

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Die Wertigkeit von placental growth factor (PlGF) und
soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) im Rahmen des Erst-Trimester-Screenings.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Janina von See
aus **Neumünster**

Kiel **2015**

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Eckmann-Scholz
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Acil
Tag der mündlichen Prüfung:	27.09.2016
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	27.09.2016

gez.: Prof. Dr. Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Symbolverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis.....	8
1. Einleitung	9
2. Methoden.....	12
2.1 Studiendesign mit Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
2.2 Klinische Untersuchungen und Labordiagnostik	13
2.3 Datenaufbereitung und statistische Analyse.....	14
3. Ergebnisse	15
3.1 Charakteristika des Patientinnenkollektivs.....	15
3.2 Laborparameter.....	16
3.2.1 Laborparametrische Ergebnisse im ETS.....	16
3.2.2 Korrelationen quantitativ bestimmter Laborparameter.....	17
3.3 sFlt-1 und PIGF in ausgewählten Schwangerschaftsverläufen.....	19
3.3.1 Präeklampsie	20
3.3.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH).....	21
3.3.3 Verdacht auf HELLP-Syndrom	21
3.3.4 Aborte und Abbrüche.....	22
3.4 sFlt-1 und PIGF im Zusammenhang mit mütterlichen Parametern	23
3.4.1 Diabetes mellitus.....	24
3.4.2 Gestationsdiabetes.....	26
3.4.3 Schilddrüsenerkrankungen.....	27

3.4.4 Chronischer Hypertonus	29
3.4.5 Nikotinkonsum.....	29
3.4.6 Mütterlicher BMI während des ETS	30
3.5 sFlt-1 und PIGF im Zusammenhang mit weiteren Befunden	31
3.5.1 Wachstumsparameter	31
3.5.2 Pulsatility index der Aa. uterinae	32
4. Diskussion	33
4.1 Kritische Analyse der Methoden	33
4.2 Laborparameter.....	34
4.2.1 Laborparametrische Ergebnisse im ETS.....	34
4.2.2 Korrelationen quantitativ bestimmter Laborparameter.....	35
4.3 sFlt-1 und PIGF in ausgewählten Schwangerschaftsverläufen.....	37
4.3.1 Präeklampsie	37
4.3.2 SIH	39
4.3.3 Aborte und Abbrüche.....	40
4.4 sFlt-1 und PIGF im Zusammenhang mit mütterlichen Parametern	41
4.4.1 Diabetes mellitus.....	41
4.4.2 Gestationsdiabetes.....	44
4.4.3 Nikotinkonsum.....	45
4.4.4 Mütterlicher BMI während des ETS.....	45
4.5 sFlt-1 und PIGF im Zusammenhang mit weiteren Befunden	47
4.5.1 Wachstumsparameter	47
4.5.2 Pulsatility index der Aa. uterinae	49
5. Zusammenfassung	51
6. Literaturverzeichnis.....	53
7. Anhang	59

Eidesstattliche Erklärung.....	60
Danksagung.....	61
Lebenslauf.....	62

Abkürzungsverzeichnis

A(a).	Arteria(e)
Abb.	Abbildung
u.a.	unter anderem
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ELISA	enzyme-linked immunoassay
ETS	Erst-Trimester-Screening
free β -HCG	free β -human chorionic gonadotropin
g	Gramm
h	Stunde(n)
HELLP	haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
ICSI	intracytoplasmic sperm injection
IVF	in vitro fertilisation
kg	Kilogramm
m ²	Quadratmeter
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MoM	multiple of the median
NT	Nackentransparenz
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
PlGF	placental growth factor
pg	Pikogramm
sFlt-1	soluble fms-like tyrosine kinase-1

SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
Tab.	Tabelle
VEGF	vascular endothelial growth factor
V.a.	Verdacht auf
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

Symbolverzeichnis

$<$	Kleiner-als-Zeichen
\leq	Kleiner-gleich-Zeichen
$>$	Größer-als-Zeichen
\geq	Größer-gleich-Zeichen
$\%$	Prozent
\log	Logarithmus
p	p-Wert
r	Korrelationskoeffizient nicht näher bezeichnet
r_p	Pearson Korrelationskoeffizient
r_s	Spearman Korrelationskoeffizient

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Patientinnenkollektiv	12
Abbildung 2: Aborte in vorangegangenen Schwangerschaften	16
Abbildung 3: Schwangerschaftsalter – sFlt-1	17
Abbildung 4: Schwangerschaftsalter – PlGF	17
Abbildung 5: Vorerkrankungen der Mütter	24
Abbildung 6: Diabetes mellitus – sFlt-1	25
Abbildung 7: Diabetes mellitus – PlGF	25
Abbildung 8: Gestationsdiabetes – sFlt-1	26
Abbildung 9: Gestationsdiabetes – PlGF	26
Abbildung 10: Schilddrüsenerkrankungen – sFlt-1	28
Abbildung 11: Schilddrüsenerkrankungen – PlGF	28
Abbildung 12: Nikotinkonsum – sFlt-1	30
Abbildung 13: Nikotinkonsum – PlGF	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientinnen Charakteristika	15
Tabelle 2: Übersicht über quantitativ bestimmte Laborparameter während des ETS.....	17
Tabelle 3: Korrelationen der Laborparameter	18
Tabelle 4: Schwangerschaften mit pathologischem PAPP-A MoM	19
Tabelle 5: Ausprägung von sFlt-1, PIGF sowie dem sFlt-1/PIGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit Präeklampsie	20
Tabelle 6: Ausprägung von sFlt-1, PIGF sowie dem sFlt-1/PIGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie	21
Tabelle 7: Ausprägung von sFlt-1, PIGF sowie dem sFlt-1/PIGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit V.a. HELLP-Syndrom.....	22
Tabelle 8: Ausprägung von sFlt-1, PIGF sowie dem sFlt-1/PIGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit Aborten.....	23
Tabelle 9: Ausprägung von sFlt-1 und PIGF in Abhängigkeit verschiedener Body-Mass-Index Kategorien sowie Vergleich der sFlt-1 abhängigen Body-Mass-Index Kategorien untereinander zur Überprüfung der statischen Signifikanz.....	31

1. Einleitung

Im Verlauf einer Schwangerschaft können zahlreiche mehr oder minder schwere Erkrankungen und Komplikationen auftreten. Aus diesem Grund ist der Vorsorge ein hoher Stellenwert beizumessen, da durch frühzeitige therapeutische Maßnahmen das Outcome für Mutter und Kind optimiert werden kann. Mit einer Inzidenz von drei bis fünf Prozent, bezogen auf alle Schwangerschaften, stellt die Präeklampsie eine prozentual relevante Erkrankung dar, die zudem mit einer gesteigerten Mortalität für Mutter und Kind einhergeht (Sibai et al., 2005, Steegers et al., 2010). Die Definition der Präeklampsie beinhaltet systolische Blutdrücke ≥ 140 mmHg oder diastolische ≥ 90 mmHg bei Schwangeren, die bis zur 20. Schwangerschaftswoche (SSW) normotensiv waren und bei denen begleitend eine neu aufgetretene Proteinurie $\geq 0,3$ g/24 h nachweisbar ist (Anonymous, 2000). Anhand des Gestationsalters kann die Präeklampsie in eine early-onset Präeklampsie mit Beginn ab der vollendeten 20. und vor Vollendung der 34. SSW und eine late-onset Präeklampsie mit Beginn ab der vollendeten 34. SSW bis zur Geburt kategorisiert werden. Bei schweren Verlaufsformen kann sich aus der Präeklampsie auch eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) entwickeln, welche mit einer nochmals gesteigerten Mortalität vergesellschaftet sind. Nachgewiesene Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie sind, mit einem absteigenden relativen Risiko, ein bestehendes Antiphospholipid-Syndrom, eine vorangegangene Präeklampsie, ein präexistenter Diabetes mellitus, Zwillingsschwangerschaften, Nulliparität, eine positive Familienanamnese, ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) vor oder während der Schwangerschaft, ein arterieller Hypertonus während der Schwangerschaft und ein fortgeschrittenes mütterliches Alter (> 40 Jahre) (Duckitt and Harrington, 2005).

Die langjährig durchgeführten Screenings mit Blutdruckkontrollen, Proteinurietests und begleitender Risikoanamnese (ACOG, 2002) weisen eine unzureichende Sensitivität auf. Daher ist die Ergründung der exakten Pathophysiologie der Präeklampsie nach wie vor aktueller Forschungsgegenstand (Young et al., 2010, Naljayan and Karumanchi, 2013). In vorangegangenen Studien wird, insbesondere für das Vorliegen einer early-onset Präeklampsie, eine gestörte Zytotrophoblasteninvasion in die mütterliche Dezidua als pathophysiologische Grundlage diskutiert. Dieser Mechanismus führt in der Frühschwangerschaft zu einer unzureichenden Umwandlung der Spiralarterien in Gefäße mit geringeren Strömungswiderständen. Somit resultiert eine verminderte Perfusion der Plazenta über die organversorgenden Arteriae (Aa.) uterinae, was letztlich zu einer Hypoxie des Feten führt. Des Weiteren besteht eine Dysbalance zwischen zwei Angiogenesefaktoren aus der vascular endothelial growth factor (VEGF)

Familie, die beide vorrangig von der Plazenta gebildet werden. Hierzu zählen das proangiogenetische placental growth factor (PlGF) und das antiangiogenetische soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) (Levine et al., 2004). sFlt-1 ist ein löslicher VEGF-Rezeptor-1 (sVEGFR-1), der in hohen Konzentrationen PlGF bindet und somit die Angiogenese relevant vermindert. Die Folge ist eine generalisierte endotheliale Dysfunktion im mütterlichen Organismus, die die hypertensive Symptomatik der Präeklampsie bedingt (Maynard et al., 2003).

Die Quantifizierung der Angiogenesefaktoren erfolgte zunächst im experimentellen Rahmen mithilfe eines zeitaufwändigen enzyme-linked immunoassay (ELISA) der Firma Roche. Seit 2009 kann für diagnostische Zwecke ein effizienteres System genutzt werden, der kommerzielle Roche *Elecsys*® (Schneider et al., 2009, Schiettecatte et al., 2010). Mit dieser Methode konnten physiologische Parameterveränderungen im Verlauf gesunder Schwangerschaften ermittelt werden. Die Freisetzung von PlGF steigt während der ersten beiden Trimenone bis zu einem Maximum zwischen der 29. und 32. SSW kontinuierlich an und sinkt im letzten Schwangerschaftsdrittel wieder ab. sFlt-1 weist demgegenüber im ersten und zweiten Trimenon zunächst konstante Serumspiegel auf, die daraufhin im dritten Trimenon ansteigen (Levine et al., 2004, Schiettecatte et al., 2010, Verlohren et al., 2014). Aus sFlt-1 und PlGF lässt sich der numerische sFlt-1/PlGF-Quotient ermitteln, der physiologisch einen U-förmigen Verlauf aufweist, mit höheren Werten im ersten und dritten Trimenon sowie niedrigeren im zweiten (Verlohren et al., 2014).

In mehreren vorangegangenen Studien konnten im dritten Trimenon signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von sFlt-1 und signifikant erniedrigte Konzentrationen von PlGF bei bestehender Präeklampsie nachgewiesen werden (Schiettecatte et al., 2010, Verlohren et al., 2010). Bereits fünf Wochen vor der Manifestation erster klinischer Symptome ist laborparametrisch ein signifikant erhöhter sFlt-1 Wert feststellbar (Levine et al., 2004). Nach dem aktuellen Stand der Forschung erfolgt die beste Risikoevaluierung allerdings mit Hilfe des numerischen sFlt-1/PlGF-Quotienten, der eine präzisere Risikoabschätzung als die singuläre Betrachtung von sFlt-1 und PlGF ermöglicht (Verlohren et al., 2010). Aktuell werden bezüglich des Quotienten und dem zeitlichen Auftreten der Präeklampsie jeweils zwei Cutoff-Werte unterschieden. Der erste Cutoff-Wert impliziert eine hohe Sensitivität, der zweite eine hohe Spezifität, sodass in Zusammenschau der beiden Cutoff-Werte eine hohe diagnostische Sicherheit gewährleistet werden kann. Für die early-onset Präeklampsie (SSW 20+0 bis 33+6) liegen die Cutoff-Werte bei ≤ 33 und ≥ 85 , für die late-onset Präeklampsie (SSW $\geq 34+0$) bei ≤ 33 und ≥ 110 (Verlohren et al., 2014). Zusätzlich kann durch das Einbeziehen des pulsatility

index der mütterlichen A. uterina und der bekannten mütterlichen Risikofaktoren die Sensitivität gesteigert werden.

Verlohren et al. ermittelten für den Zeitraum SSW 10+0 bis 14+6 in einer Studie mit 246 Patientinnen einen Median für sFlt-1 in Höhe von 1328,0 pg/ml, einen Median für PlGF in Höhe von 52,6 pg/ml und einen Median des Quotienten von 24,8 bei nachfolgendem normalen Schwangerschaftsverlauf und -ausgang (Verlohren et al., 2014).

Thema der vorliegenden Arbeit ist die Wertigkeit von PlGF und sFlt-1 im Rahmen des Erst-Trimester-Screenings (ETS). Die Intention der gegebenen Fragestellung leitet sich von dem bestehenden Zusammenhang zwischen PlGF und sFlt-1 und dem Krankheitsbild der Präeklampsie ab. Einerseits soll untersucht werden, ob Erkrankte in einem unselektierten Patientinnenkollektiv bereits zum Zeitpunkt des ETS (SSW 11+0 bis 13+6) anhand der entsprechenden Dysbalancen der Angiogenesefaktoren identifizierbar sind. Zu hinterfragen ist somit, ob die PlGF und sFlt-1 Bestimmung zu diesem Zeitpunkt eine ergänzende diagnostische Relevanz besitzt, die beispielsweise eine frühzeitige prophylaktische ASS-Einnahme bei gesteigertem Präeklampsie-Risiko ermöglicht (Bujold et al., 2010). Andererseits soll untersucht werden, ob sich Zusammenhänge zwischen den Angiogenesefaktoren und mütterlichen Parametern wie einem vorbestehenden Diabetes mellitus, einem Gestationsdiabetes, einer vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung, einer chronischen Hypertonie, Nikotinkonsum oder dem BMI zum Zeitpunkt des ETS ableiten lassen. Darüber hinaus werden Korrelationen zwischen sFlt-1 bzw. PlGF und den Wachstumsparametern des Kindes anhand der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) während des ETS und des Geburtsgewichtes und den Dopplerbefunden zum Zeitpunkt des ETS berechnet.

2. Methoden

2.1 Studiendesign mit Ein- und Ausschlusskriterien

Die vorliegende retrospektive Studie, durchgeführt in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, umfasst ein kaukasisches Patientinnenkollektiv von 164 Schwangeren, die zwischen August 2011 und Mai 2012 zum ETS (SSW 11+0 bis 13+6) in der Pränataldiagnostik vorstellig wurden. Das Gestationsalter zum Vorstellungszeitpunkt wurde anhand des sicher erinnerlichen ersten Tages der letzten Menses berechnet und durch die sonografische Bestimmung der SSL verifiziert. Für drei der 164 Patientinnen ergab sich, dass sie außerhalb des Zeitfensters für das ETS gescreent wurden, eine in SSW 10+6, zwei in SSW 14+0. Diese wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien wurden nicht definiert, da die Wertigkeit von PIGF und sFlt-1 zum Zeitpunkt des ETS anhand einer möglichst unselektierten Kohorte untersucht werden soll. So ergibt sich eine Fallzahl von $n = 161$, auf die sich der im Folgenden verwendete Begriff Kollektiv bezieht.

Darüber hinaus verwendete Begrifflichkeiten zu Subpopulationen des Kollektivs, werden durch das nachstehende Flussdiagramm (Abbildung (Abb.) 1 – Flussdiagramm Patientinnenkollektiv) visualisiert. Neben dem Kollektiv mit einer Fallzahl von $n = 161$, wurde das bereinigte Kollektiv für die Beurteilung von sFlt-1 und PIGF anhand ausgewählter Schwangerschaftsverläufe verwendet. Es umfasst eine Fallzahl von $n = 127$ und ergibt sich aus dem Kollektiv, das um die Fälle des hypertensiven Formenkreises ($n = 8$), der Aborte bzw. Abbrüche ($n = 10$) und der fehlenden Schwangerschaftsverläufe ($n = 16$) bereinigt ist. Das erweitert bereinigte Kollektiv umfasst eine Fallzahl von $n = 118$. Dieses ergibt sich aus dem bereinigten Kollektiv, welches um die Fälle des Gestationsdiabetes ($n = 7$) und des Diabetes mellitus Typ I oder II ($n = 2$) bereinigt ist. Es wird für die Beurteilung des Gestationsdiabetes herangezogen.

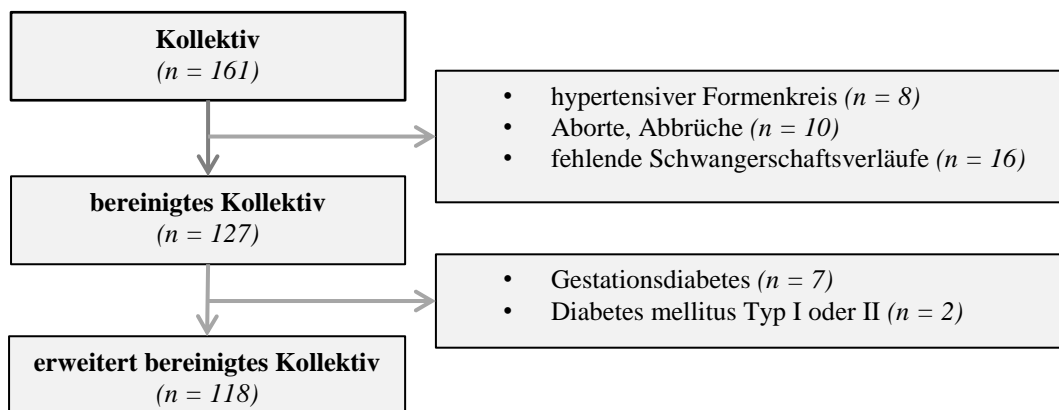


Abbildung 1: Flussdiagramm Patientinnenkollektiv

2.2 Klinische Untersuchungen und Labordiagnostik

Das ETS aller Patientinnen wurde von einer zertifizierten Pränataldiagnostikerin durchgeführt und die Befunde im Schwangerschaften- und Geburtenverwaltungsprogramm *Viewpoint*® (General Electric, USA) dokumentiert. Bestandteil des Screenings ist neben einer Sonografie des Feten auch eine Risikostratifizierung für Chromosomenaberrationen, die anhand des mütterlichen Alters, der Nackentransparenz (NT)-Messung sowie der pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)- und free β -human chorionic gonadotropin (free β -HCG)-Bestimmung durchgeführt wird (Kagan et al., 2008). Für die zugrunde liegende Studie wurden PlGF und sFlt-1 als zusätzliche Parameter aus überschüssigem maternalen Serum bestimmt.

Im Rahmen des ETS wurde eine ausführliche Anamnese der Patientinnen erhoben. Hierzu zählten zum einen die Angabe von Alter, Größe, Gewicht, Ethnie, Nikotin- und Alkoholkonsum. Zum anderen wurden mütterliche Vorerkrankungen erfragt, insbesondere die diabetogenen und thyroidalen Erkrankungen sowie solche, die die Blutzirkulation beeinflussen. Darüber hinaus wurden die bestehende Medikation, familiäre Vorerkrankungen, der Status von Gravidität und Parität, die Konzeptionsmethode sowie sämtliche bisherige Schwangerschaftskomplikationen dokumentiert.

Die transabdominellen Sonografiebefunde wurden nach führenden Standards mithilfe des *Voluson E8*® (General Electric, USA) erhoben. Hierzu zählten vorrangig die Darstellung der NT (Snijders et al., 1998), die Vermessung der SSL (Robinson and Fleming, 1975), die Beurteilung kardialer Strukturen anhand der Echokardiographie sowie die Darstellung etwaiger fetaler Fehlbildungen. Ergänzend erfolgte ein Pulsed-Wave-Doppler und eine farbkodierte Dopplersonografie der maternalen Aa. uterinae. Die uteroplazentare Gefäßversorgung wurde mithilfe des pulsatility index erfasst und die Dopplermorphologie auf vorliegende frühdiastolische Inzisuren (Notch) analysiert.

Die Laborparameter PAPP-A und free β -HCG wurden am Blutentnahmetag aus Serumproben mit dem Gerät *Kryptor*® (Brahms GmbH) quantitativ [U/l] bestimmt und zusätzlich als multiple of the median (MoM) angegeben. Die Serumproben für die PlGF und sFlt-1 Spiegelbestimmung [pg/ml] wurden zunächst unverdünnt bei -20°C gelagert. Zur Analyse mit dem *Elecsys*® *PlGF* bzw. dem *Elecsys*® *sFlt-1* (Roche Diagnostics, Schweiz) (Schneider et al., 2009, Schiettecatte et al., 2010) wurden sie einmalig aufgetaut und verbliebenes Material wieder eingefroren.

