

Gynäkologie 2013 · 46:193–198  
 DOI 10.1007/s00129-013-3140-z  
 Online publiziert: 10. März 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

**Redaktion**

W. Janni, Ulm  
 R. Kimmig, Essen  
 N. Maass, Aachen

**H. Schneider · M. Baumann**

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, Schweiz

# Präeklampsie, Pathogenese und Vorhersage

Weltweit treten 8,5 Mio. Fälle von Präeklampsie auf [33]. Die Prävalenz ist regional unterschiedlich, sie liegt zwischen 2 und 8% [27, 32]. In den industrialisierten Ländern ist die Prävalenz geringer als in den Entwicklungsländern. In der Schweiz beträgt sie 2,3% [5]. Die Präeklampsie ist mit 100.000 Todesfällen pro Jahr eine der führenden Ursachen der Müttersterblichkeit. Neben einer hohen perinatalen Mortalität ist sie für 15% aller Frühgeburten und 28% der intrauterinen Wachstumsrestriktionen (IUGR) verantwortlich [18, 28]. Darüber hinaus ist die Präeklampsie mit Langzeitmorbidity von Mutter und Kind assoziiert [6]. Die eigentlichen Ursachen der Präeklampsie und der Eklampsie sind noch nicht geklärt, und die einzige Therapie ist die Beendigung der Schwangerschaft.

Eine frühzeitige Vorhersage dieser Schwangerschaftskomplikation eröffnet Möglichkeiten zur Beeinflussung des Schwangerschaftsausganges, wie die Zuweisung an ein Zentrum für perinatale Medizin, eine umfassende Schwangerschaftsvorsorge und die Entbindung zu einem Zeitpunkt, der ein möglichst günstiges Ergebnis verspricht. Der Erfolg einer medikamentösen Prophylaxe hängt von der Wahl einer geeigneten Substanz und von einem frühzeitigen Beginn der Einnahme ab.

Durch die negative Vorhersage bei Schwangeren mit anamnestischer Belastung in vorausgegangenen Schwangerschaften werden unnötige Hospitalisierung sowie aufwendige ambulante Über-

wachungsmaßnahmen vermieden, sodass neben Kosten der Schwangeren und ihren Angehörigen auch psychosoziale Belastungen erspart bleiben.

## Pathogenese

Die definitive Behandlung einer Präeklampsie setzt die Entfernung der Plazenta im Rahmen einer Schwangerschaftsbeendigung voraus, was auf die zentrale Bedeutung der Plazenta für die Entstehung einer Präeklampsie schließen lässt. Als wichtigstes Element der Plazenta ist ein intakter Trophoblast zentrale Voraussetzung für eine ungestörte Schwangerschaft. Störungen bei der Entwicklung des Trophoblasten können zu Schwangerschaftspathologien führen. In Abhängigkeit von der Art der Störung sowie von Zeitpunkt der Einwirkung können eine Präeklampsie, eine intrauterine Wachstumsrestriktion oder eine Kombination der beiden Pathologien entstehen. Im Extremfall kann eine Trophoblastpathologie zu einem frühen Schwangerschaftsverlust führen [15].

## Umwandlung der Spiralarterien

Lange konzentrierte sich die Erforschung der Pathogenese der Präeklampsie auf die physiologische Umwandlung der Spiralarterien und deren Störungen. Bei einer normalen Schwangerschaft kommt es als Folge einer Invasion von Trophoblastzellen in die Dezidua und die Endabschnitte der Spiralarterien zu deren Umwandlung in

