDOTHELIALE DYSFUNKTION

Der Ursprung der PE liegt in der Plazenta. Die endotheliale Dysfunktion spielt jedoch eine zentrale Rolle bei der Entstehung des maternalen Syndroms³³. Zu den Faktoren der endothelialen Aktivierung und endothelialen Dysfunktion gehören unter anderem der von-Willebrand-Faktor, zelluläres Fibronectin, löslicher Tissue Factor, lösliches E-Selectin, Platelet-derived growth factor und Endothelin²³. Die Balance der zirkulierenden angiogenen und antiangiogenen Faktoren ist bei der PE gestört: dazu gehören sFlt-1 und PlGF³⁴.

Der Verlust der endothelialen Kontrolle des Gefäßtonus führt zur Hypertonie, die erhöhte glomeruläre Gefäßpermeabilität zur Proteinurie³⁵, also den typischen Zeichen der PE.

Zusätzlich dazu kann es, als Folge der veränderten Ausschüttung angiogener Faktoren, zu einer glomerulären Endotheliose, einem HELLP-Syndrom und einem zerebralen Ödem kommen, weiteren typischen klinischen Zeichen der PE und Eklampsie³⁶.

Zu den weiteren Auslösemechanismen der PE gehören, neben der veränderten angiogenen Balance, Störungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; die vaskuläre Reaktion gegenüber Angiotensin II und anderen vasokonstriktiven Stoffen ist erhöht, was die arterielle Hypertonie mitbedingt²³.

Die Schwangerschaft ist physiologischerweise mit einer erhöhten Inflammationsreaktion verbunden, die sich im dritten Trimenon auch unter physiologischen Bedingungen intensiviert³¹. Bei der PE ist die Inflammationsreaktion verstärkt; ein Auslösemechanismus verläuft über die Freisetzung trophoblastärer Fragmente durch die Plazenta in die mütterliche Zirkulation, die wiederum proinflammatorisch wirken³¹.

1.2 ANGIOGENESEFAKTOREN

Die gestörte Balance der angiogenen und antiangiogenen Faktoren in der maternalen Zirkulation spielt bei der PE eine herausragende Rolle³⁷. Die antiangiogenen Faktoren wie das sFlt-1 und soluble Endoglin (sEng) sind erhöht^{38,39}. Die angiogenen Substanzen wie das PlGF und der vascular endothelial growth factor (VEGF) sind bei der PE hingegen erniedrigt⁴⁰.

1.2.1 sFLT-1

Das Flt-1 ist eine membrangebundene Rezeptortyrosinkinase⁴¹ und dient in vielen Zellen als Rezeptor für VEGF und PlGF³⁷. Aus der messenger Ribonukleinsäure (mRNA) des vollständig membrangebundenen Rezeptors entsteht durch alternatives Spleißen der prä-mRNA eine lösliche Form des Rezeptors, das sFlt-1, dem der transmembranäre Anteil und die intrazelluläre Tyrosinkinase fehlen⁴¹. Eine plazentare Hypoxie führt zu einer gesteigerten Ausschüttung von sFlt-1⁴², dies erfolgt hauptsächlich durch die Zytotrophoblasten⁴³. Durch das erhöhte zirkulierende sFlt-1 sind die freien Konzentrationen von VEGF und PlGF erniedrigt¹⁸. Dies führt zu einem Nettoabfall des PlGF und VEGF an der Gefäßwand, die endotheliale Zellhomöostase ist durch die veränderte angiogene Balance gestört und resultiert in einer endothelialen Dysfunktion³⁷, Abb. 2. In vitro konnte gezeigt werden, dass diese Dysbalance durch eine exogene Gabe von VEGF und PlGF ausgeglichen werden kann¹⁸.

Bei schwangeren Ratten bewirkt die Verabreichung von sFlt-1 eine Hypertonie, Proteinurie und glomeruläre Endotheliose, das sFlt-1 ist folglich nicht nur für die Angiogenese, sondern auch für die Auslösung der PE-Symptome verantwortlich¹⁸.

Levine et al. konnten nachweisen, dass es auch physiologischerweise zu Veränderungen der Serumkonzentrationen der Angiogenesefaktoren kommt³⁹. Das sFlt-1 bleibt in der normalen Schwangerschaft bis 33-36 SSW auf einem konstant niedrigen Level und steigt dann bis zur Entbindung konstant an. Bei Patientinnen, die eine PE entwickeln, tritt dieser Anstieg früher und stärker auf. Die sFlt-1 Level sind ab fünf Wochen vor dem Auftreten der PE erhöht, am stärksten jedoch eine Woche vor der klinischen Manifestation der Erkrankung³⁹. Die Stärke der Veränderungen korreliert mit dem Schweregrad der PE und ist bei Patientinnen mit einer EO und schweren PE verstärkt, aber auch in Fällen einer PE mit SGA Neugeborenen^{39,44}.

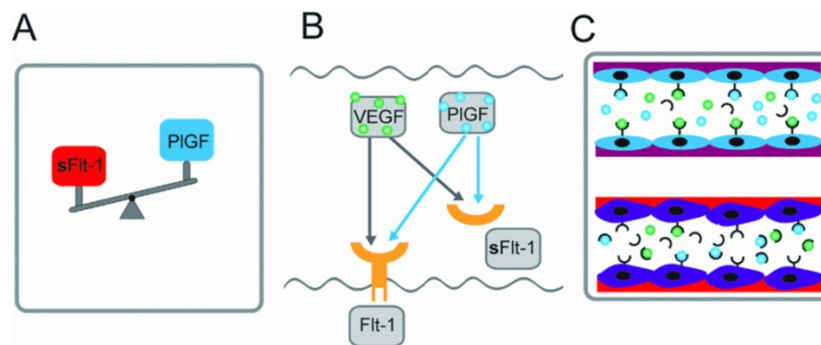


Abb. 2: Effekte der veränderten angiogenen und anti-angiogenen Faktoren-Expression bei der PE, a) Dysbalance des sFlt-1 und PIGF, b) sFlt-1 fängt das freie VEGF und PIGF ab, c) Nettoabfall des VEGF und PIGF, gestörte endotheliale Zellhomöostase (oben), endotheliale Dysfunktion (unten)³⁷

1.2.2 PLGF

PIGF gehört zur Familie der VEGF⁴⁵. Alle Mitglieder der VEGF-Familie bewirken eine zelluläre Antwort, indem sie an Tyrosinkinasen binden (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PIGF bindet ausschließlich an VEGFR-1)⁴⁵.

PIGF gehört zu den Angiogenesefaktoren und führt auch bei Herz- und Extremitätenischämien zur Formation neuer Blutgefäße⁴⁶. Es stimuliert das Endothelzellwachstum, die Endothelzellmigration und das Endothelzellüberleben und amplifiziert den angiogenen Effekt von VEGF-A; zusätzlich dazu wirkt es auf die glatte Muskulatur um die Endothelzellen und fördert so die Stabilisierung der Endothelzellschläuche⁴⁶. Des Weiteren konnte bei Ratten durch PIGF ein vasodilatierender Effekt, besonders an Plazenten, erzielt werden⁴⁷. Bei der PE und vermindertem freien PIGF ist der Gefäßtonus folglich erhöht und es resultiert eine Hypertonie⁴⁵.

Das PIGF steigt physiologischerweise innerhalb der ersten zwei Trimester bis 29-32 SSW an und fällt danach ab³⁹. Bei Frauen, die eine PE entwickeln, sind die Serumkonzentrationen des PIGF schon früher (ab 13-16 SSW) vermindert³⁹.

1.3 DOPPLERSONOGRAPHIE

1.3.1 GRUNDLAGEN DER DOPPLERSONOGRAPHIE

Die Dopplersonographie beruht auf der Grundlage des Doppler-Effekts, also der zeitlichen Stauchung oder Dehnung eines Signals bei Veränderungen des Abstands zwischen Sender und Empfänger.

Sie ist eine nichtinvasive Diagnostikmethode und ermöglicht die Beurteilung der Blutströmung in Gefäßen, die für die Schwangerschaft von großer Bedeutung sind⁴⁸. Eine Überwachung per Dopplersonographie verbessert das fetale perinatale Outcome und senkt die perinatale Mortalität⁴⁹.

Die Dopplersonographie entwickelte sich von der „continuous wave“-Technik hin zur gepulsten Dopplertechnik parallel zum B-Bild (Duplexsonographie) und farbcodierten Dopplersonographie, die eine tiefen- und ortsselektive Aufzeichnung der Blutströmung ermöglichen⁴⁸.

Mit der Dopplersonographie können Gefäße von Mutter und Fet dargestellt werden. Die Arteriae (Aa.) uterinae spiegeln die maternale Gefäßsituation wider und sind daher die meistverwendeten Gefäße für die PE-Diagnostik⁵⁰⁻⁵³. Die Arteria (A.) umbilicalis/Nabelschnurarterie (NSA) und A. cerebri media (ACM) werden typischerweise verwendet, um den fetalen Status zu evaluieren^{50,54}.

Die in der klinischen Praxis am meisten verwendeten Indizes sind der Resistance-Index (RI), die A/B Ratio und der Pulsatilitäts-Index (PI)⁴⁸.

Der RI (nach Pourcelot 1974) ist eine Verhältniszahl und beschreibt das Verhältnis aus der Differenz von systolischem Maximum (A) und enddiastolischem Maximum (B) zu A⁵⁵.

$$RI = \frac{(A - B)}{A}$$

Der RI ist ein direktes Maß für den peripheren Gefäßwiderstand, da der diastolische Blutfluss zum großen Teil von diesem abhängt; je größer der periphere Gefäßwiderstand, desto kleiner wird B und umso größer der RI⁵⁵.

Beim PI (nach Gosling und King 1974) entspricht der Zähler dem des RI, im Nenner befindet sich die mittlere Blutflussgeschwindigkeit (V)⁵⁵. Je höher der periphere Widerstand (A - B) und je geringer V, desto größer ist der PI.

$$PI = \frac{(A - B)}{V}$$

Die Vorteile des RI liegen in der einfachen Bestimmbarkeit, der hohen Reproduzierbarkeit und der geringen Inter- und Intraobserver-Variabilität⁴⁸. Bei einem normalen Gefäßwiderstand können sowohl der RI als auch der PI verwendet werden, für den PI ist hier lediglich der größere Aufwand bei der Ermittlung nachteilig⁵⁵. Bei einem geringen oder fehlenden Blutfluss des Gefäßes, also einem hochpathologischen Dopplersignal, können die Flussminderungen nicht mehr mit dem RI erfasst werden; hier ist der PI geeigneter^{48,55}.

1.3.2 DOPPLERSONOGRAPHIE DER ARTERIAE UTERINAE

Zur Diagnostik der Aa. uterinae haben sich die oben erläuterten Indizes PI und RI bewährt. Des Weiteren spielt das Vorhandensein einer postsystolischen Inzisur („Notch“) eine bedeutsame Rolle. Eine postsystolische Inzisur entsteht in der Dopplersonographie durch die reflektierte Welle des uteroplazentaren Gefäßbetts⁵⁶. Sie kann physiologischerweise bis zum Abschluss der 24. SSW persistieren⁴⁸.

Die Dopplersonographie sollte immer beidseits durchgeführt werden⁵⁷. Ein bilateral pathologisches Strömungsprofil der Aa. uterinae zeigt einen höheren Grad der Pathologie an, da ein einseitig lokalisierter Sitz der Plazenta auf der kontralateralen Seite ein falsch-positives Ergebnis erzeugen kann¹⁶.

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu Veränderungen des Strömungsprofils der Aa. uterinae: im ersten Trimenon ist der Gefäßwiderstand hoch, es resultiert ein stark pulsatile Flussmuster mit einem postsystolischen Notch^{58,59}. Mit der Zeit nimmt der Widerstand der Uterina-Arterien ab und die Absolutgeschwindigkeit des Blutes im Gefäß zu⁵⁹, so steigt das Flussvolumen auf ca. das 10-fache an⁵⁶. Ab der 20. SSW zeigen die Aa. uterinae meist eine schwache Pulsatilität ohne postsystolischen Notch und eine hohe enddiastolische Flussgeschwindigkeit⁵⁹.

Die Persistenz des bilateralen Notches oder pathologisch hoher Widerstände führen zu einer Verschlechterung der fetalen und maternalen Prognose, da sie mit einer erhöhten Rate an PEs und IUGRs verbunden sind^{16,58-60}.

1.4 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Vorangehende Studien haben bereits Unterschiede zwischen EO und LO PEs untersucht und beschrieben einstimmig die EO PE als das schwerere Krankheitsbild mit einem schlechteren maternalen und fetalen Outcome^{11,12,61,62}.

Allerdings waren viele Unterschiede in diesen Studien darauf zurückzuführen, dass sich die EO und LO PEs im Schweregrad der Erkrankung unterschieden. LO PEs sind häufig mit einem milden klinischen Verlauf verbunden, während EO PEs vermehrt schwere Krankheitsfälle zeigen, die eine Intervention benötigen^{11,12}. Bisher sind die Parameter, die bei der PE ein schlechteres fetales Outcome vorhersagen, nur schlecht definiert. Ein klinischer Parameter für die Prädiktion eines nachteiligen perinatalen Outcomes ist die Dopplersonographie der Aa. uterinae^{63,64}.

In unserer retrospektiven Studie analysierten wir schwere EO und LO PEs, um die Subgruppen unabhängig von der Schwere der Erkrankung miteinander vergleichen zu können. Ziel war es, klinische Unterschiede zwischen schweren EO und LO PEs zu ermitteln und Parameter zu evaluieren, die helfen könnten, das perinatale Outcome vorherzusagen.

Ein neueres Verfahren zur Prädiktion der PE basiert auf der Analyse biochemischer Marker im Serum von Patientinnen^{26,65}. Der Abfall der PlGF Werte und der Anstieg der sFlt-1 Konzentration gehen der klinischen Manifestation der PE um mehrere Wochen voraus^{39,66}. Das Ausmaß der Markerveränderungen korreliert mit der klinischen Schwere der Erkrankung^{44,66}.

Das am häufigsten verwendete Früherkennungsverfahren der PE sind sonographische Dopplerflussmessungen der uterinen Arterien⁴⁸. Diese zeigen eine Sensitivität von 33,3% für alle und 60% für schwere Schwangerschaftskomplikationen wie die PE⁵³. Insgesamt liegen die Sensitivität und Spezifität für schwere PEs und EO PEs höher als für leichte Verlaufsformen^{52,58,64}. Allerdings ist der positiv prädiktive Wert (PPV) der Dopplersonographie mit ca. 30% sehr gering^{67,68} und ein Großteil der Patientinnen mit einem pathologischen Doppler der Aa. uterinae wird nie eine PE entwickeln.

Aus diesem Grund wurde in unserer prospektiven Studie, zur Verbesserung der Spezifität bei pathologischem uterinen Dopplerbefund, eine zusätzliche Bestimmung der Angiogenesefaktoren durchgeführt. Ziel der Studie war die Evaluation von sFlt-1 und PlGF zur Prädiktion der PE und einer induzierten vorzeitigen Entbindung in einem Risikokollektiv von Patientinnen mit pathologischem Dopplerfluss der Aa. uterinae im zweiten Trimenon.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 RETROSPEKTIVE STUDIE

2.1.1 SCHWANGERENKOLLEKTIV UND STUDIENDESIGN

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden an der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock alle Patientinnen, die im Zeitraum zwischen 1. Januar 2006 und 31. Dezember 2011 entbundenen wurden, mit dem ICD-10-Code O14.1 „Schwere Präeklampsie“ ausgewählt. Die Patientinnenakten wurden direkt aus dem klinikeigenen Zentralarchiv bezogen und dort die erforderlichen Daten extrahiert oder (im Falle ausgelagerter Akten) von der Archiv-Daten-Logistik GmbH (ADL-Archiv) angefordert und im Zentralarchiv eingesehen. Ergänzt wurden die Angaben durch Befunde des Zentrums für Pränataldiagnostik „Praxiszentrum Frauenheilkunde Rostock“.

Eingeschlossen wurden alle im Zeitraum entbundenen Patientinnen mit einer schweren PE (siehe 2.4 Definitionen), auch bei schon vorher bestehender CH. Mehrlingsgraviditäten wurden ausgeschlossen. Patientinnen mit einem HELLP-Syndrom (siehe 2.4 Definitionen) wurden lediglich eingeschlossen, wenn begleitend die Symptome einer PE (Hypertonie und Proteinurie) vorlagen.

2.2 PROSPEKTIVE STUDIE

2.2.1 SCHWANGERENKOLLEKTIV UND STUDIENDESIGN

Im Zeitraum von Februar 2011 bis Juli 2013 wurde an der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock in Kooperation mit dem Zentrum für Pränataldiagnostik „Praxiszentrum Frauenheilkunde Rostock“ eine prospektive longitudinale Kohortenstudie durchgeführt. Der Ablauf der Studie wurde durch ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Rostock genehmigt (Aktenzeichen A2010100). Die Patientinnen wurden ausführlich über den Verlauf der Studie informiert sowie ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich eingeholt (siehe 7. Anhang: Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung).

Als Einschlusskriterien galten ein pathologischer uteriner Dopplerfluss (UDF) mit einem bilateral erhöhten PI >95. Perzentile und/oder einer bilateralen postsystolischen Inzisur zwischen 19+0 SSW und 26+6 SSW. Ausschlusskriterien waren Alter <18 Jahren, Mehrlingsgravidität, eine laufende Glucocorticoidtherapie oder Therapie mit nichtsteroidalen

Antirheumatika (ausgenommen Acetylsalicylsäure 100mg/d) sowie ein Antiphospholipidsyndrom. Ein Einschluss von Patientinnen mit CH war möglich.

Die weitere Betreuung der Studienpatientinnen erfolgte durch die Intensivschwangerenbetreuung mit dopplersonographischen Befundkontrollen in vierwöchigen Abständen.

Für die Patientinnen wurden Laufzettel erstellt und bis zur Entbindung mit weiteren Verlaufswerten (Dopplerflussmessungen, semiquantitativer Urin-Dipstick/ 24h Sammelurin, Blutdruckwerte, sFlt-1/PIGF Quotient) ergänzt. Die Laufzettel wurden im Mutterpass aufbewahrt und erst im Kreissaal von den Schwestern der Station eingesammelt und in die Patientinnenakten geheftet (siehe 7. Anhang: Laufzettel).

Nach Entbindung der Patientinnen erfolgte eine Akteneinsicht im klinikeigenen Zentralarchiv sowie eine Vervollständigung der Daten durch Befunde des Zentrums für Pränataldiagnostik „Praxiszentrum Frauenheilkunde Rostock“. Im Falle einer auswärtigen Entbindung wurden die Epikrisen angefordert.

2.2.2 PROBENSAMMLUNG UND IMMUNOASSAYS

Nach dem Einschluss in die Studie erfolgte am Tag der Sonographieuntersuchung eine Blutentnahme von 2 Serumröhrchen (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) mit je 7,5ml venösem Blut. Die abgenommenen Serumröhrchen wurden zusammen mit der schriftlichen Einverständniserklärung und einer Befundkopie der Dopplersonographie ins Forschungslabor transportiert. Dort wurde das Serum bei 15°C in der Zentrifuge bei einer Geschwindigkeit von 4.000U/min für 5min von der korpuskulären Phase getrennt. Anschließend wurden Serumaliquoten von je 2 x 1ml bis zur weiteren Untersuchung bei -85°C konserviert.

Die Bestimmung von sFlt-1 und PIGF erfolgte mittels des vollautomatisierten Elecsys® Sandwich Immunoassays der Firma Roche (Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland). Die Assays wurden nach den Empfehlungen des Herstellers und auf dem Gerät System Modular Analytics E170, Elecsys® 2010/cobas e 411 von Roche durchgeführt.

Die ermittelten Ergebnisse für sFlt-1, PIGF und die sFlt-1/PIGF Ratio wurden gemäß der vom Hersteller gegebenen Perzentilenkurven in Abhängigkeit vom Gestationsalter klassifiziert. Diese Referenzwerte basierten auf den Daten von Verlohren et al. mit der Messung von 524 Serumproben von 280 Frauen mit Ein-Kind-Schwangerschaften und normalem Schwangerschaftsausgang³⁴. Für sFlt-1 und die sFlt-1/PIGF Ratio wurde ein Ergebnis >95. Perzentile und für PIGF ein Wert <5. Perzentile als pathologisch angesehen. Als Präzision des Tests gab der Hersteller einen prozentualen Variationskoeffizienten, mit Präzision in der Serie

und Zwischenpräzision, von unter 5% an. Schiettecatte et al. bestätigten diese Angaben mit einem Variationskoeffizienten innerhalb und zwischen den Serien von unter 4% für sFlt-1 >60pg/ml und PlGF >20pg/ml, die funktionelle Sensitivität lag in dieser Studie bei <5pg/ml⁶⁹. Der Messbereich für sFlt-1 lag nach Angaben des Herstellers zwischen 10-85.000pg/ml, mit einer Nachweisgrenze ≤10pg/ml und einer Bestimmungsgrenze ≤15pg/ml. Der Messbereich für PlGF wurde zwischen 3-10.000pg/ml angegeben, mit einer Nachweisgrenze von 3pg/ml und einer Bestimmungsgrenze von 10pg/ml.

Die Messergebnisse wurden den behandelnden Ärzten erst im Nachhinein mitgeteilt, um eine Einflussnahme auf klinische Entscheidungen zu verhindern.

VERWENDETE REAGENZIEN FÜR DIE MESSUNG VON SFLT-1

- Streptavidin-beschichtete Mikropartikel (transparenter Deckel), 1 Flasche, 6,5ml: Streptavidin-beschichtete Mikropartikel 0,72mg/ml; Konservierungsmittel.
- Biotinylierter monoklonaler anti-sFlt-1 Antikörper (grauer Deckel), 1 Flasche, 9ml: Antikörper (Maus) 0,5mg/l; Phosphatpuffer 100mmol/l, pH 7,2; Konservierungsmittel.
- Monoklonaler anti-sFlt-1 Antikörper markiert mit einem Rutheniumkomplex (schwarzer Deckel), 1 Flasche, 9ml: Antikörper (Maus) 1,0mg/l; Phosphatpuffer 100mmol/l, pH 7,2; Konservierungsmittel.

VERWENDETE REAGENZIEN FÜR DIE MESSUNG VON PLGF

- Streptavidin-beschichtete Mikropartikel (transparenter Deckel), 1 Flasche, 6,5ml: Streptavidin-beschichtete Mikropartikel 0,72mg/ml; Konservierungsmittel.
- Biotinylierter monoklonaler anti-PlGF Antikörper (grauer Deckel), 1 Flasche, 8ml: Antikörper (Maus) 0,6mg/l; Phosphatpuffer 50mmol/l, pH 6,0; Konservierungsmittel.
- Monoklonaler anti-PlGF Antikörper markiert mit einem Rutheniumkomplex (schwarzer Deckel), 1 Flasche, 8ml: Antikörper (Maus) 4,0mg/l; Phosphatpuffer 50mmol/l, pH 6,0; Konservierungsmittel.

TESTPRINZIP:

Die immunologischen in vitro Tests zur quantitativen Bestimmung von sFlt-1 und PlGF basieren auf dem gleichen Testprinzip. Der ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ hat eine Gesamtdauer von 18 Minuten und beruht auf dem Sandwichprinzip.

Zur Messung von sFlt-1 werden während der ersten Inkubation 20µl Serumprobe mit zwei verschiedenen markierten Antikörpern inkubiert: einem biotinylierten monoklonalen sFlt-1 spezifischen Antikörper und einem Rutheniumkomplex-markierten monoklonalen sFlt-1 spezifischen Antikörper. Dadurch kommt es zur Ausbildung eines Sandwichkomplexes. Nach Zugabe Streptavidin-beschichteter Mikropartikel binden diese während der zweiten Inkubation über Biotin-Streptavidin Wechselwirkungen den Komplex. Nach Überführung des Reaktionsgemisches in die Messzelle werden die Mikropartikel durch magnetische Wechselwirkungen an der Oberfläche der Elektrode fixiert. Die ungebundene Substanz wird durch ProCell (Systemflüssigkeit zur Generierung von elektrochemischen Signalen an Immunoassay Systemen) entfernt und die Chemilumineszenzemission durch Anlegen einer Spannung induziert. Für die elektrochemische Nachweisreaktion sind der Rutheniumkomplex-markierte Antikörper und ProCell essentiell erforderlich. Während der Reaktion gibt der Rutheniumkomplex Lichtsignale ab, die zur Quantifizierung von sFlt-1 und PlGF mittels eines Photomultipliers gemessen werden können, Abb. 3. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt, diese Kalibrationskurve wurde durch eine 2-Punkte-Kalibration und eine mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert. Das Verfahren zur Bestimmung von PlGF läuft analog dazu ab, mit einem Ausgangsvolumen von 50µl Serumprobe.