Den weiteren Schwangerschaftsverlauf begleiteten Ärzte der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, insbesondere bei Patientinnen mit Auffälligkeiten in der maternalen Biochemie zum Zeitpunkt des ETS, mit im ETS diagnostizierten fetalen Fehlbildungen, mit vorangegangenen Schwangerschaftskomplikationen als auch bei pathologischen Schwangerschaftsverläufen wie small for gestational age (SGA), Oligo- oder Polyhydramnion. Ebenso führten niedergelassene Gynäkologen die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen durch. Die Eltern erhielten eine detaillierte Aufklärung über die vorliegenden Befunde. Bei pathologischen Verläufen wurden diagnostische Optionen und, sofern vorhanden, auch therapeutische Verfahren erläutert. Zu den invasiv-diagnostischen Verfahren zählt die Karyotypisierung im Rahmen einer Chorionzottenbiopsie oder Amnionzentese. Diese kann nach einer genetischen Beratung erfolgen, u.a. bei einer erhöhten NT, fetalen Fehlbildungen oder einer familiären Prädisposition für genetische Aberrationen.

Patientinnen, die sich zu einer Geburt im Universitätsklinikum Kiel entschlossen, wurden bei Klinikaufnahme untersucht und die entsprechenden prä- und postnatal erhobenen Daten ebenfalls im *Viewpoint*® gespeichert. Bei aufgetretenen Pathologien wurde gegebenenfalls die Indikation zur zeitnahen Entbindung gestellt. Patientinnen, die in einer anderen Einrichtung entbunden, beantworteten auf postalischem Weg einen ausführlichen Fragebogen bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs, der Geburt und kindlicher Parameter. Alternativ wurden diese Daten den entsprechenden Geburtsberichten entnommen, sofern die Patientinnen einer Überlassung durch ihren niedergelassenen Gynäkologen zugestimmt hatten.

2.3 Datenaufbereitung und statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden aus dem Programm *Viewpoint*® in eine *Excel*®-Tabelle (Microsoft, Version 2010) zur weiteren Verwaltung übertragen. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm *SPSS Statistics*® (IBM, Version 21), die grafische Darstellung mit *Excel*® und *SPSS Statistics*®. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden die zugrundeliegenden Parameter mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests dahingehend überprüft, ob die Daten einer Normalverteilung entsprechen. Als Zusammenhangsmaß für nicht normalverteilte Daten wurde Spearmans Rho (r_s) verwendet. Signifikante Unterschiede wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test sowie dem Kruskal-Wallis-Test ermittelt. P-Werte kleiner 0,05 sind als statistisch signifikant definiert. Im Falle von multiplen Testungen erfolgte eine Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni, was aus den entsprechenden Abschnitten der vorliegenden Arbeit zu entnehmen sind.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientinnenkollektivs

Zum Untersuchungszeitpunkt stellten sich bei den 161 betrachteten Schwangerschaften sonografisch 157 intakte Einlings-Schwangerschaften, drei Gemini-Schwangerschaften mit Missed Abortion je eines Feten und eine Einlings-Schwangerschaft mit Missed Abortion dar. Bei 145 (90,06 %) Schwangerschaften lag eine Dokumentation über den Schwangerschaftsausgang vor. Aus Tab. 1 - *Patientinnen Charakteristika* ist zu entnehmen, dass das durchschnittliche Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Konzeption $33,93 \pm 4,97$ Jahre beträgt. Die Gravidität beläuft sich auf $1,11 \pm 1,23$, worunter 65 (40,63 %) Nulligravida zu finden sind. Die Parität beträgt $0,64 \pm 0,81$, wozu 85 (53,13 %) Nullipara zählen. Die meisten Schwangerschaften (87,82 %) entstanden durch eine spontane Konzeption. Das ETS wurde überwiegend in SSW 12+0 bis 12+6 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt betrug der durchschnittliche mütterliche BMI $26,22 \pm 5,55$ kg/m². Für die vier Kategorien des BMI, untergliedert in Unter- (BMI < 18,5), Normal- (BMI 18,5 bis 24,9), Übergewicht (BMI 25,0 bis 29,9) und Adipositas (BMI \geq 30) (WHO, 2000), stellt sich zum Zeitpunkt des ETS für sFlt-1 ein signifikanter Unterschied der zentralen Tendenz zwischen den vier Kategorien dar ($p = 0,009$) (vgl. Abschnitt 3.4.6).

Tabelle 1: Patientinnen Charakteristika

	[n]	Mittelwert	SD	Kategorien	[n]	[%]	sFlt-1 (p-Wert)	PIGF (p-Wert)
Alter [Jahre]	161	33,93	4,97	-	-	-	-	-
Gravidität	160	1,11	1,23	Nulligravida Primigravida Plurigravida	65 46 49	40,63 28,75 30,63	0,228	0,214
Parität	160	0,64	0,81	Nullipara Primipara Pluripara	85 52 23	53,13 32,50 14,38	0,224	0,790
Konzeptionsmethode	156	-	-	spontan nach Stimulation Insemination IVF ICSI	137 4 3 4 8	87,82 2,56 1,92 2,56 5,13	0,430	0,297
SSW bei ETS	161	-	-	11+0 bis 11+6 12+0 bis 12+6 13+0 bis 13+6	21 100 40	13,04 62,11 24,84	0,796	0,111
BMI bei ETS [kg/m ²]	158	26,22	5,55	Untergewicht (< 18,5) Normalgewicht (18,5 bis 24,9) Übergewicht (25,0 bis 29,9) Adipositas (\geq 30)	1 75 51 31	0,63 47,47 32,28 19,62	0,009**	0,077

Anmerkung: ** $p < 0,01$; BMI = Body-Mass-Index; ETS = Erst-Trimester-Screening; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; IVF = in vitro fertilisation; n = Fallzahl; SD = Standardabweichung; SSW = Schwangerschaftswoche

Unter 160 Schwangeren erlitten 48 der Frauen (30,00 %) in einer vorangegangenen Schwangerschaften zwischen einem und drei Aborten. Eine detaillierte Darstellung der Abortgeschehnisse ist in Abb. 2 - *Aborte in vorangegangenen Schwangerschaften* dargestellt. Bezogen auf alle Primi-, Pluri- und Multigravida (n = 95) ist bei 50,53 % der Patientinnen anamnestisch ein Abortgeschehen zu verzeichnen.

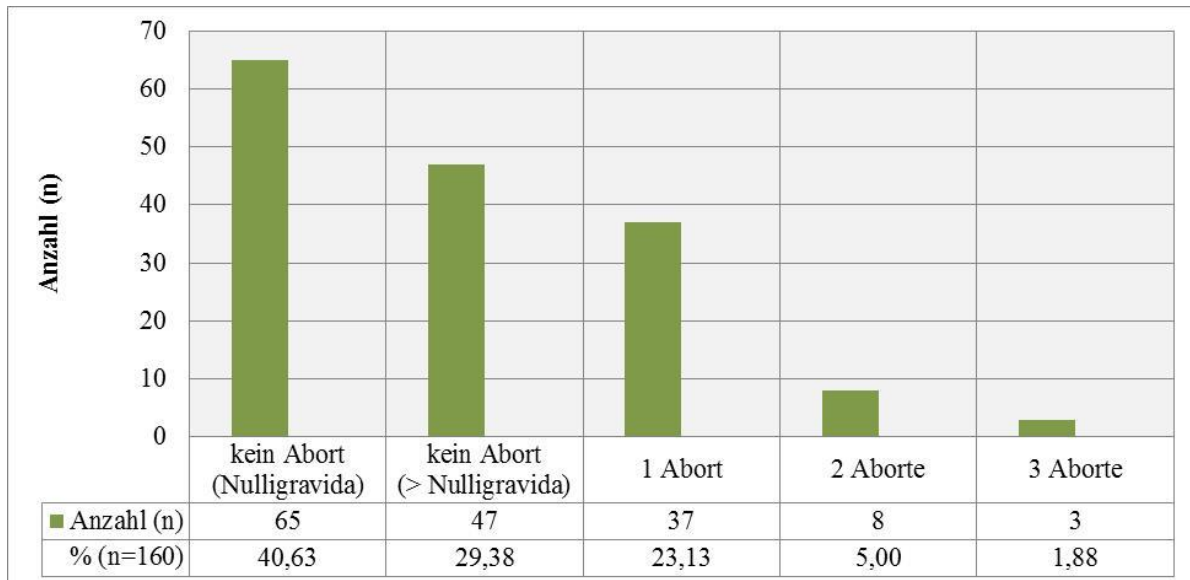


Abbildung 2: Aborte in vorangegangenen Schwangerschaften

3.2 Laborparameter

3.2.1 Laborparametrische Ergebnisse im ETS

Die 161 Ergebnisse der laborparametrischen Quantifizierung von free β -HCG und PAPP-A, jeweils angegeben in MoM sowie die von sFlt-1 und PIGF, jeweils angegeben in pg/ml und deren numerischer Quotient sFlt-1/PIGF sind in nachfolgender Tab. 2 - *Übersicht über quantitativ bestimmte Laborparameter während des ETS* zusammengefasst. Für sFlt-1 liegt der Kollektivmittelwert bei 1247,11 pg/ml mit einer Standardabweichung von 545,84 pg/ml. Für PIGF beträgt dieser 47,00 pg/ml \pm 22,62 pg/ml

Tabelle 2: Übersicht über quantitativ bestimmte Laborparameter während des ETS

	[n]	Mittelwert ± SD	Range	Median
free β-HCG MoM	158	1,2367 ± 0,9021	0,1637 - 5,2318	0,9818
PAPP-A MoM	158	1,2453 ± 0,7144	0,1736 - 3,6136	1,0881
sFlt-1 [pg/ml]	161	1247,11 ± 545,84	352,30 - 3095,00	1135,00
PIGF [pg/ml]	161	47,00 ± 22,62	16,03 - 171,60	41,06
sFlt-1/PIGF-Quotient	161	29,89 ± 15,21	5,95 - 92,65	27,69

Anmerkung: ETS = Erst-Trimester-Screening n = Fallzahl; MoM = multiple of the median; SD = Standardabweichung

Abb. 3 - Schwangerschaftsalter – sFlt-1 und Abb. 4 - Schwangerschaftsalter – PIGF zeigen Streudiagramme, die einen Überblick über die Verteilung der sFlt-1 [pg/ml] und PIGF [pg/ml] Messwerte zum Zeitpunkt des durchgeführten ETS geben (77 \triangleq SSW 11+0). Der Kollektivmittelwert wird jeweils durch eine horizontale Linie im Diagramm markiert.

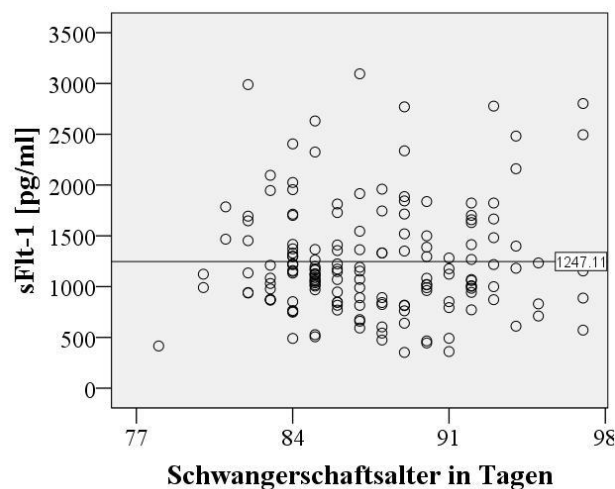


Abbildung 3: Schwangerschaftsalter – sFlt-1
sFlt-1 in pg/ml in Abhängigkeit des Schwangerschaftsalters in Tagen. Jeder Punkt stellt einen Fall dar. Der Mittelwert des Kollektivs ist durch die horizontale Linie dargestellt.

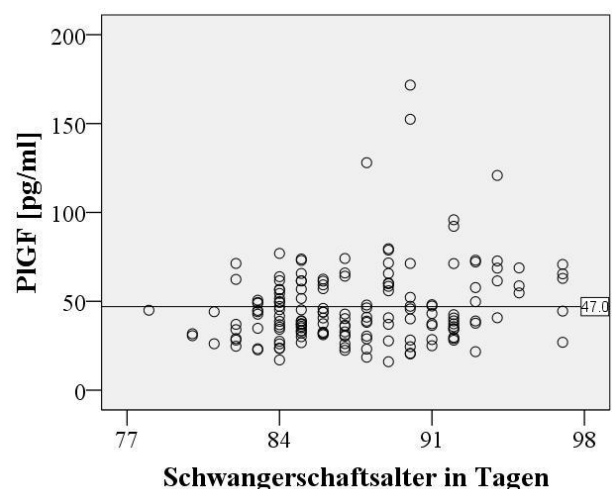


Abbildung 4: Schwangerschaftsalter – PIGF
PIGF in pg/ml in Abhängigkeit des Schwangerschaftsalters in Tagen. Jeder Punkt stellt einen Fall dar. Der Mittelwert des Kollektivs ist durch die horizontale Linie dargestellt.

3.2.2 Korrelationen quantitativ bestimmter Laborparameter

Bei Betrachten des Patientinnenkollektivs (n = 161), lassen sich aus den erhobenen Laborparametern Korrelationen errechnen, die in Tab. 3 - *Korrelationen der Laborparameter* als Übersicht dargestellt sind.

Zwischen free β -HCG MoM und PAPP-A MoM kann eine signifikante, positive Korrelation auf dem Signifikanzniveau von 0,01 ermittelt werden. sFlt-1 weist eine signifikante, positive Korrelation auf dem Niveau von 0,001 zu PAPP-A MoM auf. Für free β -HCG MoM ergibt sich eine signifikante, positive Korrelation auf dem Niveau von 0,01. Für PIGF stellen sich signifikante, positive Korrelationen mit PAPP-A MoM sowie mit sFlt-1, jeweils auf einem Signifikanzniveau von 0,001, dar. In Bezug auf free β -HCG MoM sind statistisch keine signifikanten Zusammenhänge ermittelbar ($p = 0,446$).

Tabelle 3: Korrelationen der Laborparameter

	free β -HCG MoM	PAPP-A MoM	sFlt-1 [pg/ml]	PIGF [pg/ml]
free β -HCG MoM	-----	$r_S = 0,207^{**}$ n = 158	$r_S = 0,247^{**}$ n = 158	$r_S = 0,061$ n=158
PAPP-A MoM	-----	-----	$r_S = 0,681^{***}$ n = 158	$r_S = 0,465^{***}$ n = 158
sFlt-1 [pg/ml]	-----	-----	-----	$r_S = 0,303^{***}$ n = 161
PIGF [pg/ml]	-----	-----	-----	-----

Anmerkung: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; MoM = multiple of the median; n = Fallzahl; r_S = Spearman Korrelationskoeffizient

Die beiden am stärksten ausgeprägten Zusammenhänge in den vorliegenden Daten bestehen zwischen PAPP-A MoM und den beiden Angiogenesefaktoren. Zwischen PAPP-A MoM und sFlt-1 besteht eine Korrelation von $r_S = 0,681$ und zwischen PAPP-A MoM und PIGF von $r_S = 0,465$. Da ein PAPP-A MoM Wert kleiner 0,4 als Prädiktor für eine Plazentainsuffizienz, mit daraus resultierenden Schwangerschaftskomplikationen, gilt, werden die entsprechenden Fälle in nachfolgender Tab. 4 - *Schwangerschaften mit pathologischem PAPP-A MoM* aufgeführt. Insgesamt bestand bei 4,43 % der Schwangerschaften ein pathologischer PAPP-A MoM Wert. In fünf der sieben Fälle zeigt sich sFlt-1 und in drei der sieben Fälle zeigt sich PIGF gegenüber dem Kollektivmittelmittelwert zwischen ein und zwei Standardabweichungen erniedrigt. Ein kombiniertes Auftreten von erniedrigtem sFlt-1 und erniedrigtem PIGF bei einem PAPP-A MoM Wert kleiner 0,4 besteht lediglich bei einer Schwangerschaft. Aufgrund von Chromosomenaberrationen wurden zwei Abbrüche vorgenommen. Ein Abortgeschehnis lag nicht vor.

Tabelle 4: Schwangerschaften mit pathologischem PAPP-A MoM

PAPP-A MoM	sFlt-1 [pg/ml]	PIGF [pg/ml]	Entbindung in SSW	Geburtsgewicht [g]	Besonderheiten
0,174	465,8 [#]	24,47	-	-	Abbruch bei V.a. Trisomie 18
0,209	360,9 [#]	48,13	38+5	2950	Polyhydramnion, Truncus arteriosus communis
0,240	444,7 [#]	28,18	40+4	3590	
0,261	823,8	18,53 [#]	31+6	1690	Oligohydramnion
0,295	812,8	16,03 [#]	-	-	Abbruch bei Trisomie 13
0,313	352,3 [#]	27,7	39+5	3250	
0,367	489,9 [#]	23,4 [#]	36+4	3670	

Anmerkung: [#] im Vergleich zum Kollektivmittelwert zwischen ein und zwei Standardabweichungen erniedrigt; MoM = multiple of the median; SSW = Schwangerschaftswoche; V.a. = Verdacht auf

3.3 sFlt-1 und PIGF in ausgewählten Schwangerschaftsverläufen

Im Rahmen der Schwangerschaftsverläufe zeigten sich unterschiedliche Pathologien. Hervorgehoben werden im Folgenden die aufgetretenen Erkrankungen des hypertensiven Formenkreises: die Präeklampsie, die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) sowie der Verdacht auf das Vorliegen eines HELLP-Syndroms. Davon abgrenzt werden Schwangerschaftsverläufe mit letalem Ausgang durch Aborte oder Abbrüche bei nachgewiesenen Chromosomenveränderungen oder gravierenden Fehlbildungen. Innerhalb des Kollektivs bestanden n = 8 Fälle, bei denen eine Erkrankung des hypertensiven Formenkreises im Schwangerschaftsverlauf mit folgender Lebendgeburt auftrat. Darüber hinaus bestanden n = 10 Aborte bzw. Abbrüche sowie 16 Fälle, bei denen keine Dokumentation über den weiteren Schwangerschaftsverlauf und den entsprechenden Geburtsausgang vorlagen. Es verbleiben n = 127 sonstige Verläufe, die das bereinigte Kollektiv bilden (vgl. Abb. 1, Abschnitt 2.1). Innerhalb des bereinigten Kollektivs waren eine Lebendgeburt mit neonatalem Kindstod sowie eine Totgeburt zu beklagen. Unter den acht Patientinnen mit einer Erkrankung des hypertensiven Formenkreises entwickelten zwei Frauen eine Präeklampsie. Bei vier weiteren Patientinnen entwickelte sich eine SIH. Der Verdacht auf das Vorliegen eines HELLP-Syndroms wurde bei zwei Schwangeren geäußert

Nachfolgend werden die zum Zeitpunkt des ETS laborparametrisch ermittelten Werte von sFlt-1 und PIGF sowie der berechnete sFlt-1/PIGF-Quotient um die Fälle des hypertensiven Formenkreises, der Aborte bzw. Abbrüche und der fehlenden Schwangerschaftsverläufe bereinigt. Hieraus ergeben sich die Daten des bereinigten Kollektivs. Für sFlt-1 ergibt sich ein

Mittelwert in Höhe von $1291,19 \pm 555,39$ [pg/ml] (vgl. Kollektiv: $1247,11 \pm 545,84$), für PIGF ein Mittelwert in Höhe von $48,04 \pm 24,17$ [pg/ml] (vgl. Kollektiv: $47,00 \pm 22,62$). Der Mittelwert des sFlt-1/PIGF-Quotienten beträgt $30,32 \pm 14,86$ (vgl. Kollektiv: $29,89 \pm 15,21$). Im anschließenden Abschnitt werden als Einzelfallbetrachtung die Werte für sFlt-1, PIGF und den sFlt-1/PIGF-Quotienten von Patientinnen mit Erkrankungen aus dem hypertensiven Formenkreis mit den entsprechenden Mittelwerten des bereinigten Kollektivs verglichen. Begleitende Aspekte wie Vorerkrankungen, Rauchverhalten, Gewicht sowie die Diagnose zum Zeitpunkt des ETS finden eine entsprechende Berücksichtigung.