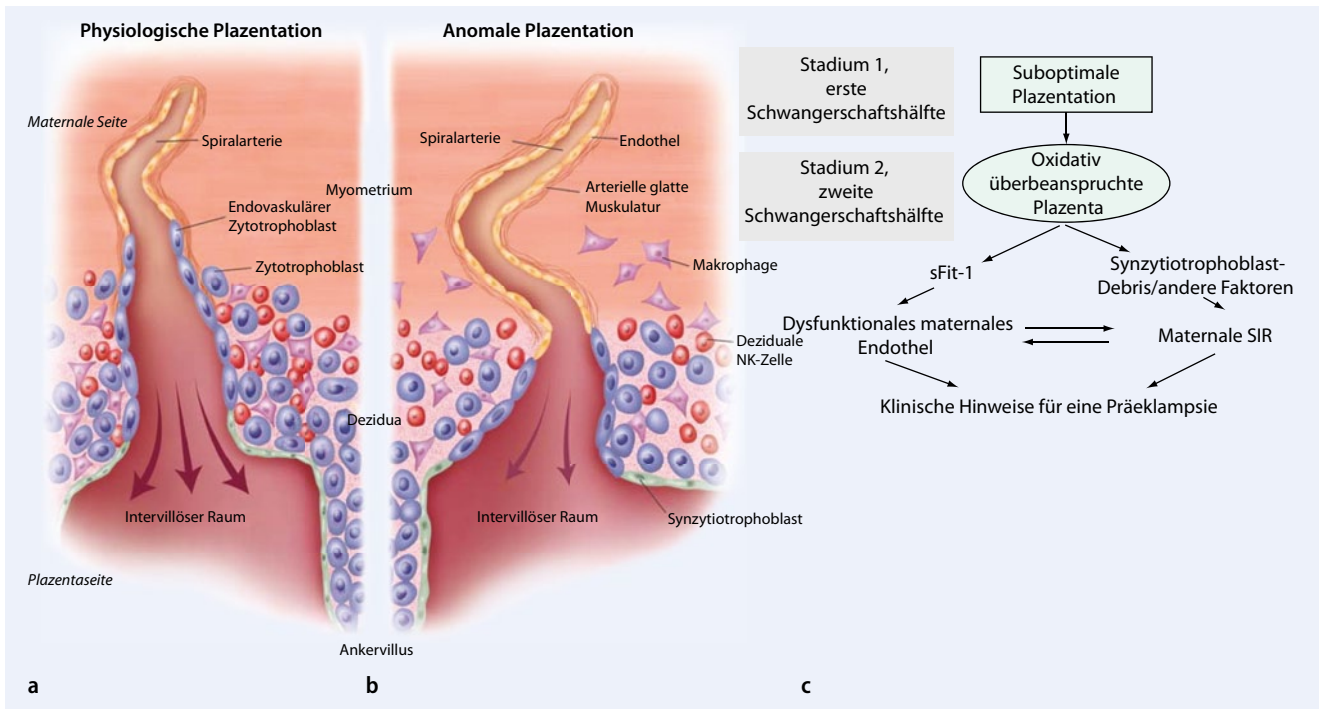
weite Schläuche, die damit ihre Elastizität und jegliche vasomotorische Regulierbarkeit verlieren [8].

Diese Veränderungen der Gefäße führen zu einer deutlichen Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit, mit der das mütterliche Blut in den intervillösen Raum der Plazenta eintritt (■ **Abb. 1a**). Bei der Präeklampsie bleibt die physiologische Umwandlung der Spiralarterien unvollständig, und das mütterliche Blut strömt mit unverminderter Geschwindigkeit in den intervillösen Raum ein (■ **Abb. 1b**, [8]).

## » Bei der Präeklampsie bleibt die Umwandlung der Spiralarterien unvollständig

Neben der Umwandlung der Spiralarterien ist die Angiogenese ein zentraler Vorgang in der Entwicklung der Plazenta. Die proangiogenetischen Faktoren PLGF (Plazentawachstumsfaktor) und VEGF („vascular endothelial growth factor“) binden an Fms-like Tyrosinkinase 1 (Flt-1, auch VEGF-Rezeptor genannt) in der Trophoblastmembran und stimulieren die Angiogenese. PLGF, VEGF und Flt-1 werden in Trophoblastzellen synthetisiert. Hypoxie und oxidativer Stress bewirken

Basierend auf einem Vortrag, gehalten von H. Schneider aus Anlass der Verleihung der Ehrenmitgliedschaft der Polnischen Gesellschaft für Gynäkologie, Kattowitz, 20. September 2012.



**Abb. 1** ▲ Physiologischerweise kommt es nach Invasion von Trophoblastzellen in die Dezidua zur Umwandlung der Endabschnitte der Spiralarterien in weite Schläuche, die ihre Elastizität sowie jegliche vasomotorische Regulierbarkeit verloren haben. Die Geschwindigkeit, mit der das mütterliche Blut in den intervillösen Raum strömt, erfährt eine deutliche Verlangsamung (a). Bei der Präeklampsie bleibt die Umwandlung der Spiralarterien unvollständig, das mütterliche Blut strömt mit unverminderter Geschwindigkeit in den intervillösen Raum (b). Die hohe Strömungsgeschwindigkeit und oxidativer Stress bewirken eine Abschilferung von Synzytiotrophoblast, der im mütterlichen Kreislauf zirkulierende Debris bewirkt eine systemische inflammatorische Reaktion (SIR) sowie eine Dysfunktion der Endothelien (c). (Mit freundl. Genehmigung der American Association for the Advancement of Science. Adaptiert nach [26])