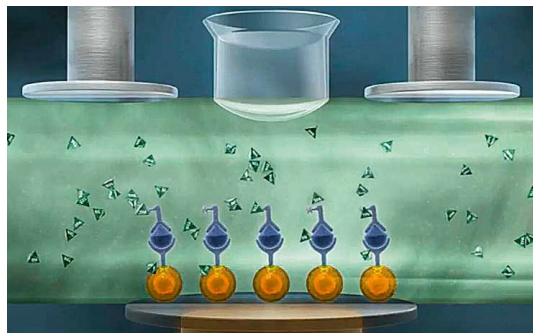


Abb. 3: Bei der Elektrochemilumineszenz bilden sich Komplexe aus Antikörpern, Antigenen und paramagnetischen Mikropartikeln; unter elektrischer Spannung entsteht dabei ein messbares Lichtsignal⁷⁰

2.3 DOPPLERSONOGRAPHISCHE BLUTFLUSSMESSUNGEN

Alle Sonographieuntersuchungen wurden in der retrospektiven und prospektiven Studie von erfahrenen Untersuchern nach den Empfehlungen zur Dopplersonographie in der Schwangerschaft durchgeführt^{48,57}. Für die Ultraschalluntersuchungen wurden die Sonographiegeräte Voluson 730, Voluson G8 (beide GE Medical Systems Milwaukee, WI, USA) und HDI5000SonoCT (Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA) verwendet.

Allgemein erfolgt die Untersuchung transabdominal in Rückenlage der Patientin. Zunächst werden die zu untersuchenden Gefäße durch farbcodierte Dopplersonographie dargestellt. Der Insonationswinkel zwischen Dopplerwelle und Gefäßrichtung sollte auf $\leq 60^\circ$ eingestellt und das Dopplerfenster (sample volume) gefäßdeckend platziert werden. Die Pulsrepetitionfrequenz muss nach der Tiefe des zu messenden Gefäßes adjustiert werden. Es werden mindestens fünf identische Wellenformen registriert und das Bild daraufhin eingefroren. Es erfolgt zunächst die Analyse des uteroplazentaren Gefäßbetts (Aa. uterinae), dann der NSA und ACM. Die Bestimmung der absoluten Dopplerindices (systolische Spitzengeschwindigkeit, mittlere maximale Geschwindigkeit, minimale diastolische Geschwindigkeit) und der relativen Dopplerindices (RI und PI) werden vorgenommen. Die ermittelten Werte werden als Bildschirmausdruck mittels Videoprinter dokumentiert. Die Einordnung der Messwerte erfolgt in den Perzentilenkurven gemäß des Gestationsalters mit den Referenzwerten nach Schaffer⁷¹.

Ein pathologischer Doppler der Aa. uterinae wurde in der retrospektiven Studie bei Vorliegen eines bilateral erhöhten RI >95 . Perzentile und/oder einer eindeutigen bilateralen postsystolischen Inzisur angenommen. In der prospektiven Studie war ein pathologischer UDF definiert als ein bilateral erhöhter PI >95 . Perzentile und/oder ein bilateraler Notch. Für die NSA wurde ein RI >95 . Perzentile als abnormal definiert und für die ACM ein PI <5 . Perzentile.

2.4 DEFINITIONEN

Die GH wurde definiert als eine, nach der abgeschlossenen 20. SSW, neu aufgetretene arterielle Hypertonie (Blutdruckwerte systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg bei zwei Messungen im Abstand von 6h) ohne Proteinurie bei einer zuvor normotensiven Schwangeren^{1,2,72}.

Eine CH lag vor bei einer präkonzeptionell oder in der ersten Schwangerschaftshälfte, vor der vollendeten 20. SSW, diagnostizierten arteriellen Hypertonie¹.

Eine PE wurde definiert als Hypertonie und Proteinurie (≥ 300 mg Protein pro 24h oder eine semiquantitative Urin-Dipstick-Analyse mit Protein größer gleich +2)^{2,13}.

Das Neuauftreten einer Proteinurie bei einer vorher bestehenden CH wurde als Pfropfpräeklampsie und Beginn der PE angesehen.

Eine schwere PE lag bei einer bestehenden PE und dem zusätzlichen Auftreten von mindestens einem der folgend genannten Kriterien vor⁷³:

- Arterieller Blutdruck systolisch ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 110 mmHg

- Proteinurie $\geq 5\text{g}/24\text{h}$
- HELLP-Syndrom

Zusätzlich dazu wurde die PE, gemäß des Auftretens der Erkrankung, in die Subtypen EO PE mit einer Manifestation $<34+0$ SSW und LO PE mit Manifestation $\geq 34+0$ SSW unterteilt^{10,74}.

Das HELLP-Syndrom wird charakterisiert durch die Trias^{1,73}:

- (H): hemolysis, Hämolyse
- (EL): elevated liver enzymes, pathologisch erhöhte Leberenzyme
- (LP): low platelets, Thrombozytopenie

Die Hämolyse wurde definiert als Haptoglobin $<0,3\text{g/l}$ (Normbereich: $0,3\text{-}2,0\text{g/l}$), pathologisch erhöhte Leberenzyme als eine Aspartat-Aminotransferase $>70\text{U/l}$ (Normbereich: $3\text{-}34\text{U/l}$) und eine Thrombozytopenie als Thrombozyten $<100.000/\text{ml}$ (Normbereich: $150.000\text{-}450.000/\text{ml}$).

Das Gestationsalter wurde nach dem ersten Tag der letzten Periode errechnet und korrigiert, falls die Scheitel-Steiß-Länge der Sonographiekontrolle im ersten Trimenon eine Differenz von mehr als 7 Tagen zeigte.

SGA wurde definiert als ein Geburtsgewicht <10 . Perzentile, gemäß der Perzentilenkurven nach Voigt et al.⁷⁵.

In der retrospektiven Studie lag eine IUGR vor, wenn ein SGA Geburtsgewicht gegeben war und mindestens eines der folgend genannten Kriterien erfüllt wurde:

- Persistierender bilateraler pathologischer UDF
- Erhöhter PI der NSA >95 . Perzentile
- Oligohydramnion mit einem Amniotic fluid index (AFI) $<5\text{cm}$

In der prospektiven Studie wiesen alle eingeschlossenen Patientinnen einen pathologischen UDF und damit Anzeichen der Plazentainsuffizienz auf. Aus diesem Grund wurden alle Neugeborenen mit SGA Geburtsgewicht als IUGR angesehen.

Die Terminologie der IUGR, also der pathologischen Verzögerung des Wachstums eines Fetus in der Gebärmutter, wurde noch nicht einheitlich definiert⁷⁶. Daher verwendeten wir den genauer definierten Parameter des SGA Neugeborenen als Korrelat für eine IUGR. Wir bedachten dabei, dass ein kleiner Teil der SGA Neugeborenen lediglich konstitutionell zu leicht und nicht intrauterin wachstumsretardiert war und eine intrauterine Wachstumsretardierung bei großen Feten nicht zwangsläufig zu einem SGA Geburtsgewicht führte⁷⁷.

Das Plazentagewicht und die Ratio aus Geburtsgewicht des Kindes zum Plazentagewicht wurden anhand der Perzentilenkurven nach Thompson et al. beurteilt⁷⁸.

2.5 DATENDOKUMENTATION UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Datendokumentation und Speicherung erfolgte direkt im Analysesystem IBM SPSS Statistics 20.0 für Windows (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Die statistische Auswertung und das Erstellen von Tabellen und Grafiken wurde ebenfalls mittels SPSS durchgeführt sowie dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 (Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland).

Mittels deskriptiver Statistik wurden für kontinuierliche Variablen zunächst die statistischen Kennwerte (Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), Fallzahl (n)) berechnet, um einen Überblick über das vorhandene Datenmaterial zu erhalten. Zur besseren Übersichtlichkeit sind in den unter „3. Ergebnisse“ abgebildeten Tabellen lediglich Mittelwerte und SD bzw. Median und Min-Max aufgeführt. Für kategoriale Variablen (nominal/ordinal skaliert) wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet.

Boxplot-Diagramme wurden zur graphischen Veranschaulichung kardinalskaliert Daten erstellt. Sie geben eine schnelle Fünf-Punkte-Zusammenfassung über den Bereich der Daten. Das 25%- und 75%-Perzentil sind die Grenzen der Box, der Median unterteilt die Box⁷⁹. Linien (Whiskers) ziehen zum Min und Max der Werte. Ausreißer ($>1,5x$ Interquartilabstand) werden mit Punkten markiert⁷⁹.

Die Prüfung auf Normalverteilung der Daten erfolgte anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Um bei kontinuierlichen Merkmalen Unterschiede zwischen zwei Subgruppen zu berechnen, wurde bei gegebener Normalverteilung der Zweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben verwendet, ohne Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test⁸⁰. Bei kategorialen Variablen erfolgten Vergleiche zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test oder Exaktem Test nach Fisher. Die Varianzanalyse zwischen drei oder mehr Gruppen wurde bei einer kontinuierlichen Variablen (je nach Vorliegen einer Normalverteilung) mittels ANOVA oder Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Alle p-Werte waren Resultate von zweiseitigen Tests. Hypothesen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% ($p < 0,05$) galten als signifikant⁸¹.

In der Korrelationsanalyse wurde bei quantitativen, normalverteilten Variablen der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet, ansonsten der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.

Zur Beurteilung der Güte des Testverfahrens erfolgte die Berechnung der Sensitivität, Spezifität, des positiv und negativ prädiktiven Faktors für sFlt-1, PlGF und die sFlt-1/PlGF Ratio. Des Weiteren wurden Receiver operating characteristics (ROC) Kurven

(=Grenzwertoptimierungskurve) generiert und die Area under the curve (AUC) (=Fläche unter der ROC Kurve) berechnet. Die Ermittlung der Cutoff-Werte erfolgte durch die Bestimmung der Optima an Sensitivität und Spezifität.

Mit der logistischen Regression wurde der Einfluss prognostischer Faktoren auf spezifische perinatale Outcome-Parameter untersucht. Zunächst fand eine univariate Analyse statt. Diejenigen prognostischen Faktoren, bei denen ein signifikanter Zusammenhang bestand, wurden daraufhin in das multivariate Modell der logistischen Regressionsanalyse eingefügt, um adjustierte Zusammenhänge zwischen Outcome-Parametern und diversen erklärenden Variablen aufzuzeigen.

Abschließend führen wir für das prospektive Studienkollektiv, zur Abschätzung der statistischen Power der Studie, eine Posthoc Analyse mittels G*Power 3.1.9.2 unter Verwendung der logistischen Regressionsanalyse durch⁸².

3 ERGEBNISSE

3.1 RETROSPEKTIVE STUDIE

Von den ursprünglich in die Studie eingeschlossenen 84 Patientinnen mussten zunächst einige von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden. Dies geschah auf Grund unzureichend erfüllter Einschlusskriterien (z.B. HELLP-Fälle ohne Hypertonie, keine schwere PE). Insgesamt verblieben 68 Datensätze von Patientinnen mit schwerer PE in der Analyse, diese wurden nachfolgend untersucht. Die geschätzte Prävalenz der schweren PE am Klinikum Südstadt Rostock war in dem Zeitraum mit ca. 0,5% aller Schwangerschaften niedrig.

3.1.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS

Von den 68 Studienpatientinnen entwickelten 64,7% (n=44) eine EO und 35,3% (n=24) eine LO PE. Damit lag eine schwere LO PE nur bei etwa einem Drittel der Patientinnen vor, Abb. 4. Bei den EO PEs trat eine Frühgeburt <34+0 SSW (63,6% vs. 0,0%) und Frühgeburt <37+0 SSW (93,2% vs. 41,7%) häufiger ein (beides $p < 0,001$), Tabelle (Tab.) 3, Abb. 4, Abb. 5.

Die präexistenten Risikofaktoren (Alter, Parität, BMI, Vorerkrankungen) zeigten keine Unterschiede zwischen EO und LO PEs, Tab. 1. Lediglich bei den Graviditäten zeigten EO PEs im Mittel mehr vorangehende Schwangerschaften, obwohl die meisten Patientinnen Primiparae waren ($p=0,017$).

Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine Unterschiede in Bezug auf die Schwere der Erkrankung (höchster systolischer und diastolischer Blutdruck, Proteinurie, Prävalenz des HELLP-Syndroms), Tab. 2. Eine Eklampsie oder ein maternaler Todesfall trat bei keiner Patientin ein.

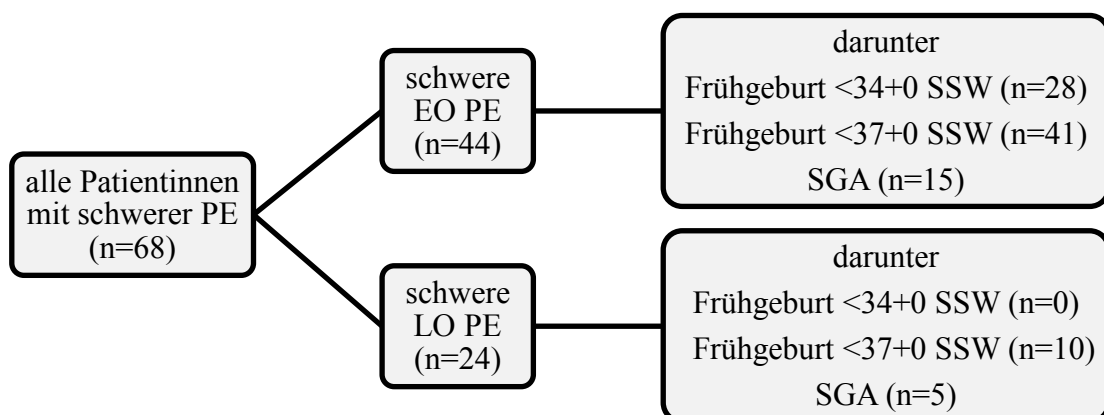


Abb. 4: Organigramm des retrospektiven Studienkollektivs

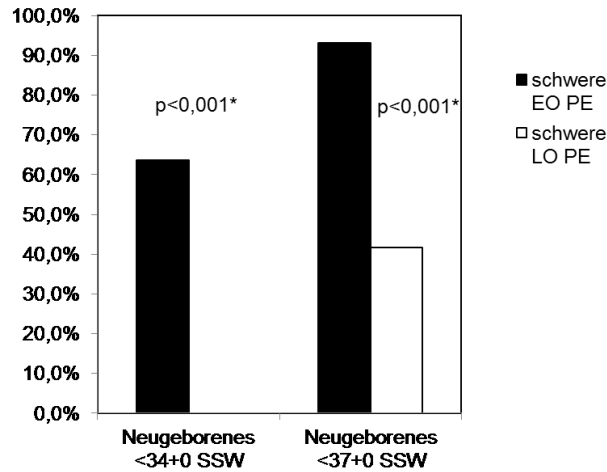


Abb. 5: Balkendiagramm mit Neugeborenes <34+0 und <37+0 SSW, *Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Charakteristika	alle schweren PEs (n=68)	schwere EO PE (n=44)	schwere LO PE (n=24)	p
Alter, J, Mittelwert±SD	28,6±6,2	28,9±6,8	28,0±5,0	0,505*
Gravidität, Median (Min-Max)	1 (1-5)	1 (1-5)	1 (1-2)	0,017**
Parität, Median (Min-Max)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-1)	0,126**
BMI, kg/m ² , Mittelwert±SD	25,6±6,0	24,9±5,4	26,8±7,0	0,214*
Adipositas (BMI >30kg/m ²), n (%)	12 (17,6%)	6 (13,6%)	6 (25,0%)	0,321***
Chronische Hypertonie, n (%)	19 (27,9%)	15 (34,1%)	4 (16,7%)	0,163***
Thrombophile Diathesen, n (%)	8 (11,8%)	5 (11,4%)	3 (12,5%)	0,887***
Nikotinabusus, n (%)	8 (11,8%)	6 (13,6%)	2 (8,3%)	0,703***
Diabetes mellitus Typ 1, n (%)	3 (4,4%)	1 (2,3%)	2 (8,3%)	0,545***
Chronische Nierenerkrankungen, n (%)	5 (7,4%)	4 (9,1%)	1 (4,2%)	0,654***

SD=Standardabweichung

**Mann-Whitney-U-Test

*t-Test

***Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Homogenität

Tab. 1: Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Charakteristika	alle schweren PEs (n=68)	schwere EO PE (n=44)	schwere LO PE (n=24)	p
Höchster systolischer Blutdruck, mmHg, Mittelwert±SD	172,5±19,3	171,4±18,5	174,4±20,9	0,541*
Höchster diastolischer Blutdruck, mmHg, Mittelwert±SD	107,3±12,8	107,5±14,2	106,9±9,7	0,853*
Proteinurie, mg/d, Mittelwert±SD	4987±5819	4936±5787	5085 ±6022	0,804**
Proteinurie >3-5g/d, n (%)	10 (14,7%)	8 (18,2%)	2 (8,3%)	0,802***
Proteinurie >5g/d, n (%)	22 (32,4%)	14 (31,8%)	8 (33,3%)	
Fehlende Daten, n (%)	7 (10,3%)	4 (9,1%)	3 (12,5%)	
Begleitendes HELLP-Syndrom, n (%)	16 (23,5%)	11 (25,0%)	5 (20,8%)	0,773***

SD=Standardabweichung

**Mann-Whitney-U-Test

*t-Test

***Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Homogenität

Tab. 2: Erkrankungsschwere

3.1.2 SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF UND GEBURTSHILFLICHES MANAGEMENT

Bei den neonatalen Charakteristika fanden wir große Unterschiede zwischen schweren EO und LO PEs.

Das mittlere Gestationsalter bei Entbindung lag bei den EO PEs signifikant niedriger (31+5 SSW vs. 37+5 SSW, $p < 0,001$), Tab. 3, Abb. 6. Folglich war auch das Geburtsgewicht der Kinder deutlich geringer (1.460g vs. 2.981g, $p < 0,001$), Tab. 3, Abb. 7.

Bei den EO PEs lag der Anteil hypotropher Neugeborener deutlich höher (34,1% vs. 20,8%, $p = 0,017$) und die 5'-APGAR Werte waren im Median niedriger (8 vs. 9, $p < 0,001$), Tab. 3, Abb. 8. Insgesamt wiesen 29,4% der Neugeborenen ein SGA Geburtsgewicht auf, von diesen erfüllten 85,0% mindestens ein Kriterium einer IUGR.

Die Indikationsstellung zur Entbindung $< 34+0$ SSW erfolgte häufiger auf Grund einer maternalen als einer fetalen Indikation (67,9% vs. 32,1%). Insgesamt resultierten 22,1% der Entbindungen aus einer vorwiegend fetalen und 77,9% aus einer maternalen Bedrohung, Tab. 4, Abb. 9. Eine Sectio caesarea wurde bei 94,1% aller Patientinnen durchgeführt, in 48,4% in Allgemeinanästhesie (Tab. 4).

Bei den schweren EO PEs tendierten die Kinder zu einem niedrigeren Umbilikalarterien-pH (UApH) (7,27 vs. 7,31, $p = 0,097$) mit mehr Fällen einer neonatalen Azidose (11,4% vs. 4,2%, $p = 0,413$), Tab. 4.

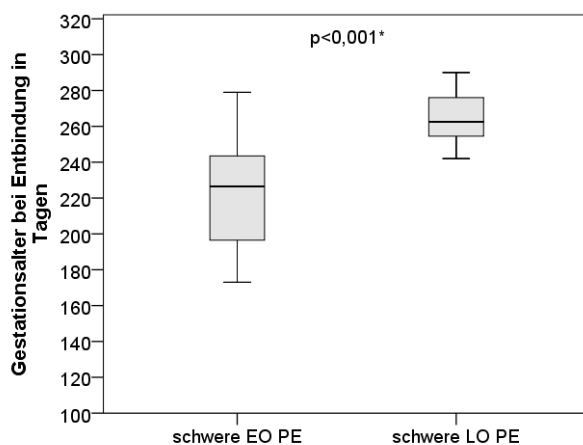


Abb. 6: Boxplot Graphik des Gestationsalters bei Entbindung, *Mann-Whitney-U-Test

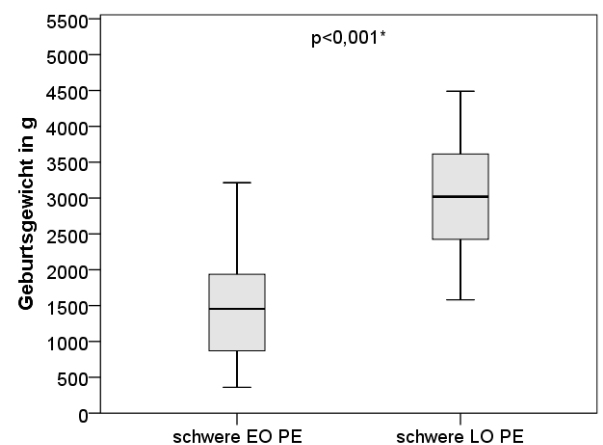


Abb. 7: Boxplot Graphik der Geburtsgewichte der Kinder, *t-Test

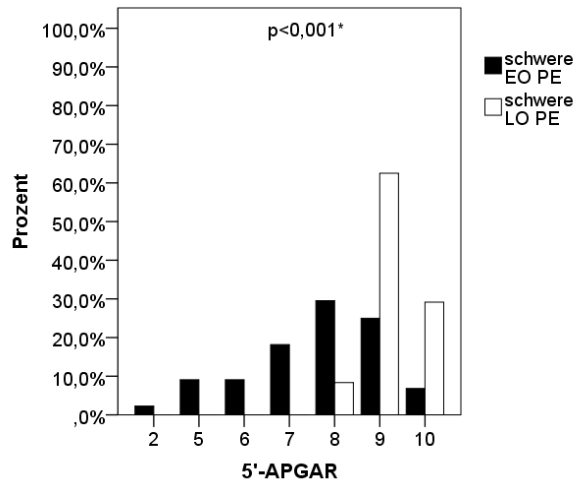


Abb. 8: Balkendiagramm der 5'-APGAR-Werte, *Mann-Whitney-U-Test

Charakteristika	alle schweren PEs (n=68)	schwere EO PE (n=44)	schwere LO PE (n=24)	p
Geburtsgewicht des Kindes, g, Mittelwert±SD	1997±1032	1460±685	2981±816	<0,001*
Perzentile des Geburtsgewichtes, n (%)				0,017***
SGA (<10. Perzentile)	20 (29,4%)	15 (34,1%)	5 (20,8%)	
LGA (>90. Perzentile)	4 (5,9%)	0 (0,0%)	4 (16,7%)	
5'-APGAR-Score, Median (Min-Max)	9 (2-10)	8 (2-10)	9 (8-10)	<0,001**
APGAR ≤7, n (%)	17 (25,0%)	17 (38,6%)	0 (0,0%)	
Gestationsalter bei Entbindung, Mittelwert (Wochen+Tage) ±SD (Tage)	33+6±31	31+5±28	37+ 5±14	<0,001**
Gestationsalter, n (%)				<0,001***
≥37+0 SSW	17 (25,0%)	3 (6,8%)	14 (58,3%)	
34+0-36+6 SSW	23 (33,8%)	13 (29,5%)	10 (41,7%)	
28+0-33+6 SSW	17 (25,0%)	17 (38,6%)	0 (0,0%)	
24+0-27+6 SSW	11 (16,2%)	11 (25,0%)	0 (0,0%)	
Neugeborenes <34+0 SSW, n (%)	28 (41,2%)	28 (63,6%)	0 (0,0%)	<0,001***
Neugeborenes <37+0 SSW, n (%)	51 (75,0%)	41 (93,2%)	10 (41,7%)	<0,001***

SD=Standardabweichung

**Mann-Whitney-U-Test

*t-Test

***Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Homogenität

Tab. 3: Neonatales Outcome

Charakteristika	alle schweren PEs (n=68)	schwere EO PE (n=44)	schwere LO PE (n=24)	p
Amniotic fluid index, n (%)				0,333***
Oligohydramnion (AFI ≤5)	12 (17,9%)	7 (15,9%)	5 (21,7%)	
Polyhydramnion (AFI >18)	5 (7,5%)	2 (4,5%)	3 (13,0%)	
Fehlende Daten, n	1	0	1	
Lungenreifeinduktion, n (%)	35 (51,5%)	33 (75,0%)	2 (8,3%)	<0,001***
Antihypertensive Therapie, n (%)				0,069***
oral	22 (30,3%)	17 (38,6%)	5 (20,8%)	
intravenös	44 (64,7%)	27 (61,4%)	17 (70,8%)	
Entbindungsindikation, n (%)				<0,001***
maternal (<34+0 SSW)****	19 (27,9%)	19 (43,2%)	0 (0,0%)	
maternal (≥34+0 SSW)****	34 (50,0%)	15 (34,1%)	19 (79,2%)	
vorwiegend fetal (<34+0 SSW)*****	9 (13,2%)	9 (20,5%)	0 (0,0%)	
vorwiegend fetal (≥34+0 SSW)*****	6 (8,8%)	1 (2,3%)	5 (20,8%)	
Entbindungsmodus, n (%)				0,122***
Sectio caesarea	64 (94,1%)	43 (97,7%)	21 (87,5%)	
Vaginal	4 (5,9%)	1 (2,3%)	3 (12,5%)	
Anästhesie der Sectio caesarea, n (%)				0,601***
Spinal/Peridural	33 (51,6%)	21 (48,8%)	12 (57,1%)	
Allgemeinanästhesie	31 (48,4%)	22 (51,2%)	9 (42,9%)	
Umbilikalarterien-pH, Mittelwert±SD	7,29±0,079	7,27±0,083	7,31±0,068	0,097*
pH ≥7,20, n (%)	62 (91,2%)	39 (88,6%)	23 (95,8%)	0,863***
pH 7,19-7,10, n (%)	3 (4,4%)	2 (4,5%)	1 (4,2%)	
pH 7,09-7,00, n (%)	2 (2,9%)	2 (4,5%)	0 (0,0%)	
pH <7,00, n (%)	1 (1,5%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	
Neonatale Azidose, UApH <7,20, n (%)	6 (8,8%)	5 (11,4%)	1 (4,2%)	0,413***
Base excess, mmol/l, Mittelwert±SD	-1,12±3,91	-1,38±4,13	-0,65±3,54	0,422**

SD=Standardabweichung

**Mann-Whitney-U-Test

*t-Test

***Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Homogenität

****maternale Indikationen: HELLP-Syndrom, unkontrollierbare Hypertonie und drohende Eklampsie

*****fetale Indikationen: pathologische fetale Herzfrequenz, schwere Dopplerpathologie der NSA und/oder ACM

Tab. 4: Therapie, Entbindung und fetale Charakteristika

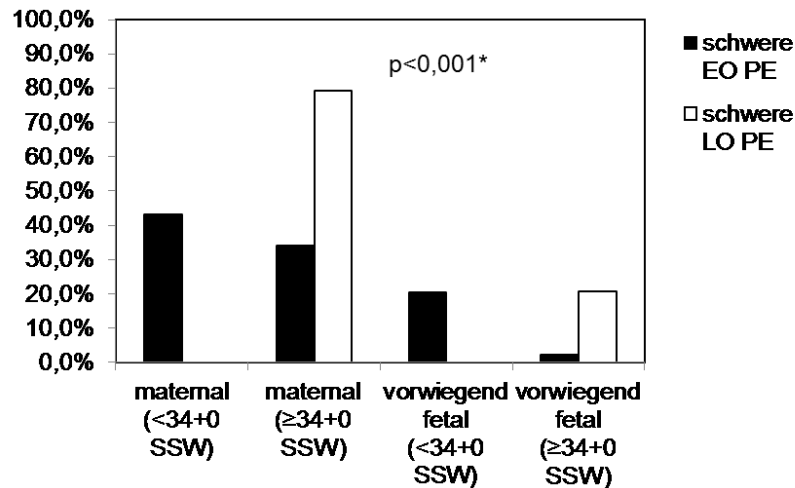


Abb. 9: Balkendiagramm Entbindungsindikation, *Chi-Quadrat-Test nach Pearson

3.1.3 PLAZENTARE CHARAKTERISTIKA

Bei den Plazentagewichten zeigten sich keine Unterschiede zwischen schweren EO und LO PEs; beide Gruppen wiesen etwa zur Hälfte hypotrophe Plazenten auf (55,0% und 50,0%, $p=0,864$), Tab. 5. Bei Analyse der feto-plazentaren Gewichts-Ratio waren hingegen deutliche Unterschiede erkennbar: diese lag bei den EO PEs niedriger (4,76 vs. 6,40, $p<0,001$), zudem hatten 61,9% der LO und nur 39,5% der EO PEs eine Gewichts-Ratio >90 . Perzentile ($p=0,112$), Tab. 5.