3.3.1 Präeklampsie

Eine Präeklampsie trat bei zwei Patientinnen auf. Eine der beiden war komorbid an einem Diabetes mellitus Typ I oder II und einer mit Levothyroxin behandelten Hypothyreose erkrankt. Des Weiteren bestand bei der komorbid erkrankten Nichtraucherin zum Zeitpunkt des ETS ein adipöser Habitus. Das ETS zeigte keine auffälligen Befunde. Im Vergleich zum bereinigten Kollektiv zeigen sich ein verminderter sFlt-1 Wert (851,3 pg/ml) innerhalb einer Standardabweichung, ein verminderter PIGF Wert (17,01 pg/ml) außerhalb einer, jedoch innerhalb von zwei Standardabweichungen sowie ein erhöhter sFlt-1/PIGF-Quotient (50,05) innerhalb von zwei Standardabweichungen. Bei der anderen Patientin bestanden keine Vorerkrankungen. Auch sie war Nichtraucherin und zum Zeitpunkt des ETS adipös. Die Diagnostik im ETS war unauffällig. Innerhalb einer Standardabweichung sind der sFlt-1 Wert (871,5 pg/ml) und der sFlt-1/PIGF-Quotient (17,79) erniedrigt, der PIGF Wert (48,98 pg/ml) erhöht. Ein Überblick über die Streuung der Messwerte im Verhältnis zu den Mittelwerten des bereinigten Kollektivs ist Tab. 5 - *Ausprägung von sFlt-1, PIGF sowie dem sFlt-1/PIGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit Präeklampsie* zu entnehmen.

Tabelle 5: Ausprägung von sFlt-1, PIGF sowie dem sFlt-1/PIGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit Präeklampsie

Präeklampsie (n = 2)	innerhalb 1-2 SD ↓	innerhalb 1 SD ↓	innerhalb 1 SD ↑	innerhalb 1-2 SD ↑
sFlt-1 (n)	-	2	-	-
PIGF (n)	1	-	1	-
sFlt-1/PIGF-Quotient (n)	-	1	-	1

Anmerkung: ↓ = erniedrigt; ↑ = erhöht; n = Fallanzahl; SD = Standardabweichung

3.3.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)

Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen wurde die SIH bei vier Patientinnen diagnostiziert. Drei der Patientinnen sind Nichtraucherinnen. Bei zwei nicht vorerkrankten, übergewichtigen bzw. adipösen Patientinnen mit unauffälliger ETS Diagnose sind die sFlt-1 Werte (1083,0 pg/ml bzw. 1122,0 pg/ml) und die sFlt-1/PIGF-Quotienten (21,93 bzw. 17,09) innerhalb einer Standardabweichung vermindert, die PIGF Werte erhöht (49,38 pg/ml bzw. 65,64 pg/ml). Bei einer weiteren übergewichtigen Schwangeren mit unauffälliger ETS Diagnose liegen die Werte für sFlt-1 (1070,0 pg/ml) und PIGF (32,12 pg/ml) innerhalb einer Standardabweichung unter dem Mittelwert des bereinigten Kollektivs, der sFlt-1/PIGF-Quotient darüber (33,31). Die vierte wies eine mit Levothyroxin behandelte Hypothyreose auf. Sie war adipös und im ETS zeigte sich eine Risikoerhöhung in der Biochemie. Ihre Werte sind ebenfalls für sFlt-1 (793,6 pg/ml) und PIGF (24,98 pg/ml) innerhalb einer Standardabweichung erniedrigt, der sFlt-1/PIGF-Quotient ist hingegen erhöht (31,77). Tab. 6 - *Ausprägung von sFlt-1, PIGF sowie dem sFlt-1/PIGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie* gibt einen Überblick über die Messwertstreuungen in Bezug zu den Mittelwerten des bereinigten Kollektivs.

Tabelle 6: Ausprägung von sFlt-1, PIGF sowie dem sFlt-1/PIGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie

SIH (n = 4)	innerhalb 1-2 SD ↓	innerhalb 1 SD ↓	innerhalb 1 SD ↑	innerhalb 1-2 SD ↑
sFlt-1 (n)	-	4	-	-
PIGF (n)	-	2	2	-
sFlt-1/PIGF- Quotient (n)	-	2	2	-

Anmerkung: ↓ = erniedrigt; ↑ = erhöht; n = Fallanzahl; SD = Standardabweichung; SIH = schwangerschaftsinduzierter Hypertonie

3.3.3 Verdacht auf HELLP-Syndrom

Zwei der Schwangeren mussten aufgrund des Verdachts auf ein beginnendes HELLP-Syndrom stationär aufgenommen werden. Der Verdacht bestätigte sich bei beiden Frauen nicht. Zum Zeitpunkt des ETS waren beide adipös und Nichtraucherinnen, die ETS Diagnosen vielen unauffällig aus. Eine der Frauen wies einen präexistenten Hypertonus auf. Bei der Hypertonikerin ergibt sich sowohl für den sFlt-1 Wert (866,8 pg/ml) als auch für den PIGF Wert (44,95 pg/ml) und den sFlt-1/PIGF-Quotienten (19,28) eine Erniedrigung innerhalb einer Standardabweichung. Die nicht Vorerkrankte weist einen verminderten sFlt-1 Wert (942,1 pg/ml) und einen erhöhten PIGF Wert (62,33 pg/ml) jeweils innerhalb einer Standardabweichung auf. Der sFlt-1/PIGF-Quotient (15,11) ist um mehr als eine Standardabweichung ver-

mindert. Die Verteilung der Messwerte in Beziehung zu den Mittelwerten des bereinigten Kollektivs geht aus Tab. 7 - *Ausprägung von sFlt-1, PlGF sowie dem sFlt-1/PlGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit V.a. HELLP-Syndrom* hervor. Da die Verdachtsdiagnose des HELLP-Syndroms nicht bestätigt werden konnte, wird auf die vorliegenden Ergebnisse im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Tabelle 7: Ausprägung von sFlt-1, PlGF sowie dem sFlt-1/PlGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit V.a. HELLP-Syndrom

V.a. HELLP-Syndrom (n = 2)	innerhalb 1-2 SD ↓	innerhalb 1 SD ↓	innerhalb 1 SD ↑	innerhalb 1-2 SD ↑
sFlt-1 (n)	-	2	-	-
PlGF (n)	-	1	1	-
sFlt-1/PlGF-Quotient (n)	1	1	-	-

Anmerkung: ↓ = erniedrigt; ↑ = erhöht; HELLP = haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; n = Fallanzahl; SD = Standardabweichung, V.a. = Verdacht auf

3.3.4 Aborte und Abbrüche

Innerhalb der Kohorte mit bekanntem Schwangerschaftsausgang (n = 145) endete bei zehn (6,90 %) der Frauen die Schwangerschaft mit einem Abortgeschehnis oder einem Abbruch bei nachgewiesenen Chromosomenveränderungen oder gravierenden Fehlbildungen. Zum Zeitpunkt des ETS zeigte sich diagnostisch bei vier Frauen eine erhöhte NT (> 2,5 mm), bei einer anderen Patientin eine Risikoerhöhung in der Biochemie, bei einer weiteren eine missed abortion. Bei drei Schwangeren traten Fehlbildungen wie Akranie und Akardie auf. Eine Schwangerschaft zeigte sich unauffällig. Bei den Patientinnen, bei denen im ETS eine erhöhte NT oder eine Risikoerhöhung in der Biochemie festgestellt werden konnte, erfolgten weitere Untersuchungen, die das Vorliegen einer Trisomie 13, einen hochgradigen Verdacht auf eine Trisomie 18, zwei Fälle von Trisomie 21 und ein Hygroma colli bestätigten. Bei diesen fünf Schwangerschaften und den dreien mit fetalen Fehlbildungen wurde ein Abbruch vorgenommen.

Aufgrund der unterschiedlichen Diagnosen sind generalisierte Aussagen zu den Aborten und Abbrüchen nicht möglich. Im Folgenden werden daher lediglich die beiden Abortgeschehnisse betrachtet. Die zum Zeitpunkt des ETS unauffällige Schwangerschaft bestand bei einer normalgewichtigen, nicht vorerkrankten Raucherin. Im Rahmen einer vorangegangenen Vorsorgeuntersuchung war eine initial bestehende Geminianlage festgestellt worden. Der sFlt-1 Wert (1262,0 pg/ml) und der sFlt-1/PlGF-Quotient (17,29) sind gegenüber dem Mittelwert des bereinigten Kollektivs innerhalb einer Standardabweichung erniedrigt, das PlGF (72,99 pg/ml) zwischen einer und zwei Standardabweichungen erhöht. Die missed abortion wurde

bei einer gesunden, normalgewichtigen Nichtraucherin diagnostiziert. Hervorzuheben ist, dass zwischen der Patientin und ihrem Partner eine Konsanguinität besteht und dass bereits zwei der drei vorangegangenen Schwangerschaften in einem Abortgeschehnis endeten. sFlt-1 (1031,0 pg/ml), PlGF (44,14 pg/ml) und der sFlt-1/PlGF-Quotient (23,36) sind innerhalb einer Standardabweichung erniedrigt. Eine Übersicht über die Messwertstreuungen in Bezug zu den Mittelwerten des bereinigten Kollektivs ist in Tab. 8 - *Ausprägung von sFlt-1, PlGF sowie dem sFlt-1/PlGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit Aborten* gegeben.

Tabelle 8: Ausprägung von sFlt-1, PlGF sowie dem sFlt-1/PlGF-Quotienten im Vergleich zum Mittelwert des bereinigten Kollektivs bei Patientinnen mit Aborten

Aborte (n = 2)	innerhalb 1-2 SD ↓	innerhalb 1 SD ↓	innerhalb 1 SD ↑	innerhalb 1-2 SD ↑
sFlt-1 (n)	-	2	-	-
PlGF (n)	-	1	-	1
sFlt-1/PlGF-Quotient (n)	-	2	-	-

Anmerkung: ↓ = erniedrigt; ↑ = erhöht; n = Fallanzahl; SD = Standardabweichung

3.4 sFlt-1 und PlGF im Zusammenhang mit mütterlichen Parametern

Im Folgenden werden die in der Anamnese erhobenen mütterlichen Parameter vorliegender Diabetes mellitus Typ I oder II, vorbestehende Schilddrüsenerkrankung sowie Nikotinkonsum der Mutter zum Zeitpunkt des ETS in Bezug zum Kollektivmittelwert (n = 161) von sFlt-1 und PlGF dargestellt. Der sFlt-1 Mittelwert beträgt für das Gesamtkollektiv 1247,11 pg/ml mit einer Standardabweichung von 545,84 pg/ml. Für den PlGF Mittelwert des betrachteten Kollektivs ergibt sich ein Wert von 47,00 pg/ml mit einer Standardabweichung von 22,62 pg/ml. Der im Schwangerschaftsverlauf entstandene Gestationsdiabetes wird in Bezug zu den Mittelwerten des erweitert bereinigten Kollektivs (n = 118) betrachtet. Der sFlt-1 Mittelwert beläuft sich für das erweitert bereinigte Kollektiv auf 1310,88 pg/ml mit einer Standardabweichung in Höhe von 561,98 pg/ml, der PlGF Mittelwert auf 48,71 pg/ml mit einer Standardabweichung von 24,71 pg/ml.

In Abb. 5 - *Vorerkrankungen der Mütter* wird ein Überblick über das Auftreten von anamnestisch erhobenen mütterlichen Vorerkrankungen gegeben. Ergänzend ist auch das Auftreten eines Gestationsdiabetes im Verlauf der Schwangerschaft dargestellt. Die Einteilung erfolgte anhand von drei, für diese Arbeit als relevant erachteten, Kategorien. Hierzu zählen die diabetogenen und thyroidalen Vorerkrankungen sowie Erkrankungen, die einen Einfluss auf die

Blutzirkulation ausüben können. Die zuletzt genannte Gruppe umfasst Blutdruckveränderungen im Sinne eines Hypertonus, das Antiphospholipid-Syndrom sowie nicht näher bezeichnete Gerinnungsstörungen. Einige Patientinnen weisen zeitgleich Krankheitsbilder aus verschiedenen Kategorien auf, sodass in der *Abb. 5 - Vorerkrankungen der Mütter* bei bestehenden Komorbiditäten die Patientinnen entsprechend ihrer Diagnosen mehrfach gelistet sind. Die Patientin mit dem Antiphospholipid-Syndrom leidet zeitgleich an einer Hypothyreose und wird im weiteren Verlauf der Arbeit in dieser Gruppe berücksichtigt. Bei den zwei Patientinnen mit vorliegender Gerinnungsstörung waren im Schwangerschaftsverlauf keine Auffälligkeiten zu verzeichnen, sodass diese Kategorie nicht weiter thematisiert wird. Der nachfolgenden *Abb.* ist zu entnehmen, dass die Hypothyreose als häufigstes Krankheitsbild ($n = 23$) vertreten ist.

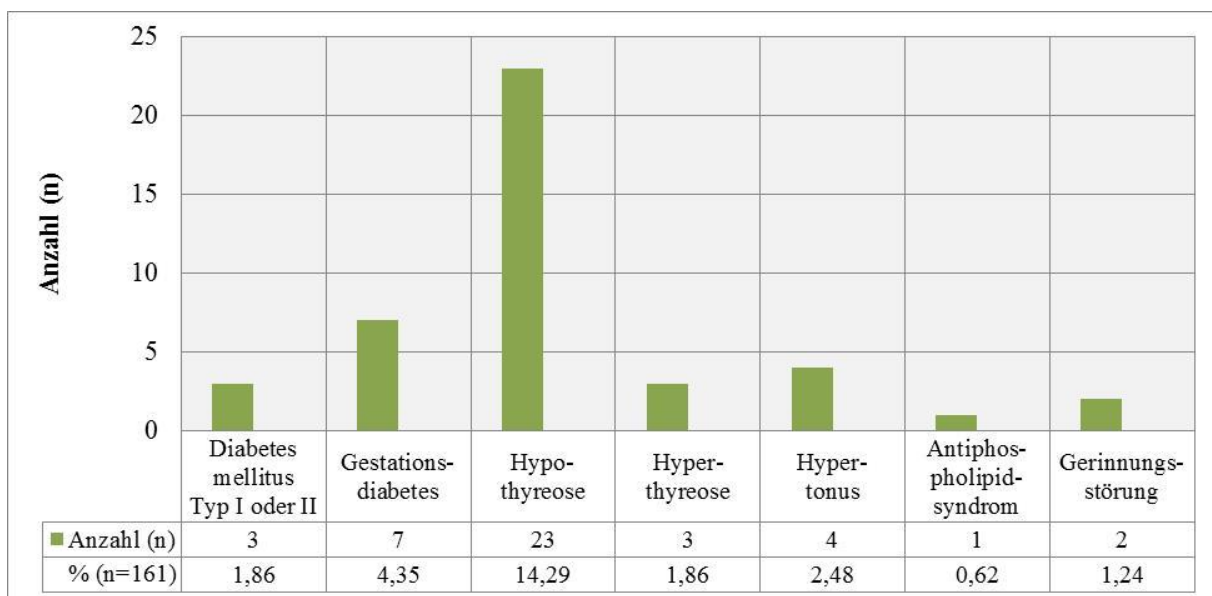


Abbildung 5: Vorerkrankungen der Mütter

Einige der Patientinnen weisen zeitgleich Krankheitsbilder aus verschiedenen Kategorien auf, sodass bei bestehenden Komorbiditäten die Patientinnen entsprechend ihrer Diagnosen mehrfach gelistet sind.

3.4.1 Diabetes mellitus

Anamnestisch ergab sich bei drei der 161 Schwangeren (1,86 %) ein Diabetes mellitus vom Typ I oder II. Die drei betroffenen Frauen erhielten eine Insulintherapie. Eine Patientin war zudem an einer Hypothyreose erkrankt. Ein Vergleich der sFlt-1 Mittelwerte von Diabetikerinnen und nicht Erkrankten ist in *Abb. 6 - Diabetes mellitus – sFlt-1* dargestellt. Bei den nicht Erkrankten stellt sich eine Abweichung zum Kollektivmittelwert von +10,31 pg/ml dar. Bei den Diabetikerinnen ist eine Abweichung in Höhe von -543,04 pg/ml zu verzeichnen, was nahezu einer Standardabweichung entspricht. Bei allen drei Patientinnen liegen die sFlt-1 Werte unterhalb des Kollektivmittelwertes, eine der drei zeigt dabei eine Abweichung von

mehr als einer Standardabweichung nach unten (sFlt-1: 489,9 pg/ml). Im Vergleich der an Diabetes mellitus erkrankten Schwangeren mit den nicht erkrankten ist sFlt-1 signifikant erniedrigt ($p = 0,029$).

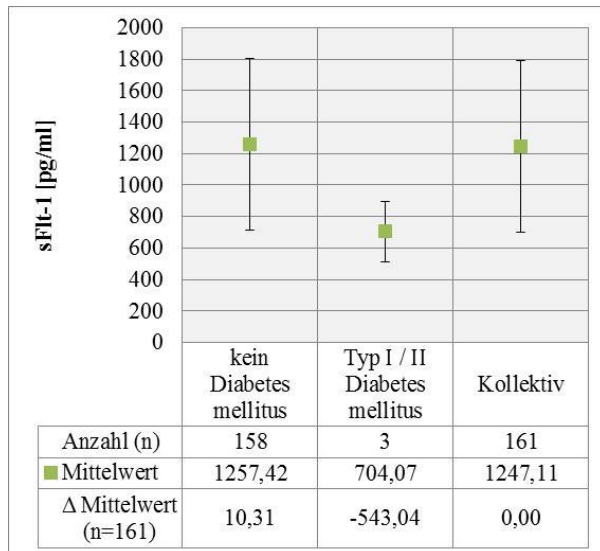


Abbildung 6: Diabetes mellitus – sFlt-1
sFlt-1 (Mittelwert) in pg/ml mit Fehlerdarstellung (Standardabweichung) bei Schwangeren ohne Diabetes mellitus, Diabetikerinnen und dem Kollektiv sowie Abweichung des sFlt-1 (Mittelwert) bei Schwangeren ohne Diabetes mellitus bzw. Diabetikerinnen vom sFlt-1 (Mittelwert) des Kollektivs. sFlt-1 von Schwangeren ohne Diabetes mellitus versus sFlt-1 von Schwangeren mit Diabetes mellitus $p < 0,05$.

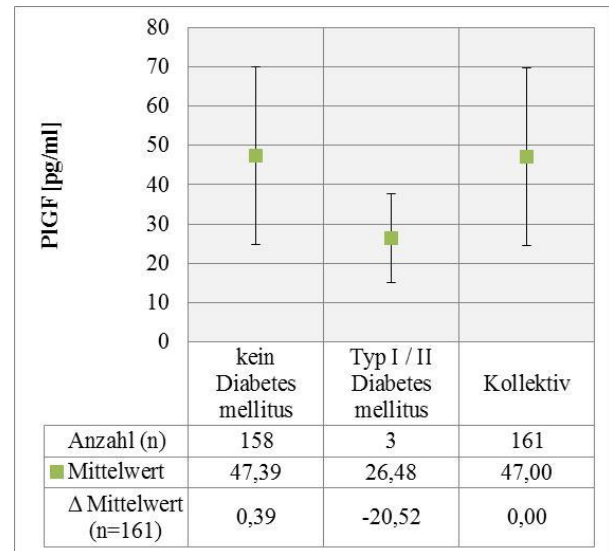


Abbildung 7: Diabetes mellitus – PlGF
PlGF (Mittelwert) in pg/ml mit Fehlerdarstellung (Standardabweichung) bei Schwangeren ohne Diabetes mellitus, Diabetikerinnen und dem Kollektiv sowie Abweichung des PlGF (Mittelwert) bei Schwangeren ohne Diabetes mellitus bzw. Diabetikerinnen vom PlGF (Mittelwert) des Kollektivs. PlGF von Schwangeren ohne Diabetes mellitus versus PlGF von Schwangeren mit Diabetes mellitus $p < 0,05$.

Die Daten für PlGF sind analog in Abb. 7 - *Diabetes mellitus – PlGF* dargestellt. Bei den gesunden Patientinnen beläuft sich die Differenz zum Kollektivmittelwert auf +0,39 pg/ml. Die PlGF Werte der drei Diabetikerinnen sind jeweils niedriger als der Kollektivmittelwert in Höhe von 47,00 pg/ml. Die Differenz zu diesem beträgt -20,52 pg/ml. Bei zwei dieser Frauen stellt sich eine Differenz zum Mittelwert von mehr als einer Standardabweichung nach unten dar (PlGF: 17,01 pg/ml und 23,4 pg/ml). Im Vergleich der an Diabetes mellitus erkrankten Schwangeren mit den nicht erkrankten ist ein statistisch signifikant vermindertes PlGF bei Diabetikerinnen zu beobachten ($p < 0,05$).

Die komorbid erkrankte Diabetikerin weist einen sFlt-1 Wert von 851,3 pg/ml und ein PlGF Wert von 17,01 pg/ml auf. Sie erkrankte zum Schwangerschaftsende an einer mäßigen Präeklampsie.