eine vermehrte Produktion einer löslichen Splice-Variante von Flt-1 („soluble FLT-1“, sFLT-1). Durch die Bindung von PLGF und VEGF an sFlt-1 überwiegen im mütterlichen Blut antiangiogenetische gegenüber proangiogenetischen Faktoren, was zu einer endothelialen Dysfunktion führt [29]. Mit dem Nachweis von PLGF und sFlt1 im mütterlichen Blut begann die Ära der Vorhersage einer Präeklampsie [19, 30]. Allerdings gelang die auf dem Verhältnis zwischen anti- und proangiogenetischen Faktoren basierende Vorhersage erst einige Wochen vor dem Auftreten von klinischen Symptomen. Die Aufmerksamkeit hat sich deshalb vermehrt auf die Suche nach Biomarkern im Zusammenhang mit Störungen bei der Implantation gerichtet, um durch eine frühere Vorhersage die Zeitspanne für eine effektive medikamentöse Prophylaxe zu erweitern [15, 16].

### Der Trophoblast und seine Phänotypen

Bei der Implantation befindet sich die embryonale Entwicklung im Stadium der Blastozyste mit Ausbildung der beiden Zelllinien Trophoblast und Embryoblast. In den folgenden Tagen durchläuft der Trophoblast seine frühen Entwicklungsstadien, und durch Verschmelzung der mononukleären Zellen entstehen der multinukleäre Synzytiotrophoblast sowie einzelne Zytotrophoblasten (■ Abb. 2, [17]). Als Vorläuferzelle des Synzytiums trägt der villöse Zytotrophoblast wesentlich zu der Entstehung der Plazentazotten bei. In der Frühschwangerschaft ist die ständige Neubildung von Synzytiotrophoblast für das Wachstum des Zottenapparates erforderlich, während mit zunehmender Reife der Plazenta die Neubildung Bestandteil einer kontinuierlichen physiologischen Erneuerung des Synzytiotrophoblasten ist. Der extravillöse Zytotrophoblast dagegen dringt in die mütterliche Dezidua

ein und bewirkt die bereits geschilderte Umwandlung der Spiralarterien.

Die Zelllinie des Trophoblasten verfügt über ein phänotypisch äußerst variables Differenzierungspotenzial, das die Basis für die besondere Multifunktionalität der Plazenta liefert. Eine sehr frühe Fehlentwicklung hat schädigende Auswirkungen auf die Subpopulationen des Synzytio- wie des Zytotrophoblasten, das klinische Bild entspricht einer Kombination von Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsrestriktion („intrauterine growth restriction“, IUGR). Je nach Ausmaß der Störung kann es auch zu einem Verlust der Schwangerschaft kommen. Eine später wirksam werdende Störung kann je nach betroffener Subpopulation unterschiedliche Folgen haben. Wenn die Entwicklung des villösen Zytotrophoblasten vorwiegend beeinträchtigt ist, steht die Störung des physiologischen Erneuerungszyklus des Synzytiotrophoblasten im Vordergrund (■ Abb. 1c, [14, 26]). Das abgestoßene aponekrotische Zellmaterial wirkt hoch-

gradig proinflammatorisch [12], und es gibt diverse Hinweise dafür, dass die Dysfunktion der Endothelien in den Kapillaren mütterlicher Organe das pathophysiologische Korrelat der klinischen Symptome einer Präeklampsie ist. Die besondere Bedeutung der nekrotischen Trophoblastfragmente für die Entwicklung einer Präeklampsie konnte durch deren Nachweis im Plasma von Schwangeren mit Präeklampsie belegt werden, während diese bei isolierter IUGR nicht gefunden wurden [13].

### » Das Korrelat der Präeklampsie scheint eine endotheliale Dysfunktion zu sein

Betrifft die Fehlentwicklung vor allem den extravillösen Trophoblasten und hat die Störung der Umwandlung der Spiralarterien eine ungenügende Zufuhr mütterlichen Blutes zur Folge, steht die Entwicklung einer IUGR im Vordergrund. Während die sehr frühe Störung der Entwicklung des Trophoblasten Folge einer Anlagestörung zu sein scheint, kann eine etwas später auftretende Störung mit Auswirkung auf den extravillösen Trophoblasten durch eine immunologische Unverträglichkeit bei der Interaktion zwischen maternalen Leukozyten in der Dezidua und dem fetalen Genotypus des Trophoblasten verursacht werden [21]. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass auch bei einer Beschränkung der primären Schädigung auf den extravillösen Trophoblasten durch die Störung der Zirkulation des mütterlichen Blutes im intervillösen Raum oxidativer Stress im Bereich des villösen Trophoblasten eine Freisetzung von aponekrotischen Trophoblastfragmenten bewirkt, sodass auch über diesen Mechanismus eine Kombination von IUGR und Präeklampsie entstehen kann.