In unserer Studie hatten alle SGA Neugeborenen der LO PE-Gruppe ein Plazentagewicht <10 . Perzentile, hingegen nur 71,4% der EO PE-Gruppe. Zudem wies auch ca. die Hälfte aller normalgewichtigen Neugeborenen ein Plazentagewicht <10 . Perzentile auf (Tab. 6). In diesen Fällen konnte die plazentare Hypotrophie kompensiert werden und die Kinder waren bei Entbindung eutroph.

Des Weiteren zeigten vier SGA Neugeborene ein Plazentagewicht ≥ 10 . Perzentile, obwohl alle vier die Kriterien einer IUGR erfüllten: In diesen Fällen war die plazentare Hypotrophie folglich nicht maßgeblich für die Entwicklung der IUGR (Tab. 6).

Charakteristika	alle schweren PEs (n=68)	schwere EO PE (n=44)	schwere LO PE (n=24)	p
Plazentagewicht, g, Mittelwert±SD	352,4±141,3	292,6±116,1	461,2±117,2	<0,001*
Perzentile des Plazentagewichtes, n (%)				0,864***
>90. Perzentile	1 (1,6%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	
<10. Perzentile	33 (53,2%)	22 (55,0%)	11 (50,0%)	
Fehlende Daten, n	6	4	2	
Feto-plazentare Gewichts-Ratio, Mittelwert±SD	5,32±1,47	4,76±1,31	6,40±1,12	<0,001**
>90. Perzentile, n (%)	28 (47,5%)	15 (39,5%)	13 (61,9%)	0,112***
<10. Perzentile, n (%)	2 (3,4%)	2 (5,3%)	0 (0,0%)	
Fehlende Daten, n (%)	9	6	3	

SD=Standardabweichung

**Mann-Whitney-U-Test

*t-Test

***Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Homogenität

Tab. 5: Plazentare Charakteristika

			Perzentile des Plazentagewichtes			Gesamt
			<10. Perzentile	10.-90. Perzentile	>90. Perzentile	
Perzentile des Geburtsgewichtes	<10. Perzentile	n	14	4	0	18
		%	77,8%	22,2%	0,0%	100,0%
	10.-90. Perzentile	n	19	20	1	40
		%	47,5%	50,0%	2,5%	100,0%
	>90. Perzentile	n	0	4	0	4
		%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%

Tab. 6: Kreuztabelle mit der Verteilung der Geburtsgewichts- und Plazentagewichtspersentilen

3.1.4 DOPPLERSONOGRAPHISCHE ERGEBNISSE

Die maternalen und fetalen Dopplerflüsse zeigten große Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Es wiesen 71,8% (28/39) der EO und lediglich 11,8% (2/17) der LO PEs einen bilateral pathologischen UDF auf ($p < 0,001$), Tab. 7, Abb. 10. Von allen schweren PEs hatte jedoch nur ca. die Hälfte der Fälle (53,6%) ein bilateral pathologisches uterines Strömungsprofil (Tab. 7). Der pathologische UDF korrelierte zu diversen Parametern der Frühgeburtlichkeit: Notwendigkeit einer LRI ($r = 0,46$, $p < 0,001$), 5'-APGAR Wert ($r = 0,40$, $p = 0,002$), Onset der PE ($r = 0,55$, $p < 0,001$) und Schwangerschaftsdauer ($r = 0,63$, $p < 0,001$). Er korrelierte jedoch nicht zur Geburtsgewichtspersentile ($r = 0,22$, $p = 0,112$); dennoch wiesen 68,8% (11/16) der SGA Neugeborenen einen bilateral pathologischen UDF auf ($p = 0,155$).

Ein erhöhter RI der NSA trat bei EO PEs zahlreicher auf (42,5% (17/40) vs. 11,8% (2/17), $p = 0,032$), Tab. 7. Auch in der Häufigkeit eines brain sparing Effekts (PI der ACM < 5 . Perzentile) zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen (28,6% vs. 7,1%), diese waren jedoch nicht signifikant ($p = 0,143$), Tab. 7, Abb. 10. Die pathologischen Blutflüsse der NSA

und ACM korrelierten zu einander ($r=0,34$, $p=0,017$). Für den pathologischen Fluss der NSA bestand zusätzlich eine signifikante Korrelation zur Geburtsgewichtsperzentile ($r=0,36$, $p=0,005$) und 58,8% (10/17) der SGA Neugeborenen zeigten einen pathologischen Fluss der NSA ($p=0,007$).

Charakteristika	alle schweren PEs (n=68)	schwere EO PE (n=44)	schwere LO PE (n=24)	p
Arteria uterina, Resistance-Index, n (%)				<0,001
normal oder unilateral erhöht	26 (47,3%)	12 (30,8%)	14 (87,5%)	
bilateral erhöht (≥ 95 . Perzentile)	29 (52,7%)	27 (69,2%)	2 (12,5%)	
Fehlende Daten, n	13	5	8	
Arteria uterina, postsystolische Inzisur, n (%)				0,001
normal oder unilateral	31 (55,4%)	16 (41,0%)	15 (88,2%)	
bilateral	25 (44,6%)	23 (59,0%)	2 (11,8%)	
Fehlende Daten, n	12	5	7	
Arteria uterina, pathologisches Strömungsprofil (bilateral RI ≥ 95. Perzentile oder bilaterale postsystolische Inzisur), n (%)				<0,001
normal oder unilateral	26 (46,4%)	11 (28,2%)	15 (88,2%)	
bilateral	30 (53,6%)	28 (71,8%)	2 (11,8%)	
Fehlende Daten, n	12	5	7	
Arteria umbilicalis, Resistance-Index, n (%)				0,032
≤ 95 . Perzentile	38 (66,7%)	23 (57,5%)	15 (88,2%)	
> 95 . Perzentile	19 (33,3%)	17 (42,5%)	2 (11,8%)	
Fehlende Daten, n	11	4	7	
Arteria cerebri media, Pulsatilitäts-Index, n (%)				0,143
≥ 5 . Perzentile	38 (77,6%)	25 (71,4%)	13 (92,9%)	
< 5 . Perzentile	11 (22,4%)	10 (28,6%)	1 (7,1%)	
Fehlende Daten, n	19	9	10	

*Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Tab. 7: Dopplersonographische Ergebnisse

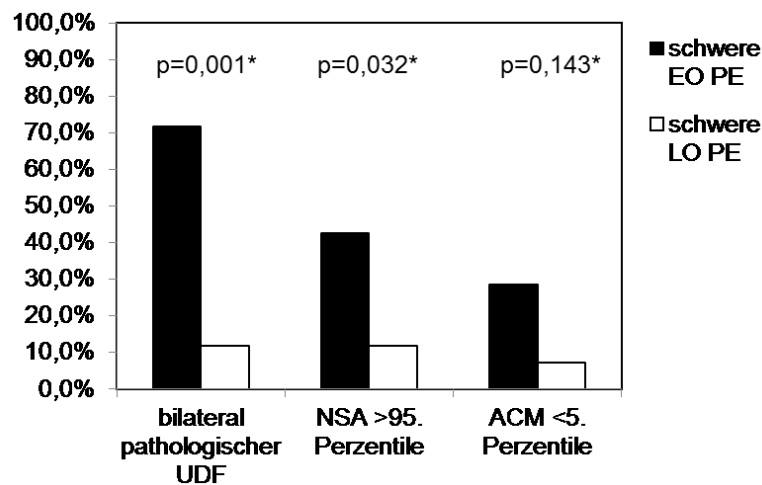


Abb. 10: Balkendiagramm mit Dopplerpathologie der Aa. uterinae, NSA, ACM, *Chi-Quadrat-Test nach Pearson

3.1.5 PRÄDIKTOREN DES PERINATALEN OUTCOMES

Risikofaktoren für das Auftreten eines 5'-APGAR ≤ 7 waren eine CH, eine Allgemeinanästhesie, ein pathologischer UDF, eine Entbindung $<34+0$ SSW und ein Plazentagewicht <10 . Perzentile (Tab. 8). Nach Adjustierung mittels multivariater logistischer Regression verblieb lediglich die vorzeitige Entbindung $<34+0$ SSW als signifikanter Risikofaktor ($p < 0,001$), Tab. 9.

Für eine vorzeitige Entbindung $<34+0$ SSW wiederum waren eine CH (Odds ratio (OR) 5,7, 95%Confidence interval (CI) 1,8-18,1, $p=0,003$) und ein pathologischer UDF (OR 17,9, 95%CI 4,3-75,1, $p < 0,001$) Risikofaktoren. Eine plazentare Hypotrophie (OR 1,4, 95%CI 0,5-3,8, $p=0,550$) und eine Allgemeinanästhesie (OR 2,1, 95%CI 0,8-5,9, $p=0,141$) waren nicht mit einem erhöhten Risiko der Frühgeburt assoziiert. Folglich resultierten die 5'-APGAR-Werte ≤ 7 hauptsächlich aus der Frühgeburtlichkeit und die anderen Parameter waren vorwiegend Risikofaktoren einer vorzeitigen Entbindung $<34+0$ SSW.

Signifikante Risikofaktoren eines SGA-Geburtsgewichtes waren im Odds-Ratio-Test ein pathologischer Fluss der NSA, eine Plazentahypotrophie und ein Oligohydramnion (AFI < 8), Tab. 8. Alle drei Parameter blieben auch in der Multivarianzanalyse signifikant, Tab. 9. Dies erklärt sich durch den hohen Anteil der IUGR-Fälle unter den SGA Neugeborenen, da alle drei Parameter typische Indikatoren der Plazentainsuffizienz sind.

Eine neonatale Azidose (UApH $< 7,20$) kam insgesamt selten vor und lediglich eine CH erwies sich vor und nach Adjustierung als signifikanter Risikofaktor ($p=0,014$, $p=0,029$), Tab. 8, Tab. 9.

Outcome-Parameter	Erklärende Variable	Odds-Ratio	95% CI	p*
5'-APGAR ≤7	Chronische Hypertonie	3,5	1,1-11,6	0,037
	Allgemeinanästhesie	3,5	1,1-11,7	0,038
	Pathologischer UDF	8,0	1,6-40,3	0,012
	Pathologischer Fluss der ACM	3,7	0,9-15,6	0,076
	Pathologischer Fluss der NSA	3,1	0,9-11,1	0,081
	Entbindung <34+0 SSW	12,3	3,1-49,5	<0,001
	Plazentagewicht <10. Perzentile	4,1	1,1-14,4	0,030
	Oligohydramnion (AFI <8)	1,6	0,4-6,2	0,487
SGA	Chronische Hypertonie	0,8	0,2-2,5	0,655
	Allgemeinanästhesie	0,6	0,2-1,8	0,364
	Pathologischer UDF	2,4	0,7-8,3	0,155
	Pathologischer Fluss der ACM	2,0	0,5-8,1	0,309
	Pathologischer Fluss der NSA	4,9	1,5-16,6	0,010
	Entbindung <34+0 SSW	1,2	0,4-3,6	0,679
	Plazentagewicht <10. Perzentile	4,6	1,3-16,3	0,018
	Oligohydramnion (AFI <8)	5,0	1,3-18,7	0,016
Neonatal Azidose (UApH <7,20)	Chronische Hypertonie	16,4	1,8-142,9	0,014
	Allgemeinanästhesie	1,1	0,2-5,7	0,936
	Pathologischer UDF	3,8	0,4-37,0	0,243
	Pathologischer Fluss der ACM	4,0	0,5-32,3	0,194
	Pathologischer Fluss der NSA	2,1	0,3-16,4	0,472
	Entbindung <34+0 SSW	8,5	0,9-76,9	0,058
	Plazentagewicht <10. Perzentile	0,4	0,1-2,4	0,317
	Oligohydramnion (AFI <8)	2,6	0,4-15,9	0,315

*Odds-Ratio-Test

Tab. 8: Odds-Ratios für perinatale Outcome-Parameter und erklärende Variablen

Outcome-Parameter	Erklärende Variable	Adjustierte OR*	95% CI	p
5'-APGAR ≤7	Chronische Hypertonie	2,5	0,5-12,5	0,288
	Allgemeinanästhesie	2,4	0,6-10,3	0,234
	Pathologischer UDF	2	0,3-14,3	0,421
	Entbindung <34+0 SSW	15,0**	3,3-71,4	<0,001
	Plazentagewicht <10. Perzentile	4,4	0,9-23,3	0,077
SGA	Pathologischer Fluss der NSA	4,3	1,0-17,9	0,043
	Plazentagewicht <10. Perzentile	6,1	1,3-27,8	0,020
	Oligohydramnion (AFI <8)	11,4	1,8-71,4	0,010
Neonatale Azidose (UApH <7,20)	Chronische Hypertonie	17,3	1,3-223,2	0,029

* angepasst an Gestationsalter, BMI, mütterliches Alter

** angepasst nur an BMI and mütterliches Alter

Tab. 9: Adjustierte Odds-Ratios für perinatale Outcome-Parameter und erklärende Variablen

3.2 PROSPEKTIVE STUDIE

Von den ursprünglich in die Studie aufgenommenen 57 Patientinnen mussten zunächst einige auf Grund unvollständiger Daten (insbesondere Outcome-Daten) wieder ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 50 Datensätze wurden in der nachfolgenden Analyse untersucht.

3.2.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS

Das Studienkollektiv aus Patientinnen mit pathologischem UDF im zweiten Trimenon zeigte eine hohe maternale und fetale Morbidität. Von den 50 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen entwickelten 24,0% (n=12) eine PE, 12,0% (n=6) eine normotensive IUGR, in 32,0% (n=16) lag eine CH oder GH vor und 32,0% (n=16) der Schwangerschaften verliefen unauffällig, Abb. 11. Unter den PE-Patientinnen befanden sich 75% (9/12) EO und 25% (3/12) LO PEs. Eine Pfropfpräeklampsie trat in 4 Fällen auf, alles EO PEs. Eine der PE-Patientinnen entwickelte ein HELLP-Syndrom.

Bei den maternalen Charakteristika (Alter, Gravidität, Parität, BMI, thrombophile Diathesen, Nikotinabusus) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen, wobei der Anteil der Raucherinnen unter den PE-Patientinnen mit 41,7% am höchsten lag, Tab. 10.

Eine CH kam anteilig bei den PE-Patientinnen am häufigsten vor, was sich auch am hohen Anteil der Pfropfpräeklampsien mit 33,3% (4/12) zeigt (Tab. 10).

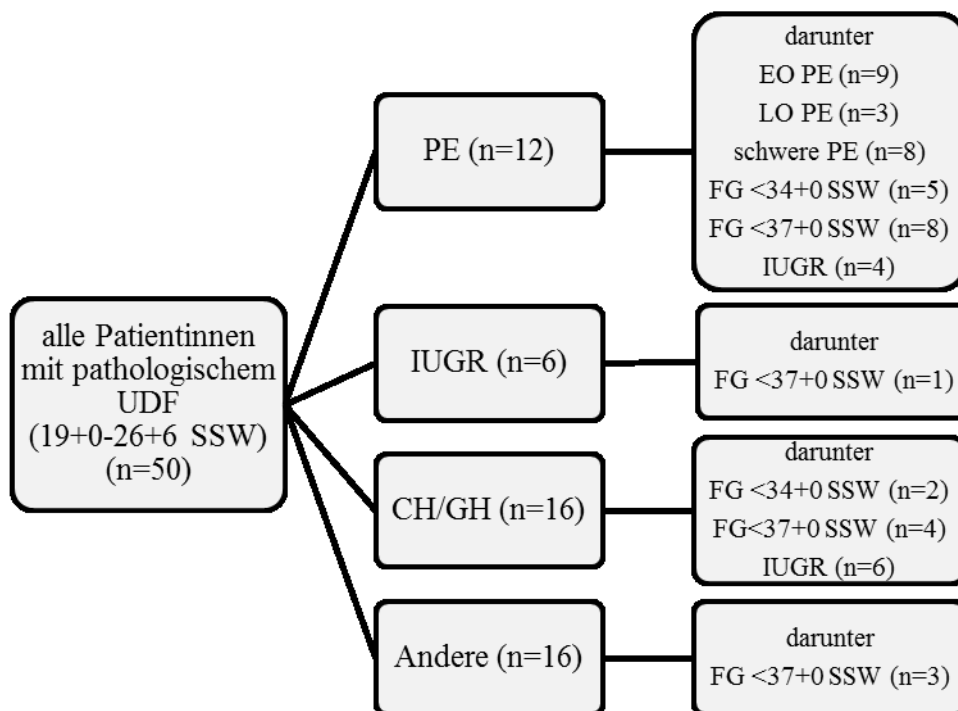


Abb. 11: Organigramm des prospektiven Studienkollektivs

Charakteristika	alle Patientinnen (n=50)	PE (n=12)	IUGR (n=6)#	CH/GH (n=16)	Andere (n=16)	P
Alter, J, Mittelwert±SD	29,7±4,9	29,8±3,9	33,3±4,8	28,3±3,6	29,6±6,3	0,206*
Gravidität, Median (Min-Max)	1 (1-9)	1 (1-9)	2 (1-8)	1 (1-5)	2 (1-5)	0,613**
Parität, Median (Min-Max)	0 (0-5)	0 (0-4)	0 (0-5)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,612**
BMI (präkonzeptionell), kg/m ² , Mittelwert±SD	27,1±8,2	30,6±8,0	21,7±3,2	28,1±9,1	25,6±6,3	0,132*
Chronische Hypertonie, n (%)	8 (16,0%)	4 (33,3%)	0 (0,0%)	4 (25,0%)	0 (0,0%)	0,049***
Thrombophile Diathesen, n (%)	5 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	0,755***
Nikotinabusus, n (%)	14 (28,0%)	5 (41,7%)	1 (16,7%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	0,238***
Höchster systolischer Blutdruck, mmHg, Mittelwert±SD	143,2±23,1	165,8±21,2	128,7±5,4	149,4±20,0	124,7±9,9	<0,001*
Höchster diastolischer Blutdruck, mmHg, Mittelwert±SD	90,4±17,6	110,5±13,4	79,7±6,2	91,8±15,9	77,3±7,1	<0,001*
Proteinurie, mg/d, Mittelwert±SD	1180±2524	2613±3394	k.A.	157±196	k.A.	

#nur normotensive IUGR SD=Standardabweichung **Kruskal-Wallis-Test
k.A.= keine Angaben *ANOVA ***Chi-Quadrat-Test

Tab. 10: Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Erkrankungsschwere

3.2.2 SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF UND GEBURTSHILFLICHES MANAGEMENT

Insgesamt entwickelte sich bei ca. 1/3 (32,0%) der Feten eine IUGR (normotensiv und nicht-normotensiv), Tab. 11. Bei den PE Patientinnen lag der Anteil bei über 40%. Das mittlere Gestationsalter bei Entbindung war in der PE-Gruppe mit 34+4 SSW am niedrigsten, Tab. 11, Abb. 13. Folglich lag auch das Geburtsgewicht in dieser Gruppe am geringsten, Tab. 11, Abb. 14.

Eine induzierte Entbindung <34+0 SSW wurde in über 40% (5/12) der PE-Fälle und 12,5% (2/16) der Patientinnen mit CH/GH notwendig (Tab. 11, Abb. 12). Eine dieser Patientinnen (Nebendiagnosen: GH, Diabetes mellitus Typ II und Hypothyreose) hatte einen intrauterinen Fruchttod (IUFT) in der 26+4 SSW. Eine vorzeitige Entbindung <37+0 SSW ereignete sich bei ca. 1/3 (32,0%) aller Fälle. Zwischen den Subgruppen bestand ein signifikanter Unterschied (p=0,030), Tab. 11, Abb. 12.