3.4.2 Gestationsdiabetes

Im Schwangerschaftsverlauf trat bei sieben (4,35 %) der 161 Frauen ein Gestationsdiabetes auf. Eine der Frauen war komorbid an einem präexistenten Hypertonus erkrankt, eine andere an einer Hypothyreose. Zum Zeitpunkt des ETS war der Gestationsdiabetes bei zwei Patientinnen bekannt. Aus Abb. 8 - *Gestationsdiabetes – sFlt-1* geht hervor, dass der Mittelwert von sFlt-1 bei den Erkrankten bei 1147,97 pg/ml liegt und um -162,91 pg/ml vom Mittelwert des erweitert bereinigten Kollektivs abweicht. Diese Differenz ist innerhalb einer Standardabweichung des erweitert bereinigten Kollektivs einzuordnen. Die Messwerte der einzelnen Patientinnen sind in zwei Fällen oberhalb und in vier Fälle unterhalb des Mittelwertes innerhalb einer Standardabweichung angesiedelt. In einem Fall ist der sFlt-1 Wert um mehr als eine Standardabweichung erniedrigt. Im Rahmen eines statistischen Vergleichs ist kein signifikanter Unterschied bezüglich der sFlt-1 Werte zwischen den beiden Gruppen ermittelbar ($p = 0,764$).

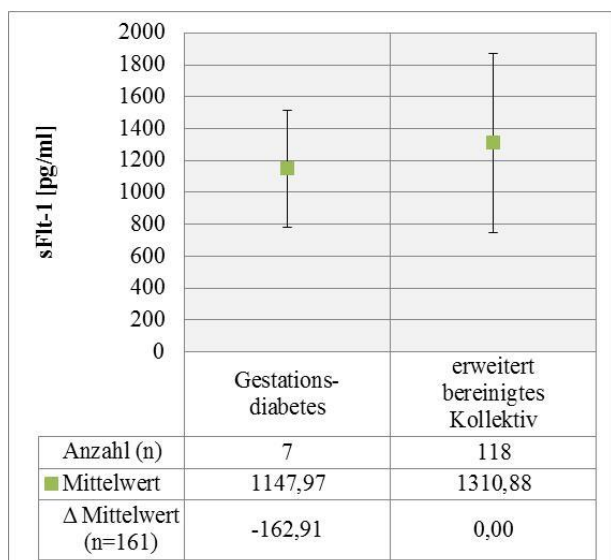


Abbildung 8: Gestationsdiabetes – sFlt-1
sFlt-1 (Mittelwert) in pg/ml mit Fehlerdarstellung (Standardabweichung) bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes und dem bereinigtem Kollektiv sowie Abweichung des sFlt-1 (Mittelwert) bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes vom sFlt-1 (Mittelwert) des bereinigten Kollektivs. sFlt-1 von Schwangeren mit Gestationsdiabetes versus sFlt-1 von Schwangeren des bereinigten Kollektivs $p > 0,05$.

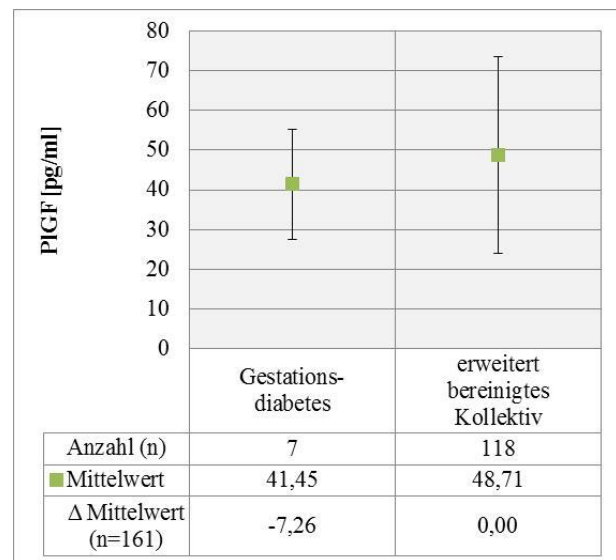


Abbildung 9: Gestationsdiabetes – PIGF
PIGF (Mittelwert) in pg/ml mit Fehlerdarstellung (Standardabweichung) bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes und dem bereinigtem Kollektiv sowie Abweichung des PIGF (Mittelwert) bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes vom PIGF (Mittelwert) des bereinigten Kollektivs. PIGF von Schwangeren mit Gestationsdiabetes versus PIGF von Schwangeren des bereinigten Kollektivs $p > 0,05$.

Für PIGF bei den Patientinnen mit Gestationsdiabetes zeigt sich anhand Abb. 9 - *Gestationsdiabetes – PIGF* eine Abweichung von -7,26 pg/ml vom Mittelwert des erweitert bereinigten Kollektivs in Höhe von 48,71 pg/ml. Die PIGF Messwerte sind äquivalent zu den sFlt-1 Werten gestreut. In zwei Fällen liegen diese oberhalb des Mittelwertes innerhalb einer Standardabweichung, in vier Fällen darunter. Bei einem Fall zeigt sich eine Differenz um

mehr als eine Standardabweichung nach unten (PIGF: 20,42 pg/ml). Äquivalent zu sFlt-1, ist auch für PIGF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen darstellbar ($p = 0,637$).

3.4.3 Schilddrüsenerkrankungen

Zum Zeitpunkt des ETS waren 23 Frauen (14,29 %) an einer Hypothyreose erkrankt und wurden mit dem Wirkstoff Levothyroxin substituiert. Drei Patientinnen (1,86 %) wiesen eine Hyperthyreose auf.

Unter den 23 Hypothyreosepatientinnen befand sich eine Frau, die zeitgleich einen Diabetes mellitus aufwies (siehe Abschnitt 3.4.1 Diabetes mellitus) sowie eine weitere mit einem vorbestehenden Antiphospholipid-Syndrom, die mit einem niedermolekularen Heparin therapiert wurde. Bei bestehender Schilddrüsenunterfunktion ergibt sich ein verminderter sFlt-1 Wert in Höhe von 1202,50 pg/ml. Abb. 10 - *Schilddrüsenerkrankungen – sFlt-1* ist zu entnehmen, dass dieser um -44,61 pg/ml vom Kollektivmittelwert abweicht. Auch gegenüber physiologisch euthyreoten Schwangeren (sFlt-1: 1254,59 pg/ml) ist das sFlt-1 erniedrigt, befindet sich jedoch jeweils im Bereich einer Kollektivstandardabweichung. Bei drei Patientinnen, u.a. bei der mit dem vorbestehenden Antiphospholipidsyndrom, zeigen sich Werte unterhalb einer Standardabweichung, bei einer ein Wert oberhalb einer Standardabweichung und bei zwei anderen Werte oberhalb von zwei Standardabweichungen. Auch PIGF ist bei einer bestehenden Schilddrüsenunterfunktion gegenüber dem Kollektivmittelwert erniedrigt und weicht mit 40,44 pg/ml um -6,56 pg/ml von diesem ab. Im Vergleich mit Schilddrüsenegesunden (PIGF Mittelwert: 48,20 pg/ml) ist es reduziert, vergleiche hierzu Abb. 11 - *Schilddrüsenerkrankungen – PIGF*. In drei Fällen ist das PIGF um mehr als eine Standardabweichung vermindert, in einem um mehr als eine erhöht. Im Schwangerschaftsverlauf entwickelte sich bei einer der Hypothyreosepatientinnen ein Gestationsdiabetes, bei einer anderen eine SIH, bei einer weiteren, komorbid an Diabetes mellitus erkrankten Frau, trat eine mäßige Präeklampsie auf. Zudem ereignete sich ein Abort.

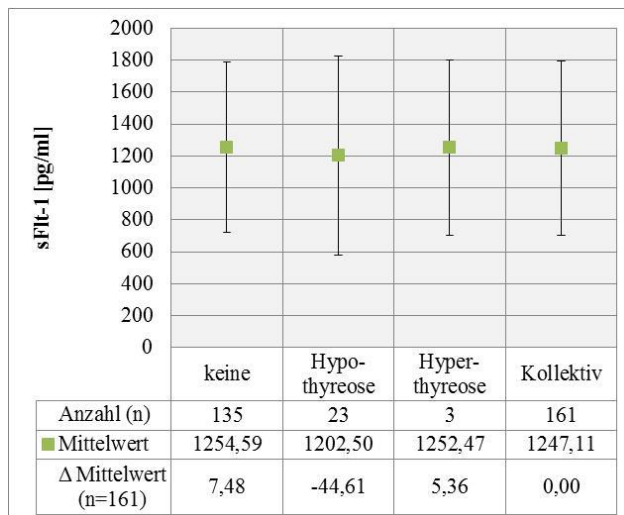


Abbildung 10: Schilddrüsenerkrankungen – sFlt-1
sFlt-1 (Mittelwert) in pg/ml mit Fehlerdarstellung (Standardabweichung) bei Schwangeren ohne Schilddrüsenerkrankung, Schwangeren mit Hypo-, Schwangeren mit Hyperthyreose und dem Kollektiv sowie Abweichung des sFlt-1 (Mittelwert) bei Schwangeren ohne Schilddrüsenerkrankung, Schwangeren mit Hypo- bzw. Schwangeren mit Hyperthyreose vom sFlt-1 (Mittelwert) des Kollektivs. Für sFlt-1 von Schwangeren ohne Schilddrüsenerkrankung, Schwangeren mit Hypo- oder Schwangeren mit Hyperthyreose besteht kein Unterschied der zentralen Tendenz $p > 0,05$.

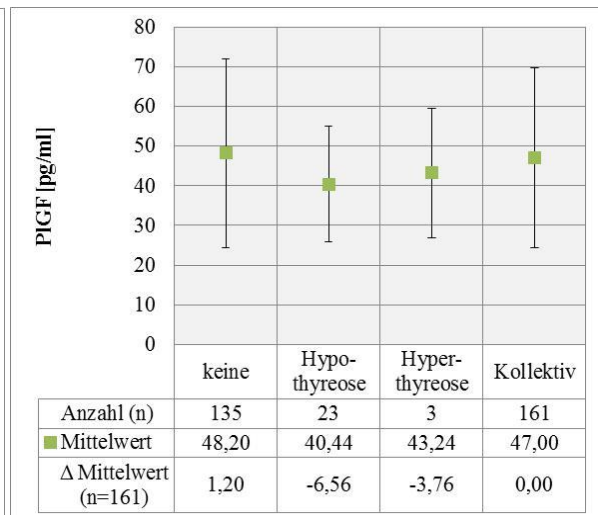


Abbildung 11: Schilddrüsenerkrankungen – PlGF
PlGF (Mittelwert) in pg/ml mit Fehlerdarstellung (Standardabweichung) bei Schwangeren ohne Schilddrüsenerkrankung, Schwangeren mit Hypo-, Schwangeren mit Hyperthyreose und dem Kollektiv sowie Abweichung des PlGF (Mittelwert) bei Schwangeren ohne Schilddrüsenerkrankung, Schwangeren mit Hypo- bzw. Schwangeren mit Hyperthyreose vom PlGF (Mittelwert) des Kollektivs. Für PlGF von Schwangeren ohne Schilddrüsenerkrankung, Schwangeren mit Hypo- oder Schwangeren mit Hyperthyreose besteht kein Unterschied der zentralen Tendenz $p > 0,05$.

Die Ergebnisse für die Hyperthyreose können äquivalent aus Abb. 10 - *Schilddrüsenerkrankungen – sFlt-1* und Abb. 11 - *Schilddrüsenerkrankungen – PlGF* entnommen werden. sFlt-1 ist gegenüber dem Kollektivmittelwert um +5,36 pg/ml erhöht und liegt bei einer Patientin oberhalb einer Kollektivstandardabweichung, bei den anderen unterhalb des Mittelwertes. PlGF ist um -3,76 pg/ml erniedrigt, wobei die Werte über- und unterhalb des Mittelwertes angesiedelt sind. Beide Abweichungen sind innerhalb einer Kollektivstandardabweichung des entsprechenden Parameters einzuordnen.

In dem vorliegenden Kollektiv konnten keine signifikanten Unterschiede der zentralen Tendenz bezüglich sFlt-1 ($p = 0,706$) und PlGF ($p = 0,427$) zwischen physiologisch euthyreoten Schwangeren und Schwangeren mit einer adäquat therapierten Hypo- oder Hyperthyreose festgestellt werden. Eben dieses Ergebnis wurde bereits bei der Datenerhebung hypothetisiert, da sich bei sämtlichen Patientinnen die Schilddrüsenwerte im physiologischen Bereich befanden. Da zudem in anderen Studien adäquat therapierte Schilddrüsenüber- oder -unterfunktionen kein Ausschlusskriterium darstellen, wird ein Einfluss dieser auf die Angio-

genesefaktoren sFlt-1 und PIGF an dieser Stelle verneint. Von einer weiteren Diskussion dieses Sachverhaltes wird abgesehen.

3.4.4 Chronischer Hypertonus

Vier Schwangere litten an einem medikamentös eingestellten präexistenten Hypertonus. Die laborparametrisch ermittelten Werte befinden sich sowohl für sFlt-1 als auch für PIGF innerhalb einer Standardabweichung im Vergleich zum Kollektivmittelwert. Dabei sind für sFlt-1 überwiegend erniedrigte Werte und für PIGF ausschließlich erniedrigte zu beobachten. Zum Zeitpunkt des ETS war bei einer dieser Patientinnen ein Gestationsdiabetes bekannt (siehe Abschnitt 3.4.2 Gestationsdiabetes). Eine andere wurde im Schwangerschaftsverlauf zum Ausschluss eines HELLP-Syndroms stationär aufgenommen. Aufgrund dieser Komorbiditäten und der geringeren Fallzahl wird von einer detaillierten Analyse der Kategorie chronischer Hypertonus abgesehen.

3.4.5 Nikotinkonsum

Zum Zeitpunkt des ETS gaben 14 (8,70 %) der Frauen an, regelmäßig Nikotin zu konsumieren. Eine der Patientinnen entwickelte im späteren Verlauf eine SIH. Ein Vergleich der sFlt-1 Mittelwerte der Raucherinnen mit denen der Nichtraucherinnen ist in Abb. 12 – *Nikotinkonsum – sFlt-1* dargestellt. In Bezug zum Kollektivmittelwert ist bei den Nichtraucherinnen eine Abweichung von +7,92 pg/ml festzustellen, bei den Nikotinkonsumentinnen stellt sich eine Abweichung von -83,21 pg/ml dar. Die Messwerte weisen eine Streuung um den Kollektivmittelwert von sFlt-1 auf, wobei sowohl verminderte, als auch erhöhte Messwerte außerhalb einer, jedoch innerhalb von zwei Standardabweichungen (sFlt-1 Range: 415,8 bis 1960 pg/ml) zu verzeichnen sind. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der sFlt-1 Werte zwischen Nichtraucherinnen und Raucherinnen liegt nicht vor ($p = 0,829$).

In Analogie können aus Abb. 13 - *Nikotinkonsum – PIGF* die Werte für PIGF entnommen werden. Bei den Nichtraucherinnen zeigt sich eine Differenz von -3,21 pg/ml zum Kollektivmittelwert, bei den Raucherinnen eine Abweichung in Höhe von +33,77 pg/ml. Die Messwerte sind um den Kollektivmittelwert gestreut, wobei diese in zehn der 14 Fälle oberhalb des Kollektivmittelwertes angesiedelt sind. Es zeigen sich vier Messwerte oberhalb einer Standardabweichung und vier oberhalb von zwei Standardabweichungen. Die drei Patientinnen mit den höchsten PIGF Werten der Kohorte sind Raucherinnen. Das PIGF ist bei den Raucherinnen signifikant erhöht ($p < 0,001$).

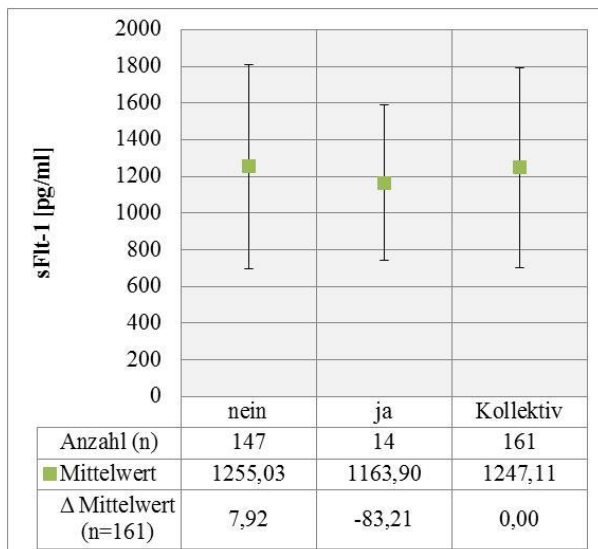


Abbildung 12: Nikotinkonsum – sFlt-1
sFlt-1 (Mittelwert) in pg/ml mit Fehlerdarstellung (Standardabweichung) bei Nichtraucherinnen, Raucherinnen und dem Kollektiv sowie Abweichung des sFlt-1 (Mittelwert) bei Nichtraucherinnen bzw. Raucherinnen vom sFlt-1 (Mittelwert) des Kollektivs. sFlt-1 von Nichtraucherinnen versus sFlt-1 von Raucherinnen $p > 0,05$.

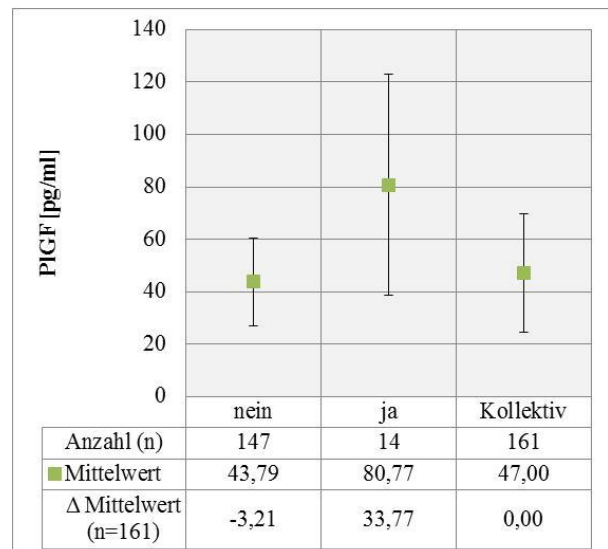


Abbildung 13: Nikotinkonsum – PIGF
PIGF (Mittelwert) in pg/ml mit Fehlerdarstellung (Standardabweichung) bei Nichtraucherinnen, Raucherinnen und dem Kollektiv sowie Abweichung des PIGF (Mittelwert) bei Nichtraucherinnen bzw. Raucherinnen vom PIGF (Mittelwert) des Kollektivs. PIGF von Nichtraucherinnen versus PIGF von Raucherinnen $p < 0,001$.

3.4.6 Mütterlicher BMI während des ETS

Anhand einer Korrelation können die quantitativ ermittelten sFlt-1 und PIGF Werte auf einen Zusammenhang mit dem mütterlichen BMI zum Zeitpunkt des ETS überprüft werden. Grundlage ist eine Fallzahl von $n = 158$. Für sFlt-1 ergibt sich eine signifikante, negativ gerichtete Korrelation mit dem BMI der jeweiligen Mutter während des ETS ($r_s = -0,225$, $p = 0,005$). Auch im Vergleich der vier BMI Kategorien, untergliedert in Unter- (BMI $< 18,5$), Normal- (BMI $18,5$ bis $24,9$), Übergewicht (BMI $25,0$ bis $29,9$) und Adipositas (BMI ≥ 30) (WHO, 2000), findet sich eine signifikante Abweichung der zentralen Tendenz von sFlt-1 ($p = 0,009$). In Tabelle 9 - *Ausprägung von sFlt-1 und PIGF in Abhängigkeit verschiedener Body-Mass-Index Kategorien sowie Vergleich der sFlt-1 abhängigen Body-Mass-Index Kategorien untereinander zur Überprüfung der statistischen Signifikanz* sind im oberen Bereich Mittelwerte und Standardabweichungen der vier BMI Kategorien jeweils für sFlt-1 und PIGF dargestellt. Der untere Bereich enthält die Ergebnisse eines detaillierten BMI Kategorievergleichs der sFlt-1 Werte zur Überprüfung der statistischen Signifikanz. Durch multiples Testen ergibt sich unter einem entsprechend adaptierten Signifikanzniveau in Höhe von $p < 0,0083$ ($\cong p < 0,05/6$), dass sFlt-1 bei Übergewichtigen signifikant erniedrigt ist gegenüber Normalgewichtigen ($p = 0,003$). Auch bei Adipösen ist sFlt-1 gegenüber Normalgewichtigen erniedrigt. Diese Be-

obachtung stellt aufgrund des adaptierten Signifikanzniveaus eine Tendenz dar, ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,028$). Bei den verbleibenden BMI Kategorievergleichen bestehen keine Unterschiede bezüglich sFlt-1.