### Präeklampsie bei einer großen Plazenta

Es ist eine seit langem bekannte klinische Beobachtung, dass das Risiko für eine Präeklampsie bei Schwangerschaften mit großen Plazenten, wie bei Diabetes, Anämie, Mehrlingen, Hydrops der Plazenta

Gynäkologe 2013 · 46:193–198 DOI 10.1007/s00129-013-3140-z  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

H. Schneider · M. Baumann

## Präeklampsie, Pathogenese und Vorhersage

### Zusammenfassung

Die eigentliche Ursache der Präeklampsie ist nach wie vor unklar, doch die Plazenta ist für die Pathogenese unbestritten von zentraler Bedeutung. Die früh manifest werdende Erkrankung kann auf eine intrinsische Störung des Trophoblasten zurückgeführt werden. Wenn diese bereits in einer sehr frühen Phase des undifferenzierten Trophoblasten wirksam wird, entwickelt sich klinisch eine Präeklampsie kombiniert mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion. Bei später einsetzender Beeinträchtigung kann diese vor allem den villösen oder extravillösen Phänotyp des Trophoblasten betreffen, und das klinische Bild entspricht einer Präeklampsie oder einer isolierten intrauterinen Wachstumsrestriktion. Die Störung des Trophoblasten wirkt sich auf die Produktion von Proteinen aus, und Veränderungen im Spiegel dieser Biomarker im Serum der Schwangeren er-

möglichen die Vorhersage der Erkrankung bereits im ersten oder frühen zweiten Trimester. Aus der Verknüpfung der biochemischen Serummarker mit verschiedenen biophysikalischen Parametern, wie Blutdruck, Dopplerprofil des Blutflusses in der A. uterina und klinischen Risikomerkmalen, können Risikoalgorithmen erstellt werden. Präeklampsien, bei denen Symptome erst spät auftreten, entwickeln sich vor allem bei großen Plazenten; das Wachstum des Feten ist normal und insgesamt ist die Prognose für Mutter und Kind günstiger als bei frühem Beginn.

### Schlüsselwörter

Perinatale Morbidität · Intrauterine Wachstumsrestriktion · Trophoblastphänotypen · Risikoalgorithmen · Prävention

## Preeclampsia, pathogenesis and prediction

### Abstract

Preeclampsia is one of the most frequent pathologies in pregnancy and is accompanied by substantial morbidity and mortality for both mother and infant. The actual cause remains unknown but there is little doubt that the placenta plays a central role in the pathogenesis. The subtype with early manifestation of disease symptoms is closely linked to an intrinsic defect of trophoblasts. When this defect becomes apparent at an undifferentiated stage of trophoblast development the clinical picture of a combination of preeclampsia and intrauterine growth restriction appears. A defect that is manifested at a later stage may affect the villous or extravillous phenotype of trophoblasts and result in preeclampsia or isolated intrauterine growth restriction. The trophoblast defect may interfere with production of proteins. Serum levels of biomarkers in pregnant women in the first or early second trimester can be used for

prediction of the disease. Biochemical markers combined with other biophysical parameters, such as blood pressure, Doppler indices of the blood flow in the uterine artery and clinical risk markers can be used to develop risk algorithms for an early stage prediction of the appearance of disease symptoms later in pregnancy. This opens up the promising possibility for an early intervention with preventive drugs. Preeclampsia with manifestation of the disease late in pregnancy develops in conditions with a large placental mass but fetal growth tends to be undisturbed and the overall prognosis is better than in the early onset type.