Charakteristika	alle Patientinnen (n=50)	PE (n=12)	IUGR (n=6)#	CH/GH (n=16)	Andere (n=16)	P
Geburtsgewicht des Kindes, g, Mittelwert±SD	2588±809	1859±658	2270±303	2588±750	3175±626	<0,001*
Perzentile des Geburtsgewichtes, n (%)						
SGA (<10. Perzentile)	16 (32,0%)	5 (41,7%)	6 (100,0%)	6 (37,5%)	0 (0,0%)	
LGA (>90. Perzentile)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
5'-APGAR-Score, Median (Min-Max)	10 (8-19)	9 (8-10)	10 (9-10)	10 (8-10)	10 (9-10)	0,398**
Gestationsalter bei Entbindung, Mittelwert (Wochen+Tage) ±SD (Tage)	37+2±24	34+4±26	37+5±5	37+4±25	38+6±17	0,009**
Neugeborenes <34+0 SSW, n (%)	7 (14,0%)	5 (41,7%)	0 (0,0%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	0,010***
Neugeborenes <37+0 SSW, n (%)	16 (32,0%)	8 (66,7%)	1 (16,7%)	4 (25,0%)	3 (18,8%)	0,030***
Amniotic fluid index, n (%)						0,839***
Oligohydramnion (AFI ≤8)	13 (26,0%)	3 (25,0%)	2 (33,3%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)	
Polyhydramnion (AFI >18)	7 (14,0%)	3 (25,0%)	1 (16,7%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	
Lungenreifeinduktion, n (%)	13 (26,0%)	4 (33,3%)	6 (100,0%)	2 (12,5%)	1 (6,3%)	0,019***
Plazentagewicht, g, Mittelwert±SD	324±98	300±86	322±29	286±145	443±71	0,129*

#nur normotensive IUGR
SD=Standardabweichung

*ANOVA
**Kruskal-Wallis-Test

***Chi-Quadrat-Test

Tab. 11: Neonatales Outcome

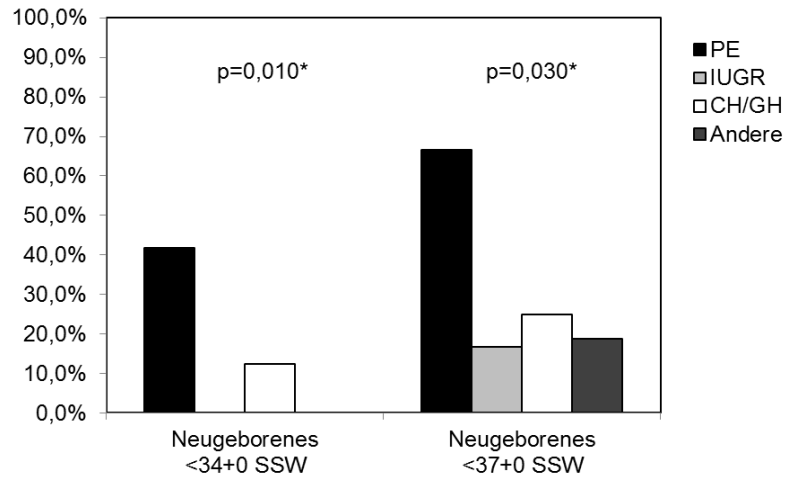


Abb. 12: Balkendiagramm mit Neugeborenes <34+0 SSW und <37+0 SSW, *Chi-Quadrat-Test

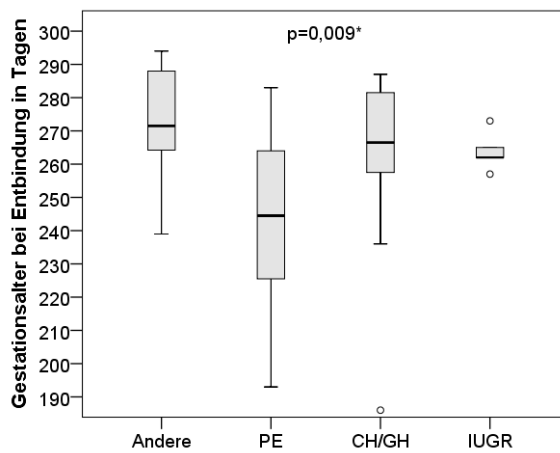


Abb. 13: Boxplot Graphik des Gestationsalters bei Entbindung, *Kruskal-Wallis-Test

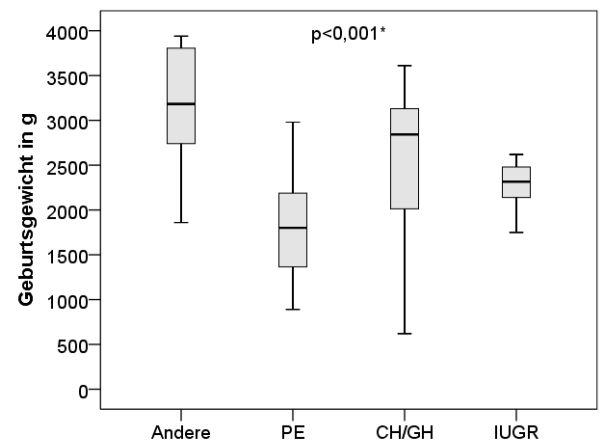


Abb. 14: Boxplot Graphik der Geburtsgewichte der Kinder, *ANOVA

3.2.3 DOPPLERSONOGRAPHISCHE ERGEBNISSE

Die uterine Dopplersonographie hatte in der 19+0 bis 26+6 SSW mit 76,0% (38/50) für die PE eine hohe Falsch-Positiv-Rate (FPR). Damit entwickelte ein Großteil der Patientinnen mit pathologischem UDF keine PE, Tab. 12. Auch für die anderen Subgruppen waren die uterinen Dopplerflussmessungen alleine mit einer hohen FPR verbunden.

Bei allen Studienpatientinnen wurden die Dopplersonographie nach vier Wochen erneut durchgeführt. Eine Normalisierung des UDF zeigte sich bei 32,0% (16/50) der Patientinnen. Dabei bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen ($p=0,047$): 0,0% (0/12) der PE-Fälle, 33,3% (2/6) der IUGR-Fälle, 31,3% (5/16) der CH/GH-Fälle, 56,3% (9/16) der Anderen, Abb. 15.

	positiver Vorhersagewert (nur pathologischer UDF)	FPR (nur pathologischer UDF)
PE	24,0%	76,0%
CH/GH	32,0%	68,0%
IUGR (einschließlich Neugeborene nicht- normotensiver Mütter)	32,0%	68,0%
Frühgeburt <37+0 SSW	32,0%	68,0%
Frühgeburt <34+0 SSW	14,0%	86,0%

Tab. 12: Positiver Vorhersagewert und FPR des UDF

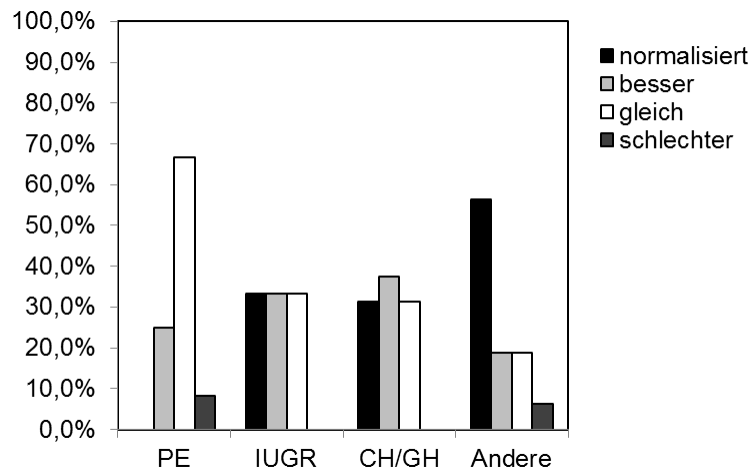


Abb. 15: Balkendiagramm mit UDF im Verlauf

3.2.4 TESTCHARAKTERISTIKA DER KOMBINATION AUS UTERINEN DOPPLERFLUSSMESSUNGEN UND ANGIOGENESEFAKTOREN

PRÄDIKTION DER PRÄEKLAMPSIE

Für PE und nicht-PE-Patientinnen zeigten alle drei Parameter (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF Ratio) zwischen 19+0-26+6 SSW signifikante Unterschiede und damit schon vor klinischer Manifestation der Erkrankung (Tab. 15, Abb. 16, Abb. 17, Abb. 18).

Für die PE ergab die Ratio der Angiogenesefaktoren die beste prädiktive Wertigkeit mit einer Sensitivität von 66,7% und FPR von 10,5%, wenn die 95. Perzentile als Cutoff verwendet wurde (PPV 66,7%, Negativ Prädiktiver Faktor (NPV) 89,5%), Tab. 13. Bei der Untersuchung von ausschließlich EO PEs stieg die Sensitivität der sFlt-1/PlGF Ratio auf 75,0% an, allerdings stieg auch die FPR auf 14,3% (Tab. 13). Die FPR für die PE von 76,0% durch die uterine Dopplersonographie alleine, konnte durch die Kombination aus Doppler und sFlt-1/PlGF Ratio auf 10,5% vermindert werden (Tab. 12, Tab. 13).

Von den vier falsch-positiven Fällen (pathologische Ratio der Marker, aber keine PE) entwickelten zwei Patientinnen einen GH (eine mit begleitender IUGR, die andere mit IUFT in der 26+4 SSW), eine Patientin eine normotensive IUGR und die vierte Patientin wurde in

der 31+1 SSW bei Zervixinsuffizienz spontan entbunden. Von den vier falsch-negativen Fällen wurde keine Patientin <37+0 SSW entbunden. Zwei dieser Patientinnen zeigten eine EO PE (eine schwere PE mit zusätzlichem HELLP-Syndrom, die andere mild/moderate PE), die anderen zwei eine LO PE (eine schwere PE mit IUGR, die andere mild/moderate PE).

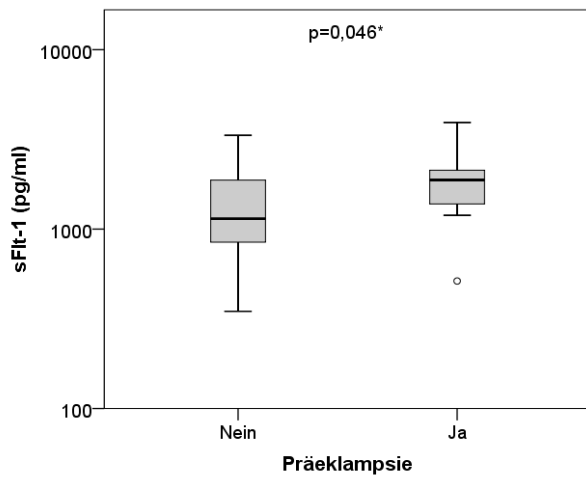


Abb. 16: Boxplot Graphik der sFlt-1 Werte, *Mann-Whitney-U-Test

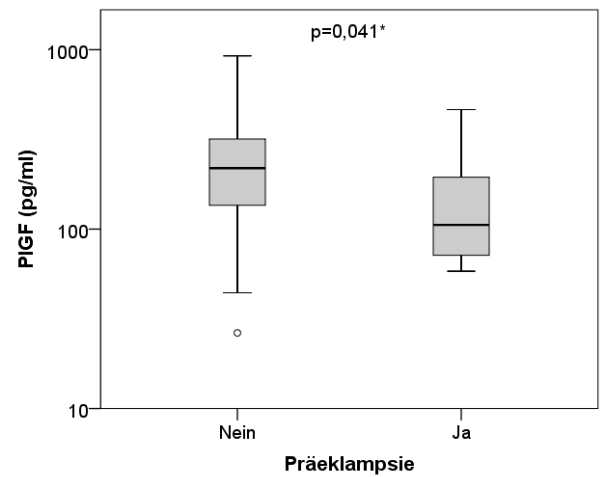


Abb. 17: Boxplot Graphik der PlGF Werte, *Mann-Whitney-U-Test

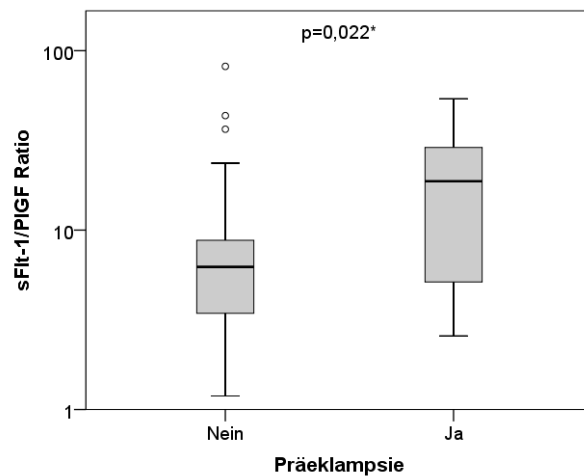


Abb. 18: Boxplot Graphik der sFlt-1/PlGF Ratio, *Mann-Whitney-U-Test

	Präeklampsie			EO Präeklampsie			LO Präeklampsie		
	sFlt-1/PIGF Ratio	nur sFlt-1	nur PIGF	sFlt-1/PIGF Ratio	nur sFlt-1	nur PIGF	sFlt-1/PIGF Ratio	nur sFlt-1	nur PIGF
Sensitivität	66,7%	16,7%	58,3%	75,0%	25,0%	50,0%	50,0%	0,0%	75,0%
Spezifität	89,5%	94,7%	78,9%	85,7%	95,2%	73,8%	78,3%	91,3%	73,9%
PPV	66,7%	50,0%	46,7%	50,0%	50,0%	26,7%	16,7%	0,0%	20,0%
NPV	89,5%	78,3%	85,7%	94,7%	87,0%	88,6%	94,7%	91,3%	97,1%
FPR	10,5%	5,3%	21,1%	14,3%	4,8%	26,2%	21,7%	8,7%	26,1%
FNR	33,3%	83,3%	41,7%	25,0%	75,0%	50,0%	50,0%	100,0%	25,0%
OR (95%CI)	17,00 (3,50-83,02)	3,60 (0,45-28,86)	5,25 (1,31-21,03)	18,00 (2,92-110,96)	6,67 (0,79-56,64)	2,82 (0,60-13,24)	3,60 (0,46-28,86)	0,00	8,50 (0,81-89,75)
Chi-Quadrat-Test, p-Wert	<0,001	0,240	0,027	0,001	0,115	0,220	0,240	1,000	0,075

Tab. 13: sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF Ratio zur Prädiktion der PE bei pathologischem UDF, 95. Perzentile des Herstellers als Cutoff

Die ROC Analyse des mittleren PI der Aa. uterinae ergab für die PE eine AUC von 0,630 mit einem optimalen Cutoff des PI von $\geq 1,86$, einer Sensitivität von 54,5% und FPR von 27,8% (Tab. 14, Abb. 19). Bei der Dopplersonographie mit zusätzlicher Bestimmung der Angiogenesefaktoren erbrachte die sFlt-1/PIGF Ratio mit einer AUC von 0,721 das beste Testergebnis (Tab. 14, Abb. 20). Der beste prädiktive Cutoff lag für die Ratio bei 13,0, was zu einer Sensitivität von 66,7% mit einer FPR von 13,2% führte (Tab. 14). Falls die FPR auf 10% festgelegt wird, ändert sich der Cutoff der Ratio auf 22,4 mit einer Sensitivität von lediglich 41,7%. Durch die zusätzliche Bestimmung der Angiogenesefaktoren konnten die Sensitivität und Spezifität gesteigert und die FPR vermindert werden.

Zur Abschätzung der statistischen Power der Studie führten wir eine Posthoc Analyse unter Verwendung der logistischen Regressionsanalyse durch. Die einseitige Poweranalyse zur Prädiktion der PE durch die sFlt-1/PIGF Ratio ergab mit einem gegebenen α Fehler von 0,05 eine statistische Power von 95,5%.

Zusammenfassend war eine sFlt-1/PIGF Ratio >95. Perzentile mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer PE assoziiert (OR 17,0, 95%CI 3,5-83,0, $p < 0,001$), Tab. 13. Dieses Ergebnis blieb nach Adjustierung in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse (adjustiert für BMI, Parität, Krankheitsbeginn der PE, CH, SSW bei Blutentnahme) signifikant (adjusted OR 14,1, 95%CI 1,1-182,6, $p = 0,043$).

	Präeklampsie			
	sFlt-1/PIGF Ratio	nur sFlt-1	nur PIGF	nur PI UDF
AUC	0,721	0,693	0,697	0,630
Cutoff	13,0	1171,5	133,8	1,9
Sensitivität	66,7%	91,7%	75,0%	54,5%
Spezifität	86,8%	52,6%	76,3%	72,2%
PPV	61,5%	37,9%	50,0%	37,5%
NPV	89,2%	95,3%	90,6%	83,9%

Tab. 14: ROC-Analyse der sFlt-1/PIGF Ratio, sFlt-1, PIGF und des PI UDF für die PE

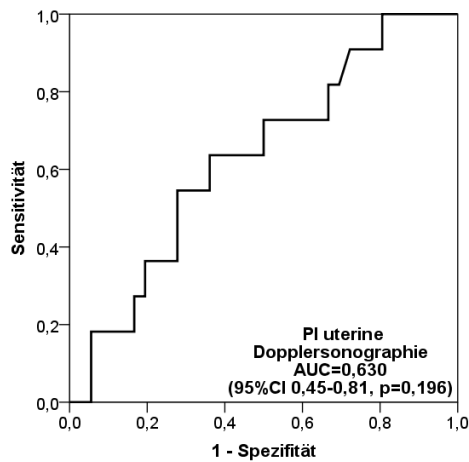


Abb. 19: ROC Kurve des mittleren PI der uterinen Dopplersonographie für die PE

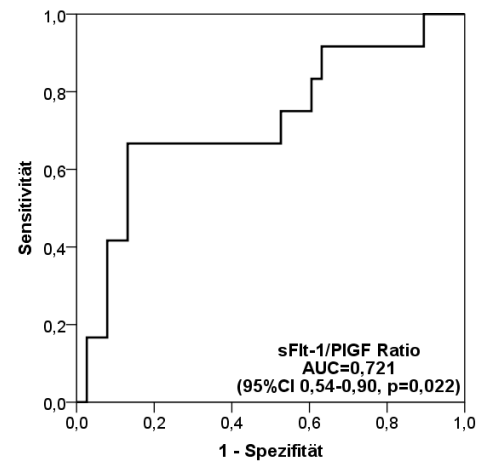


Abb. 20: ROC Kurve der sFlt-1/PIGF Ratio bei pathologischem UDF für die PE

PRÄDIKTION EINER NORMOTENSIVEN IUGR, CHRONISCHEN HYPERTONIE/ GESTATIONSHYPERTONIE

Als prädiktive Marker hinsichtlich einer normotensiven IUGR, CH/GH konnten für die Angiogenesefaktoren nur unzureichende Testergebnisse erzielt werden. Lediglich die PIGF-Werte unterschieden sich zwischen den normotensiven IUGR-Fällen und Kontrollpatientinnen (Tab. 15).

	sFlt-1/PIGF Ratio	sFlt-1 (pg/ml)	PIGF (pg/ml)
PE (n=12), Median	18,8	1879,0	105,6
keine PE (n=38), Median	6,2	1144,0	218,5
CH/GH (n=16), Median	5,9	1032,6	198,7
IUGR# (n=6), Median	8,6	132,4	165,9
Andere (n=16), Median	5,9	1458,0	274,6
p	0,022*	0,046*	0,041*
	0,018**	0,137**	0,009**
	0,366***	0,258***	0,142***
	0,161****	0,768****	0,033****

*Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich PE vs. keine PE

**Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich PE vs. Andere

***Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich CH/GH vs. Andere

****Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich IUGR vs. Andere

#nur normotensive IUGR

Tab. 15: Mediane der Markerhöhe der sFlt-1/PIGF Ratio, sFlt-1 und PIGF bei pathologischem UDF in den verschiedenen Subgruppen und Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test

PRÄDIKTION EINER INDUZIERTEN ENTBINDUNG <34+0 SSW

Zur Prädiktion einer Entbindung <34+0 SSW konnte für alle drei Parameter ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tab. 16, Abb. 21, Abb. 22, Abb. 23). Wenn die vom Gestationsalter abhängigen Perzentilenkurven zur Klassifizierung verwendet wurden, lieferte die sFlt-1/PIGF Ratio mit einer Sensitivität von 85,7% und FPR von 13,9% (PPV 50,0%, NPV 97,4%) das beste prädiktive Ergebnis, Tab. 17. Damit konnte durch die Kombination von uterinen Blutflussmessungen mit der Bestimmung der sFlt-1/PIGF Ratio die FPR von 86,0% auf 13,9% vermindert werden, Tab. 12, Tab. 17.

Die ROC Analyse ergab für den mittleren PI der Aa. uterinae eine AUC von 0,648, die sich durch die Bestimmung der Ratio auf 0,877 erhöhte, Tab. 18, Abb. 24, Abb. 25. Die sFlt-1/PIGF Ratio zeigte sich damit als bester prädiktiver Marker für eine Entbindung <34+0 SSW. Der Cutoff der Ratio lag erneut bei 13,0. Dies führte für eine Entbindung <34+0 SSW zu einer Sensitivität von 85,7% mit einer FPR von 16,3% und zeigte damit, bei gleicher Sensitivität, eine leicht schlechtere FPR als bei Verwendung der vom Gestationsalter abhängigen Perzentilenwerte, Tab. 17, Tab. 18.

Eine sFlt-1/PIGF Ratio >95. Perzentile war mit einem erhöhten Risiko einer Entbindung <34+0 SSW assoziiert (OR 37,0, 95%CI 3,8-363,9, p<0,001), Tab. 17. Dieses Ergebnis blieb nach Adjustierung in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse (erneut adjustiert für BMI, Parität, Krankheitsbeginn der PE, CH, SSW bei Blutentnahme) signifikant (adjusted OR 34,6; 95%CI 1,2-1026,2, p=0,041).

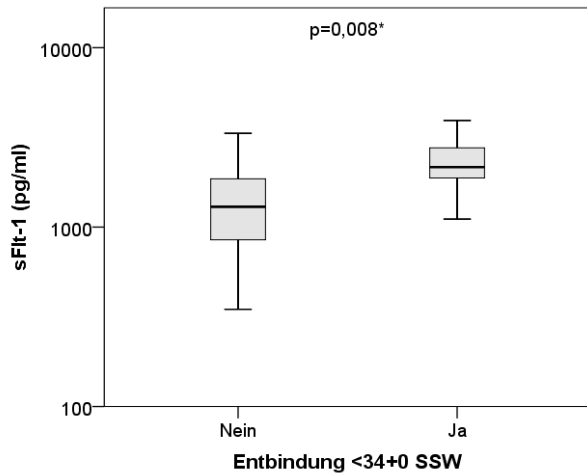


Abb. 21: Boxplot Graphik der sFlt-1 Werte, *Mann-Whitney-U-Test

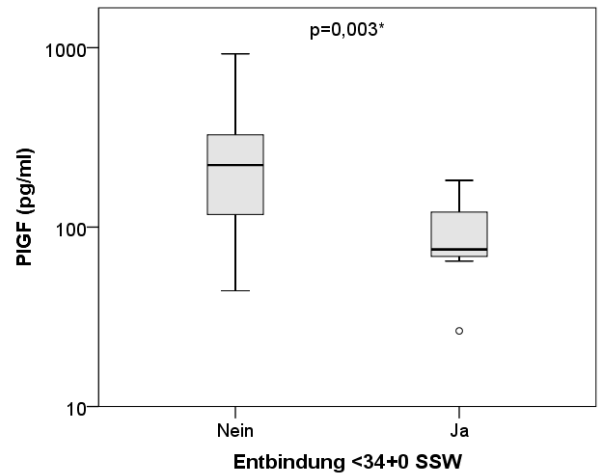


Abb. 22: Boxplot Graphik der PlGF Werte, *Mann-Whitney-U-Test

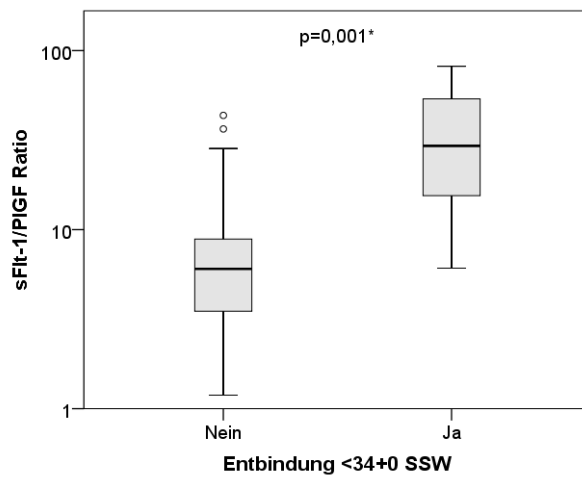


Abb. 23: Boxplot Graphik der sFlt-1/PlGF Ratio, *Mann-Whitney-U-Test

	sFlt-1/PlGF Ratio	sFlt-1 (pg/ml)	PlGF (pg/ml)
Neugeborenes <34+0 SSW (n=7), Median	29,4	2158,0	75,1
Neugeborenes ≥34+0 SSW (n=43), Median	6,0	1298,0	221,7
p	0,001*	0,008*	0,003*

*Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich Frühgeburt <34+0 SSW vs. Frühgeburt ≥34+0 SSW

Tab. 16: Mediane der Markerhöhe der sFlt-1/PlGF Ratio, sFlt-1 und PlGF bei pathologischem UDF für eine Entbindung vor und nach 34+0 SSW sowie Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test

	Entbindung <34+0 SSW		
	sFlt-1/PIGF Ratio	nur sFlt-1	nur PIGF
Sensitivität	85,7%	28,6%	57,1%
Spezifität	86,0%	95,4%	74,4%
PPV	50,0%	50,0%	26,7%
NPV	97,4%	89,1%	91,4%
FPR	13,9%	4,7%	25,6%
FNR	14,3%	71,4%	42,9%
OR (95%CI)	37,00 (3,76-363,91)	8,20 (0,94-71,73)	3,88 (0,75-20,12)
Chi-Quadrat-Test, p-Wert	<0,001	0,089	0,176

Tab. 17: sFlt-1, PIGF und sFlt-1/PIGF Ratio zur Prädiktion einer Entbindung <34+0 SSW bei pathologischem UDF, 95. Perzentile des Herstellers als Cutoff

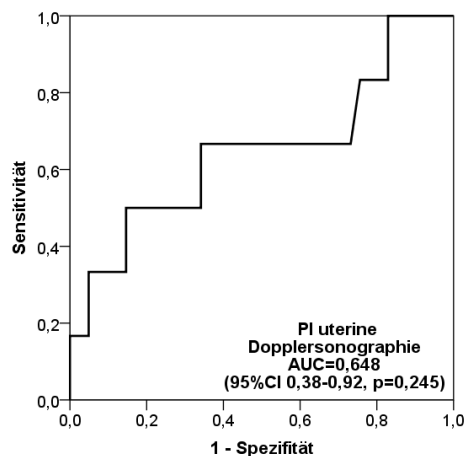


Abb. 24: ROC Kurve des mittleren PI der uterinen Dopplersonographie für eine Entbindung <34+0 SSW

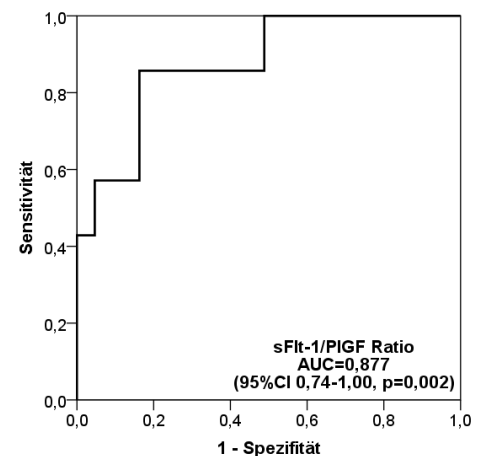


Abb. 25: ROC Kurve der sFlt-1/PIGF Ratio bei pathologischem UDF für eine Entbindung <34+0 SSW

	Entbindung <34+0 SSW			
	sFlt-1/PIGF Ratio	nur sFlt-1	nur PIGF	nur PI UDF
AUC	0,877	0,807	0,834	0,648
Cutoff	13,0	1850,5	133,8	2,1
Sensitivität	85,7%	85,7%	85,7%	50,0%
Spezifität	83,7%	74,4%	72,1%	85,4%
PPV	46,2%	35,3%	33,3%	33,3%
NPV	97,3%	97,0%	96,9%	92,1%

Tab. 18: ROC-Analyse der sFlt-1/PIGF Ratio, sFlt-1, PIGF und des PI UDF für eine induzierte Entbindung <34+0 SSW

4 DISKUSSION

4.1 RETROSPEKTIVE STUDIE

Viele klinische Unterschiede zwischen EO und LO PEs, in vorangehenden Studien, erklären sich durch Differenzen in der Erkrankungsschwere^{11,83}. Aus diesem Grund analysierten wir in unserer Studie ausschließlich Fälle schwerer PE, um die zwei Gruppen unabhängig von der Schwere der Erkrankung miteinander vergleichen zu können. Wir fanden dabei deutliche Unterschiede. Weitergehend evaluierten wir Parameter, die helfen könnten das perinatale Outcome vorherzusehen.