Für PIGF ist weder eine statistisch signifikante Korrelationen ($r_s = -0,065$, $p = 0,416$) noch eine signifikante Abweichung der zentralen Tendenz von PIGF ($p = 0,077$) darstellbar.

Tabelle 9: Ausprägung von sFlt-1 und PIGF in Abhängigkeit verschiedener Body-Mass-Index Kategorien sowie Vergleich der sFlt-1 abhängigen Body-Mass-Index Kategorien untereinander zur Überprüfung der statischen Signifikanz

	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas	p-Wert
[n]	1	75	51	31	-----
sFlt-1 [pg/ml] [Mittelwert \pm SD]	1545	1396,11 \pm 606,66	1108,38 \pm 509,18	1109,04 \pm 354,04	0,009**
PIGF [pg/ml] [Mittelwert \pm SD]	74,12	48,86 \pm 24,51	48,95 \pm 23,64	39,46 \pm 14,31	0,077
Untergewicht	-----	0,632	0,194	0,144	-----
Normalgewicht	-----	-----	0,003*	0,028	-----
Übergewicht	-----	-----	-----	0,5	-----
Adipositas	-----	-----	-----	-----	-----

Anmerkung: * $p < 0,05$ (mit Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni); ** = $p < 0,01$; n = Fallzahl; SD = Standardabweichung; Untergewicht = BMI $< 18,5$; Normalgewicht = BMI 18,5 bis 24,9; Übergewicht = BMI 25,0 bis 29,9; Adipositas = BMI ≥ 30 ; BMI = Body-Mass-Index

3.5 sFlt-1 und PIGF im Zusammenhang mit weiteren Befunden

3.5.1 Wachstumsparameter

Innerhalb des Kollektivs ergeben sich bei der Untersuchung potenzieller Beziehungen zwischen sFlt-1 bzw. PIGF und der kindlichen Entwicklung anhand der sonografisch bestimmten SSL während des ETS und anhand des Geburtsgewichtes bzw. der Geburtsgewichtspersistenz folgende Ergebnisse:

Die Ermittlung eines Zusammenhanges zwischen der SSL und sFlt-1 bzw. PIGF basiert auf einer Fallzahl von $n = 161$, dem Kollektiv. Im Rahmen einer Korrelation der SSL mit sFlt-1 ist kein signifikanter Zusammenhang der beiden Variablen zu beobachten ($r_s = 0,04$, $p =$

0,615). Wird hingegen PIGF mit der SSL korreliert, zeigt sich ein signifikant positiver Zusammenhang ($r_s = 0,27$, $p < 0,001$).

Bei der Begutachtung eines potenziellen Zusammenhangs zwischen dem Geburtsgewicht und sFlt-1 bzw. PIGF kann eine Fallzahl von $n = 135$ herangezogen werden. Weder für sFlt-1 ($r_s = -0,004$, $p = 0,962$) noch für PIGF ($r_s = 0,076$, $p = 0,382$) kann ein entsprechender Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht festgestellt werden. Gleiches ist für den Zusammenhang zwischen sFlt-1 bzw. PIGF und der altersadaptierten Geburtsgewichtspersentile zu ermitteln. Aus diesem Grund wird im Folgenden auf eine detaillierte Darstellung der Wachstumspathologien, wie SGA und Makrosomie, in Bezug zu sFlt-1 bzw. PIGF verzichtet.

3.5.2 Pulsatility index der Aa. uterinae

Während des ETS wurde mit Hilfe der Dopplersonografie der pulsatility index der rechten und der linken A. uterina errechnet. Im Anschluss wurde der niedrigere pulsatility index der beiden Arterien ausgewählt, welcher die Grundlage für die nachstehende Auswertung ist. Aus der Dokumentation ergibt sich eine Fallzahl von $n = 113$, da bei einigen Schwangerschaften ohne mütterliche Risikofaktoren und ohne Nachweis sonografischer Auffälligkeiten auf die Berechnung des pulsatility index verzichtet wurde. Bei anderen lag keine Dokumentation der ermittelten Werte vor.

Bei der Korrelation von sFlt-1 mit dem jeweils niedrigeren pulsatility index ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang der beiden Parameter ($r_s = -0,053$, $p = 0,577$). Für PIGF und den jeweils niedrigeren pulsatility index ist eine signifikante negativ gerichtete Korrelation nachweisbar ($r_s = -0,235$, $p = 0,012$).

4. Diskussion

Im Folgenden werden die gewonnenen Daten äquivalent zum dritten Kapitel – Ergebnisse diskutiert. Vorangestellt findet sich eine kritische Beleuchtung des zweiten Kapitels – Methoden.

4.1 Kritische Analyse der Methoden

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf retrospektiv erhobenen Patientinnendaten und der Bestimmung der Angiogenesefaktoren aus überschüssigen, archivierten Serumproben, die für die Risikostratifizierung im ETS entnommen wurden. Vorteilhaft in diesem Fall ist eine kostengünstige Datenerhebung. Von erheblichem Nachteil ist, dass durch die Zeitraum bezogene Patientinnenauswahl, anstelle einer Diagnose bezogenen Auswahl, die Fallzahlen bezüglich der später zu betrachtenden Parameter zum Zeitpunkt der Datenerhebung unbekannt waren. Eine Subklassifizierung einzelner Krankheitsentitäten wird durch dieses Vorgehen erschwert. Da in der vorliegenden Arbeit jedoch die Wertigkeit von PlGF und sFlt-1 während des ETS untersucht wird, wurden bewusst nur wenige Ausschlusskriterien definiert und im Folgenden modifizierte Kollektive für den Datenvergleich einzelner Fallgruppen herangezogen. Statistisch basierte Ergebnisse sind aufgrund kleiner Fallzahlen nicht immer ermittelbar, sodass zum Teil Tendenzen dargestellt werden oder eine rein deskriptive Analyse erfolgen muss. Die angewendeten Vergleiche sind den nachfolgenden Abschnitten zu entnehmen. Des Weiteren geht ein derartiges Studiendesign stets auch mit fehlenden Daten einher, die bei der Auswertung eine entsprechende Beachtung finden müssen.

In der vorliegenden Arbeit mussten der Schwangerschaftsverlauf und dessen Ausgang anhand von Klinikunterlagen nachvollzogen werden sowie fehlende Daten von niedergelassenen Fachärztinnen und Fachärzten und den Müttern erfragt werden. Kritisch zu bewerten sind zum einen die subjektiven Auskünfte der Mütter, denen in der Regel kein medizinisches Fachwissen zu Grunde liegt, sondern das inhaltliche Verständnis des Arzt-Patientinnen-Gesprächs und das der schriftlichen Befunde. Zum anderen stellen die nicht bekannten Schwangerschaftsausgänge einen Diskussionspunkt dar. Von einigen Schwangeren konnte kein Outcome ermittelt werden, da diese unbekannt verzogen waren. Andere Patientinnen lehnten die weitere Auskunftgabe zu ihrer Schwangerschaft ab. Fraglich in derartigen Fällen ist, ob beispielsweise Desinteresse oder Zeitmangel ursächlich sind oder aber ob die Schwangerschaft mit einem negativen Outcome einherging, das die Mütter nicht mehr thematisieren wollten. Ungeachtet dessen enthielten die Rückantworten der Mütter Berichte über reifgebo-

rene, gesunde Kinder aber auch über Kinder mit singulären Fehlbildungen wie einer Hydro-nephrose oder Hämangiomen. In einem Fall bestanden multiple Fehlbildungen, die eine Anusfehl-anlage, eine Septumhypertrophie, eine diabetische Fetopathie und eine Hüpfge-lenksdysplasie umfassen. Auch die Durchführung eines Schwangerschaftsabbruches wurde berichtet. Dennoch bleibt das Outcome von 16 Schwangerschaften eine unbekannt Variable. In die Analyse der Angiogenesefaktoren anhand mütterlicher sowie kindlicher Parameter wurden diese Datensätze miteinbezogen, bei der Auswertung des Schwangerschaftsverlaufes mussten diese selektiert werden.

Die sonografische Darstellung und die laborparametrischen Messungen erfolgten unter stan-dardisierten Bedingungen und stellen keine Kritikpunkte dar.

4.2 Laborparameter

4.2.1 Laborparametrische Ergebnisse im ETS

Die im ETS laborparametrisch ermittelten Werte free β -HCG, PAPP-A, sFlt-1 und PlGF be-sitzen verschiedene Maßeinheiten. Für die im ETS etablierten Hormonwerte free β -HCG und PAPP-A erfolgte die Quantifizierung neben den absoluten Werten als multiple of the median, was einen führenden Standard darstellt. Auf diese Weise können die individuellen numeri-schen Laborwerte der Patientinnen mit denen gesunder Patientinnen, unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren auf die Werte, zum selbigen Schwangerschaftszeitpunkt ver-glichen werden, was sowohl klinische Relevanz besitzt als auch bei der Beurteilung von For-schungsergebnissen exaktere Aussagen ermöglicht. In der zugrunde liegenden Arbeit wurden Mediane für free β -HCG MoM und PAPP-A MoM ermittelt, die in der Nähe des zu erwartenden Referenzwertes in Höhe von MoM gleich eins angesiedelt sind (free β -HCG MoM Medi-an: 0,98 und PAPP-A MoM Median: 1,09 (vgl. Tab. 2, Abschnitt 3.2.1)). Die entsprechenden MoM Mittelwerte liegen, bedingt durch einige Ausreißer, oberhalb von eins. Die bestehenden Abweichungen vom Referenzwert sind durch das unselektierte Patientinnenkollektiv zu be-gründen, da hierin Schwangere mit verschiedenen Krankheitsentitäten eingeschlossen sind. Dies kann je nach zugrunde liegender Erkrankung ursächlich für abweichende free β -HCG MoM oder PAPP-A MoM Werte sein.

Für die Angiogenesefaktoren sFlt-1 und PlGF waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine MoM Werte in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel etabliert, sodass die Auswertung anhand der absoluten

Werte mit der Maßeinheit pg/ml erfolgte. Da die untersuchten Angiogenesefaktoren im Schwangerschaftsverlauf physiologischen Veränderungen unterliegen (Schiettecatte et al., 2010) und in den zahlreichen durchgeführten Studien unterschiedlich definierte Zeiträume betrachtet werden, ist ein Vergleich unterschiedlicher Studienergebnisse nur mit Einschränkungen möglich. Die vorliegenden Ergebnisse sind zum Zeitpunkt SSW 11+0 bis 13+6 erhoben worden und als Mittelwerte dargestellt. In einer Studie von Verlohren et al., die u.a. den Zeitraum SSW 10+0 bis 14+6 umfasst, werden die ermittelten Daten von $n = 246$ gesunden Schwangeren hingegen als Mediane abgebildet und liegen sowohl für sFlt-1 (1328,0 pg/ml) als auch für PlGF (52,6 pg/ml) oberhalb der vorliegenden Mediane (sFlt-1: 1135,0 pg/ml, PlGF: 41,1 pg/ml (vgl. Tab. 2, Abschnitt 3.2.1)). Der Median des sFlt-1/PlGF-Quotienten (24,8) ist in der Studie von Verlohren et al. niedriger im Vergleich zu den zugrunde liegenden Daten (sFlt-1/PlGF-Quotient: 27,7) (Verlohren et al., 2014). Äquivalent zu den Mittelwerten von free β -HCG und PAPP-A liegen die Mittelwerte von sFlt-1, PlGF und dem sFlt-1/PlGF-Quotienten oberhalb des Median. Auch an dieser Stelle ist das unselektierte Patientinnenkollektiv der vorliegenden Studie zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist neben der Fallzahl der Vergleichsstudie von Verlohren et al. auch der dort vorliegende weitere gefasste Screeningzeitraum zu beachten, sodass keine endgültigen Referenzwerte für die vorliegenden Daten abgeleitet werden können.

4.2.2 Korrelationen quantitativ bestimmter Laborparameter

Um die vorliegenden Daten detaillierter analysieren und vergleichen zu können, wurden im Folgenden free β -HCG MoM, PAPP-A MoM, sFlt-1 und PlGF auf untereinander bestehende Korrelation im ersten Trimenon untersucht (vgl. Tab. 3, Abschnitt 3.2.2). Der spätere Schwangerschaftsverlauf blieb hierbei unbeachtet

Die nachgewiesene, signifikant positive Korrelation zwischen free β -HCG MoM und PAPP-A MoM ($r_s = 0,207$, $p < 0,01$) konnte bereits in vorangegangenen Studien dargestellt werden. Karagiannis et al. ermittelten diesen Zusammenhang ($r_p = 0,215$, $p < 0,0001$) im Rahmen einer Studie zu SGA, die für den Zeitraum SSW 11+0 bis 13+6 insgesamt 31.314 Patientinnen umfasste, die im Verlauf kein SGA Kind entwickelten (Karagiannis et al., 2011). Auch in einer kleineren Studie ergab sich eine entsprechende Korrelation, die in wöchentlichen Abständen zwischen der 6. und 13. SSW ermittelt wurde (Wortelboer et al., 2011).

Für sFlt-1 zeigte sich eine signifikant positive Korrelation sowohl mit free β -HCG MoM ($r_s = 0,247$, $p < 0,01$) als auch mit PAPP-A MoM ($r_s = 0,681$, $p < 0,001$). Saxena et al. konnten

beobachten, dass der im ersten Trimenon ermittelte PAPP-A MoM bei unauffälligen Schwangerschaftsverläufen sowohl positiv mit sFlt-1 im ersten Trimenon korreliert ($r_p = 0,26$, $p < 0,0001$) als auch mit weiteren sFlt-1 Messungen im zweiten und dritten Trimenon (Saxena et al., 2013).

Bezüglich PIGF ergab sich anhand der zugrunde liegenden Daten keine signifikante Korrelation mit free β -HCG MoM ($r_s = 0,061$, $p = 0,446$) im ersten Trimenon. In der Literatur sind hierzu divergierende Aussagen zu finden. Eine zuvor zitierte Studie (Wortelboer et al., 2011) sowie eine weitere (Eleftheriades et al., 2014) stehen in Kongruenz mit den ermittelten Ergebnissen. In zwei anderen mit größeren Fallzahlen konnte eine positive Korrelation nachgewiesen werden ($r_p = 0,138$, $p < 0,0001$ (Karagiannis et al., 2011)) ($r_p = 0,183$, $p < 0,0001$ (Zaragoza et al., 2009)). Wie für sFlt-1 konnte auch für PIGF eine signifikant positive Korrelation mit PAPP-A MoM nachgewiesen werden ($r_s = 0,465$, $p < 0,001$), was in Kongruenz zu mehreren Studien steht (Zaragoza et al., 2009, Karagiannis et al., 2011, Wortelboer et al., 2011, Eleftheriades et al., 2014). Akolekar et al. verglichen im ersten Trimenon mehrere Messwerte von unauffälligen Schwangerschaftsverläufen mit denen von Schwangeren, die im Verlauf an einer Präeklampsie erkrankten. Für die Korrelationsberechnung wurden bereits PIGF MoM Werte verwendet und es zeigten sich sowohl bei unauffälligen ($r = 0,264$) als auch bei präeklampsischen Verläufen ($r = 0,325$) signifikant positive Korrelationen der beiden Parameter ($p < 0,0001$) (Akolekar et al., 2008). Demgegenüber konnten Saxena et al. in einer zeitlich früheren Messung (SSW 8 bis 10) keine signifikante Korrelation zwischen PIGF und PAPP-A MoM ermitteln (Saxena et al., 2013). Eine Erklärung könnte die Tatsache sein, dass PIGF vor der 10. SSW nicht zuverlässig messbar ist (Wortelboer et al., 2011), sodass eventuell bestehende Korrelationen mit anderen Biomarkern zu diesem Zeitpunkt nur unzureichend nachweisbar sind.

Die vorliegende positive Korrelation von PIGF und sFlt-1 ($r_s = 0,303$, $p < 0,001$) ist ebenfalls mit verschiedenen Forschungsergebnissen in Beziehung zu setzen. In einer Studie mit kleiner Fallzahl, bei der alle Patientinnen Symptome einer drohenden Fehlgeburt aufwiesen, konnte bereits für den Zeitraum der 6. bis 10. SSW eine entsprechende Korrelation ($r = 0,57$, $p < 0,001$) nachgewiesen werden (Muttukrishna et al., 2011). Zu beachten ist an dieser Stelle, dass diese Korrelation zu einem zeitlich früheren Schwangerschaftszeitpunkt ermittelt wurde, als die oben genannte Korrelation der zugrunde liegenden Daten. In einer Studie mit mehr als 1.300 Schwangeren konnte die signifikant positiv gerichtete Korrelation der beiden Angiogenesefaktoren ebenfalls für die Zeit SSW 10+0 bis 13+6 nachgewiesen werden (Bouwland-

Both et al., 2013). Im Kontrast zu diesen Ergebnissen stehen die von Akolekar et al., da hier während SSW 11+0 bis 13+6 keine signifikante Korrelation ($p = 0,229$) bei insgesamt 180 unauffälligen Schwangerschaftsverläufen beobachtet werden konnte (Akolekar et al., 2010).

Zusammenfassend zeigen sich in dem unselektierten Patientinnenkollektiv mehrere Korrelationen, die mit anderweitigen Studienergebnissen in Einklang stehen. Andere ermittelte Assoziationen widersprechen bisherigen Ergebnissen. An dieser Stelle ist eine definitive Einordnung der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich, da die zugrunde liegende Studienpopulation, im Gegensatz zu den Vergleichsstudien, keiner Selektion unterzogen wurde. Zudem erfolgte aufgrund nicht normalverteilter Datensätze die Korrelation der zugrunde liegenden Messwerte mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman, anhand dessen monotone Zusammenhänge darstellbar sind. In der Literatur dominiert demgegenüber die Anwendung des Pearson Korrelationskoeffizienten mit Darstellung linearer Zusammenhänge, basierend auf log-transformierten Datensätzen. Ein direkter Vergleich der Korrelationen wird somit erschwert.

4.3 sFlt-1 und PlGF in ausgewählten Schwangerschaftsverläufen

4.3.1 Präeklampsie

Basierend auf der bestehenden Prävalenz der Präeklampsie von drei bis fünf Prozent innerhalb aller Schwangerschaften, sollte sich aus den Datensätzen der zugrunde liegenden Studie eine kleine Fallgruppe präeklampsischer Schwangerer ergeben. Die ermittelten Messwerte für sFlt-1 und PlGF der Fallgruppe sollten mit denen von Schwangeren ohne eine hypertensive Erkrankung verglichen werden. Bei einer Fallzahl von $n = 164$ ist entsprechend das Auftreten von fünf bis acht Schwangerschaften mit Präeklampsie zu erwarten. Nach der Datenauswertung ergaben sich lediglich zwei Präeklampsiefälle, sodass anstelle eines statistischen Vergleichs der Gruppen lediglich ein deskriptiver erfolgte.

Die Messwerte für sFlt-1 sind in der zugrunde liegenden Studie in beiden Fällen innerhalb einer Standardabweichung erniedrigt. Levine et al. zeigten in ihrer Studie, dass für sFlt-1 bei einer sich später entwickelnden Präeklampsie während der ersten beiden Trimenone keine signifikanten Abweichungen gegenüber einem gesunden Kollektiv ermittelbar waren. Erst fünf Wochen vor Manifestation ist ein rapider sFlt-1 Anstieg nachweisbar, welcher statistische Signifikanz aufweist (Levine et al., 2004). Bestätigung findet der von Levine et al. beobachtete sFlt-1 Verlauf in einer Studie von Rizos et al. (Rizos et al., 2013). Auch zahlreiche

andere Autoren stellten unveränderte Werte von sFlt-1 im ersten Trimenon fest (Thadhani et al., 2004, Rana et al., 2007, Akolekar et al., 2010, Odibo et al., 2013, Parra-Cordero et al., 2013). Demgegenüber stehen einzelne Studienergebnisse anderer Forschungsgruppen. Bei Patientinnen mit einer sich später entwickelnden Präeklampsie konnten einerseits verminderte sFlt-1 Messwerte im ersten Trimenon nachgewiesen werden (Saxena et al., 2013). Andererseits zeigten sich in diesem Zusammenhang jedoch auch erhöhte sFlt-1 Werte (Baumann et al., 2008).

Tendenziell sind die sFlt-1 Messwerte der beiden Präeklampsiepatientinnen in der vorliegenden Studie als unverändert einzuordnen, da diese nur innerhalb einer Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes des bereinigten Kollektivs angesiedelt sind. Die Aussagekraft anhand zweier Fälle ist jedoch eingeschränkt. Die Beobachtungen stehen in Einklang mit einem Großteil Ergebnisse der zuvor genannten anderen Forschungsgruppen.