### Keywords

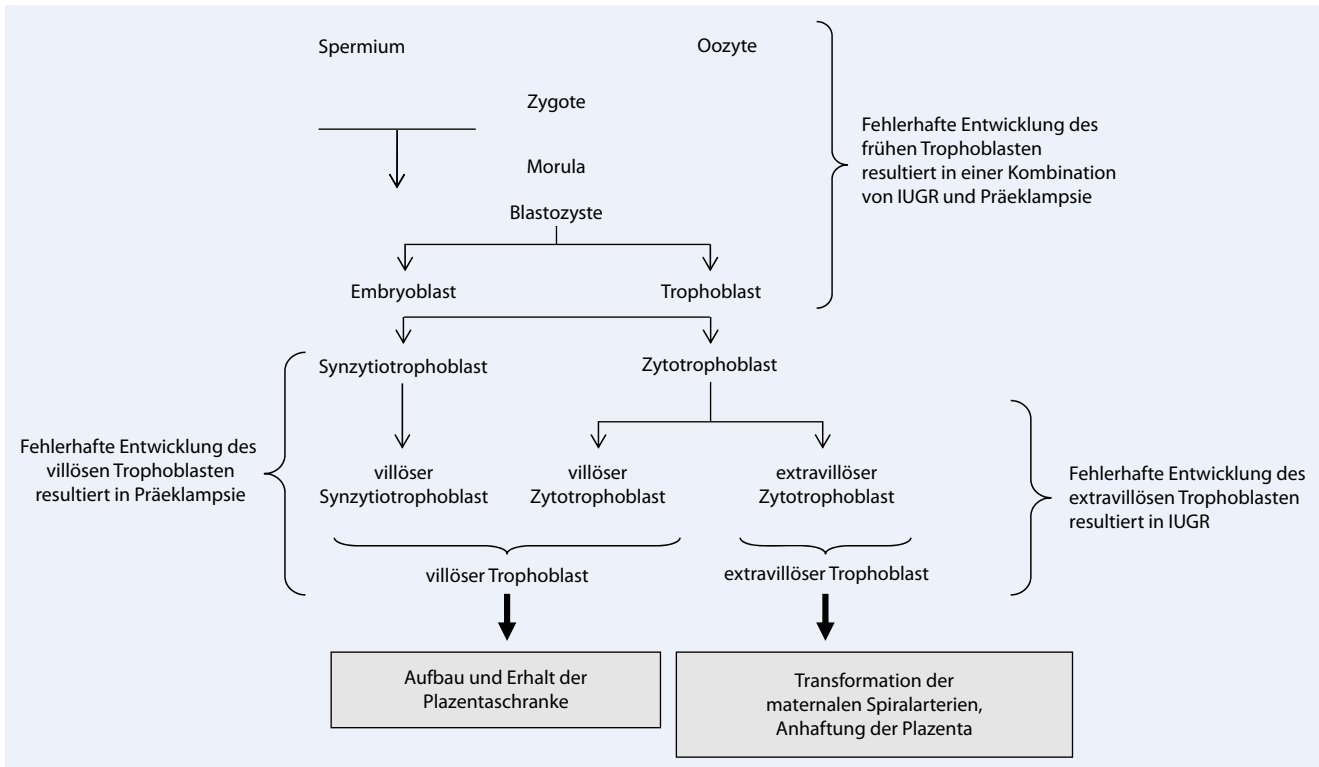
Perinatal morbidity · Intrauterine growth restriction · Trophoblast phenotypes · Risk algorithm · Prevention

unklarer Genese, oder bei Schwangerschaften in großer Höhe erhöht ist [25]. Die gesamthaft vergrößerte Oberfläche des Synzytiotrophoblasten ist Quelle von vermehrt anfallenden apoptotischen Fragmenten. Bei einer Überforderung der physiologischen Mechanismen zu deren Beseitigung kann sekundär entstehendes

aponekrotisches Material Symptome einer Präeklampsie verursachen [15, 25].

### Vorhersage

Bei der Präeklampsie unterscheidet man zwei Varianten: „early onset“ und „late onset“ [31].



**Abb. 2** ▲ Entwicklung des Trophoblasten und mögliche Folgen von Fehlentwicklungen. Bei einer gestörten Entwicklung während der frühen Embryonalphase, d. h. vor der Differenzierung in Synzytio- und Zytotrophoblast resultiert eine Kombination von Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR). Wirkt sich eine später eintretende fehlerhafte Entwicklung schädigend vorwiegend auf den villösen Trophoblasten aus, kann eine reine Präeklampsie die Folge sein. Ist dagegen vorwiegend der extravillöse Trophoblast betroffen, wird die Invasion der Dezidua mit Umwandlung der Spiralarterien beeinträchtigt, es resultiert eine reine IUGR [17]

### Präeklampsie mit frühem Beginn („early onset“)

Bei den Formen mit frühem Beginn treten Symptome wie Hypertonie und Proteinurie bereits vor 34 Schwangerschaftswochen (SSW) auf, bei der Late-onset-Form erst später [17]. Bei der frühen Form ist die Plazenta typischerweise ziemlich klein, und infolge einer unvollständigen Umwandlung der mütterlichen Spiralarterien zeigt das mittels Doppler bestimmte Flussprofil der A. uterina ein pathologisches Muster, d. h. Pulsatilitäts- (PI) und Resistenzindex (RI) sind als Ausdruck eines höheren Strömungswiderstandes deutlich erhöht [17]. Auch der Doppler der A. umbilicalis zeigt einen höheren Widerstand, dieser Parameter ist für die Prädiktion allerdings weniger spezifisch. Neben für eine Präeklampsie spezifischen klinischen Symptomen ist die Assoziation mit einer IUGR besonders typisch für die frühe Form [34]. Fünf bis 20% aller Präeklampsiefälle gehören zur Early-onset-

Kategorie. Diese Variante führt häufig zu einem ungünstigen Ausgang für Mutter und Feten [20].