4.1.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS

Risikofaktoren und Vorerkrankungen unterschieden sich in ihrer Häufigkeit nicht zwischen schweren EO und LO PEs. Ein gegensätzliches Ergebnis dazu lieferte die Studie von Lisonkova et al., die eine Assoziation zwischen einem afro-amerikanischen Hintergrund, einer CH, kongenitalen Anomalien und der EO PE fand und jüngeres mütterliches Alter, Nulliparität und Diabetes mellitus mehr in einen Zusammenhang mit der LO PE brachte¹². Nur in Bezug auf die Anzahl der Graviditäten fand sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen. Die erhöhte Anzahl bei schweren EO PEs kam sowohl durch Aborte als auch durch Abruptiones zustande, was die Interpretation erschwert. Andere Studien beschrieben die Anamnese eines Abortes als Risikofaktor für die PE⁸⁴. In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang erst bei ≥ 3 Aborten auffällig⁸⁵. Zudem konnten sowohl wiederholte (≥ 3) Aborte als auch eine Infertilitätsbehandlung mit der PE in Verbindung gebracht werden (jedoch statistisch nicht signifikant)⁸⁶. Wir fanden keine Studien zur Erhöhung des PE-Risikos bei elektiven Schwangerschaftsabbrüchen; es lässt sich aber vermuten, dass eine iatrogene Schädigung des Endometriums durch Kürettage einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung der schweren EO PE darstellen könnte⁸⁷.

Zwischen schweren EO und LO PEs fanden wir keine Unterschiede im Hinblick auf die ursprünglichen PE-Charakteristika wie höchste systolische/diastolische Blutdrücke, Ausmaß der Proteinurie und Vorkommen des HELLP-Syndroms. Jedoch waren die schweren PEs in der vorliegenden Studie zu fast zwei Drittel EO PEs, während die LO PE im Allgemeinen häufiger vorkommt¹². Dies ist ein großer Unterschied zu anderen Studien, die durch die Unterscheidung in lediglich EO und LO PEs bei EO Erkrankungen höhere Werte der PE-Charakteristika beobachteten^{11,83}.

Das maternale Kurzzeitoutcome war in unserer Studie bei beiden Gruppen der PE-Patientinnen sehr gut, eine Eklampsie oder ein maternaler Todesfall trat bei keiner Studienpatientin ein. Das Langzeitoutcome, einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen, wurde nicht evaluiert.

4.1.2 SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF UND GEBURTSHILFLICHES MANAGEMENT

Beim neonatalen Outcome fanden wir große Unterschiede zwischen schweren EO und LO PEs. Patientinnen mit schwerer EO PE wurden signifikant früher entbunden, was hauptsächlich auf maternale Faktoren zurückzuführen war. Das Outcome der Neugeborenen war bei den EO Erkrankungen mit schlechteren 5'-APGAR und niedrigeren UAPH Werten verbunden.

Weitere Studien korrelierten zu unseren Ergebnissen und bestätigten ein schlechteres fetales Outcome bei EO PEs^{11,83,88}. Kucugoz et al. schilderten bei Kindern niedrigere 5'-APGAR Werte und mehr Intensivstationsaufenthalte im Falle einer EO PE (beide $p < 0,001$)¹¹. Das Vorkommen schlechterer 5'-APGAR Werte bei EO als bei LO PEs wurde in zahlreichen weiteren Studien bekräftigt^{12,83,88}. Zusätzlich dazu beobachteten Madazli et al. mehr Totgeburten und frühe neonatale Tode bei EO PEs ($p < 0,001$)⁸⁸.

Es ist jedoch zu beachten, dass die zitierten Studien EO und LO PEs unabhängig von der Erkrankungsschwere miteinander verglichen, was einen Großteil der Differenzen mitbedingt. Wie unsere Studie zeigt, bestanden jedoch auch bei Betrachtung von ausschließlich schweren Krankheitsbildern signifikante Unterschiede.

4.1.3 PLAZENTARE CHARAKTERISTIKA

Vorangehende Studien untersuchten Zusammenhänge zwischen dem Plazentagewicht und dem Risiko einer EO PE^{89,90}.

Dahlstrom et al. beschrieben eine Assoziation von kleinen Plazenten mit der PE, und zwar bei vorzeitiger PE (Entbindung < 37 SSW) stärker als bei PE am Termin (Entbindung ≥ 37 SSW). In der Studie waren vorzeitige PEs häufig mit einem niedrigen Plazentagewicht verbunden, während der Zusammenhang bei PEs am Termin u-förmig war (mehr leichte und schwere Plazenten)⁸⁹.

Eskild et al. berichteten über keine klare Assoziation zwischen dem Plazentagewicht und dem PE-Risiko, jedoch waren die Plazenten präeklampsischer Patientinnen erneut bei den niedrigsten (9,5% vs. 8,5%) und höchsten (11,9% vs. 10,2%) Plazentagewichten

überrepräsentiert. Die Autoren schlussfolgerten, dass das Plazentagewicht nicht als Indikator der placentaren Dysfunktion bei der PE geeignet sei⁹⁰.

In unserer Studie zeigte etwa die Hälfte aller schweren EO und LO PEs eine placentare Hypotrophie, folglich ergab sich in der hier vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem Onset der schweren PE und dem Plazentagewicht.

4.1.4 DOPPLERSONOGRAPHISCHE ERGEBNISSE

Die größten Unterschiede zwischen schweren EO und LO PEs fanden wir in unserer Studie in der Häufigkeit pathologischer fetaler und maternaler Dopplerflüsse sowie in der Inzidenz von SGA Neugeborenen.

4.1.4.1 UTERINE DOPPLERSONOGRAPHIE ZUR PRÄDIKTION DER IUGR UND PRÄEKLAMPSIE

In unserer Studie zeigten Patientinnen mit schwerer EO PE mehr bilateral pathologische uterine Dopplerflüsse (71,8% vs. 11,8%) und mehr Beeinträchtigungen des fetalen Wachstums (34,1% vs. 20,8%).

In der Literatur zum UDF als Risikofaktor für die PE und IUGR schilderten Cnossen et al. in einem systematischen Review mit Metaanalyse einen stärkeren Zusammenhang zwischen einem pathologischen UDF und der PE als der IUGR. Bei eingehender Betrachtung der Werte war ein pathologischer PI mit Notch im zweiten Trimenon mit der PE in einem Niedrigrisikokollektiv (positive likelihood ratio (LR+) 7,5, 95%CI 5,4-10,2) und Hochrisikokollektiv (LR+ 21,0, 95%CI 5,5-80,5) assoziiert. Für die IUGR lagen die gleichen Parameter in einem Niedrigrisikokollektiv bei: LR+ 9,1, 95%CI 5,0-16,7. Für einen erhöhten RI mit Notch bestand für die IUGR in einem Hochrisikokollektiv eine LR+ von 4,3, 95%CI 0,6-8,1. Damit war in einem Niedrigrisikokollektiv die LR+ für eine IUGR besser, während in einem Hochrisikokollektiv für die PE eindeutig bessere Testergebnisse des UDF bestanden⁵⁸.

Gaillard et al. beschrieben im zweiten Trimenon eine OR des RI UDF für die PE von 1,61 (95%CI 1,32-1,96) und das SGA von 1,45 (95% CI 1,27-1,65), beide $p < 0,01$. Damit war die Assoziation des RI zu beiden Gruppen in einem ähnlichen Ausmaß gegeben⁹¹.

In dem älteren großen Review von Chien et al. war ein pathologischer UDF stärker mit der PE assoziiert (LR+ 6,4, 95%CI 5,7-7,1; negative likelihood ratio (LR-) 0,7, 95%CI 0,6-0,8) als mit einer IUGR (LR+ 3,6, 95%CI 3,2-4,0; LR- 0,8, 95%CI 0,8-0,9). Jedoch war die diagnostische Wertigkeit des UDF zur Prädiktion der PE und IUGR insgesamt gering⁶⁸.

Zusammenfassend war in vorangehenden Studien ein pathologischer UDF prädiktiv für eine PE und IUGR; die prädiktive Wertigkeit war dabei für die PE leicht stärker ausgeprägt. Der Zusammenhang zwischen dem pathologischen UDF und einer fetalen Wachstumsretardierung führt zu der bekannten Hypothese, dass ein pathologischer UDF, als Abbild einer gestörten uteroplazentaren und fetoplazentaren Zirkulation, eine IUGR stark mitbedingt und nicht ausschließlich für die Entwicklung der PE verantwortlich ist^{91,92}. Diese Hypothese unterstützend wies nur ca. die Hälfte aller schweren PEs einen pathologischen UDF auf.

In der hier vorliegenden Arbeit korrelierte ein pathologischer UDF jedoch nicht zur Geburtsgewichtszentile des Neugeborenen. Außerdem zeigten Patientinnen mit schwerer LO PE einen höheren Anteil an SGA Neugeborenen als an pathologischen uterinen Dopplerflüssen. Daher waren für die Entstehung eines SGA Geburtsgewichtes bei der schweren PE andere Faktoren bedeutsamer, die nicht durch den UDF visualisiert werden können⁸⁷. Die Transformation der Spiralarterien könnte jedoch auch zu einem geringeren Grad beeinträchtigt sein, was sich nicht in einem bilateral pathologischen UDF widerspiegelt⁸⁷.

Bei Vergleichen des UDF zwischen schweren EO und LO PEs fanden wir, wie bereits oben erwähnt, heraus, dass die schwere EO PE häufiger mit einer uterinen Dopplerpathologien verbunden war (71,8% vs. 11,8%). Außerdem korrelierte ein bilateral pathologischer UDF mit dem Onset der PE und der Schwangerschaftsdauer. Diese Ergebnisse wurden durch diverse weitere Studien bestätigt.

Li et al. beobachteten in Ihrer Studie mit 570 PE-Patientinnen häufiger eine erhöhte vaskuläre Impedanz ($PI > 1,20$) bei schwerer als bei milder PE (57,4% vs. 31,4%), außerdem häufiger bei Entbindung < 37 SSW als danach (70,9% vs. 28,4%)⁹³.

Verloren et al. fanden eine erhöhte Prävalenz von uterinen RI Indizes > 90 . Perzentile bei Patientinnen mit früher PE; so zeigten 63,6% der EO PEs (Entbindung < 34 SSW), 38,2% der intermediären PEs (Entbindung 34-37 SSW) und nur 15,5% der LO PEs (Entbindung > 37 SSW) einen mittleren pathologischen Uterinadoppler⁵².

Ein ähnliches Ergebnis, mit einem prozentual höheren Anteil eines pathologischen UDF bei der EO als LO PE bestätigten die Studien von Madazli et al. und Meler et al. sowie auch unsere eigenen Daten^{64,88}.

Ein möglicher Erklärungsansatz dieser Beobachtungen ist die Hypothese, dass es sich bei der EO und LO PE um unterschiedliche Krankheitsbilder handelt^{94,95}. Während die EO PE vornehmlich durch eine gestörte Spiralarterieninvasion und eine plazentare Dysfunktion

verursacht wird⁹⁵, ist die Pathogenese der LO PE weiterhin unklar⁵². Eine neue Hypothese sieht die LO PE als eine Erkrankung mit gemischter Ätiologie: teilweise analog zur EO PE und teilweise unterschiedlich davon mit einer Unfähigkeit der mütterlichen Zirkulation, die Anforderungen der fetoplazentaren Einheit zu erfüllen⁵².

4.1.4.2 UMBILIKALE DOPPLERSONOGRAPHIE UND WEITERE RISIKOFAKTOREN DES SGA GEBURTSGEWICHTES

In der hier vorliegenden Arbeit zeigten 42,5% der schweren EO und 11,8% der schweren LO PEs einen pathologischen Fluss der NSA. Ein pathologischer umbilikaler Dopplerfluss, eine Plazentahypotrophie und ein Oligohydramnion erwiesen sich auch nach Adjustierung als signifikante Risikofaktoren für ein SGA Geburtsgewicht. Damit waren alle Risikofaktoren des SGA typische Indikatoren der Plazentainsuffizienz, was sich durch den hohen Anteil der IUGR-Fälle in der SGA-Gruppe erklärt. Der bedeutsame Einfluss des umbilikalen Dopplerflusses auf das Geburtsgewicht bei der schweren PE suggeriert, dass eine begleitende intraplazentare Dysfunktion mit folgendem Anstieg des umbilikalen Widerstandes für die Mangelernährung des Feten verantwortlich sein könnte; in Konkordanz dazu zeigten die Plazentagewichte SGA Neugeborener Unterschiede zwischen schweren EO und LO PEs⁸⁷. Alle SGA Neugeborene der LO PEs, aber nur 71,4% der SGA Kinder bei EO PEs, wiesen ein Plazentagewicht <10. Perzentile auf. Bei den genannten EO PEs mit eutropher Plazenta spielten voraussichtlich strukturelle intraplazentare Veränderungen, die sich nicht im Plazentagewicht widerspiegeln, eine bedeutsame Rolle⁸⁷. Dies unterstützend zeigten Plazenten von Patientinnen mit EO PEs/Eklampsien histologisch vermehrt Synzytialknoten, distal villöse Hypoplasien, villöse Agglutinationen und Infarkte⁹⁶. Zudem fanden Nelson et al. bei EO PEs im Vergleich zu LO PEs vermehrt vaskuläre Läsionen der Plazenta⁹⁴.

Es ist zu beachten, dass in unserer Studie auch ca. die Hälfte aller normalgewichtigen Neugeborenen eine hypotrophe Plazenta aufwies. Dies zeigt die starke Kompensationsfähigkeit der Plazenta in der Versorgung des Feten.

Im Hinblick auf ein SGA Geburtsgewicht berichtet die Literatur über einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Plazentahypotrophien und niedrigen Geburtsgewichten der Kinder^{90,97-99}.

Eskild et al. beschrieben in einer norwegischen Populationsstudie mit 317.688 Neugeborenen, dass bei SGA Geburtsgewicht 60% der Plazenten im niedrigsten Zehntel des Plazentagewichtes lagen (unabhängig vom Vorliegen einer PE). Ohne SGA Geburtsgewicht waren die Plazentagewichte hingegen gleichmäßig verteilt⁹⁰.

Auch Thame et al. bestätigten in Ihrer Studie mit 561 Einlingsgraviditäten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Plazentagewicht und dem Geburtsgewicht der Neugeborenen zu allen Messzeitpunkten (14, 17 und 20 SSW). Das Plazentavolumen war dabei ein besserer Prädiktor des fetalen Geburtsgewichtes als die biometrischen Parameter der Feten⁹⁸.

4.1.5 UTERINE DOPPLERSONOGRAPHIE UND WEITERE PRÄDIKTOREN DES PERINATALEN OUTCOMES

In unserer Studie war der pathologische UDF ein Risikofaktor für eine Entbindung <34+0 SSW und einen 5'-APGAR ≤ 7 (nach Adjustierung für das Gestationsalter nicht mehr signifikant). Dies legt nahe, dass ein pathologischer UDF hauptsächlich prädiktiv für eine schwere EO PE und folgende vorzeitigen Entbindung war, die wiederum zu einem schlechteren fetalen Outcome führte.

Ganzevoort et al. bestätigten dieses Ergebnis; hier wurde ein schlechtes fetales Outcome (perinataler Tod, schwere Morbidität) bei EO schweren hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen hauptsächlich durch das Gestationsalter bei Krankenhauseinweisung beeinflusst (multivariate Analyse OR 0,45, 95%CI 0,36-0,56, pro Woche ansteigend)¹⁰⁰.

Weitere Studien zur Prädiktion des perinatalen Outcomes bei der PE schilderten eine gute Prädiktion durch die uterine Dopplersonographie^{63,64,101}.

Frusca et al. beschrieben einen pathologischen UDF als einzigen signifikanten Risikofaktor für ein schlechtes perinatales Outcome (SGA und/oder Entbindung <34 SSW) bei Patientinnen mit PE oder GH in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse (OR 13,2, 95%CI 7,1-24,5, $p < 0,001$). Bei Betrachtung von ausschließlich PE-Patientinnen war ein pathologischer UDF mit mehr Entbindungen <34 SSW (63% vs. 23%, $p < 0,001$) und mehr fetalen Wachstumsretardierungen (70% vs. 23%, $p < 0,001$) verbunden¹⁰². Auch in unserer Studie erwies sich ein pathologischer UDF als Risikofaktor einer Entbindung <34 SSW, nicht jedoch eines SGA Geburtsgewichtes. Leider lieferte die genannte Studie keine Daten zur Prädiktion eines SGA oder einer Entbindung < 34 SSW isoliert betrachtet, was den direkten Vergleich mit unseren Daten erschwert.

Bei Meler et al. erwies sich ein pathologischer UDF (OR 3,80, 95%CI 1,92-7,48, $p < 0,001$) bei PE-Patientinnen als bester Dopplerparameter (im Vergleich zur NSA und ACM) zur Prädiktion eines schlechten perinatalen Outcomes (fetaler/neonataler Tod, UApH $< 7,1$. Base Excess > 12 meq/l, 5'-APGAR < 7 , Aufenthalt auf der Intensivstation für > 10 Tage)⁶⁴. Auch in

unserer Studie zeigte sich der UDF als Risikofaktor eines niedrigen 5'-APGARs, bei schweren PEs konnte jedoch kein Einfluss auf den UApH nachgewiesen werden. Der Fluss der NSA und ACM erwiesen sich in der hier vorliegenden Arbeit nicht als prädiktiv für einen pathologischen UApH oder 5'-APGAR, worin unsere Daten die oben genannten Ergebnisse unterstützen.

Weitere mögliche Einflussfaktoren auf das perinatale Outcome sind das Ausmaß der Hypertonie und Proteinurie. Zwischen den Standard-Schwereparameter der PE und dem perinatalen Outcome konnte in einigen Studien ein Zusammenhang nachgewiesen werden^{103,104}. In anderen wurde dieser hingegen dementiert, hier erschien die Schwere der PE nicht als guter Prädiktor des fetalen Outcomes^{64,102,105}. In unserer Studie zeigte sich zwischen schweren EO und LO PEs kein Unterschied im Grad der Hypertonie und Proteinurie, folglich ist von keinem Zusammenhang auszugehen.

4.1.6 SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend fanden wir, selbst bei Analyse von ausschließlich schweren Krankheitsfällen, deutliche klinische Unterschiede zwischen schweren EO und LO PEs. EO PEs zeigten ein schlechteres neonatales Outcome mit mehr vorzeitigen Entbindungen und einem größeren Anteil an SGA Neugeborenen. Des Weiteren wiesen sie vermehrt maternofetale Dopplerpathologien auf. Der Anteil SGA Neugeborener war jedoch auch bei der LO PE, trotz weniger pathologischer uteriner und umbilikaler Dopplerflüsse, hoch. Die Schwerekriterien der PE (Hypertonie, Proteinurie) zeigten keinen Unterschied zwischen schweren EO und LO Erkrankungen.

Ein pathologischer UDF war prädiktiv für einen 5'-APGAR ≤ 7 und eine vorzeitige Entbindung $<34+0$ SSW, jedoch nicht für ein SGA Geburtsgewicht oder eine neonatale Azidose. Der umbilikale Dopplerfluss zeigte sich hingegen als Risikofaktor für ein hypotrophes Neugeborenes.

4.2 PROSPEKTIVE STUDIE

Patientinnen mit pathologischem UDF im zweiten Trimester haben ein erhöhtes Risiko der PE und anderer Schwangerschaftskomplikationen^{106,107}. Die Dopplersonographie der Aa. uterinae ist das in der Geburtsmedizin angewandte Untersuchungsverfahren zur Prädiktion der PE⁴⁸. Die Angaben zur Sensitivität und Spezifität im zweiten Trimester schwanken zwischen den verschiedenen Studien: Sensitivität 63,1% bei festgelegter FPR von 25%¹⁰⁸, Sensitivität 23% und Spezifität 99%⁵⁸, Sensitivität 33,3% und Spezifität 90,5%¹⁰⁹. Der PPV der Dopplersonographie liegt allerdings nur bei ca. 30% und ein großer Anteil der Patientinnen mit pathologischem UDF wird nie an einer PE erkranken^{67,68}. Aus diesem Grund stellt die Kombination des altbewährten Verfahrens, der Dopplersonographie, mit der Bestimmung der Angiogenesefaktoren einen klinisch orientierten Ansatz zur Verbesserung der Spezifität und des PPV sowie zur Senkung der FPR dar.

In der hier vorliegenden prospektiven Studie verwendeten wir den UDF zur Bildung eines Hochrisikokollektivs und prüften, ob durch die Kombination mit der Bestimmung von sFlt-1 und PlGF eine Verbesserung der Prädiktion erreicht werden kann. Als Endpunkte der Studie untersuchten wir die Testperformance zur Prädiktion der PE, einer GH/CH und normotensiven IUGR sowie einer induzierten vorzeitigen Entbindung <34+0 SSW.

4.2.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS

Das Studienkollektiv der Patientinnen mit pathologischem UDF zwischen 19+0 bis 26+6 SSW zeigte eine hohe maternale und fetale Morbidität. Das Risiko einer PE (24,0%) und CH/GH (32,0%) war im Risikokollektiv erhöht. Etwa 1/3 aller Feten entwickelte eine IUGR (normotensiv und nicht-normotensiv) und lediglich 1/3 aller Studienpatientinnen wies einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf auf.

4.2.2 DOPPLERSONOGRAPHISCHE ERGEBNISSE

In unserem Patientinnenkollektiv wurde die uterine Dopplersonographie nach vier Wochen wiederholt; bei der Entwicklung des UDF zeigten sich in der Kontrolluntersuchung deutliche Unterschiede. In der PE-Gruppe kam es bei keiner Patientin zu einer Normalisierung des zuvor pathologischen Dopplerflusses. In 1/3 der normotensiven IUGR-Fälle, 1/3 der CH/GH und bei über 50% der Patientinnen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf trat eine Normalisierung des Befundes ein.

Die Studie von Gómez et al. geht mit unseren Studienergebnissen einher und beschreibt bei Persistenz des pathologischen PI der Aa. uterinae, hier zwischen erstem und zweitem Trimenon, das höchste Risiko eines schlechten Schwangerschaftsoutcomes (PE, GH, IUGR) (OR 10,7, 95%CI 3,7-30,9)¹¹⁰.

Bei Carbillon et al. stieg mit der Notch-Persistenz zwischen erstem und zweitem Trimester die Komplikationsrate (PE, Eklampsie, GH, SGA, fetaler Tod, Abruptio placentae) während das mittlere Geburtsgewicht sank⁶⁰.

Studien bestätigten folglich ein schlechteres maternofetales Outcome bei Persistenz des pathologischen UDF^{60,110,111}. Es ist zu beachten, dass in den eben zitierten Studien ein Erst- und Zweittrimesterscreening erfolgte, wohingegen in unserer Studie die erste Messung im zweiten Trimenon stattfand. Dies beeinträchtigt eine Korrelation der Ergebnisse.