Bezüglich PIGF stellen sich in der zugrunde liegenden Arbeit Werte dar, die zwischen einer und zwei Standardabweichungen vermindert sind sowie innerhalb einer erhöht. In der zuvor zitierten Studie von Levine et al. zeigte sich für Schwangere mit späterem präeklampsischen Verlauf bereits in der 13. bis 16. SSW ein signifikant vermindertes PIGF ($p = 0,01$), was auch im gesamten weiteren Schwangerschaftsverlauf nachweisbar ist (Levine et al., 2004). In mehreren Studien, die zwischen SSW 11+0 bis 13+6 durchgeführt wurden, konnten im ersten Trimenon ebenfalls verminderte PIGF MoM Werte bei später auftretender Präeklampsie ermittelt werden. Zudem ergaben sich für die early-onset Präeklampsie stets stärker ausgeprägte Abweichungen als für die late-onset Präeklampsie (Akolekar et al., 2008, Akolekar et al., 2010, Foidart et al., 2010, Poon et al., 2010, Akolekar et al., 2011, Parra-Cordero et al., 2013). Auch in Studien, in denen die Präeklampsie nicht weiter subklassifiziert wurde, zeigte sich ein vermindertes PIGF im ersten Trimenon (Thadhani et al., 2004, Odibo et al., 2013). Im Kontrast zu diesen Ergebnissen stehen Erkenntnisse aus anderen Studien. Rizos et al. konnten für das erste Trimenon keine verminderten PIGF Werte ($p = 0,645$) ermitteln, wiesen jedoch signifikant verminderte Werte im zweiten und Trimenon nach, insbesondere ab der 20. SSW (Rizos et al., 2013). Eine statistisch nicht signifikante Tendenz ($p = 0,05$) bezüglich erhöhter PIGF Werte bei Präeklampsie konnte von Saxena et al. für den Zeitraum der 8. bis 10. SSW erarbeitet werden (Saxena et al., 2013). Diese Tendenz hat im Vergleich zu den anderen Studien eine untergeordnete Aussagekraft.

Die Zuordnung der vorliegenden beiden PIGF Werte zu erniedrigten, unveränderten oder erhöhten Werten ist kritisch zu betrachten. Da in einem Fall der PIGF Wert zwischen einer und

zwei Standardabweichungen erniedrigt ist, erfolgt die tendenzielle Zuordnung zu einem verminderten PlGF im ersten Trimenon bei später auftretender Präeklampsie. Dies steht in Kongruenz mit einem Großteil der zuvor angeführten Literatur.

Die anfängliche Fragestellung, ob die bei einer Präeklampsie im dritten Trimenon auftretenden Dysbalancen der Angiogenesefaktoren bereits im ersten Trimenon zu verzeichnen sind und ob diese als Screeningparameter fungieren können, kann anhand der durchgeführten retrospektiven Studie aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht beantwortet werden. Die umfangreichen Studien der anderen Forschungsgruppen ermöglichen hingegen die Schlussfolgerung, dass bei einer sich später entwickelnden Präeklampsie im ersten Trimenon unveränderte sFlt-1 Werte bestehen und PlGF signifikant erniedrigt ist.

Als singulärer Screeningparameter für die Entwicklung einer Präeklampsie kann PlGF nicht fungieren, da die Sensitivität und die Spezifität unzureichend sind. Gegenstand zahlreicher aktueller Studien ist es daher, die verschiedenen mütterlichen Parameter, Angiogenesefaktoren, gemessene Blutdrücke und Dopplerbefunde in verschiedenen Kombinationen zu untersuchen, mit dem Ziel ein hoch sensibles und hoch spezifisches Screeningverfahren für die Präeklampsie zu entwickeln, das bereits im ersten Trimenon Anwendung finden kann.

Bislang führen die Studienergebnisse jedoch zu einer kontroversen Diskussion darüber, ob PlGF und sFlt-1 als frühe Prädiktionen geeignet sind. Einerseits erbringt die Bestimmung von PlGF und sFlt-1 im ersten Trimenon keinen Zugewinn bei der Detektion von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen im Vergleich zu klinisch erhobenen Parametern und der Evaluierung von Risikofaktoren der Mutter (Schneuer et al., 2013) oder es ist eine Steigerung der Detektionsrate zu verzeichnen, wenn PlGF zusätzlich bestimmt wird, die insgesamt betrachtet jedoch zu gering ist, um ein Screening zu initiieren (Myers et al., 2013, Parra-Cordero et al., 2013). Andererseits konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie eine Detektionsrate von 87,7 % für die early-onset Präeklampsie sowie eine Detektionsrate von 68,3 % für die late-onset Präeklampsie ermittelt werden (bei fünfprozentiger falsch-positiv Rate). Grundlage dieser Ergebnisse ist ein Modell, das mütterliche Faktoren mit Dopplerbefunden der A. uterina, dem mittleren arteriellen Blutdruck und den Angiogenesefaktoren PlGF und sFlt-1 während des ETS kombiniert (Crovetto et al., 2015).

4.3.2 SIH

Bei der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie wurden bei den vier Patientinnen ausschließlich verminderte sFlt-1 Spiegel innerhalb einer Standardabweichung gemessen. Thadhani et

al. konnten in einer randomisierten Fall-Kontrollstudie mit jeweils 40 Patientinnen keine relevanten Differenzen zwischen Patientinnen mit SIH und einem unauffälligen Kollektiv ermitteln. Auch bei einer später auftretenden Präeklampsie oder einem SGA Neugeborenen waren keine Unterschiede während des ersten Trimenon feststellbar (Thadhani et al., 2004). Für den Zeitraum der 10. bis 17. SSW zeigten auch Noori et al., dass keine signifikanten Veränderungen der sFlt-1 Spiegel gegenüber Normotensiven vorliegen, dies gilt sowohl für Patientinnen mit einer SIH als auch für Patientinnen mit einer Präeklampsie (term und preterm) (Noori et al., 2010).

Bei den PIGF Werten der SIH Patientinnen in der vorliegenden Studie zeigten sich sowohl verminderte als auch erhöhte Messwerte mit Abweichungen innerhalb einer Standardabweichung. Eine eindeutigere Aussage lieferten hingegen mehrere andere Studien. Akolekar et al. ermittelten für den Zeitraum SSW 11+0 bis 13+6 keine Unterschiede des PIGF MoM zwischen Patientinnen mit einer SIH und gesunden Schwangeren (Akolekar et al., 2008). Bestätigung finden diese Resultate in einer weiteren Studie, in der zudem auch bezüglich der absoluten PIGF Werte keine Differenzen nachgewiesen werden konnten (Poon et al., 2010). Daten aus einer zeitlich weiter gestreckten Studie von der 10. bis zur 17. SSW stehen in Kongruenz zu diesen Ergebnissen (Noori et al., 2010).

Da bei den vier Patientinnen mit einer SIH sämtliche sFlt-1 und PIGF Werte lediglich innerhalb einer Standardabweichung verändert sind, kann bei den beschriebenen Patientinnen mit SIH eine Tendenz zu unveränderten sFlt-1 und PIGF Werten während des ersten Trimenon geäußert werden. Dies steht in Einklang mit der zuvor wiedergegebenen Literatur und lässt anhand des Profils der Angiogenesefaktoren auf einen von der Präeklampsie divergierenden Pathomechanismus schließen (Noori et al., 2010).

4.3.3 Aborte und Abbrüche

Unter den zehn Patientinnen, die einen Abort erlitten oder einen Abbruch durchführen ließen, befanden sich neun Schwangerschaften, bei denen während des ETS eine auffällige Diagnose gestellt wurde. In Assoziation zu dieser Tatsache stehen die Ergebnisse einer prospektiven Studie von Tong et al.. Anhand von 697 Schwangeren konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine Fehlgeburt bei asymptomatischen Frauen, die zwischen SSW 6+2 und 11+6 eine unauffällige Vorsorgeuntersuchung hatten, niedrig ist ($\leq 1,6\%$), insbesondere wenn sie nach SSW 8+0 vorstellig wurden (Tong et al., 2008). Ein erhöhtes Risiko ergibt sich daher für Patientinnen mit auffälligen Vorsorgeuntersuchungen.

Bezüglich unauffälliger Vorsorgeuntersuchungen von asymptomatischen Frauen während der 6. bis 12. SSW konnten Kaitu'u-Lino et al. feststellen, dass abhängig vom Schwangerschaftsausgang verschiedene sFlt-1 MoM Werte ermittelt werden können. Führt die Schwangerschaft zu einem Abort oder einer Fehlgeburt, ist der sFlt-1 MoM gegenüber einem physiologischen Schwangerschaftsausgang signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). Aufgrund einer geringen Sensitivität und Spezifität sei sFlt-1 bei asymptomatischen Frauen jedoch nicht zur Risikostratifizierung geeignet. Für PlGF sind keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen darstellbar (Kaitu'u-Lino et al., 2012). Bei dem vorliegenden Abort mit unauffälliger Diagnose zeigten sich ein marginal vermindertes sFlt-1 sowie gegenüber dem Mittelwert des bereinigten Kollektivs ein außerhalb einer Standardabweichung erhöhtes PlGF. Diese Messwerte sind nicht repräsentativ und stehen nicht in Kongruenz mit den vorherigen Studienergebnissen.

4.4 sFlt-1 und PlGF im Zusammenhang mit mütterlichen Parametern

4.4.1 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus zählt zu der Gruppe der Stoffwechselerkrankungen. Ursächlich ist entweder ein absoluter Insulinmangel (Diabetes mellitus Typ I), der durch eine gestörte β -Zellfunktion des Pankreas bedingt wird, oder eine gesteigerte Insulinresistenz (Diabetes mellitus Typ II), die zu einem relativen Insulinmangel führt. Resultat ist ein gesteigerter Blutzuckerspiegel, der in der Regel therapiebedürftig ist. Im Rahmen einer Schwangerschaft ist eine strenge Blutzuckereinstellung zu beachten, da das Risiko unter anderem für fetale Fehlbildungen, Makrosomie, Frühgeburtlichkeit oder eine postpartale Hypoglykämie des Feten deutlich erhöht ist. In Bezug auf die untersuchten Angiogenesefaktoren, konnte im Rahmen einer in vitro Studie gezeigt werden, dass menschliche Zytotrophoblastenzellen durch eine hyperglykämie Stoffwechsellage negativ beeinflusst werden. Durch die Hyperglykämie wird die Freisetzung proangiogenetischer Faktoren wie PlGF signifikant vermindert, wohingegen antiangiogenetische Faktoren wie sFlt-1 signifikant vermehrt nachweisbar sind. Die Fähigkeit der Zytotrophoblastenzellen zur Invasion wird letztlich unterbunden, diese ist in vivo allerdings essentiell für die nachfolgende Ausbildung der Plazenta (Cawyer et al., 2014). In einer weiteren in vitro Studie konnte bei steigenden Glukosewerten die vermehrte Freisetzung antiangiogenetischer Faktoren aus den Trophoblastenzellen nachgewiesen werden (Han et al., 2015). Verminderte PlGF-Werte zeigten sich zudem in einem Tierversuch mit Ratten (Koh et al., 2007). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass der Diabetes mellitus einen Risiko-

faktor für die Präeklampsie darstellt. Sowohl eine hyperglykämische Stoffwechsellage als auch eine Präeklampsie gehen mit erhöhten sFlt-1 und verminderten PlGF Werten einher. Im Falle der early-onset Präeklampsie liegt pathophysiologisch ebenfalls eine gestörte Plazentation zu Grunde.

Beim Vergleich der vorliegenden sFlt-1 und PlGF Spiegel mit denen aus anderen Studien, sind die variierenden Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu beachten. So wird in einigen Studien zwischen Diabetikerinnen mit und ohne Insulintherapie unterschieden, in anderen werden Subklassifizierungen in Diabetes mellitus Typ I oder II vorgenommen.

Bei den vorliegenden Messwerten der Diabetikerinnen stellen sich ausschließlich verminderte sFlt-1 Werte dar. Nandy et al. konnten in einer Studie mit sehr geringer Fallzahl signifikant erhöhte sFlt-1 Spiegel bei Diabetikern nachweisen ($p < 0,04$). Der Einfluss einer Schwangerschaft wird in dieser Studie nicht thematisiert (Nandy et al., 2010). Die Arbeitsgruppe von Yu et al. konnte in einer longitudinalen Studie herausarbeiten, dass die absoluten sFlt-1 Werte von Typ I Diabetikerinnen in der 12. SSW nicht verändert sind im Vergleich zu Nicht-Diabetikerinnen. Zusätzlich ergab sich eine nicht signifikante Tendenz, dass der im dritten Trimenon physiologische Anstieg von sFlt-1 bei Typ I Diabetikerinnen bereits im zweiten Trimenon beginnt (Yu et al., 2009). Diese Beobachtungen wurden durch eine spätere Studie von Cohen et al. bestätigt. Auch der sFlt-1 MoM weist zwischen der 11. und 18. SSW keine signifikante Veränderung bei Diabetikerinnen auf (Cohen et al., 2014). Des Weiteren konnte auch in einer groß angelegten Studie mit mehr als 7.000 Patientinnen kein Zusammenhang zwischen sFlt-1 und Diabetes mellitus Typ I oder Typ II während SSW 11+0 bis 13+6 ermittelt werden (Tsiakkas et al., 2015b). Im Vergleich zu anderen Schwangeren mit einem chronischen Hypertonus oder einer vorangegangenen Präeklampsie weisen die Diabetikerinnen keine veränderten sFlt-1 Spiegel auf. Des Weiteren sind Typ I Diabetikerinnen mit einer sich später manifestierenden Präeklampsie anhand der sFlt-1 Spiegel im ersten Trimenon nicht von Diabetikerinnen, die einen physiologischen Schwangerschaftsverlauf haben, zu unterscheiden (Powers et al., 2010).

In der vorliegenden Studie ist sFlt-1 bei den Diabetikerinnen im Vergleich mit Nicht-Diabetikerinnen signifikant vermindert. Diese Aussage steht in Kontrast zu den zuvor dargestellten Ergebnissen anderer Forschungsgruppen. Zu kritisieren ist an dieser Stelle die geringe Fallzahl in der vorliegenden Studie in Höhe von $n = 3$ sowie der fehlende Vergleich zwischen der Fallgruppe und den Nicht-Diabetikerinnen bezüglich klinischer Charakteristika. Aus die-

sen Gründen ist den Arbeiten von Cohen et al. und Tsiakkas et al. eine fundiertere Aussage zu unterstellen.

Die vorliegenden PlGF Werte der Diabetikerinnen liegen ausschließlich unterhalb des Kollektivmittelwertes. Zudem ist PlGF in den zugrunde liegenden Daten bei Diabetikerinnen im Vergleich zu Nicht-Diabetikerinnen signifikant vermindert. Yu et al. zeigten, wie schon für sFlt-1, dass auch PlGF bei Diabetikerinnen in der 12. SSW im Vergleich zu den Nicht-Diabetikerinnen nicht signifikant verändert ist. Der physiologische PlGF Peak zwischen der 29. und 32. SSW ist bei Typ I Diabetikerinnen weniger stark ausgeprägt, unterliegt jedoch keiner statistischen Signifikanz (Yu et al., 2009). Cohen et al. bestätigten unveränderte PlGF MoM Werte bei Diabetikerinnen in der 11. bis 18. SSW (Cohen et al., 2014). Auch Kuc et al. stellten keinen Unterschied zwischen den Gruppen für den Zeitraum zwischen der 8. und 14. SSW fest. Für denselben Zeitraum zeigte sich jedoch, dass bei Diabetikerinnen, die kein makrosomes Kind entwickelten im Vergleich zu denen, die ein makrosomes Kind entbanden, log PlGF MoM signifikant erniedrigt ist. Das Fazit der Forschungsgruppe besagt, dass eine normale Geburtsgewichtszentile bei Kindern von Diabetikerinnen für eine gestörte frühe Plazentation spricht und dass ein makrosomes Kind bei Diabetikerinnen auf eine physiologische Plazentation hindeutet (Kuc et al., 2011). Entgegen dieser Beobachtungen postuliert die Arbeitsgruppe Ong et al. einen signifikant erhöhten PlGF MoM bei Diabetikerinnen, die kein Insulin erhielten (Ong et al., 2004). Darüber hinaus konnte im ersten Trimenon auch ein verminderter PlGF MoM bei Diabetikerinnen festgestellt werden, jedoch ohne den Nachweis einer statistischen Signifikanz (Pandya et al., 2012). Eine aktuelle Studie von Tsiakkas et al. bestätigte diese Tendenz und wies signifikant verminderte PlGF Spiegel bei mit Insulin therapierten Typ I und II Diabetikerinnen während SSW 11+0 bis 13+6 nach (Tsiakkas et al., 2015a). Während des ersten Trimenon ist kein signifikanter Unterschied bezüglich der PlGF Werte zwischen Diabetikerinnen mit einem physiologischen Schwangerschaftsoutcome und Diabetikerinnen mit einer später auftretenden Präeklampsie feststellbar (Powers et al., 2010, Cohen et al., 2014).

Der ermittelte statistisch signifikant verminderte PlGF Spiegel bei Diabetikerinnen unterliegt ebenfalls den oben genannten Kritikpunkten. Die in vitro und die im Tierversuch beobachteten Ergebnisse entsprechen den Veränderungen der Angiogenesefaktoren im späteren Schwangerschaftsverlauf von Diabetikerinnen.

4.4.2 Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes (Diabetes mellitus Typ IV) manifestiert sich während der Schwangerschaft und limitiert sich in der Regel nach der Geburt. Er beruht auf einer zunehmenden Insulinresistenz, die durch die Freisetzung verschiedener Schwangerschaftshormone mit Insulin antagonistischer Wirkung bedingt wird. Die derzeitige Studienlage zum Gestationsdiabetes in Verbindung mit laborparametrisch bestimmten Angiogenesefaktoren während des ersten Trimenon ist ausbaufähig.

Die zugrunde liegende Literaturrecherche erbrachte keine Studienergebnisse bezüglich der sFlt-1 Spiegel während des ersten Trimenon und einem bestehenden Gestationsdiabetes. Aufgrund dessen können die vorliegenden Ergebnisse keiner kritischen Beurteilung anhand anderer Forschungsergebnisse unterzogen werden. Für den Zeitpunkt der Geburt via Sectio konnte Lappas hingegen ermitteln, dass die Freisetzung von sFlt-1 aus der Plazenta normalgewichtiger Frauen im Vergleich von Gestationsdiabetikerinnen mit Patientinnen ohne eine diabetische Erkrankung nicht signifikant verändert ist. Die Freisetzung von sFlt-1 aus dem omentalen Fett sei bei Gestationsdiabetikerinnen signifikant erhöht ($p < 0,05$) (Lappas, 2014). Eine weitere Arbeitsgruppe wies zu diesem Zeitpunkt signifikant erhöhte sFlt-1 Spiegel im Blut von Gestationsdiabetikerinnen nach (El-Tarhouny et al., 2014).

Für PIGF ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gestationsdiabetikerinnen und der Vergleichsgruppe, dem erweitert bereinigten Kollektiv. Entgegen dieser Beobachtung stehen Forschungsergebnisse von Eleftheriades et al., die in einer Gruppe aus 40 Gestationsdiabetikerinnen einen signifikant erhöhten PIGF Median ($p < 0,0001$) während der 11. bis 14. SSW nachwiesen (Eleftheriades et al., 2014). Gleichgerichtete Ergebnisse finden sich in einer vorangegangenen Studie (Ong et al., 2004). Während der Geburt konnte bei Normalgewichtigen weder eine signifikant veränderte PIGF Freisetzung aus der Plazenta noch aus dem omentalen Fett von beobachtet werden (Lappas, 2014).

Als Kritikpunkte sind an dieser Stelle einerseits die spärliche Studienlage zum Thema Gestationsdiabetes in Verbindung mit sFlt-1 und PIGF zu nennen, die eine Einordnung der ermittelten Ergebnisse ermöglichen würden. Zum anderen ist die Struktur der vorliegenden Gestationsdiabetesfälle sehr inhomogen. Einige der Patientinnen unterstanden einer rein diätischen Therapie, andere erhielten Insulin. Zusätzlich bestanden Komorbiditäten mit einem Hypertonus und einer Hypothyreose. Für die Evaluierung des Gestationsdiabetes in Verbindung mit sFlt-1 und PIGF sind weitere prospektive Studien von Nöten. Erste Erkenntnisse ermittelte die Arbeitsgruppe um Eleftheriades et al, die anhand einer logistischen Regressionsanalyse signi-

fikante Einflussfaktoren für die Vorhersage eines Gestationsdiabetes ermitteln konnte. Hierzu zählen das mütterliche Gewicht, das mütterliche Alter und log PIGF. Andere mütterliche Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss (Eleftheriades et al., 2014).