Die Zahl der biochemischen Marker wächst (■ Tab. 1, [10]). Zu Serummarkern für die Vorhersage einer Präeklampsie gehören neben klassischen Proteinen des Trophoblasten, wie PLGF, PP13 oder PAPP-A, auch freie DNA und RNA aus fetalen Zellen sowie Pentraxin 3. Letzteres ist ein Protein, das wie das C-reaktive Protein (CRP) zur Pentraxinfamilie gehört. CRP und Pentraxin 3 werden zusammen mit anderen Proteinen von mütterlichen Zellen, wie Endothelien, Monozyten und Makrophagen, als Antwort auf inflammatorische Reize freigesetzt. Etliche dieser Substanzen wurden als Biomarker im mütterlichen Serum für die Vorhersage einer Präeklampsie getestet [3, 4]. Wenn auch die Angaben zu Sensitivität und Spezifität erheblich variieren, so kann generell gesagt werden, dass die Vorhersage der frühzeitig in der Schwangerschaft manifest werdenden Präeklampsie

deutlich besser als für die späten Formen ist [23]. Dies ist damit zu erklären, dass die Entstehung der frühen Präeklampsie vor allem auf intrinsische Störungen bei der frühen Entwicklung des Trophoblasten zurückzuführen ist [15]. Die Pathologie des Trophoblasten spiegelt sich im Profil der biochemischen Biomarker im Plasma der Schwangeren wider.

Freies fetales Hämoglobin hat als Biomarker bis lang nur begrenztes Interesse gefunden. Durch die Bestimmung in Proben von Schwangeren gegen Ende des ersten und frühen zweiten Trimenon wurden annähernd 70% aller Fälle, die im weiteren Verlauf eine Präeklampsie entwickelten, vorhergesagt.

Durch die Kombination mit der Bestimmung von  $\alpha_1$ -Mikroglobulin, einem Antagonisten des freien Hämoglobins, konnte die Vorhersage noch verbessert werden [2]. Bei manifester Präeklampsie wird eine Stimulation der Hämatopoese im Plazentagewebe mit einer chronischen Hypoxie erklärt [9]. Aufgrund der Ausführungen zur



**Tab. 1** Kategorien der Biomarker zur Vorhersage der Präeklampsie. (MU Baumann [5])

<b>Präeklampsiemarker</b>
<b>Serummarker</b>
Placental growth factor (PLGF)
Vascular endothelial growth factor (VEGF), Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1; lösliche splice-Variante von FLT-1; bindet VEGF und PLGF)
Inhibin A
Activin A
Plazentares Protein 13 (PP-13)
Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)
Human chorionic gonadotrophin (HCG)
Soluble endoglin (sEng)
$\alpha$ -Fetoprotein (AFP)
Corticotropin-releasing factor (CRF) und CRF-binding protein (CRF-BP)
Leptin
Harnsäure
Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und IGF-binding protein-1 (IGFBP-1)
Homozystein
Pentraxin 3 (PTX3)
Asymmetric dimethylarginine (ADMA)
Synzytiotrophoblast-Partikel (STBM)
Freie fetale Erythroblasten
Zellfreie fetale DNA
<b>Urinmarker</b>
hCG $\beta$ -subunit core fragment
<b>Biophysikale Marker</b>
Roll-over-Test
Flussabhängige Vasodilatation
Angiotensin-II-Sensitivitätstest
<b>Genetische Marker</b>
Spezifische Gene bei Familien mit erhöhtem Präeklampsierisiko
<b>Sonographische Marker</b>
Notch bzw. erhöhter Pulsatilitätsindex in der A. uterinae (Doppler)
Plazentavolumen (3-D-Sonographie)

frühen Entwicklung der Plazenta ist es allerdings wenig wahrscheinlich, dass bereits im ersten Trimenon ein Sauerstoffmangel des Plazentagewebes wirksam wird. Vielmehr ist anzunehmen, dass die Stimulation der Hämoglobinsynthese in der Frühschwangerschaft mit der frühen intrinsischen Schädigung des Trophoblasten zusammenhängt [2].