4.2.3 TESTCHARAKTERISTIKA DER KOMBINATION AUS UTERINEN DOPPLERFLUSSMESSUNGEN UND ANGIOGENESEFAKTOREN

Bei der Entwicklung der PE spielt die gestörte Balance der pro- und antiangiogenetischen Faktoren wie sFlt-1 und PlGF eine große Rolle^{26,112}. Die Bestimmung der Serumkonzentration von sFlt-1 und PlGF erfolgte in der Vergangenheit zunächst mittels ELISA. Durch die aufwendige praktische Durchführung war er jedoch nur schwer in den Krankenhausalltag integrierbar. Erst der vollautomatisierte Assay (Elecsys®, Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland), Zulassung 2009, ermöglichte eine Bestimmung der Angiogenesefaktoren in 18 Minuten und war leicht in Routinelabore integrierbar. Der Test zeigte in vorangehenden Studien eine gute Präzision und Zuverlässigkeit⁶⁹.

Bei der Verwendung von sFlt-1 und PlGF ist zu beachten, dass es auch im physiologischen Schwangerschaftsverlauf zu Veränderungen in den Konzentrationen der Angiogenesefaktoren kommt³⁹. Zur Prädiktion der PE zeigte in vorangehenden Studien das PlGF frühere Veränderungen als sFlt-1^{39,113}. In der Studie von McElrath et al. mit 2.246 Einlingsgraviditäten, Entbindung ≥ 24 SSW und bei Studieneinschluss gesunden Patientinnen fanden sFlt-1/PlGF Messungen bei 10, 17, 25 und 35 SSW statt. Von den Patientinnen entwickelten 139 eine PE. Signifikante Unterschiede in den PlGF Werten traten zwischen PE- und Kontrollpatientinnen erstmals bei 17 SSW auf ($p=0,0093$), bei den sFlt-1 Werten erstmals bei 24 SSW ($p=0,0340$), jedoch war erst bei 35 SSW ein sehr klarer Unterschied in den sFlt-1 Werten erkennbar ($p<0,0001$)¹¹³.

PRÄDIKTION DER PRÄEKLAMPSIE

Die Konzentrationen der Angiogenesefaktoren wurden im zweiten Trimester zur Prädiktion der PE bereits in diversen klinischen Studien untersucht¹¹⁴⁻¹¹⁷. In einigen Studien lieferten sFlt-1 und PlGF gute Ergebnisse zur Vorhersage der PE^{34,39,66}.

Im Gegensatz dazu beobachteten Kusanovic et al. in ihrer Studie mit 1.622 Patientinnen, 62 PE und 9 EO PE Patientinnen, bei sFlt-1 und PlGF Messungen zwischen 20-25 SSW eine Sensitivität für die PE von 40,3%, Spezifität von 78,5%, PPV von 6,9% und NPV von 97,1%. Für die EO PE waren die Ergebnisse (100,0%, 89,1%, 4,9%, 100,0%) erheblich besser. Schlussfolgernd waren die Angiogenesefaktoren bei alleiniger Anwendung nicht als Screeningtest für die PE geeignet (sie sind jedoch vielversprechend zur Prädiktion der EO PE). Dies lag vor allem am geringen PPV durch die niedrige Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung¹¹⁸.

In der Metaanalyse mit Review von Kleinrouweler et al. mit 34 Studien zur Prädiktion der PE, durch Bestimmungen von PlGF, VEGF, sFlt-1 und sEng im Blutplasma von Patientinnen <30 SSW und vor klinischer Manifestation der Erkrankung, erwies sich die Testpräzision der Angiogenesefaktoren bei alleiniger Anwendung der Marker erneut als nicht exakt genug für die klinische Anwendung¹¹⁹.

Aus diesem Grund verwendeten wir in der hier vorliegenden Arbeit die uterine Dopplersonographie zur Vorauswahl und führten in dem so geschaffenen Hochrisikokollektiv eine Bestimmung der Angiogenesefaktoren durch. Wir beobachteten, dass trotz der hohen maternofetalen Morbidität nur jede vierte Studienpatientin eine PE entwickelte. Durch die zusätzliche Bestimmung der sFlt-1/PlGF Ratio konnte die FPR von 76,0% (UDF alleine) auf 10,5% gesenkt werden. Die beste prädiktive Wertigkeit lieferte die Ratio der Angiogenesefaktoren mit einer Sensitivität von 66,7% für die PE und 75,0% für die EO PE.

Die Tab. 19 gibt eine Übersicht vorhergehender Arbeiten zur Prädiktion der PE durch die Kombination aus uteriner Dopplersonographie und Bestimmung der sFlt-1 und PlGF Werte. Die Verbindung aus pathologischem UDF und pathologischen Werten der Angiogenesefaktoren ist mit einem hohen Risiko früher Schwangerschaftskomplikationen wie der PE assoziiert^{65,67}. Wie die Studien und auch unsere eigenen Daten zeigen, verbessert die Bestimmung der Angiogenesefaktoren bei pathologischem UDF die Prädiktion der PE^{65,67,120}.

Studie	Zeitpunkt der Messung	Patientinnen	Kontrollen	evaluierte Parameter, Cutoff	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Diab et al.	23 SSW	33 PE	66	PI >1,84	64%	85%	66%	84%
				PI >1,45 und/oder bilateraler notch, sFlt-1 >614pg/ml	96%	87%	76%	98%
				PI >1,45 und/oder bilateraler notch, PIGF <144pg/ml	88%	81%	67%	94%
				PI >1,45 und/oder bilateraler notch, sFlt-1/PIGF Ratio >3,92	100%	85%	75%	100%
		8 EO PE		PI >1,89	75%	75%	19%	97%
				PI >1,45 und/oder bilateraler notch sFlt-1 >978pg/ml	100%	87%	38%	100%
				PI >1,45 und/oder bilateraler notch PIGF <134pg/ml	100%	76%	25%	100%
				PI >1,45 und/oder bilateraler notch sFlt-1/PIGF Ratio >7,775	100%	90%	44%	100%
Espinoza et al.	22-26 SSW	113 PE	3183	PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch	35,5%	89,6%	11,0%	97,5%
				PIGF <280pg/ml	69,1%	51,4%	5,0%	97,8%
				PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch und PIGF <280pg/ml	27,3%	96,4%	21,4%	97,3%
		25 EO PE		PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch	72,0%	89,6%	5,4%	99,7%
				PIGF <280pg/ml	80,0%	51,4%	1,4%	99,7%
				PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch und PIGF <280pg/ml	64,0%	96,5%	12,7%	99,7%
Gómez-Arriaga et al.	10 Tage vor oder nach Diagnosestellung der PE	72 PE	20	PI >95. Perzentile	58%	35%	35%	58%
				sFlt-1/PIGF Ratio >95. Perzentile	50%	65%	46%	68%
				PI >95. Perzentile und sFlt-1/PIGF Ratio >95. Perzentile	42%	65%	42%	65%
Stepan et al.	19-24 SSW	12 PE	38	PI >1,74	77%	46%	33%	k.A.
				PI >1,45 und/oder bilateraler notch und sFlt-1/PIGF Ratio >3,15	62%	51%	31%	k.A.
				PI >2,31 und sFlt-1 >567,2pg/ml	77%	73%	50%	k.A.
				PI >1,46 und PIGF <118,0pg/ml	77%	68%	45%	k.A.
		9 PE mit Entbindung <34 SSW		PI >1,95	67%	76%	31%	k.A.
				PI >1,45 und/oder bilateraler notch und sFlt-1/PIGF Ratio >3,15	67%	51%	18%	k.A.
				PI >2,79 und sFlt-1 >631,3pg/ml	83%	89%	56%	k.A.
				PI >1,64 und PIGF <118,0pg/ml	83%	76%	36%	k.A.
Stubert et al.	19-26 SSW	12 PE	38	PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch und sFlt-1 >95. Perzentile	16,7%	94,7%	50,0%	78,3%
				PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch und PIGF <5. Perzentile	58,3%	78,9%	46,7%	85,7%
				PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch und sFlt-1/PIGF Ratio >95. Perzentile	66,7%	89,5%	66,7%	89,5%
		9 EO PE		PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch und sFlt-1 >95. Perzentile	25,0%	95,2%	50,0%	87,0%
				PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch und PIGF <5. Perzentile	50,0%	73,8%	26,7%	88,6%
				PI >95. Perzentile und/oder bilateraler notch und sFlt-1/PIGF Ratio >95. Perzentile	75,0%	85,7%	50,0%	94,7%

Tab. 19: Prädiktion der PE und EO PE durch den UDF, sFlt-1 und PIGF, Übersicht der Studien^{65,67,120-122}

Die Studie von Espinoza et al. mit 3.348 Studienpatientinnen kombinierte die uterine Dopplersonographie mit der Bestimmung des PIGF und sFlt-1 zwischen 22-26 SSW. Für die

PE lag die LR+ des UDF bei 3,42 (95%CI 2,60-4,49) und LR- bei 0,72 (95%CI 0,55-0,95); für PIGF alleine LR+ von 1,42 (95%CI 1,25-1,62) und LR- von 0,60 (95%CI 0,53-0,68). Damit zeigte der UDF als einzelner Parameter eine bessere Testperformance als PIGF (bei Kombination aus beidem LR+ 7,53 (95%CI 5,27-10,75) und LR- 0,75 (95%CI 0,53-1,08))⁶⁵. Ein ähnliches Studienergebnis lieferte eine kleinere Studie aus 1.447 asymptomatischen Patientinnen mit Untersuchungen zwischen 22-25 SSW von Parra et al. Es fanden sich signifikante Unterschiede bei den sFlt-1 und PIGF Werten für Patientinnen, die eine PE entwickelten ($p < 0,05$). Dennoch erwies sich ein pathologischer UDF (PI > 95. Perzentile) auch hier als bester alleiniger Prädiktor der PE¹²³.

Espinoza et al. fanden weitergehend in einer multivariaten Regressionsanalyse heraus (adjustiert für maternales Alter, vorhergehende PE, Nulliparität, Raucherstatus, BMI, Zeit der Probenkonservierung), dass die Kombination aus UDF und PIGF auch nach Adjustierung eine unabhängige erklärende Variable für die PE (OR 8,6, 95%CI 5,35-13,74) und EO PE (OR 43,8, 95%CI 18,48-103,89) war⁶⁵. Damit erwies sich die Kombination aus pathologischem UDF mit der PIGF Bestimmung als guter Prädiktor der PE⁶⁵. Dies bestätigten auch unsere eigenen Studienergebnisse. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse blieb eine erhöhte sFlt-1/PIGF Ratio, bei einem pathologischen UDF, auch nach Adjustierung ein signifikanter Risikofaktor für die PE (adjusted OR 14,1, 95%CI 1,1-182,6, $p = 0,043$).

In unserer Studie erbrachte die sFlt-1/PIGF Ratio mit einer AUC von 0,721 in der ROC-Analyse das beste Ergebnis für die PE. Der prädiktive Cutoff lag für die Ratio bei 13,0 mit einer Sensitivität von 66,7% und FPR von 13,2%. Die vom Hersteller gegebenen Perzentilenwerte (gemäß des Gestationsalters) ergaben eine noch bessere Testperformance und sollten daher bevorzugt werden.

Moore Simas et al. erzielten in einem Patientinnenkollektiv (94 Patientinnen) mit mindestens einem Risikofaktor für die PE bei 5 EO PEs zwischen 22-26 SSW eine beeindruckende AUC des sFlt-1 von 90,1% (95%CI 78,0%-100,0%) und der sFlt-1/PIGF Ratio von 97,1% (95%CI 90,8%-100,0%). Wie in unserer Studie war hier die Performance der Ratio noch besser als die der Einzelparameter¹²⁴.

In der prospektiven Kohortenstudie von Forest et al. mit 518 asymptomatischen Patientinnen (111 PE Fälle) lag die AUC der sFlt-1/PIGF Ratio für die PE zwischen 20-32 SSW bei 0,706 (95%CI 0,645-0,768), für die EO PE (hier Entbindung < 34 SSW) bei 0,977 (95%CI 0,931-1,000)¹²⁵. Diese Ergebnisse ergaben eine klare Verbesserung der Testperformance bei Betrachtung von ausschließlich EO PEs anstatt aller PEs. Ähnliche Ergebnisse zeigten in

weiteren Studien eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität bei Analyse von ausschließlich EO und schweren PEs, inklusive unserer eigenen Daten^{34,65,67,118,122}.

Ein weiterer möglicher Einsatz ist die Bestimmung der Angiogenesefaktoren zum Ausschluss einer drohenden PE. Dies ist von besonderem klinischen Interesse, da durch den PE-Ausschluss risikoadaptiert gehandelt werden könnte, was unnötige stationäre Einweisungen sowie Kontrolluntersuchungen verhindern würde¹²⁶. Stepan et al. untersuchten retrospektiv in einer Fall-Kontrollstudie 30 Schwangerschaften mit Verdacht auf PE (Hypertonie >150/100mmHg, Proteinurie ($\geq 1+$ bzw. >1g/Urinsediment), Kopfschmerzen/Augenflimmern, Oberbauchschmerzen, Ödeme, Übelkeit/Erbrechen, anamnestischer Krampfanfall). Bei einer sFlt-1/PlGF Ratio <85 wurde zunächst auf eine weitere klinische Abklärung verzichtet und eine ambulante Weiterbetreuung durchgeführt. Der PE-Ausschluss oder die Bestätigung der Diagnose gelang in allen 30 Fällen (12 PEs) ohne falsch-positive oder falsch-negative Befunde¹²⁶. Dies stimmt mit unseren Studiendaten überein, bei denen sich die sFlt-1/PlGF Ratio zur Ausschlussdiagnostik der PE als gut geeignet erwies (NPV 89,5% für die PE und 94,7% für die EO PE).

PRÄDIKTION EINER NORMOTENSIVEN IUGR, CHRONISCHEN HYPERTONIE/ GESTATIONSHYPERTONIE

Zur Prädiktion einer CH/GH und IUGR erwiesen sich die Angiogenesefaktoren in unserer Studie als ungeeignet. Die Ergebnisse waren zu unbestimmt, um eindeutige Trends identifizieren zu können.

Verlohren et al. untersuchten Unterschiede in den Serumkonzentrationen von sFlt-1 und PlGF zwischen Patientinnen mit PE (n=164), GH (n=36), CH (n=42) und normalem Schwangerschaftsausgang (n=388). Bei Schwangeren <34 SSW zeigten weder Patientinnen mit CH noch mit GH einen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen (p=0,44, p=0,88), die Werte lagen unter denen der PE/HELLP Fälle (p<0,001). Bei ≥ 34 SSW waren die Serumkonzentrationen der Angiogenesefaktoren für die CH und GH über denen der Kontrollen (p=0,022, p<0,001), aber unter denen der PE/HELLP Patientinnen (p<0,001). Daher war eine Diskriminierung zwischen den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen möglich⁷⁴.

Romero et al. berichteten bei 144 Einlingsschwangerschaften (darunter 42 mit PE, 56 SGA Neugeborene ohne PE, 46 Kontrollen) bei SGA Neugeborenen und PE niedrigere PlGF Werte als bei den Kontrollpatientinnen. Für sFlt-1 konnte bei PE-Patientinnen vs. Kontrollen (bei 26

und 29 SSW) ein Unterschied festgestellt werden ($p=0,009$ und $p=0,0199$), nicht jedoch bei SGA Neugeborenen vs. Kontrollen ($p=0,147$ bei 25 SSW und $p=0,8285$ bei 40 SSW). Zwischen PE-Patientinnen und SGA Neugeborenen zeigten sich deutliche Unterschiede im sFlt-1 ($p<0,001$ bei 25 SSW und $p=0,0021$ bei 30 SSW)¹²⁷. Das Ergebnis dieser Studie mit drastischeren Unterschieden in den Konzentrationen der Angiogenesefaktoren bei der PE als bei der IUGR (SGA) bestätigte eine kleinere Studie von Stepan et al.⁶⁷.

Die Angiogenesefaktoren ermöglichten in einigen Studien eine differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen den verschiedenen Outcomeparameter^{66,74,127}. Allerdings waren die Unterschiede nur moderat und daher nicht für die Prädiktion oder Diagnosestellung geeignet.

PRÄDIKTION EINER INDUZIERTEN ENTBINDUNG <34+0 SSW

Zwischen der Patientinnengruppe mit induzierter Entbindung <34+0 SSW und den PE-Patientinnen bestand in unserer Studie eine große Überschneidung. Dennoch können Frühgeburten <34+0 SSW, auf Grund des schweren klinischen Verlaufes, als Gruppe mit besonderer klinischer Relevanz betrachtet werden¹²². Die sFlt-1/PlGF Ratio lieferte mit einer AUC von 0,877 zur Prädiktion einer Entbindung <34+0 SSW das beste Testergebnis der Studie. Mit einem NPV von 97,4% (PPV jedoch nur 50,0%) war eine Entbindung <34+0 SSW bei Patientinnen mit pathologischem UDF im zweiten Trimenon und normaler sFlt-1/PlGF Ratio sehr unwahrscheinlich.

Einige weitere Studien untersuchten bereits die Prädiktion einer vorzeitigen Entbindung durch die Bestimmung der Angiogenesefaktoren und erzielten dabei gute Ergebnisse^{128,129}.

Die bereits zitierte Studie von Stepan et al. beschrieb bei 63 Zweittrimesterschwangerschaften mit pathologischem UDF eine Sensitivität und Spezifität der sFlt-1/PlGF Ratio zur Prädiktion einer Entbindung <34 SSW von 71% und 76%. Damit war die Testperformance besser als zur Prädiktion der PE (Sensitivität 62%, Spezifität 51%)⁶⁷. Auch in unserer Studie zeigte sich eine bessere Testperformance der sFlt-1/PlGF Ratio zur Prädiktion einer Entbindung <34+0 SSW als der PE.

Verlohren et al. wiesen bei 630 Einlingsgraviditäten (164 mit PE) nach, dass bei PE/HELLP Patientinnen mit einer hohen sFlt-1/PlGF Ratio ein erhöhtes Risiko einer unmittelbar bevorstehenden Entbindung bestand. Patientinnen mit einer Entbindung innerhalb von 7 Tagen hatten eine signifikant höhere sFlt-1/PlGF Ratio als Patientinnen mit einer späteren Entbindung (bei PE <34 SSW und ≥ 34 SSW)⁷⁴.

Rana et al. zeigten bei 616 Patientinnen mit Verdacht auf PE, dass die Höhe der sFlt-1/PlGF Ratio invers zur verbleibenden Schwangerschaftsdauer korrelierte ($p<0,0001$). Von den

Patientinnen <34 SSW mit einer Ratio ≥ 85 . Perzentile entbanden 86,0% innerhalb der nächsten zwei Wochen, bei Patientinnen mit einer Ratio <85. Perzentile waren es lediglich 15,8% ($p < 0,001$). Die zusätzliche Bestimmung der sFlt-1/PIGF Ratio konnte die Prädiktion eines nachteiligen Schwangerschaftsausganges innerhalb von zwei Wochen bei Patientinnen <34 SSW verbessern (höchster systolischer Blutdruck und Proteinurie AUC 0,84, 95%CI 0,78-0,90 vs. höchster systolischer Blutdruck, Proteinurie und sFlt-1/PIGF Ratio AUC 0,93, 95%CI 0,89-0,97)¹³⁰.

Damit ist die sFlt-1/PIGF Ratio wertvoll für die Risikostratifizierung einer drohenden Frühgeburt und das Management von Patientinnen. Unnötige Krankenhauseinweisungen und unangebrachte Krankenhausentlassungen könnten durch eine bessere Risikoabschätzung vermieden werden; des Weiteren wäre eine Identifizierung von Patientinnen mit atypischen PE-Symptomen leichter möglich¹³⁰. Die Bestimmung von sFlt-1 und PIGF ist daher sowohl von diagnostischer als auch von prognostischer Relevanz.

4.2.4 SCHLUSSFOLGERUNG

In einem Risikokollektiv von Patientinnen mit pathologischem UDF im zweiten Trimenon erwies sich die sFlt-1/PIGF Ratio zur Prädiktion der PE als gut geeignet (Sensitivität 66,7%, Spezifität 89,5%, PPV 66,7%, NPV 89,5%). Durch die zusätzliche Bestimmung der Ratio konnte die hohe FPR von 76,0%, durch den UDF alleine, auf 10,5% gesenkt werden.

Zur Prädiktion einer Entbindung <34+0 SSW erzielte die Studie ein noch besseres Testergebnis mit einer Sensitivität und Spezifität von >80% und einem NPV von 97,4%. Auf Grund des hohen negativ prädiktiven Faktors ist die zusätzliche Bestimmung der sFlt-1/PIGF Ratio besonders zur Ausschlussdiagnostik einer drohenden PE und Entbindung <34+0 SSW gut geeignet. Die Bestimmung der sFlt-1/PIGF Ratio ist bei Patientinnen mit pathologischem UDF im zweiten Trimenon von klinischer Relevanz, da sie dazu beiträgt, das Risiko dieser Patientinnen besser evaluieren zu können. Die klinische Konsequenz besteht möglicherweise darin, Patientinnen mit erhöhter sFlt-1/PIGF Ratio rechtzeitig in ein Perinatalzentrum zu verlegen.

4.3 VERKNÜPFUNG UND AUSBLICK

In unserer retrospektiven Studie untersuchten wir klinische Unterschiede zwischen schweren EO und LO PEs. Dabei fanden wir heraus, dass diese auch unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung bestanden. Uterine und umbilikale Dopplerflussmessungen können helfen, Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für ein schlechtes perinatales Outcome zu identifizieren.

Aufbauend auf dieser Studie, die ein schlechtes perinatales Outcome bei EO PEs insbesondere durch die vorzeitige Entbindung untermauert, untersuchten wir Angiogenesefaktoren zur Prädiktion der PE und induzierte vorzeitigen Entbindung <34+0 SSW. In einer prospektiven klinischen Studie wurde in einem Hochrisikokollektiv von Patientinnen mit pathologischem UDF im zweiten Trimenon die Testperformance von sFlt-1 und PlGF evaluiert. Dabei fanden wir heraus, dass durch die zusätzliche Bestimmung der sFlt-1/PlGF Ratio der PPV gesteigert und die FPR zur Prädiktion der PE gesenkt werden konnten. Die Testperformance erwies sich am besten geeignet zur Prädiktion einer induzierten Entbindung <34+0 SSW. Mit einem NPV von 89,5% für die PE und 97,4% für eine induzierte Entbindung <34+0 SSW ist die Ratio der Angiogenesefaktoren gut zur Ausschlussdiagnostik geeignet und kann Patientinnen mit pathologischem UDF und normwertiger sFlt-1/PlGF Ratio beruhigen.

Die aktuelle Definition und der Goldstandard der PE-Diagnostik bestehen aus dem Nachweis der Hypertonie mit Proteinurie. Diese beiden diagnostischen Parameter geben jedoch nur mangelnden Aufschluss über das maternale und fetale Outcome^{105,131} und haben insbesondere bei atypischen PE-Formen eine unzureichende Aussagekraft^{132,133}. Unsere Studie hat gezeigt, dass zwischen der Höhe der sFlt-1/PlGF Ratio und dem Risiko einer induzierten Entbindung <34+0 SSW ein Zusammenhang besteht. Andere Studien wiesen eine signifikante Korrelation der Höhe der Ratio mit der verbleibenden Schwangerschaftsdauer für PE-Patientinnen⁷⁴ und solche mit Verdacht auf PE nach¹³⁰. Daher hat die Bestimmung der Angiogenesefaktoren das Potential, den Goldstandard der PE-Diagnostik zu ergänzen, da anhand der Ratio diejenigen Patientinnen identifiziert werden konnten, die auf Grund PE-assoziiierter Indikationen zeitnah entbunden werden mussten¹³⁴. Weitere größere Studien sind notwendig, um den Stellenwert der sFlt-1/PlGF Ratio als prognostischen Marker des Krankheitsverlaufs zu untersuchen.

In der Zukunft könnte bei Risikopatientinnen mit einer pathologischen sFlt-1/PlGF Ratio und einem hohen Risiko der vorzeitigen Entbindung und PE rechtzeitig eine Therapie eingeleitet

werden. Ansätze sind die Verabreichung von Acetylsalicylsäure, was sich auch nach 20 SSW hilfreich zur Senkung des PE-Risikos <33 SSW, eines intrauterinen/neonatalen Todes und einer vorzeitigen Entbindung <33 SSW (aber nicht der IUGR) erwies¹³⁵. Als weitere Maßnahmen erscheint die Applikation von niedermolekularem Heparin zur Prävention rekurrerender, besonders schwerer plazentar-verursachter Schwangerschaftskomplikationen wie der PE ($p=0,0019$) in einer aktuellen Metaanalyse vielversprechend¹³⁶. Zusätzlich dazu kann die Gabe von niedrig-dosiertem Kalzium das PE-Risiko senken¹³⁷. Neben diesen präventiven Maßnahmen kann die sFlt-1/PIGF Ratio Aussagen über das Risiko einer vorzeitigen Entbindung liefern und so den behandelnden Ärzten die Entscheidung über die Notwendigkeit einer LRI erleichtern.