4.4.3 Nikotinkonsum

Ein bestehender Nikotinkonsum während der Schwangerschaft beeinflusst die fetale Entwicklung. Die Neugeborenen weisen ein niedrigeres Geburtsgewicht auf. Zudem können zahlreiche weitere Pathologien unter Nikotineinfluss beobachtet werden. Konträr zeigt sich ein protektiver Effekt des Rauchens, da laut mehrerer Studien das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie (Conde-Agudelo et al., 1999) oder einer SIH bei Raucherinnen reduziert ist. Ursächlich für diesen Effekt ist eine Verschiebung der Angiogenesefaktorkonzentrationen in Richtung eines proangiogenetischen Zustandes.

In der vorliegenden Studie ist kein signifikanter Unterschied der sFlt-1 Werte zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen zu ermitteln. Die hiervon divergierende Beobachtung, dass sFlt-1 bei nicht schwangeren Rauchern signifikant erniedrigt ist ($p = 0,027$) (Belgore et al., 2000), führte zu weiteren Untersuchungen dieses Zusammenhanges an Schwangeren. So zeigte sich in einer Studie mit schwangeren Raucherinnen, die einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf aufwiesen, ebenfalls ein signifikant vermindertes sFlt-1 über verschiedene Schwangerschaftszeiträume (Levine et al., 2005). Ergebnisse einer weiteren Forschungsgruppe, die auf mehr als 7.000 untersuchten Schwangerschaften beruhen, bestätigen die Beobachtungen von Levine et al. gesondert für jedes der drei Trimenone (Tsiakkas et al., 2015b). Jeyabalan et al. erbrachten selbige Resultate im dritten Trimenon (Jeyabalan et al., 2008).

In den zugrunde liegenden Daten ist PIGF bei den Raucherinnen signifikant erhöht. Dies steht in Einklang mit Forschungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die ihre Daten ebenfalls während des ETS erhoben. Es konnten erhöhte (Akolekar et al., 2008, Pandya et al., 2012) und signifikant erhöhte (Kosinski et al., 2014, Tsiakkas et al., 2015a) PIGF Spiegel nachgewiesen werden. Levine et al. zeigten diesen Zusammenhang für den Zeitraum zwischen der 10. und 20. SSW (Levine et al., 2005), eine andere Arbeitsgruppe für das zweite Trimenon (Llurba et al., 2013). Im letzten Trimenon wandelt sich der signifikante Zusammenhang in einen Trend ($p = 0,07$) (Jeyabalan et al., 2008).

4.4.4 Mütterlicher BMI während des ETS

Für die Beurteilung eines Zusammenhanges zwischen dem mütterlichen BMI und den Angiogenesefaktoren, wurden die beim ETS erhobenen Messwerte für Körpergröße und Körperge-

wicht verwendet. Eine entsprechende Darstellung für den Zeitraum der Konzeption wurde nicht vorgenommen, da die Angaben zu Größe und Gewicht nicht überprüfbar sind. So zeigte eine Studie mit 381 Frauen, dass diese regelmäßig ihr Gewicht unter- und ihre Größe überschätzen. Es resultiert die Angabe eines unterschätzten BMI in Höhe von 0,8 kg/m². Trotz dessen können 84 % der Frauen aufgrund subjektiver Angaben der korrekten BMI Kategorie zugeordnet werden (Brunner Huber, 2007).

In den zugrunde liegenden Daten besteht zwischen sFlt-1 und dem BMI eine signifikant negativ gerichtete Korrelation ($r_s = -0,225$, $p = 0,005$). Die sFlt-1 Werte innerhalb der BMI Kategorien zeigen einen signifikanten Unterschied der zentralen Tendenz ($p = 0,009$), bei Übergewichtigen ist sFlt-1 signifikant erniedrigt gegenüber Normalgewichtigen ($p = 0,003$).

Eine ebenfalls signifikant negativ gerichtete Korrelation zwischen sFlt-1 im ersten Trimenon und dem Ausgangs BMI ($r_s = -0,16$, $p = 0,02$) konnte in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie nachgewiesen werden (Thadhani et al., 2004). Unter Verwendung der BMI Kategorien ergab sich, dass der sFlt-1 Median bei Übergewichtigen um ca. 10 % und bei Adipösen um ca. 20 % erniedrigt ist gegenüber Normalgewichtigen. Der sFlt-1 Median sinkt somit mit steigender BMI Kategorie ($p < 0,0001$). Dieser Zusammenhang ist für die gesamte Schwangerschaft nachweisbar (Zera et al., 2014). Konträr hierzu stehen Ergebnisse von Faupel-Badger et al., die während der 10. bis 12. SSW steigende sFlt-1 Werte bei steigender BMI Kategorie ermittelten. Besonderes Augenmerk ist in dieser Studie auf die Definition der BMI Kategorien zu legen, die keine klassische Unterteilung in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas umfasst, sondern auf einer Drittelung der Patientinnenanzahl basiert ($BMI \leq 24,3$; $24,4$ bis $28,7$, $\geq 28,8$) (Faupel-Badger et al., 2011). Aus diesem Grund können die Studien nur unzureichend miteinander verglichen werden. In einer großen Studie mit mehr als 7.000 Schwangeren, die die Ermittlung eines sFlt-1 MoM zum Ziel hat, konnte das mütterliche Gewicht als signifikanter Einflussfaktor auf sFlt-1 definiert werden. Der sFlt-1 Median sinkt mit zunehmendem mütterlichen Gewicht. Dieser Zusammenhang besteht während der gesamten Schwangerschaft. Die mütterliche Größe übt keinen signifikanten Einfluss auf sFlt-1 aus (Tsiakkas et al., 2015b). In Anbetracht dieser Ergebnisse erscheint die in den vorliegenden Daten nachgewiesene Korrelation nachvollziehbar, da das mütterliche Gewicht Bestandteil der Formel zur BMI Berechnung ist.

Für PIGF besteht keine Korrelation mit dem mütterlichen BMI ($r_s = -0,065$, $p = 0,416$) und innerhalb der BMI Kategorien liegt kein Unterschied der zentralen Tendenz der PIGF Werte vor ($p = 0,077$). Der zugrunde liegenden Literaturrecherche sind diskrepante Ergebnisse be-

züglich einer Korrelation zwischen PIGF und dem mütterlichen BMI während des ersten Trimenon zu entnehmen. Im Einklang mit den vorliegenden Daten ergab sich im Rahmen einer linearen Regressionsanalyse zwischen den beiden Parametern kein Zusammenhang während der gesamten Schwangerschaft, untergliedert in die Testzeiträume SSW 8 bis 20, 21 bis 32 und 33 bis 41 (Levine et al., 2004). Äquivalent wiesen Zera et al. im ersten Trimenon ähnliche PIGF Mediane bei Normal- und Übergewichtigen sowie Adipösen nach, wohingegen ab dem zweiten Trimenon der PIGF Median mit steigender BMI Kategorie sinkt ($p < 0,0001$) (Zera et al., 2014). In einer anderen Studie konnten sinkende PIGF Spiegel bei zunehmendem mütterlichen Gewicht während SSW 11+0 bis 13+6 beobachtet werden (Akolekar et al., 2008). In einer weiteren groß angelegten Studie der Arbeitsgruppe um Tsiakkas et al. wurde ebenfalls das mütterliche Gewicht als ein signifikanter Einflussfaktor auf PIGF ermittelt. Hierbei sinkt der PIGF Median mit zunehmendem mütterlichen Gewicht ab. Äquivalent zu sFlt-1 besteht auch zwischen PIGF und der Körpergröße der Mutter kein Zusammenhang (Tsiakkas et al., 2015a).

In Hinblick auf das Erkrankungsbild der Präeklampsie sollte der Einfluss des BMI auf die Angiogenesefaktoren Beachtung finden, da ein erhöhter BMI bzw. ein erhöhtes maternales Gewicht mit einem gesteigerten Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie vergesellschaftet ist (Akolekar et al., 2011).

4.5 sFlt-1 und PIGF im Zusammenhang mit weiteren Befunden

4.5.1 Wachstumsparameter

Das antiangiogenetische sFlt-1 weist in der vorliegenden Studie keine Korrelation mit der SSL während des ETS auf. Synergistisch hierzu verhält sich die Beobachtung, dass sFlt-1 im ersten Trimenon nicht von der SSL beeinflusst wird (Akolekar et al., 2010). PIGF weist in den zugrunde liegenden Daten hingegen eine signifikant positive Korrelation auf. Akolekar et al. postulieren in einer ihrer Studien, dass PIGF in unauffälligen Schwangerschaftsverläufen während SSW 11+0 bis 13+6 mit zunehmender SSL ansteigt. Dies entspreche einem steigenden PIGF Spiegel bei fortschreitendem Gestationsalter (Akolekar et al., 2008). Die SSL übt einen signifikanten Einfluss auf PIGF aus (Parra-Cordero et al., 2013).

Zum Zeitpunkt des ETS ist zwischen sFlt-1 und dem späteren Geburtsgewicht kein Zusammenhang zu ermitteln. Akolekar et al. konnten auch unter Verwendung der Geburtsgewichtszentile keine signifikante Korrelation ermitteln (Akolekar et al., 2010). Im Gegen-

satz zu diesen Beobachtungen stehen Ergebnisse von Rizos et al., die in unauffällig verlaufenden Schwangerschaften während der ersten beiden Trimenone jeweils eine signifikant positive Korrelation mit dem Geburtsgewicht darstellen konnten, die im letzten Trimenon verloren geht (Rizos et al., 2013). Problematisch bei der Interpretation dieses Sachverhaltes ist einerseits das unselektierte Kollektiv der vorliegenden Studie, das mit einem Kollektiv, bestehend aus ausschließlich physiologisch verlaufenden Schwangerschaften, verglichen wird. Andererseits ist der Stellenwert potenzieller Einflussfaktoren sowohl auf sFlt-1 als auch auf das Geburtsgewicht zu berücksichtigen. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass sowohl bei SGA Neugeborenen (Rizos et al., 2013) als auch bei Schwangerschaften, in denen sich eine Präeklampsie entwickelte (Thadhani et al., 2004) keine Unterschiede bezüglich der sFlt-1 Spiegel im ersten Trimenon im Vergleich zu physiologisch verlaufenden Schwangerschaften vorliegen. Ein weiterer Ausschluss möglicher Einflussfaktoren ist an dieser Stelle nicht möglich.

Zwischen PlGF und dem Geburtsgewicht zeigt sich keine signifikante Korrelation. Auch weitere Forschungsgruppen kamen zu diesem Schluss (Wortelboer et al., 2011, Rizos et al., 2013). Unter Anwendung einer Regressionsanalyse, basierend auf normalverteilten Daten für PlGF und das Geburtsgewicht, ist hingegen ein geringer positiver, aber signifikanter Zusammenhang feststellbar ($r = 0,05$, $p = 0,002$) (Eleftheriades et al., 2014). Eine positive Korrelation ist zusätzlich für PlGF MoM und die Geburtsgewichtspersentile feststellbar (Akolekar et al., 2008, Poon et al., 2008). Bei SGA Neugeborenen sind bereits im ersten Trimenon ein signifikant vermindertes PlGF (Thadhani et al., 2004) bzw. ein signifikant verminderter PlGF MoM (Poon et al., 2008, Karagiannis et al., 2011) im Vergleich zu unauffälligen Schwangerschaftsausgängen nachzuweisen. Dies steht in Kongruenz mit der von anderen Autoren beobachteten positiven Korrelation von PlGF und dem Geburtsgewicht. Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass in den zitierten Studien nur dann eine signifikante Korrelation zwischen PlGF und dem Geburtsgewicht zu beobachten ist, wenn die Parameter zuvor um relevante Einflussfaktoren, im Sinne eines MoM Wertes oder einer Perzentile, bereinigt wurden.

Die oftmals formulierte Hypothese, dass bei einer gesteigerten Angiogenese in der Plazenta, die mit einer verbesserten fetalen Versorgung einhergeht, auch ein höheres Geburtsgewicht zu erwarten ist (Eleftheriades et al., 2014), kann anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Zum Zeitpunkt des ETS korrelieren PlGF und die SSL allerdings miteinander. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, dass der Parameterzusammenhang in dem zugrunde lie-

genden unselektierten Kollektiv im Verlauf der Schwangerschaft verloren geht, beispielsweise bedingt durch auftretende Pathologien oder anderweitige Komplikationen.

4.5.2 Pulsatility index der Aa. uterinae

Mit Hilfe der Dopplersonographie lässt sich eine Dopplerkurve der A. uterina darstellen, die die systolischen und diastolischen Blutströmungsgeschwindigkeiten dieser Arterie grafisch wiedergibt. Bei dem Pulsatility index handelt es sich um einen errechneten Quotienten aus verschiedenen Blutströmungsgeschwindigkeiten dieser Kurve. Ein hoher pulsatility index entspricht erhöhten Gefäßwiderständen und somit einer verminderten uteroplazentaren Blutversorgung. In den ersten Schwangerschaftswochen ist in der A. uterina, die der Plazenta zugewandt ist, physiologisch ein niedrigerer pulsatility index nachweisbar. Dieser pulsatility index kann als Indikator für den Verlauf der Trophoblasteninvasion genutzt werden (Bewley et al., 1989). In der durchgeführten Korrelation wurde daher der niedrigere pulsatility index verwendet. Durch die physiologische Umwandlung der Spiralarterien in Gefäße mit niedrigeren Widerständen, sinkt der pulsatility index der beiden Aa. uterine im Verlauf der Schwangerschaft ab (Wortelboer et al., 2011). Im Rahmen der Präeklampsiediagnostik gewann die Berechnung des pulsatility index an Bedeutung, da dieser allein oder in Kombination mit der Beurteilung eines vorliegenden Notching unter allen bestehenden Dopplerindices den besten prädiktiven Wert für hypertensive Erkrankungen aufweist (Cnossen et al., 2008). Bereits im ersten Trimenon ist der pulsatility index bei Patientinnen, die im Verlauf an einer Präeklampsie erkranken signifikant erhöht, insbesondere bei einer early-onset Präeklampsie (Akolekar et al., 2008, Poon et al., 2009, Akolekar et al., 2010, Foidart et al., 2010, Poon et al., 2010, Parra-Cordero et al., 2013).

Für das antiangiogenetische sFlt-1 zeigt sich in den vorliegenden Daten kein signifikanter Zusammenhang mit dem niedrigeren pulsatility index. Akolekar et al. ermittelten in einer Kohorte gesunder Schwangerer einen signifikanten, negativ gerichteten Zusammenhang ($r_s = -0,166$, $p = 0,026$) während des ETS. Bei präeklampsischen Frauen war dieser nicht nachweisbar, jedoch stellte sich gegenüber der gesunden Kohorte ein signifikant erhöhter pulsatility index dar (Akolekar et al., 2010). Eine andere Forschungsgruppe betrachtete diesen Zusammenhang unter Verwendung des gemittelten pulsatility index und erzielte keinen Nachweis eines signifikanten Zusammenhanges der beiden Parameter (Odibo et al., 2013).

In der vorliegenden Studie ist für PIGF und den jeweils niedrigeren pulsatility index eine signifikant negativ gerichtete Korrelation nachweisbar ($r_s = -0,235$, $p = 0,012$). Diese zeigte sich

auch in weiteren Studien (Wortelboer et al., 2011), wobei die Forschungsgruppe um Karagiannis et al. MoM Werte für PIGF und den pulsatility index verwendete, die mögliche Einflussfaktoren auf diese Parameter berücksichtigen (Karagiannis et al., 2011). Im Gegensatz hierzu stehen Berechnungen basierend auf Kohorten mit kleineren Fallzahlen, die keinen signifikanten Zusammenhang mit dem gemittelten pulsatility index zeigten (Odibo et al., 2013) oder gar eine signifikant positiv gerichtete Korrelation mit dem niedrigeren pulsatility index aufwiesen (Akolekar et al., 2008). Auch Akolekar et al. verwendeten MoM Werte.

Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass die Daten der vorliegenden Studie fast keinerlei Ausschlusskriterien unterliegen, wohingegen in den Vergleichsstudien physiologische Schwangerschaftsverläufe betrachtet werden. Des Weiteren ist anhand der beobachteten Korrelation zwischen dem niedrigeren pulsatility index und PIGF kein Rückschluss auf einen möglichen kausalen Zusammenhang der beiden Parameter zulässig. In einer Studie mit mehr als 8.000 gesunden Schwangeren zeigten Poon et al. basierend auf einer multiplen Regressionsanalyse, dass sowohl der niedrigere als auch der höhere und der gemittelte log pulsatility index der A. uterina im ersten Trimenon mehreren Einflussfaktoren unterliegt. Hierzu zählen das Gestationsalter in Form der SSL, der mütterliche BMI und das mütterliche Alter sowie die Ethnie (Poon et al., 2009). In einer neueren Studie mit mehr als 57.000 gesunden Schwangeren wurden das Gestationsalter, das mütterliche Gewicht und die Ethnie als signifikante Einflussfaktoren auf den mittleren log pulsatility index der A. uterina ermittelt (Wright et al., 2012). Aus diesem Grund muss bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie beachtet werden, dass die Korrelation durch einen weiteren Faktor, das fortschreitende Gestationsalter, bedingt sein kann. Sowohl PIGF als auch der pulsatility index sind von der SSL abhängig (Kosinski et al., 2014). PIGF steigt mit zunehmender SSL (Akolekar et al., 2008) und somit mit dem vorschreitenden Gestationsalter (Bouwland-Both et al., 2013). Im Schwangerschaftsverlauf unterliegt der pulsatility index jedoch einem physiologischen Abfall (Bewley et al., 1989).

5. Zusammenfassung

Die Angiogenesefaktoren soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) und placental growth factor (PlGF) sind während einer Schwangerschaft besonders relevant, da sie wesentlich an einer adäquaten Neu- und Umbildung von Gefäßen beteiligt sind; eine der Grundvoraussetzungen für eine physiologische fetale Entwicklung. Bei einer manifesten Präeklampsie ist das antiangiogenetisch wirksame sFlt-1 signifikant erhöht, das proangiogenetische PlGF signifikant erniedrigt. Bereits im ersten Trimenon weisen Frauen, die im Schwangerschaftsverlauf an einer Präeklampsie erkranken, signifikant erniedrigte PlGF Spiegel auf.

Fraglich war, ob diese im Rahmen eines erweiterten Erst-Trimester-Screenings identifizierbar sind und ob sich anhand von anamnestisch erhobenen, laborparametrisch und sonografisch ermittelte Daten potenzielle Einflussfaktoren auf die Angiogenesefaktoren ableiten lassen.

Durchgeführt wurde eine retrospektive Studie mit 161 Schwangeren, die während Schwangerschaftswoche 11+0 bis 13+6 im Erst-Trimester-Screening untersucht wurden. Ergänzend zum Screening erfolgte eine Quantifizierung von sFlt-1 und PlGF mit dem Roche Elecsys® aus mütterlichem Serum.

Für sFlt-1 ergab sich ein Mittelwert in Höhe von $1247,11 \pm 545,84$ pg/ml und für PlGF von $47,00 \pm 22,62$ pg/ml. Sowohl zwischen sFlt-1 und PAPP-A MoM ($r_s = 0,681$, $p < 0,001$) als auch zwischen PlGF und PAPP-A MoM ($r_s = 0,465$, $p < 0,001$) besteht ein positiv gerichteter Zusammenhang. sFlt-1 korreliert negativ mit dem mütterlichen BMI zum Zeitpunkt des ETS ($r_s = -0,225$, $p = 0,005$) und ist bei Übergewichtigen gegenüber Normalgewichtigen signifikant erniedrigt ($p = 0,003$). Zwischen PlGF und der Scheitel-Steiß-Länge besteht eine positive Korrelation ($r_s = 0,27$, $p < 0,001$), ein inverser Zusammenhang liegt zwischen PlGF und dem jeweils niedrigeren Pulsatility index der Aa. uterinae vor ($r_s = -0,235$; $p = 0,012$). Bei Patientinnen mit einem präexistenten Diabetes mellitus (Typ I oder Typ II) sind sFlt-1 und PlGF ($p < 0,05$) signifikant erniedrigt. Raucherinnen zeigen signifikant erhöhte PlGF Spiegel ($p < 0,001$). Anhand von lediglich zwei Präeklampsiepatientinnen ließen sich keine validen Aussagen zu den Angiogenesefaktoren ableiten. Als singuläre Screeningparameter erscheinen sFlt-1 und PlGF im ersten Trimenon ungeeignet.

Zusammenfassend kann mit der vorliegenden Studie ein Einfluss von klinischen maternalen Eigenschaften auf die sFlt-1 und PlGF Konzentration im mütterlichen Serum bestätigt werden. Diese Einflussfaktoren müssen bei der Interpretation der Messwerte Berücksichtigung finden, beispielsweise durch eine entsprechende Gewichtung in einem MoM. Erst dann kön-

nen sFlt-1 und PlGF als objektivierte, aussagekräftige Screeningparameter verwendet werden. Für die Frage des Stellenwertes der Angiogenesefaktoren als Prädiktionsfaktoren einer Präeklampsie bedarf es derzeit für den Zeitraum des ersten Trimenon einer weiteren Evaluation. Kontrovers diskutiert wird derzeit eine potenzielle Sensitivitäts- und Spezifitätssteigerung bei einer Kombination der Angiogenesefaktoren mit weiteren Parametern.