Wegen der Beeinträchtigung der Umwandlung der Spiralarterien als Fol-

ge einer Störung des extravillösen Trophoblasten ist die Zirkulation des mütterlichen Blutes im intervillösen Raum der Plazenta unzureichend, was zu einer Wachstumsverlangsamung des Feten führt. Es ist daher folgerichtig, dass die Doppleruntersuchung der A. uterina für die Diagnostik der IUGR sehr viel spezifischer ist als für eine Präeklampsie. In einer Studie [24], in der bei 1123 Schwangeren zwischen 11 und 14 SSW eine Doppleruntersuchung der A. uterina durchgeführt wurde, betrug die Vorhersage einer frühen IUGR 100%, während nur 33% aller früh auftretenden Präeklampsien vorhergesagt wurden. Auch in einer anderen Studie [22] konnten mit einem pathologischen Dopplerprofil lediglich 40% aller Fälle einer früh einsetzenden Präeklampsie vorhergesagt werden bei einer Falschpositiv-Rate von 10%. Auf die Möglichkeit, dass auch eine Störung, die vor allem den extravillösen Trophoblasten betrifft, sekundär eine Schädigung des villösen Trophoblasten verursacht und damit eine Kombination der IUGR mit einer Präeklampsie denkbar ist, sei hier nochmals hingewiesen.

Basierend auf einer Kombination von biochemischen mit biophysikalischen und anamnestischen Parametern wurde ein Algorithmus zur Bestimmung des Risikos einer frühen Präeklampsie in der 12. bis 14. SSW entwickelt [1]. In das klinische Risikoprofil gingen ein: positive Familien- und Eigenanamnese, Alter, Parität, Ethnizität, Adipositas und Art der Konzeption. In einer retrospektiven Analyse wurden unter Einsatz dieses Risikoalgorithmus, der durch die Verknüpfung der klinischen Daten des Risikoprofils mit dem Dopplerströmungsprofil der A. uterinae, Messwerten des mittleren arteriellen Druckes sowie diversen biochemischen Parametern erstellt wurde, 91% aller Präeklampsien mit frühem Beginn korrekt vorhergesagt, bei einer fixen Falschpositiv-Rate von 5%. Die biochemischen Parameter stammten aus Ersttrimesterscreenings und Fall-Kontroll-Studien. Für die Fälle mit spätem Beginn wurden 61% korrekt prognostiziert, die Vorhersage betrug das Dreifache der allein aus dem klinischen Risikoprofil abgeleiteten Vorhersage [1].

Die Effektivität eines möglichst frühen Beginns einer medikamentösen Prophylaxe

in einer Risikogruppe zur Senkung der Prävalenz der frühen Präeklampsie konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden [7]. Die überwiegend wenig überzeugenden Daten einer Prophylaxe der Präeklampsie können durch eine unzureichende Risikoselektion erklärt werden, die durch eine verbesserte Vorhersage sehr viel treffsicherer werden sollte.

## Präeklampsie mit spätem Beginn

Die nach der 35. SSW manifest werdende Form umfasst 80% aller Präeklampsien [17]. Das Wachstum des Feten ist in der Regel unbeeinträchtigt. A. uterina und A. umbilicalis zeigen normale Dopplerströmungsmuster. Präeklampsien mit einer großen Plazenta gehören in die Kategorie mit spätem Beginn. Auch die späten Formen können vorhergesagt werden, auch wenn die Vorhersage weniger genau ist [1, 4]. In Anbetracht der Unterschiede in der Pathogenese ist es denkbar, dass für die späte Variante andere Parameter für eine Risikostratifizierung in der ersten Schwangerschaftshälfte zur Anwendung kommen. Grundsätzlich hat die Vorhersage wegen des weniger schwer wiegenden Verlaufes eine geringere Bedeutung als bei der frühen Form.

## Fazit für die Praxis

- Auch wenn der entsprechende Nachweis fehlt, kann vermutet werden, dass in der Zukunft der Früherkennung einer Präeklampsie besondere Bedeutung zukommt und dass sich diese wegen fehlender therapeutischer Ansätze als besonders relevant erweisen wird.
- Neue Erkenntnisse zur Pathogenese haben die Grundlage für eine frühe zuverlässige Risikoabschätzung basierend auf Biomarkern geschaffen.
- Die Entwicklung eines erweiterten Risikoalgorithmus (unter Einbezug individueller Parameter), der die kombinierte Erfassung von Risiken wie Präeklampsie und Aneuploidie bereits im ersten Trimester ermöglicht, ist ohne Frage eine äußerst attraktive Perspektive [11].