Aktuelle Studien versuchen die Prädiktion der PE mittels Dopplersonographie und Biomarkern bereits im ersten Trimenon durchzuführen. Gute Ergebnisse konnten für den kombinierten Einsatz von maternaler Anamnese, uteriner Dopplersonographie, Blutdruckmessung, PIGF Bestimmung und weiteren Markerbestimmungen erzielt werden^{138,139}. Das sFlt-1 erwies sich im Gegensatz zum PIGF im ersten Trimenon nicht geeignet zur Prädiktion der PE¹⁴⁰. Nach dem aktuellen Stand der Forschung ist die Testperformance der Biomarker für einen klinischen Nutzen im ersten Trimenon jedoch bisher nicht ausreichend¹⁴⁰⁻¹⁴². Auch eine Einbindung der Dopplersonographie als Ersttrimesterscreening in die Routinediagnostik wird, trotz teilweise guter Studienergebnisse, bisher nicht empfohlen, da nur eine eingeschränkte klinische Wertigkeit besteht^{51,95}. Durch die Möglichkeit präventiver Maßnahmen auch im zweiten Trimester ist die Limitation unserer Studie teilweise aufgehoben^{122,135,143}.

Weitere Untersuchungen befassen sich mit der Dynamik der Biomarker zwischen dem ersten und zweiten Trimenon. Bei Vatten et al. erwiesen sich die Veränderungen von PIGF und sFlt-1 zwischen dem ersten und zweiten Trimenon als starke Prädiktoren der PE. Die Studie umfasste 154 PE-Patientinnen (Entbindung <37 SSW) sowie 392 Kontrollen. Bei Vergleich des höchsten und niedrigsten Quartils der Veränderung lag die OR für PIGF bei 13,8 (95%CI 4,4-43,2) und sFlt-1 bei 9,2 (95%CI 3,4-25,0)¹⁴⁴. Ein ähnliches Studienergebnis lieferte die Studie von Myatt et al., hier zeigte die Veränderung des PIGF zwischen dem ersten und zweiten Trimenon die beste prädiktive Power für die PE ($p<0,001$)¹⁴⁵. In weiteren Studien bleibt zu evaluieren, wie häufig und in welchen Abständen Bestimmungen der Angiogenesefaktoren zur Erfassung der Dynamik für eine sichere Prädiktion notwendig sind.

Neben dem prognostischen Einsatz der sFlt-1/PlGF Ratio wird auch eine unmittelbare therapeutische Anwendung untersucht. Das sFlt-1 ist an der Vermittlung der PE-Symptome beteiligt; so konnte bei schwangeren Ratten durch die Verabreichung von sFlt-1 eine Hypertonie, Proteinurie und glomeruläre Endotheliose ausgelöst werden¹⁸. Umgekehrt konnte durch den Einsatz der extrakorporalen Aphaese in einer klinischen Pilotstudie bei PE-Patientinnen die Plasmakonzentration des sFlt-1 effektiv gesenkt werden¹⁷. Dadurch wurden die PE-Symptome der Patientinnen gelindert und die Schwangerschaften potenziell verlängert¹⁷. In weitere Studien ist zu untersuchen, ob durch diese Maßnahmen Schwangerschaften sicher und effektiv verlängert werden können¹⁷.

Für die klinische Praxis empfehlen wir, die Bestimmung der Angiogenesefaktoren auf ein Hochrisikokollektiv zu beschränken, da eine Bestimmung von sFlt-1 und PlGF bei allen Schwangeren auf Grund der niedrigen Prävalenz der PE und der hohen Kosten der Diagnostik nicht sinnvoll erscheint. Die Kombination der uterinen Dopplersonographie mit der Bestimmung der sFlt-1/PlGF Ratio zur Erhöhung des PPV erscheint infolge der hier vorliegenden Daten und den Ergebnissen anderer Studien sinnvoll (Tab. 19).

Für die Zukunft ist zu beachten, dass in unserer retrospektiven Studie lediglich die Hälfte aller schweren PEs einen pathologischen UDF aufwies. Demnach gibt es ein großes Patientinnenkollektiv mit dem Risiko einer schweren PE, aber ohne dopplersonographische Auffälligkeiten. Weitere Studien zur Formung klinischer Algorithmen sind notwendig, um diese Patientinnen identifizieren zu können.

4.4 FEHLERANALYSE

Ein wichtiger Kritikpunkt unserer retrospektiven Studie ist der sehr begrenzte Patientinnenumfang (n=68). Die Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock ist mit über 2.500 Geburten pro Jahr eines der größten Entbindungseinrichtungen in Deutschland. Dennoch führte die niedrige Prävalenz der schweren PE in der Bevölkerung zu niedrigen Patientinnenzahlen in der Studie. Die Beschränkung auf ausschließlich schwere PEs ermöglichte jedoch einen sehr detaillierten Vergleich von schweren EO und LO PEs, unabhängig von der Erkrankungsschwere. Als retrospektive Studie hatten wir einige weitere deutliche Limitationen. Die Ergebnisse der dopplersonographischen Untersuchungen waren nicht für alle Patientinnen vorhanden. Des Weiteren war die Indikation zur Entbindung nicht immer klar zu eruieren, vor allem wenn eine Kombination aus fetalen Abnormalitäten (z.B. pathologische fetale Herzfrequenz) und schweren maternalen Symptomen vorlag. Außerdem ist zu kritisieren, dass wir bei der Beurteilung des UDF den RI der Aa. uterinae in Kombination mit einem bilateralen Notch verwendeten, obwohl in der aktuellen Literatur auf Grund der höheren Informationsdichte der PI zusammen mit der postsystolischen Inzisur empfohlen wird⁴⁸. In unserer prospektiven Studie bestimmten wir sowohl den PI als auch den RI der Aa. uterinae, wobei sich nur geringfügige Unterschiede zeigten. Daher erscheint die Verwendung des RI anstatt des PI nur von geringer Bedeutung zu sein.

Auch in unserer prospektiven Studie stellt der begrenzte Patientinnenumfang eine mögliche Fehlerquelle dar (n=50). Wir begrenzten uns durch strenge Einschlusskriterien auf ein präzise ausgewähltes Hochrisikokollektiv, daher war der Anteil an Patientinnen mit vorzeitiger Entbindung und IUGR hoch. Eine weitere mögliche Fehlerquelle bei Vergleichen der Studien entstand durch unterschiedliche Definitionen. Beispielsweise wurde eine EO PE in einigen Studien als Entbindung <34+0 SSW definiert^{52,125}, wohingegen andere Studien, inklusive unserer eigenen Daten, darunter das Auftreten der Hypertonie und Proteinurie <34+0 SSW verstanden^{11,34,38,44,65}.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund/Ziele:

Viele klinische Unterschiede zwischen EO und LO PEs in vorangehenden Studien beruhen alleine auf Differenzen in der Schwere der Erkrankung. Ziel der hier vorliegenden retrospektiven Studie war es, klinische Unterschiede zwischen EO und LO PEs unabhängig von der Erkrankungsschwere zu analysieren und Prädiktoren des perinatalen Outcomes zu identifizieren.

Patientinnen mit pathologischem UDF haben ein erhöhtes Risiko der PE und anderer Schwangerschaftskomplikationen. Im Rahmen einer prospektiven longitudinalen Kohortenstudie wurde untersucht, ob durch die zusätzliche Bestimmung von sFlt-1 und PlGF in einem Hochrisikokollektiv von Patientinnen mit pathologischem UDF im zweiten Trimenon die Prädiktion der PE und anderer Outcomeparameter verbessert werden kann.

Methoden:

In einer retrospektiven Kohortenanalyse untersuchten wir für einen Zeitraum von sechs Jahren alle Fälle schwerer PEs (n=68). Zunächst wurden klinische Unterschiede zwischen schweren EO (<34+0 SSW, n=44) und LO (\geq 34+0 SSW, n=24) Erkrankungen analysiert. In einem weiteren Schritt identifizierten wir Risikofaktoren für einen 5'-APGAR \leq 7, ein SGA Geburtsgewicht und eine neonatale Azidose (UApH <7,20). Die Risikofaktoren, für die ein signifikanter Zusammenhang bestand, wurden daraufhin in das multivariate Modell der logistischen Regressionsanalyse eingefügt.

In die prospektive klinische Studie schlossen wir Patientinnen mit einem bilateral pathologischen UDF (PI >95. Perzentile und/oder bilaterale postsystolische Inzisur) zwischen 19+0 bis 26+6 SSW ein (n=50). Die Konzentrationen von sFlt-1 und PlGF wurden mittels des vollautomatisierten Immunoassays (Elecsys®Roche) aus dem maternalen Serum bestimmt. Eine dopplersonographische Befundkontrolle erfolgte im Abstand von vier Wochen.

Ergebnisse:

EO und LO schwere PEs unterschieden sich besonders im Hinblick auf das perinatale Outcome voneinander. Die schweren EO PEs zeigten einen höheren Anteil an SGA Neugeborenen (34,1% vs. 20,8%) und mehr Frühgeburten <34+0 SSW (63,6% vs. 0,0%). Zusätzlich dazu hatten sie anteilig mehr uterine (71,8% vs. 11,8%) und umbilikale (42,5% vs. 11,8%) Dopplerpathologien. Ein pathologischer UDF erhöhte das Risiko eines 5'-APGAR \leq 7 (OR 8,0, p=0,012) und einer vorzeitigen Entbindung <34+0 SSW (OR 17,9, p<0,001). Ein

pathologischer RI der NSA steigerte das Risiko eines SGA Geburtsgewichtes (OR 4,9, $p=0,010$). Eine Entbindung $<34+0$ SSW war der Hauptrisikofaktor für einen 5'-APGAR ≤ 7 (adjusted OR 15,0, $p<0,001$). Risikofaktoren eines SGA Geburtsgewichtes waren nach Adjustierung ein pathologischer Fluss der Umbilikalarterie (adjusted OR 4,3, $p=0,043$), ein Plazentagewicht <10 . Perzentile (adjusted OR 6,1, $p=0,020$) und ein Oligohydramnion mit AFI <8 (adjusted OR 11,4, $p=0,010$).

Der pathologische UDF im zweiten Trimenon war in der prospektiven Studie mit einer hohen maternalen und fetalen Morbidität verbunden. Bei 24,0% der Patientinnen trat eine PE auf, in 14,0% eine Entbindung $<34+0$ SSW, in 32,0% eine IUGR und nur ca. 1/3 der Patientinnen zeigte einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf. Zur Prädiktion der PE und Entbindung $<34+0$ SSW bei Hochrisikopatientinnen lieferte die sFlt-1/PlGF Ratio >95 . Perzentile das beste prädiktive Testergebnis. Für die PE lagen die Sensitivität, Spezifität, der PPV und NPV der sFlt-1/PlGF Ratio bei 66,7%, 89,5%, 66,7%, 89,5% und für eine Entbindung $<34+0$ SSW bei 85,7%, 86,0%, 50,0%, 97,4%. Eine Ratio >95 . Perzentile war mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer PE (OR 17,0, $p<0,001$) und Entbindung $<34+0$ SSW (OR 37,0, $p<0,001$) assoziiert. Zur Prädiktion einer normotensiven IUGR und CH/GH wurden nur unzureichende Ergebnisse erzielt.

Schlussfolgerung:

Auch unabhängig von der Erkrankungsschwere zeigten EO und LO PEs deutliche Unterschiede, was die Heterogenität der Erkrankung zeigt. Das schlechtere perinatale Outcome der EO PEs war vor allem auf den größeren Anteil an SGA Neugeborenen und Frühgeburten $<34+0$ SSW zurückzuführen. Uterine und umbilikale Dopplerpathologien können helfen, Patientinnen mit einem erhöhten perinatalen Risiko zu identifizieren.

Die zusätzliche Bestimmung der sFlt-1/PlGF Ratio bei Patientinnen mit pathologischem UDF verbesserte den PPV zur Prädiktion der PE. Eine noch bessere Testperformance der Angiogenesefaktoren lieferte die Prädiktion einer Entbindung $<34+0$ SSW. Durch den hohen NPV ist die sFlt-1/PlGF Ratio bei Patientinnen mit pathologischem UDF gut zur Ausschlussdiagnostik einer drohenden PE und Entbindung $<34+0$ SSW geeignet.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. AWMF-Register Nr.: 015/018, Klasse: S1. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1-22.
3. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25:124–32.
4. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, et al. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(4):225–39.
5. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:130–7.
6. Roberts CL, Algert CS, Morris JM, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust.* 2005;182:332–5.
7. Kramer MS, Séguin L, Lydon J, et al. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000;14:194–210.
8. Ngoc NT, Merialdi M, Abdel-Aleem H, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ.* 2006;84:699–705.
9. Rath W, Fischer T. The Diagnosis and Treatment of Hypertensive Disorders of Pregnancy: New Findings for Antenatal and Inpatient Care. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(45):733–8.
10. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143–8.
11. Kucukgoz Gulec U, Ozgunen FT, Buyukkurt S, et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(12):1228–33.
12. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:544.e1-12.
13. ACOG practice bulletin. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. Number 33, January 2002. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:67–75.
14. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization Systematic Review of Screening Tests for Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1367–91.
15. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, et al. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:429–36.
16. Kaisenberg CS, Steiner H. Teil II Diagnostischer und klinischer Einsatz der Dopplersonographie in der Geburtsmedizin: 9 Plazentationsstörungen und feto-maternale Erkrankungen. In: Steiner H, Schneider K, eds. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie: Ein Leitfaden für die Praxis.* Berlin Heidelberg: Springer; 2012:89–103. ISBN: 3642209378.

17. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot Study of Extracorporeal Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 in Preeclampsia. *Circulation*. 2011;124:940–50.
18. Maynard SE, Min J, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111:649–58.
19. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*. 1994;309:1395–400.
20. Sibai BM. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. *Obstet Gynecol*. 2004;103:981–91.
21. Barton JR, Sibai BM. Prediction and Prevention of Recurrent Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008;112:359–72.
22. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, et al. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:55.e1-7.
23. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*. 2009;24:147–58.
24. Shembrey MA, Noble AD. An Instructive Case of Abdominal Pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 1995;35(2):220–1.
25. Rodríguez BJ, Saucedo PF, Carmona CJ, et al. Mola parcial y preeclampsia atípica: reporte de un caso y revisión de la bibliografía [Partial mole and atypical preeclampsia: a case report and review of the literature]. *Ginecol Obstet Mex*. 2012;80(12):783–7.
26. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, et al. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia—a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol*. 2009;82:106–11.
27. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG*. 2004;111:298–302.
28. Huppertz B. Placental Origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. *Hypertension*. 2008;51:970–5.
29. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia Is Associated with Failure of Human Cytotrophoblasts to Mimic a Vascular Adhesion Phenotype. One Cause of Defective Endovascular Invasion in This Syndrome? *J Clin Invest*. 1997;99:2152–64.
30. Lyall F. Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2006;46:266–73.
31. Redman CW, Sargent IL. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science*. 2005;308:1592–4.
32. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006;12:642–9.
33. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-Eclampsia: Clinical Manifestations and Molecular Mechanisms. *Nephron Clin Pract*. 2007;106:c72-81.
34. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:161.e1-11.
35. Lam C, Lim K, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension*. 2005;46:1077–85.

36. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of Preeclampsia. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2010;5:173–92.
37. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci.* 2012;122:43–52.
38. Tobinaga CM, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva BY, et al. Angiogenic factors and uterine Doppler velocimetry in early- and late-onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:469–76.
39. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672–83.
40. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, et al. Second-Trimester Maternal Serum Placental Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor for Predicting Severe, Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1266–74.
41. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:10705–9.
42. Ahmad S, Ahmed A. Elevated Placental Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Inhibits Angiogenesis in Preeclampsia. *Circ Res.* 2004;95:884–91.
43. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts Up-Regulate Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Expression under Reduced Oxygen: An Implication for the Placental Vascular Development and the Pathophysiology of Preeclampsia. *Endocrinology.* 2004;145:4838–45.
44. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1541–50.
45. Bates DO. An unexpected tail of VEGF and PlGF in pre-eclampsia. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(6):1576–82.
46. Autiero M, Luttmun A, Tjwa M, et al. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1356–70.
47. Osol G, Celia G, Gokina N, et al. Placental growth factor (PlGF) is a potent vasodilator of rat and human resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(3):H1381-7.
48. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Standards in der Perinatalmedizin - Dopplersonographie in der Schwangerschaft. AWMF-Register Nr.: 015/019m, Klasse: S1. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-019l_S1_Dopplersonographie_in_der_Schwangerschaft_2013-03.pdf.
49. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD007529.
50. Lopez-Mendez MA, Martinez-Gaytan V, Cortes-Flores R, et al. Doppler ultrasound evaluation in preeclampsia. *BMC Res Notes.* 2013;6:477.
51. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:490–4.

-
52. Verlohren S, Melchiorre K, Khalil A, et al. Uterine artery Doppler, birth weight and timing of onset of pre-eclampsia: providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:293–8.
53. Jamal A, Abbasalizadeh F, Vafaei H, et al. Multicenter screening for adverse pregnancy outcomes by uterine artery Doppler in the second and third trimester of pregnancy. *Med Ultrason.* 2013;15(2):95–100.
54. Cruz-Martinez R, Figueras F. The role of Doppler and placental screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23:845–55.
55. Schaffer H, Jäger T, Steiner H. Teil I Grundlagen: 3 Analyse des Blutflussmusters. In: Steiner H, Schneider K, eds. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie: Ein Leitfaden für die Praxis.* Berlin Heidelberg: Springer; 2012:21–8. ISBN: 3642209378.
56. Hasenöhr G. Teil I Grundlagen: 5 Normale Flussmuster in den unteroplazentaren und fetalen Gefäßen. In: Steiner H, Schneider K, eds. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie: Ein Leitfaden für die Praxis.* Berlin Heidelberg: Springer; 2012:41–8. ISBN: 3642209378.
57. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, et al. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:233–9.
58. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(6):701–11.
59. Kang A, Struben H. Präeklampsie-Screening im 1. und 2. Trimenon [Pre-eclampsia screening in first and second trimester]. *Ther Umsch.* 2008;65(11):663–6.
60. Carbillon L, Uzan M, Largillière C, et al. Prospective Evaluation of Uterine Artery Flow Velocity Waveforms at 12-14 and 22-24 Weeks of Gestation in Relation to Pregnancy Outcome and Birth Weight. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19:381–4.
61. Raymond D, Peterson E. A Critical Review of Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(8):497–506.
62. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Preeclampsia and Fetal Growth. *Obstet Gynecol.* 2000;96:950–5.
63. Ghi T, Youssef A, Piva M, et al. The prognostic role of uterine artery Doppler studies in patients with late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:36.e1-5.
64. Meler E, Figueras F, Mula R, et al. Prognostic Role of Uterine Artery Doppler in Patients with Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27:8–13.
65. Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:326.e1-13.
66. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355:992–1005.
67. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, et al. Predictive Value of Maternal Angiogenic Factors in Second Trimester Pregnancies With Abnormal Uterine Perfusion. *Hypertension.* 2007;49:818–24.
68. Chien PF, Arnott N, Gordon A, et al. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG.* 2000;107(2):196–208.

69. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem.* 2010;43:768–70.
70. Borrmann H. Elecsys® - ECL sieht mehr: Seit 15 Jahren und in Zukunft. ECL: Lichtjahre voraus. Available at: http://www.roche.de/diagnostics/diagnostik_im_dialog/pdf/34_Cobas_ECL_Broschuere.pdf. Accessed Jun 30, 2014.
71. Schaffer H. A4 Referenzkurven. In: Steiner H, Schneider K, eds. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie: Ein Leitfaden für die Praxis*. Berlin Heidelberg: Springer; 2012:367–70. ISBN: 3642209378.
72. Brown MA, Lindheimer MD, Swiet M de, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1):IX–XIV.
73. Publications Committee Society of Maternal-Fetal Medicine, Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):191–8.
74. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:58.e1-8.
75. Voigt M, Rochow N, Hesse V, et al. Kurzmitteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermasse der Neugeborenen [Short communication about percentile values of body measures of newborn babies]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2010;214:24–9.
76. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:41–5.
77. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine Growth Retardation: Definition, Classification, and Etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35(1):99–107.
78. Thompson JM, Irgens LM, Skjaerven R, et al. Placenta weight percentile curves for singleton deliveries. *BJOG.* 2007;114:715–20.
79. Hatzinger R, Nagel H. *Statistik mit SPSS: Fallbeispiele und Methoden*. 2nd ed. München: Pearson Studium; 2013. 203-204. ISBN: 9783868941821.
80. 5.2.1 Parameterfreies Testen für unabhängige Stichproben. In: Krentz H, ed. *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin: Band 2: Schließende Statistische Analysen*. Aachen: Shaker Verlag; 2008:96–101. ISBN: 9783832278410.
81. 2.6 Signifikanz und Irrtumswahrscheinlichkeit p. In: Krentz H, ed. *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin: Band 2: Schließende Statistische Analysen*. Aachen: Shaker Verlag; 2008:17–8. ISBN: 9783832278410.
82. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, et al. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149–60.
83. Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, et al. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? [Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes?]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(12):584–90.

-
- 84.** Weintraub AY, Sergienko R, Harlev A, et al. An initial miscarriage is associated with adverse pregnancy outcomes in the following pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:286.e1-5.
- 85.** Gunnarsdottir J, Stephansson O, Cnattingius S, et al. Risk of placental dysfunction disorders after prior miscarriages: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:34.e1-8.
- 86.** Trogstad L, Magnus P, Moffett A, et al. The effect of recurrent miscarriage and infertility on the risk of pre-eclampsia. *BJOG.* 2009;116:108–13.
- 87.** Stubert J, Ullmann S, Dieterich M, et al. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2014;42(5):617–27.
- 88.** Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:53–7.
- 89.** Dahlstrøm B, Romundstad P, Øian P, et al. Placenta weight in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:608–11.
- 90.** Eskild A, Vatten LJ. Do pregnancies with pre-eclampsia have smaller placentas? A population study of 317 688 pregnancies with and without growth restriction in the offspring. *BJOG.* 2010;117:1521–6.
- 91.** Gaillard R, Arends LR, Steegers EA, et al. Second- and Third-Trimester Placental Hemodynamics and the Risks of Pregnancy Complications: The Generation R Study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(8):743–54.
- 92.** Kwon H, Kim Y, Park Y. Uterine artery Doppler velocimetry and maternal weight gain by the mid-second trimester for prediction of fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:1291–5.
- 93.** Li H, Gudnason H, Olofsson P, et al. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclamptic women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:459–63.
- 94.** Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, et al. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:66.e1-7.
- 95.** Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, et al. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:133–7.
- 96.** Stark M, Clark L, Craver RD. Histologic Differences in Placentas of Preeclamptic/Eclamptic Gestations by Birthweight, Placental Weight and Time of Onset. *Pediatr Dev Pathol.* 2014;17(3):181–9.
- 97.** Thame M, Osmond C, Bennett F, et al. Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:894–900.
- 98.** Thame M, Osmond C, Wilks R, et al. Second-Trimester Placental Volume and Infant Size at Birth. *Obstet Gynecol.* 2001;98:279–83.
- 99.** Clapp JF, Rizk KH, Appleby-Wineberg SK, et al. Second-Trimester Placental Volumes Predict Birth Weight at Term. *J Soc Gynecol Invest.* 1995;2:19–22.
- 100.** Ganzevoort W, Rep A, Vries JI de, et al. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:495–503.

101. Meler E, Figueras F, Bennasar M, et al. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:559.e1-4.
102. Frusca T, Soregaroli M, Platto C, et al. Uterine Artery Velocimetry in Patients With Gestational Hypertension. *Obstet Gynecol.* 2003;102:136–40.
103. Kumari A, Chakrawarty A, Singh A, et al. Maternofoetal Complications and Their Association with Proteinuria in a Tertiary Care Hospital of a Developing Country. *J Pregnancy.* 2014:431837.
104. Bramham K, Poli-de-Figueiredo CE, Seed PT, et al. Association of Proteinuria Threshold in Pre-Eclampsia with Maternal and Perinatal Outcomes: A Nested Case Control Cohort of High Risk Women. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e76083.
105. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med.* 2009;7:10.
106. Afrakhteh M, Moeini A, Taheri MS, et al. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(1):35–9.
107. Papageorghiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:103–9.
108. Papageorghiou AT, Yu CK, Erasmus IE, et al. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG.* 2005;112:703–9.
109. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, et al. Should Bilateral Uterine Artery Notching Be Used in the Risk Assessment for Preeclampsia, Small-for-Gestational-Age, and Gestational Hypertension? *J Ultrasound Med.* 2010;29:1103–15.
110. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:802–8.
111. Prefumo F, Güven M, Ganapathy R, et al. The Longitudinal Variation in Uterine Artery Blood Flow Pattern in Relation to Birth Weight. *Obstet Gynecol.* 2004;103:764–8.
112. Lorquet S, Pequeux C, Munaut C, et al. Aetiology and physiopathology of preeclampsia and related forms. *Acta Clin Belg.* 2010;65(4):237–41.
113. McElrath TF, Lim K, Pare E, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:407.e1-7.
114. Unal ER, Robinson CJ, Johnson DD, et al. Second-trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:211.e1-4.
115. Tjoa ML, van Vugt JM, Mulders MA, et al. Plasma Placenta Growth Factor Levels in Midtrimester Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001;98:600–7.
116. Krauss T, Pauer H, Augustin HG. Prospective Analysis of Placenta Growth Factor (PlGF) Concentrations in the Plasma of Women with Normal Pregnancy and Pregnancies Complicated by Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23(1):101–11.
117. Hassan MF, Rund NM, Salama AH. An Elevated Maternal Plasma Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio at Midtrimester Is a Useful Predictor for Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2013:202346.