6. Literaturverzeichnis

- ACOG 2002. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 77, 67-75.
- AKOLEKAR, R., DE CRUZ, J., FOIDART, J. M., MUNAUT, C. & NICOLAIDES, K. H. 2010. 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*, 30, 191-197.
- AKOLEKAR, R., SYNGELAKI, A., SARQUIS, R., ZVANCA, M. & NICOLAIDES, K. H. 2011. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*, 31, 66-74.
- AKOLEKAR, R., ZARAGOZA, E., POON, L. C. Y., PEPES, S. & NICOLAIDES, K. H. 2008. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32, 732-739.
- ANONYMOUS 2000. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 183, S1-S22.
- BAUMANN, M. U., BERSINGER, N. A., MOHAUPT, M. G., RAIIO, L., GERBER, S. & SURBEK, D. V. 2008. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 266.e1-6.
- BELGORE, F. M., LIP, G. Y. & BLANN, A. D. 2000. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in smokers and non-smokers. *Br J Biomed Sci*, 57, 207-213.
- BEWLEY, S., CAMPBELL, S. & COOPER, D. 1989. Uteroplacental Doppler flow velocity waveforms in the second trimester. A complex circulation. *Br J Obstet Gynaecol*, 96, 1040-1046.
- BOUWLAND-BOTH, M. I., STEEGERS, E. A. P., LINDEMANS, J., RUSSCHER, H., HOFMAN, A., GEURTS-MOESPOT, A. J., SWEEP, F. C. G. J., JADDOE, V. W. V. & STEEGERS-THEUNISSEN, R. P. M. 2013. Maternal soluble fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor, plasminogen activator inhibitor-2, and folate concentrations and early fetal size: the Generation R study. *Am J Obstet Gynecol*, 209, 121.e1-11.
- BRUNNER HUBER, L. R. 2007. Validity of self-reported height and weight in women of reproductive age. *Matern Child Health J*, 11, 137-144.
- BUJOLD, E., ROBERGE, S., LACASSE, Y., BUREAU, M., AUDIBERT, F., MARCOUX, S., FOREST, J. C. & GIGUERE, Y. 2010. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 116, 402-414.

- CAWYER, C. R., HORVAT, D., LEONARD, D., ALLEN, S. R., JONES, R. O., ZAWIEJA, D. C., KUEHL, T. J. & UDDIN, M. N. 2014. Hyperglycemia impairs cytotrophoblast function via stress signaling. *Am J Obstet Gynecol*, 211, 541.e1-8.
- CNOSSEN, J. S., MORRIS, R. K., TER RIET, G., MOL, B. W. J., VAN DER POST, J. A. M., COOMARASAMY, A., ZWINDERMAN, A. H., ROBSON, S. C., BINDELS, P. J. E., KLEIJNEN, J. & KHAN, K. S. 2008. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*, 178, 701-711.
- COHEN, A. L., WENGER, J. B., JAMES-TODD, T., LAMPARELLO, B. M., HALPRIN, E., SERDY, S., FAN, S., HOROWITZ, G. L., LIM, K. H., RANA, S., TAKOUCDES, T. C., WYCKOFF, J. A., THADHANI, R., KARUMANCHI, S. A. & BROWN, F. M. 2014. The association of circulating angiogenic factors and HbA1c with the risk of preeclampsia in women with preexisting diabetes. *Hypertens Pregnancy*, 33, 81-92.
- CONDE-AGUDELO, A., ALTHABE, F., BELIZAN, J. M. & KAFURY-GOETA, A. C. 1999. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 1026-1035.
- CROVETTO, F., FIGUERAS, F., TRIUNFO, S., CRISPI, F., RODRIGUEZ-SUREDA, V., DOMINGUEZ, C., LLURBA, E. & GRATACOS, E. 2015. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*, 35, 183-191.
- DUCKITT, K. & HARRINGTON, D. 2005. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 330, 565.
- EL-TARHOUNY, S. A., ALMASRY, S. M., ELFAYOMY, A. K., BAGHDADI, H. & HABIB, F. A. 2014. Placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 in diabetic pregnancy: A possible relation to distal villous immaturity. *Histol Histopathol*, 29, 259-572.
- ELEFTHERIADES, M., PAPASTEFANOU, I., LAMBRINOUDAKI, I., KAPPOU, D., LAVRANOS, D., AKALESTOS, A., SOUKA, A. P., PERVANIDOU, P., HASSIAKOS, D. & CHROUSOS, G. P. 2014. Elevated placental growth factor concentrations at 11-14 weeks of gestation to predict gestational diabetes mellitus. *Metabolism*, 63, 1419-1425.
- FAUPEL-BADGER, J. M., STAFF, A. C., THADHANI, R., POWE, C. E., POTISCHMAN, N., HOOVER, R. N. & TROISI, R. 2011. Maternal angiogenic profile in pregnancies that remain normotensive. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 158, 189-193.
- FOIDART, J. M., MUNAUT, C., CHANTRAINE, F., AKOLEKAR, R. & NICOLAIDES, K. H. 2010. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, 680-687.
- HAN, C. S., HERRIN, M. A., PITRUZZELLO, M. C., MULLA, M. J., WERNER, E. F., PETTKER, C. M., FLANNERY, C. A. & ABRAHAMS, V. M. 2015. Glucose and metformin modulate human first trimester trophoblast function: a model and potential therapy for diabetes-associated uteroplacental insufficiency. *Am J Reprod Immunol*, 73, 362-371.
- JEYABALAN, A., POWERS, R. W., DURICA, A. R., HARGER, G., ROBERTS, J. M. & NESS, R. B. 2008. Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens*, 21, 943-947.

- KAGAN, K. O., WRIGHT, D., BAKER, A., SAHOTA, D. & NICOLAIDES, K. H. 2008. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31, 618-624.
- KAITU'U-LINO, T. J., WHITEHEAD, C. L., NGIAN, G. L., PERMEZEL, M. & TONG, S. 2012. Serum concentrations of soluble Flt-1 are decreased among women with a viable fetus and no symptoms of miscarriage destined for pregnancy loss. *PLoS ONE*, 7, e32509.
- KARAGIANNIS, G., AKOLEKAR, R., SARQUIS, R., WRIGHT, D. & NICOLAIDES, K. H. 2011. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther*, 29, 148-154.
- KOH, P. O., SUNG, J. H., WON, C. K., CHO, J. H., MOON, J. G., PARK, O. S. & KIM, M. O. 2007. Streptozotocin-induced diabetes decreases placenta growth factor (PlGF) levels in rat placenta. *J Vet Med Sci*, 69, 877-880.
- KOSINSKI, P., SAMAHA, R. B., BOMBA-OPON, D. A., KOZLOWSKI, S., LIPA, M., KACZYNSKI, B., ZBUCKA-KRETOWSKA, M., LAWICKI, S., SZMITKOWSKI, M., WOLCZYNSKI, S. & WIELGOS, M. 2014. Reference values for placental growth factor (PlGF) concentration and uterine artery doppler pulsatility index (PI) at 11-13(+6) weeks of gestation in the Polish population. *Ginekol Pol*, 85, 488-493.
- KUC, S., WORTELBOER, E. J., KOSTER, M. P. H., DE VALK, H. W., SCHIELEN, P. C. J. I. & VISSER, G. H. A. 2011. Prediction of macrosomia at birth in type-1 and 2 diabetic pregnancies with biomarkers of early placentation. *BJOG*, 118, 748-754.
- LAPPAS, M. 2014. Markers of endothelial cell dysfunction are increased in human omental adipose tissue from women with pre-existing maternal obesity and gestational diabetes. *Metabolism*, 63, 860-873.
- LEVINE, R., LAM, C., QIAN, C., YU, K., MAYNARD, S., SIBAI, B., EPSTEIN, F. & KARUMANCHI, A. 2005. Circulating angiogenic factors in smokers and non-smokers during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 193, S75.
- LEVINE, R. J., MAYNARD, S. E., QIAN, C., LIM, K. H., ENGLAND, L. J., YU, K. F., SCHISTERMAN, E. F., THADHANI, R., SACHS, B. P., EPSTEIN, F. H., SIBAI, B. M., SUKHATME, V. P. & KARUMANCHI, S. A. 2004. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 350, 672-683.
- LLURBA, E., SANCHEZ, O., DOMINGUEZ, C., SORO, G., GOYA, M., ALIJOTAS-REIG, J. & CABERO, L. 2013. Smoking during pregnancy: changes in mid-gestation angiogenic factors in women at risk of developing preeclampsia according to uterine artery Doppler findings. *Hypertens Pregnancy*, 32, 50-59.
- MAYNARD, S. E., MIN, J. Y., MERCHAN, J., LIM, K. H., LI, J., MONDAL, S., LIBERMANN, T. A., MORGAN, J. P., SELLKE, F. W., STILLMAN, I. E., EPSTEIN, F. H., SUKHATME, V. P. & KARUMANCHI, S. A. 2003. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 111, 649-658.
- MUTTUKRISHNA, S., SWER, M., SURI, S., JAMIL, A., CALLEJA-AGIUS, J., GANGOOLY, S., LUDLOW, H., JURKOVIC, D. & JAUNIAUX, E. 2011. Soluble Flt-1 and PlGF: new markers of early pregnancy loss? *PLoS ONE*, 6, e18041.

- MYERS, J. E., KENNY, L. C., MCCOWAN, L. M., CHAN, E. H., DEKKER, G. A., POSTON, L., SIMPSON, N. A. & NORTH, R. A. 2013. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG*, 120, 1215-1223.
- NALJAYAN, M. V. & KARUMANCHI, S. A. 2013. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis*, 20, 265-270.
- NANDY, D., MUKHOPADHYAY, D. & BASU, A. 2010. Both vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 are increased in type 2 diabetes but not in impaired fasting glucose. *J Investig Med*, 58, 804-806.
- NOORI, M., DONALD, A. E., ANGELAKOPOULOU, A., HINGORANI, A. D. & WILLIAMS, D. J. 2010. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*, 122, 478-487.
- ODIBO, A. O., RADA, C. C., CAHILL, A. G., GOETZINGER, K. R., TUULI, M. G., ODIBO, L., MACONES, G. A. & ENGLAND, S. K. 2013. 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*, 33, 670-674.
- ONG, C. Y., LAO, T. T., SPENCER, K. & NICOLAIDES, K. H. 2004. Maternal serum level of placental growth factor in diabetic pregnancies. *J Reprod Med*, 49, 477-480.
- PANDYA, P., WRIGHT, D., SYNGELAKI, A., AKOLEKAR, R. & NICOLAIDES, K. H. 2012. Maternal serum placental growth factor in prospective screening for aneuploidies at 8-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*, 31, 87-93.
- PARRA-CORDERO, M., RODRIGO, R., BARJA, P., BOSCO, C., RENCORET, G., SEPULVEDA-MARTINEZ, A. & QUEZADA, S. 2013. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41, 538-544.
- POON, L. C. Y., AKOLEKAR, R., LACHMANN, R., BETA, J. & NICOLAIDES, K. H. 2010. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, 662-670.
- POON, L. C. Y., STABOULIDOU, I., MAIZ, N., PLASENCIA, W. & NICOLAIDES, K. H. 2009. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34, 142-148.
- POON, L. C. Y., ZARAGOZA, E., AKOLEKAR, R., ANAGNOSTOPOULOS, E. & NICOLAIDES, K. H. 2008. Maternal serum placental growth factor (PlGF) in small for gestational age pregnancy at 11(+0) to 13(+6) weeks of gestation. *Prenat Diagn*, 28, 1110-1115.
- POWERS, R. W., JEYABALAN, A., CLIFTON, R. G., VAN DORSTEN, P., HAUTH, J. C., KLEBANOFF, M. A., LINDHEIMER, M. D., SIBAI, B., LANDON, M. & MIODOVNIK, M. 2010. Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. *PLoS ONE*, 5, e13263.
- RANA, S., KARUMANCHI, S. A., LEVINE, R. J., VENKATESHA, S., RAUH-HAIN, J. A., TAMEZ, H. & THADHANI, R. 2007. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*, 50, 137-142.

- RIZOS, D., ELEFThERIADES, M., KARAMPAS, G., RIZOU, M., HALIASSOS, A., HASSIAKOS, D. & VITORATOS, N. 2013. Placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 are useful markers for the prediction of preeclampsia but not for small for gestational age neonates: a longitudinal study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*
- ROBINSON, H. P. & FLEMING, J. E. 1975. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*, 82, 702-710.
- SAXENA, A. R., SEELY, E. W., RICH-EDWARDS, J. W., WILKINS-HAUG, L. E., KARUMANCHI, S. A. & MCEL RATH, T. F. 2013. First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13, 85.
- SCHIETTECATE, J., RUSSCHER, H., ANCKAERT, E., MEES, M., LEESER, B., TIRELLI, A. S., FIEDLER, G. M., LUTHE, H., DENK, B. & SMITZ, J. 2010. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem*, 43, 768-770.
- SCHNEIDER, E., GLEIXNER, A., HÄNEL, R., LEYHE, Y., KLEINSCHMIDT, C., BECK, G., STEINBERG, M., DENK, B. & GASSNER, D. 2009. Technical performance of the first fully automated assays for human soluble fms-like tyrosine kinase 1 and human placental growth factor. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 213, A8.
- SCHNEUER, F. J., NASSAR, N., GUILBERT, C., TASEVSKI, V., ASHTON, A. W., MORRIS, J. M. & ROBERTS, C. L. 2013. First trimester screening of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor predicting hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*, 3, 215-221.
- SIBAI, B., DEKKER, G. & KUPFERMINE, M. 2005. Pre-eclampsia. *Lancet*, 365, 785-799.
- SNIJDERS, R. J., NOBLE, P., SEBIRE, N., SOUKA, A. & NICOLAIDES, K. H. 1998. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*, 352, 343-346.
- STEEGERS, E. A. P., VON DADELSZEN, P., DUVEKOT, J. J. & PIJNENBORG, R. 2010. Pre-eclampsia. *Lancet*, 376, 631-644.
- THADHANI, R., MUTTER, W. P., WOLF, M., LEVINE, R. J., TAYLOR, R. N., SUKHATME, V. P., ECKER, J. & KARUMANCHI, S. A. 2004. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 770-775.
- TONG, S., KAUR, A., WALKER, S. P., BRYANT, V., ONWUDE, J. L. & PERMEZEL, M. 2008. Miscarriage risk for asymptomatic women after a normal first-trimester prenatal visit. *Obstet Gynecol*, 111, 710-714.
- TSIAKKAS, A., DUVDEVANI, N., WRIGHT, A., WRIGHT, D. & NICOLAIDES, K. H. 2015a. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45, 591-598.
- TSIAKKAS, A., DUVDEVANI, N., WRIGHT, A., WRIGHT, D. & NICOLAIDES, K. H. 2015b. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45, 584-590.

- VERLOHREN, S., GALINDO, A., SCHLEMBACH, D., ZEISLER, H., HERRAIZ, I., MOERTL, M. G., PAPE, J., DUDENHAUSEN, J. W., DENK, B. & STEPAN, H. 2010. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 202, 161.e1-11.
- VERLOHREN, S., HERRAIZ, I., LAPAIRE, O., SCHLEMBACH, D., ZEISLER, H., CALDA, P., SABRIA, J., MARKFELD-EROL, F., GALINDO, A., SCHOOF, K., DENK, B. & STEPAN, H. 2014. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*, 63, 346-352.
- WHO 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.
- WORTELBOER, E. J., KOSTER, M. P. H., KUC, S., EIJKEMANS, M. J. C., BILARDO, C. M., SCHIELEN, P. C. J. I. & VISSER, G. H. A. 2011. Longitudinal trends in fetoplacental biochemical markers, uterine artery pulsatility index and maternal blood pressure during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38, 383-388.
- WRIGHT, D., AKOLEKAR, R., SYNGELAKI, A., POON, L. C. Y. & NICOLAIDES, K. H. 2012. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*, 32, 171-178.
- YOUNG, B. C., LEVINE, R. J. & KARUMANCHI, S. A. 2010. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*, 5, 173-192.
- YU, Y., JENKINS, A. J., NANKERVIS, A. J., HANSEN, K. F., SCHOLZ, H., HENRIKSEN, T., LORENTZEN, B., CLAUSEN, T., GARG, S. K., MENARD, M. K., HAMMAD, S. M., SCARDO, J. C., STANLEY, J. R., DASHTI, A., MAY, K., LU, K., ASTON, C. E., WANG, J. J., ZHANG, S. X., MA, J. X. & LYONS, T. J. 2009. Anti-angiogenic factors and pre-eclampsia in type 1 diabetic women. *Diabetologia*, 52, 160-168.
- ZARAGOZA, E., AKOLEKAR, R., POON, L. C. Y., PEPES, S. & NICOLAIDES, K. H. 2009. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33, 382-386.
- ZERA, C. A., SEELY, E. W., WILKINS-HAUG, L. E., LIM, K. H., PARRY, S. I. & MCELRATH, T. F. 2014. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 211, 247.e1-7.

7. Anhang

Zustimmung der Ethik-Kommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwänenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. Christel Eckmann-Scholz
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 24
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 12.1.2015

AZ.: D 480/14 (bitte stets angeben)

Studienplan: Die Wertigkeit von PIGF und s-FIT im Erst-Trimester-Screening – retrospektive Datenauswertung routinemäßig erhobener Daten, zusätzliche Untersuchung von Serumparametern aus überschüssigem Material
Anschreiben vom 23. Juli 2014, Promotionsantrag

Studienleiter und Antragsteller: PD Dr. med. Christel Eckmann-Scholz, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH Campus Kiel

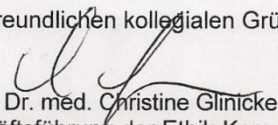
Erst-Antrag vom: 23. April 2014 (Eingang: 12. August 2014)
Nachreichung vom: 10. Dezember 2014 (Eingang: 16. Dezember 2014)

Sehr geehrte Frau Kollegin Eckmann-Scholz,

wir bestätigen den Eingang der Anschreiben an Patienten und der Rückantwort.

Die Hinweise im Votum unserer Ethik-Kommission vom 16.9.2014 wurden somit berücksichtigt.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Dr. med. Christine Glincke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides Statt, dass

meine Dissertation, abgesehen von Ratschlägen meiner Doktormutter und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe, und dass meine Arbeit bisher, weder ganz noch in Teilen, keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Christel Eckmann-Scholz, die den Fortgang dieser Arbeit mit fortwährendem Engagement begleitet hat.

Zudem danke ich dem jetzigen Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel Herrn Prof. Dr. med. Nicolai Maass sowie dem ehemaligen Direktor Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Walter Jonat für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in der Klinik, während der Phase der Datenerhebung.

Auch danke ich Herrn PD Dr. med. Ulrich Pecks für die konstruktiven Beiträge im Rahmen der Veröffentlichungen, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, die aufgetretene Fragen beantwortet haben sowie den Hebammen der Schwangerenambulanz für die umfassende Betreuung der Patientinnen und die Unterstützung bei dem Zusammentragen der zugrunde liegenden Daten.

Mein abschließender Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, die mich während meines gesamten bisherigen Lebensweges unterstützt haben. Meinem Freund, der stets ein offenes Ohr für auftretende Probleme hat und mich fortwährend mit motivierendem Zuspruch in meinem Vorhaben bestärkt hat. Einer lieben Freundin und ehemaligen Mitbewohnerin, die konstruktive Verbesserungsvorschläge besteuerte sowie meinen Freundinnen und Freunden, die die Freundschaft zu mir trotz gelegentlicher zeitlicher Engpässe aufrechterhalten haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Janina von See
Wohnort: Kiel
Geburtsdatum und -ort: 27.11.1989, Neumünster
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1996 - 2000 Grundschole: Hermann-Claudius-Schole, Wasbek
2000 - 2009 Gymnasium: Holstenschule, Neumünster
Schulabschluss: Abitur

Studium

Oktober 2009 - November 2015 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
September 2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dezember 2012 Annahme als Doktorandin zum Promotionsverfahren in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH, Campus Kiel
Oktober 2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Veröffentlichungen und Vorträge

Juli 2015 Postervortrag mit Vortragspreis „Leuchtfeuer des Nordens“
VON SEE, J., KANZOW, M., LIMPERGER, V., ECKMANN-SCHOLZ, C. Die Wertigkeit von placental growth factor und soluble fms-like tyrosine kinase-1 im Rahmen des Erst-Trimester-Screenings, 131. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Hamburg, 2015