- Die Präeklampsie hebt sich als Schwangerschaftspathologie von den Aneuploidien dadurch deutlich ab, dass medikamentöse Ansätze zur Prävention oder zur Vermeidung schwerwiegender Formen immer mehr in den Bereich der Realität rücken.
- Zusammen mit einem frühzeitigen Beginn der medikamentösen Prophylaxe sind damit neue Rahmenbedingungen geschaffen, die im Vergleich zu den enttäuschenden Resultaten bisheriger Studien deutlich bessere Ergebnisse erwarten lassen.
- Die viel versprechenden Entwicklungen dürfen allerdings nicht darüber hinweg täuschen, dass der Weg bis zur Einführung entsprechender Veränderungen in den klinischen Alltag noch weit ist.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. H. Schneider**  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde,  
 Inselspital Bern  
 Effingerstr. 102, 3010 Bern  
 Schweiz  
 henning.schneider@hispeed.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R et al (2011) Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical, and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 31:66–74
2. Andersen DU, Olsson MG, Ruttardottir S et al (2011) Fetal hemoglobin and  $\alpha$ 1-microglobulin as first- and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 204:520.e1–5
3. Baumann MU, Bersinger NA, Surbek DV (2007) Serum markers for predicting pre-eclampsia. *Mol Aspects Med* 28:227–244
4. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG et al (2008) First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosin kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am Obstet Gynecol* 199:266.e1–6
5. Baumann MU (2012) Präeklampsie: Screening und Diagnostik mit neuen Marker-Kombinationen. *Schweiz Z Gynakol Geburtsh Praxis* 02:12–17
6. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD et al (2007) Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 335:974–977
7. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al (2010) Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116:402–414
8. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E et al (2009) Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 30:473–482
9. Centlow M, Carninci P, Nemeth K et al (2008) Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. *Fertil Steril* 90:1834–1843
10. Cetin I, Huppertz B, Burton G et al (2011) Preeclampsia markers consensus meeting: what do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies. *Placenta* 32(Suppl):4–16
11. Cuckle HS (2011) Screening for preeclampsia – lessons from aneuploidy screening. *Placenta* 32(Suppl):42–48
12. Formigli L, Papucci L, Tani A et al (2000) Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a synthetic process of cell death sharing apoptosis and necrosis. *J Cell Physiol* 182:41–49
13. Goswami D, Tannetta DS, Magee LA et al (2006) Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset preeclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta* 27:56–61
14. Huppertz B, Kingdom JC (2004) Apoptosis in the trophoblast – role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 11:353–362
15. Huppertz B (2008) Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 51:970–975
16. Huppertz B, Sammar M, Chefetz I et al (2008) Longitudinal determination of serum pp13 during development of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 24:230–236
17. Huppertz B, Schneider H (2012) Implantationsstörungen, Präeklampsie und intrauterine Wachstumsrestriktion. *Gynakologe* 45:514–519
18. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB et al (1997) Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 337:69–76
19. Levine RJ, Maynard SF, Qian C et al (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 350:672–683
20. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK (2001) Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 97:533–538
21. Moffet A, Hiby SE (2008) How does the maternal immune system contribute to the development of preeclampsia? *Placenta* 28(Suppl. A):S51–S56 (Trophobl Res 21)
22. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM et al (2006) A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:13–17
23. Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R et al (2012) Abnormal second – trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 207:e1–7
24. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P et al (2007) Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11–14 weeks scan by uterine artery Doppler. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86:530–534
25. Redman CW, Sargent IL (2000) Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta* 21:597–602
26. Redman CW, Sargent IL (2005) Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 308:1592–1594
27. Roberts JM, Cooper DW (2001) Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 357:53–56
28. Sibai BN, Caritis SN, Thomas E et al (1993) Prevention of preeclampsia with low dose aspirin in healthy nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 329:1213–1218
29. Verlohren S, Stepan H, Dechend R (2012) Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci* 122:43–52
30. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M et al (2004) First trimester placental growth factor and soluble fms – like tyrosine kinase 1 and risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 89:770–775
31. Von Daddelsen P, Magee LA, Roberts JM (2003) Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 22:143–148
32. Walker JJ (2000) Preeclampsia. *Lancet* 356:1260–1265
33. World Health Organisation (2005) Make every mother and child count. *World Health Report, 2005*. World Health Organization, Geneva
34. Yu CK, Kouri O, Onwudiwe N et al (2008) Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:310–313