- 118.** Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2009;22(11):1021–38.
- 119.** Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012;119:778–87.
- 120.** Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, et al. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102:146–51.
- 121.** Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, et al. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:530–7.
- 122.** Stubert J, Ullmann S, Bolz M, et al. Prediction of preeclampsia and induced delivery at <34 weeks gestation by sFLT-1 and PlGF in patients with abnormal midtrimester uterine Doppler velocimetry: a prospective cohort analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2014;14:292.
- 123.** Parra M, Rodrigo R, Barja P, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1486–91.
- 124.** Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, et al. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:244.e1-8.
- 125.** Forest J, Thériault S, Massé J, et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in mid-pregnancy as a predictor of preterm preeclampsia in asymptomatic pregnant women. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(8):1169–78.
- 126.** Stepan H, Schaarschmidt W, Jank A, et al. Angiogene Faktoren zur Diagnosesicherung bei Präeklampsie in der klinischen Routine: erste Erfahrungen [Use of Angiogenic Factors (sFlt-1/PIGF Ratio) to Confirm the Diagnosis of Preeclampsia in Clinical Routine: First Experience]. *Z Geburtsh Neonatol.* 2010;214:234–8.
- 127.** Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):9–23.
- 128.** Mijal RS, Holzman CB, Rana S, et al. Mid-pregnancy levels of angiogenic markers as indicators of pathways to preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1135–41.
- 129.** Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A, et al. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma: Evidence in support of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2009;22(12):1122–39.
- 130.** Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation.* 2012;125:911–9.

- 131.** Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of Adverse Outcomes by Common Definitions of Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001;97:261–7.
- 132.** Albayrak M, Oezdemir I, Demiraran Y, et al. Atypical preeclampsia and eclampsia: report of four cases and review of the literature. *J Turk-Ger Gynecol Assoc.* 2010;11:115–7.
- 133.** Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:481.e1-7.
- 134.** Verlohren S. Habilitationsschrift: Experimentelle und klinische Aspekte der Pathophysiologie und Diagnostik der Präeklampsie 2012:80–1. Available at: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000012609/Verlohren_Habilitation.pdf;jsessionid=190E08EA358FFF7121A9DC1889F271CF?hosts=. Accessed Jun 30, 2014.
- 135.** Becker R, Keller T, Kiesewetter H, et al. Individual risk assessment of adverse pregnancy outcome by multivariate regression analysis may serve as basis for drug intervention studies: retrospective analysis of 426 high-risk patients including ethical aspects. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:41–8.
- 136.** Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014;123(6):822–8.
- 137.** Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG.* 2014;121:951–7.
- 138.** Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:662–70.
- 139.** Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al. First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Hypertension.* 2009;53:812–8.
- 140.** Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol.* 2013;33:670–4.
- 141.** Myers JE, Kenny LC, McCowan LM, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG.* 2013;120:1215–23.
- 142.** Akolekar R, de Cruz J, Foidart J, et al. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30:191–7.
- 143.** Belizán JM, Villar J, Gonzalez L, et al. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med.* 1991;325:1399–405.
- 144.** Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TI, et al. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:239.e1-6.
- 145.** Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? *BJOG.* 2013;120:1183–91.

7 ANHANG

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Bei der normalen Plazentation invadieren extravillösen Zytotrophoblasten fetalen Ursprungs die uterinen Spiralarterien. Diese ersetzen die endotheliale Schicht der mütterlichen Arterien der Dezidua und des Myometriums. Dadurch wandeln sich die Spiralarterien von kleinkalibrigen Gefäßen in große Gefäße mit geringerem Widerstand, die eine optimale Versorgung des Fetus ermöglichen. Bei der PE ist die Zytotrophoblastinvasion gestört und flacher, daher unterbleibt die Transformation der Spiralarterien ²³	5
Abb. 2: Effekte der veränderten angiogenen und anti-angiogenen Faktoren-Expression bei der PE, a) Dysbalance des sFlt-1 und PlGF, b) sFlt-1 fängt das freie VEGF und PlGF ab, c) Nettoabfall des VEGF und PlGF, gestörte endotheliale Zellhomöostase (oben), endotheliale Dysfunktion (unten) ³⁷	7
Abb. 3: Bei der Elektrochemilumineszenz bilden sich Komplexe aus Antikörpern, Antigenen und paramagnetischen Mikropartikeln; unter elektrischer Spannung entsteht dabei ein messbares Lichtsignal ⁷⁰	14
Abb. 4: Organigramm des retrospektiven Studienkollektivs	19
Abb. 5: Balkendiagramm mit Neugeborenes <34+0 und <37+0 SSW, *Chi-Quadrat-Test nach Pearson	20
Abb. 6: Boxplot Graphik des Gestationsalters bei Entbindung, *Mann-Whitney-U-Test	21
Abb. 7: Boxplot Graphik der Geburtsgewichte der Kinder, *t-Test	21
Abb. 8: Balkendiagramm der 5'-APGAR-Werte, *Mann-Whitney-U-Test	22
Abb. 9: Balkendiagramm Entbindungsindikation, *Chi-Quadrat-Test nach Pearson	24
Abb. 10: Balkendiagramm mit Dopplerpathologie der Aa. uterinae, NSA, ACM, *Chi-Quadrat-Test nach Pearson	26
Abb. 11: Organigramm des prospektiven Studienkollektivs	29
Abb. 12: Balkendiagramm mit Neugeborenes <34+0 SSW und <37+0 SSW, *Chi-Quadrat-Test	32
Abb. 13: Boxplot Graphik des Gestationsalters bei Entbindung, *Kruskal-Wallis-Test	32
Abb. 14: Boxplot Graphik der Geburtsgewichte der Kinder, *ANOVA	32
Abb. 15: Balkendiagramm mit UDF im Verlauf	33
Abb. 16: Boxplot Graphik der sFlt-1 Werte, *Mann-Whitney-U-Test	34
Abb. 17: Boxplot Graphik der PlGF Werte, *Mann-Whitney-U-Test	34
Abb. 18: Boxplot Graphik der sFlt-1/PlGF Ratio, *Mann-Whitney-U-Test	34
Abb. 19: ROC Kurve des mittleren PI der uterinen Dopplersonographie für die PE	36
Abb. 20: ROC Kurve der sFlt-1/PlGF Ratio bei pathologischem UDF für die PE	36
Abb. 21: Boxplot Graphik der sFlt-1 Werte, *Mann-Whitney-U-Test	38
Abb. 22: Boxplot Graphik der PlGF Werte, *Mann-Whitney-U-Test	38
Abb. 23: Boxplot Graphik der sFlt-1/PlGF Ratio, *Mann-Whitney-U-Test	38

Abb. 24: ROC Kurve des mittleren PI der uterinen Dopplersonographie für eine Entbindung <34+0 SSW.....	39
Abb. 25: ROC Kurve der sFlt-1/PlGF Ratio bei pathologischem UDF für eine Entbindung <34+0 SSW.....	39

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Risikofaktoren und Vorerkrankungen	20
Tab. 2: Erkrankungsschwere.....	20
Tab. 3: Neonatales Outcome.....	22
Tab. 4: Therapie, Entbindung und fetale Charakteristika	23
Tab. 5: Plazentare Charakteristika	25
Tab. 6: Kreuztabelle mit der Verteilung der Geburtsgewichts- und Plazentagewichtspersentilen	25
Tab. 7: Dopplersonographische Ergebnisse.....	26
Tab. 8: Odds-Ratios für perinatale Outcome-Parameter und erklärende Variablen.....	28
Tab. 9: Adjustierte Odds-Ratios für perinatale Outcome-Parameter und erklärende Variablen	28
Tab. 10: Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Erkrankungsschwere.....	30
Tab. 11: Neonatales Outcome.....	31
Tab. 12: Positiver Vorhersagewert und FPR des UDF	33
Tab. 13: sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF Ratio zur Prädiktion der PE bei pathologischem UDF, 95. Perzentile des Herstellers als Cutoff.....	35
Tab. 14: ROC-Analyse der sFlt-1/PlGF Ratio, sFlt-1, PlGF und des PI UDF für die PE	36
Tab. 15: Mediane der Markerhöhe der sFlt-1/PlGF Ratio, sFlt-1 und PlGF bei pathologischem UDF in den verschiedenen Subgruppen und Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test ...	37
Tab. 16: Mediane der Markerhöhe der sFlt-1/PlGF Ratio, sFlt-1 und PlGF bei pathologischem UDF für eine Entbindung vor und nach 34+0 SSW sowie Unterschiede im Mann- Whitney-U-Test	38
Tab. 17: sFlt-1, PlGF und sFlt-1/PlGF Ratio zur Prädiktion einer Entbindung <34+0 SSW bei pathologischem UDF, 95. Perzentile des Herstellers als Cutoff.....	39
Tab. 18: ROC-Analyse der sFlt-1/PlGF Ratio, sFlt-1, PlGF und des PI UDF für eine induzierte Entbindung <34+0 SSW	39
Tab. 19: Prädiktion der PE und EO PE durch den UDF, sFlt-1 und PlGF, Übersicht der Studien ^{65,67,120-122}	50

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A(a).	Arteria(e)
Abb.	Abbildung
ACM	Arteria cerebri media
AFI	Amniotic fluid index (=Fruchtwasserindex)
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BMI	Body-Mass-Index
CH	Chronische Hypertonie
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
EO	early-onset
FNR	Falsch-Negativ-Rate
FPR	Falsch-Positiv-Rate
GH	Gestationshypertonie
HELLP-Syndrom	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (Syndrom der Hämolyse, erhöhter Leberenzyme, erniedrigter Thrombozyten)
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth restriction (Intrauterine Wachstumsretardierung)
k.A.	keine Angaben
LGA	large for gestational age
LO	late-onset
LR+	positive likelihood ratio
LR-	negative likelihood ratio
LRI	Lungenreifeinduktion
Max	Maximum
Min	Minimum
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
n	Fallzahl
NPV	Negativ Prädiktiver Faktor
NSA	Nabelschnurarterie
OR	Odds ratio
PE(s)	Präeklampsie(n)
PI	Pulsatilitäts-Index
PIGF	Placental Growth Factor (Humaner plazentarer Wachstumsfaktor)

PPV	Positiv Prädiktiver Faktor
RI	Resistance-Index
ROC-Kurve	Receiver operating characteristics Kurve (=Grenzwertoptimierungskurve)
rR	relatives Risiko
(s)Flt-1	(soluble) Fms-like Tyrosinkinase-1 ((lösliche) Fms-ähnliche Tyrosinkinase-1)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
sEng	soluble Endoglin
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswochen
Tab.	Tabelle
UDF	uteriner Dopplerfluss
UApH	Umbilikalarterien-pH
VEGF	vascular endothelial growth factor

AUFKLÄRUNGSBOGEN

Name, Adresse und Telefonnummer des Prüfarztes:

--

Patienteninformation**”Mütterliche Blutserum-Marker zur Früherkennung einer Präeklampsie bei pathologischem Doppler”****Sehr geehrte Patientin,**

im Rahmen der bei Ihnen durchgeführten Ultraschalldiagnostik ist ein auffälliges Durchblutungsmuster der die Gebärmutter versorgenden Blutgefäße aufgefallen. Vielfach normalisieren sich diese Auffälligkeiten im Rahmen einer späteren Kontrolle und haben für Sie und Ihr Kind keine Konsequenz. In einigen Fällen kann es jedoch ein Hinweis für eine im Schwangerschaftsverlauf auftretende mütterliche Erkrankung sein, die typischerweise mit einer Blutdruckerhöhung sowie einer gestörten Nierenfunktion einhergeht. Diese Erkrankung wird als Präeklampsie bezeichnet und bedarf einer sorgfältigen Überwachung von Mutter und Kind durch den betreuenden Frauenarzt, um schwerwiegende Folgen zu vermeiden.

Um dies zu gewährleisten, ist es wichtig, die Betroffenen möglichst frühzeitig zu erkennen. Wie bereits erwähnt, stellt die Ultraschalluntersuchung eine mögliche Methode der Früherkennung dar, die jedoch recht ungenau ist, da auch zahlreiche gesunde Schwangere unnötig miterfasst werden. Eine neue Methode der Früherkennung kann die Aussagekraft der alleinigen Ultraschalluntersuchung womöglich verbessern. Hierfür werden die Konzentrationen von zwei Eiweißen im Blut (sFlt-1 und PIGF) bestimmt und der daraus resultierende Quotient berechnet. Dieser zeigt bei Auftreten einer Präeklampsie typischer Weise eine charakteristische Veränderung. Die Durchführung dieser Untersuchung wird aktuell von der deutschen geburtshilflichen Gesellschaft empfohlen, da sie helfen kann, schwere und früh auftretende Erkrankungsverläufe rechtzeitig zu erkennen. Es ist derzeit unbekannt, inwieweit mit dieser Methode die Diagnose der Erkrankung bereits jetzt gestellt werden kann. Gemeinsam mit Ihrer Mithilfe möchten wir versuchen, diese Frage zu beantworten.

Welche Untersuchungen sollen noch durchgeführt werden und was geschieht mit meinen persönlichen Daten?

In Zusammenarbeit der Rostocker Universitätsfrauenklinik und dem Praxiszentrum Frauenheilkunde Rostock möchten wir zusätzlich im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie nach Faktoren im mütterlichen Blut suchen, welche helfen könnten, die Früherkennung der Präeklampsie in Zukunft noch sicherer zu machen und die Entwicklung dieser Erkrankung besser zu verstehen. Hierfür sollen aus den Überständen der von Ihnen gewonnenen Blutprobe kleine Nukleinsäuremoleküle analysiert werden, welche an der Regulation der Eiweißsynthese beteiligt sind (sogenannte Micro-RNAs). Wir hoffen hierbei Expressionsmuster zu finden (ähnlich

einem Fingerabdruck), die typisch für die Erkrankung „Präeklampsie“ sind und somit eine sehr sichere Früherkennung ermöglichen. Gegebenfalls schließen sich weitergehende Untersuchungen an, die der Messung einzelner Eiweißfraktionen im Blutserum dienen. Eine genetische Manipulation der Proben bzw. ein therapeutischer Einsatz an anderen Patienten ist hierbei sicher ausgeschlossen.

Im Rahmen der Studie werden Ihnen heute ca. 10 ml venöses Blut aus der Armbeuge oder dem Handrücken abgenommen. Gelegentlich kann es hierbei zu einer leichten Einblutung mit nachfolgendem Bluterguss („blauer Fleck“) kommen, der innerhalb weniger Tage verschwindet. Manche Personen reagieren auch auf eine kleine Blutentnahme mit einer Kreislaufreaktion. Andere Risiken der Blutentnahme wie Infektion, Thrombosierung oder die Verletzung von benachbartem Gewebe und Nerven durch die Blutentnahmenadel sind extrem selten.

Weitere Untersuchungen bzw. Verpflichtungen bestehen für Sie nicht. Informationen aus ärztlich indizierten, da klinisch notwendigen Untersuchungen werden jedoch ebenfalls für die Studiauswertungen erfasst. Dritten Personen wird es dabei nicht möglich sein, aus den untersuchungsbezogenen Daten auf Ihre Person zu schließen, da regulär eine Kodierung persönlicher Angaben wie Name und Adresse durchgeführt wird (Pseudonymisierung). Alle Ihre Daten werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Studiendaten werden für einen Zeitraum von maximal 10 Jahren gespeichert.

Auch wenn für Sie durch diese Studie keine direkten diagnostischen bzw. therapeutischen Konsequenzen zu erwarten sind, so können Sie womöglich dazu beitragen, dass Ihnen oder auch anderen Betroffenen in Zukunft eine zusätzliche diagnostische Option zur Früherkennung der Präeklampsie zur Verfügung steht. Eine persönliche Mitteilung der Studienergebnisse ist jedoch nicht möglich und somit auch nicht vorgesehen. Selbstverständlich werden Sie jedoch über das Ergebnis der empfohlenen Blutuntersuchung (sFit-1/PIGF) informiert. Es steht Ihnen frei die Teilnahme ohne Nennung von Gründen primär abzulehnen bzw. jederzeit abzuberechnen.

Rostock, den

Unterschrift des Prüfarztes

Unterschrift der Patientin

Ansprechpartner für Rückfragen:

Dr. med. Johannes Stubert

Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock

Südring 81

18059 Rostock

Tel: 0381/ 4401 4500

mail: johannes.stubert@kliniksued-rostock.de

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG**”Maternale Serum-Marker zur Früherkennung einer Präeklampsie”
Erklärung der Patientin, des Patienten nach dem Aufklärungsgespräch mit dem
Arzt / Ärztin**

Herr/Frau Dr. hat mir anhand der Hinweise im Merkblatt den Zweck und die Vorgehensweise einer Blutentnahme für die vorgesehen wissenschaftlichen Untersuchungen ausführlich dargelegt. Ich wurde ebenfalls über den Umgang mit den erhobenen Daten und das Vorgehen bei der Verschlüsselung der Proben informiert. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich habe die zusätzlichen Hinweise (*keine* kommerzielle Verwendung des Gewebes, *keine* Genmanipulationen, Datenschutz, Recht auf Widerruf) zur Kenntnis genommen, das **Aufklärungsblatt** habe ich erhalten.

Hiermit erkläre ich mich mit der Entnahme meines Blutes für wissenschaftliche Untersuchungen zur Früherkennung einer Präeklampsie einverstanden.

Die unterschriebene Einwilligungserklärung wurde mir in Kopie ausgehändigt.

Rostock,
den

Unterschrift der Patientin (darüber Name in Blockbuchstaben oder Patientenaufkleber)	Unterschrift des Arztes (darüber Name in Blockbuchstaben)
---	---

Die gegebene Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit ohne die Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass dies nachteilige Folgen für die weitere medizinische Behandlung hat.

Es gelten die im Aufklärungstext beschriebenen Maßnahmen zur Wahrung des Datenschutzes; eine Weitergabe von Proben oder Krankheitsdaten erfolgt ausschließlich in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form.

LAUFZETTEL**Präeklampsiestudie (Rostock)****(Zettel bitte immer im Mutterpaß aufbewahren)**

Name der Patientin:

Studiennummer:

Visite 1:

Datum:

SSW p.m. (WW+T) :

RR (mmHg):

Proteinurie (Stick bzw. 24h):

Dopplermessungen:

	RI	Perzentile	notch
A. uterina rechts			
A. uterina links			
A. umbilicalis			

Blutentnahme erfolgt?

Ergebnis sFlt-1/PlGF- Quotient:

Visite 2:

Datum:

SSW p.m. (WW+T) :

RR (mmHg):

Proteinurie (Stick bzw. 24h):

Dopplermessungen:

	RI	Perzentile	notch
A. uterina rechts			
A. uterina links			
A. umbilicalis			

Blutentnahme erfolgt?

Ergebnis sFlt-1/PlGF- Quotient:

Visite 3:

Datum:

SSW p.m. (WW+T) :

RR (mmHg):

Proteinurie (Stick bzw. 24h):

Dopplermessungen:

	RI	Perzentile	notch
A. uterina rechts			
A. uterina links			
A. umbilicalis			

Blutentnahme erfolgt?

Ergebnis sFlt-1/PlGF- Quotient:

Bemerkungen (Vorerkrankungen, Medikamente etc):

CURRICULUM VITAE

PUBLIKATIONSLISTE

Zeitschriftenbeiträge

- Stubert J, Ullmann S, Dieterich M, Diedrich D, Reimer T. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2014;42(5):617–27.
- Stubert J, Ullmann S, Bolz M, Külz T, Dieterich M, Richter D, Reimer T. Prediction of preeclampsia and induced delivery at <34 weeks gestation by sFLT-1 and PIGF in patients with abnormal midtrimester uterine Doppler velocimetry: a prospective cohort analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2014;14:292.

Kongressbeiträge

- Poster: Stubert J, Ullmann S, Gerber B, Reimer T. P33. Bedeutung der Uterina-Dopplersonografie im 2. Trimester für die Prädiktion der Präeklampsie, Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM) Kongress, 9.-11. Mai 2012, Bonn
- Poster: Stubert J, Ullmann S, Bolz M, Bohlmann M, Külz T, Gerber B, Reimer T. PP117. Measurement of sFlt-1 and PIGF for prediction of pregnancy associated diseases. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) Congress, 9.-12. Juli 2012, Genf, Schweiz
- Poster: Stubert J, Ullmann S, Bolz M, Külz T, Gerber B, Reimer T. Stellenwert von sFlt-1 und PIGF zur Prädiktion schwangerschaftsassoziierter Erkrankungen, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Kongress, 9.-13. Oktober 2012, München
- Vortrag: Ullmann S, Stubert J, Bolz M, Külz T, Grabow D, Richter D, Briese V, Gerber B, Reimer T. V04. Prädiktion schwangerschaftsassoziierter Erkrankungen durch sFlt-1 und PIGF in einem Risikokollektiv. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Kongress, 7.-8. Juni 2013, Berlin

THESEN

1. Viele klinische Unterschiede zwischen early-onset (EO) und late-onset (LO) Präeklampsien (PEs) dürften alleine auf Differenzen in der Erkrankungsschwere basieren.
2. Um einen direkten Vergleich beider Subtypen zu ermöglichen, ist es daher sinnvoll, nur schwere Verlaufsformen miteinander zu vergleichen.
3. Auch hierbei zeigen EO und LO PEs signifikante klinische Differenzen.
4. Das schlechtere perinatale Outcome der schweren EO PEs ist vor allem auf einen größeren Anteil an SGA Neugeborenen und Frühgeburten <34+0 SSW zurückzuführen.
5. Uterine und umbilikale Dopplerflussmessungen können helfen, das perinatale Risiko besser zu evaluieren.
6. Patientinnen mit pathologischem uterinen Dopplerfluss (UDF) haben ein erhöhtes Risiko der PE und anderer Schwangerschaftskomplikationen.
7. Insgesamt zeigen 52,7% aller schweren PEs (69,2% EO PEs, 12,5% LO PEs) ein bilateral pathologisches Strömungsprofil der Aa. uterinae.
8. Die Kombination der uterinen Dopplersonographie mit der Bestimmung der Angiogenesefaktoren (sFlt-1 und PlGF) verbessert im zweiten Trimenon die Prädiktion des späteren Krankheitsverlaufes.
9. Die beste Testperformance erbringt die Kombination aus UDF-Messungen mit der Bestimmung der sFlt-1/PlGF Ratio zur Prädiktion einer Entbindung <34+0 SSW.
10. Durch den hohen negativ prädiktiven Faktor ist die sFlt-1/PlGF Ratio besonders zur Ausschlussdiagnostik einer drohenden PE und Entbindung <34+0 SSW bei Patientinnen mit pathologischem UDF gut geeignet.

DANKSAGUNG

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. Toralf Reimer für die Vergabe des Themas und damit die Ermöglichung dieser Dissertation sowie sein Mitwirken im Hintergrund und seine fortwährende Unterstützung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Johannes Stubert für die gute Betreuung während der Durchführung der Studien und sein starkes Engagement zur Veröffentlichung der Studienergebnisse. Seine Unterstützung bei der Bearbeitung des Promotionsthemas und die wertvollen Hinweise bei der Anfertigung der Promotionschrift machten diese Dissertation erst möglich.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Dagmar-Ulrike Richter aus dem Forschungslabor der Universitätsfrauenklinik für ihr stets offenes Ohr und Frau Erika Greschkowitz für ihre Hilfe bei der Durchführung der Studie und die Bestimmung der Angiogenesefaktoren bedanken. Ich danke Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Günther Kundt für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse und allen anderen unmittelbar an der Studie beteiligten Ärzten, insbesondere den Pränataldiagnostikern Herrn Dr. med. Michael Bolz, Herrn Dr. med. Thomas Külz und Frau Dr. med. Doris Grabow.

Ebenso möchte ich mich bei allen Freunden und Familienmitgliedern bedanken, die mich bei dieser Arbeit begleitet haben. Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter Frau Beate Ullmann für das wiederholte Korrekturlesen der Arbeit; außerdem Frau Julia Wunsch, Frau Kerstin Schmidek und Frau Tatjana Blank für eine langjährige Studienfreundschaft und stets konstruktive Kritik.

Ganz besonders möchte ich meinen lieben Eltern für den fortwährenden Rückhalt und die Unterstützung auf meinem gesamten Lebensweg danken.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, Stefanie Ullmann, eidesstattlich, dass ich weder diese Dissertation noch Teile daraus bereits an einer anderen Fakultät vorgelegt habe. Ich habe bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet und eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades liegt nicht vor.

Ich versichere außerdem, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Münster, 28. April 2015

Stefanie Ullmann