

Diplomarbeit

Die Bedeutung der auffälligen Biochemie im Combined- Test für den Schwangerschaftsausgang in Bezug auf hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

eingereicht von

Anna Aichinger

Geb.Dat.: 15.06.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner

Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Mila Cervar-Zivkovic

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 19. Mai 2014

Anna Aichinger

Danksagungen

Einen besonderen Dank möchte ich meiner Diplomarbeitbetreuerin Frau Dr. med. univ. Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner aussprechen, die mir mit tatkräftiger Unterstützung, mit Rat und aufmunternden Worten zur Seite gestanden ist. Vielen Dank für das offene Ohr und die viele Geduld, die mir entgegengebracht wurde. Ich bin mir des Glückes bewusst, sie als Betreuerin gehabt zu haben!

Ebenso möchte ich mich bei Frau Univ. Prof. Dr. med. univ. Mila Cervar-Zivkovic für das Bereitstellen des Diplomarbeitsthemas, dem Vertrauen, dass sie mir entgegengebracht hat und ihre Betreuung und Unterstützung herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden besten Freundinnen Katharina und Anita sowie meinen Cousins Ilse, Elisabeth und Renate für ihre Freundschaft, ihren Optimismus und ihre aufmunternden Worte. Danke, dass ihr immer für mich da wart, wenn ich euch gebraucht habe.

Bei meinen FreundInnen und KommilitonInnen, die meine Studienjahre bereichert haben, möchte ich mich für diese schöne Zeit bedanken.

Ein Dank ergeht an meine Eltern und vor allem an meinen Bruder Johannes, der immer hinter mir steht und nie den Glauben an mich verliert.

Mein besonderer Dank ergeht an meine Tante „Fische“ Maria sowie meine Tante Maria und meinen Onkel Hansi, die mir Unterstützung entgegengebracht haben, als ich sie gebraucht habe.

Aus ganzem Herzen möchte ich meinem Freund Gregor danken. Danke für deine Liebe und deinen Glauben an mich. Du bist während meines Studiums immer hinter mir gestanden und hast mir Mut zugesprochen!

Gewidmet sei diese Arbeit meiner Großmutter Josefa. Danke für deinen unerschöpflichen Glauben an mich und deine aufopfernde und unermüdliche Liebe!

Zusammenfassung

Fragestellung: Eine frühe Risikoevaluierung (bereits im ersten Trimenon) für Schwangerschaftskomplikationen ist vom Vorteil, um ein frühzeitiges Monitoring von Hochrisikopatientinnen einzuleiten und einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang zu vermeiden.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Vorhersagekraft der Biochemie im Combined-Test für das Schwangerschaftsoutcome in Bezug auf hypertensive Schwangerschaftserkrankungen wie Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und folgende weitere Schwangerschaftskomplikationen zu evaluieren: intrauterine Wachstumsrestriktion, intrauteriner Fruchttod, vorzeitige Plazentalösung und Frühgeburt. Die für die Risikoevaluierung herangezogenen biochemischen Parameter, die im Rahmen des Combined-Tests bestimmt werden, sind PAPP-A, freies β -HCG und PIGF.

Methodik: Bei der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Daten von Patientinnen analysiert die im Zeitraum 2010-2012 an der Universitätsfrauenklinik behandelt beziehungsweise entbunden wurden. Es wurden zwei Gruppen definiert, eine mit Patientinnen, die eine auffällige Biochemie im Combined-Test aufwiesen, und eine Kontrollgruppe mit unauffälliger Biochemie. Die mütterliche Serumkonzentration von PAPP-A, freiem β HCG und PIGF wurde ermittelt. Die Werte der Biomarker wurden analysiert und dem Schwangerschaftsoutcome gegenübergestellt. Des Weiteren wurden mütterliche Risikofaktoren erfasst und der Zusammenhang zwischen einer auffälligen Biochemie und dem Geburtsmodus sowie den mütterlichen Risikofaktoren evaluiert.

Ergebnisse: Insgesamt zeigten 18,1% der Schwangeren eine auffällige Biochemie im Combined-Test. Von diesen entwickelten 23,5% eine Schwangerschaftskomplikation. Eine unauffällige Biochemie zeigten 84,3% und von diesen entwickelten 15,7% eine Schwangerschaftskomplikation.

Schlussfolgerung: Eine auffällige Biochemie im Combined-Test stellt einen vielversprechenden Ansatz für das frühe Erkennen von Risikogruppen in Bezug auf einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang durch Schwangerschaftskomplikationen dar.

Abstract

Background: Early detection of high risk pregnancies is an important matter in modern obstetrics in order to avoid severe pregnancy complications. Aim of the posed study is to analyze the relevance of conspicuous biochemical results in first trimester screening concerning the pregnancy outcome. We assume that differed levels of biomarkers PAPP-A, free β HCG and PIGF can provide information about the risk of developing hypertensive complications (gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, HELLP-syndrome), intrauterine growth restriction, intrauterine fetal death, abruption of the placenta, gestational diabetes or preterm delivery. Routinely, these biomarkers are determined during first trimester screening. They mark disorders in trophoblastic/placental growth and development. The study also examines the relation between conspicuous biochemical results and mode of delivery as well as their association with maternal risk factors.

Methods: We evaluated data of patients who delivered between the years 2010 and 2012 at the delivery department of the Medical University of Graz, Austria. We defined two patient-groups. The first consisting of patients with conspicuous biochemical results during first trimester screening and the second with normal biochemical results. The course and outcome of pregnancy was observed and pregnancy complications were noted.

Results: 18,1% of pregnant women showed conspicuous biochemical results in first trimester screening. 23,5% of these women developed severe complications during pregnancy. 84,3% had normal biochemical markers and 15,7% of them developed severe pregnancy complications.

Conclusion: A conspicuous biochemical result in first trimester screening implies higher risks of severe complications during pregnancy.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Schwangerschaftskomplikationen	1
1.1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	3
1.1.2 Chronische Hypertonie	4
1.1.3 Pfropfpräeklampsie	5
1.1.4 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)	5
1.1.5 Präeklampsie (PE)	6
1.1.6 Eklampsie (E)	7
1.1.7 HELLP-Syndrom	8
1.1.8 SGA („small for gestational age“), IUGR („intrauterine growth restriction“)	8
1.1.9 LGA („large for gestational age“, Makrosomie), Gestationsdiabetes (GDM)	9
1.1.10 IUFT (intrauteriner Fruchttod)	10
1.1.11 Frühgeburt	10
1.1.12 Vorzeitige Plazentalösung	11
1.2 Ätiologie und pathophysiologischer Hintergrund der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen	12
1.2.1 Abnormale Trophoblasteninvasion	13
1.2.2 Trophoblastendifferenzierung	15
1.2.3 Immunologische Faktoren	16
1.2.4 Inflammatorische Reaktion	17
1.3 Risikofaktoren	17
1.4 Mütterliche und kindliche Komplikationen bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen	19
1.5 Prophylaxe und therapeutische Maßnahmen	20

1.5.1	Aspirin.....	20
1.5.2	Heparin	21
1.5.3	Vitamine C und E.....	21
1.5.4	Antihypertensiva	21
1.5.5	Entbindung	22
1.5.6	Entbindungsmodus.....	22
1.5.7	Magnesiumsulfat (MgSO ₄).....	23
1.6	Die Biochemie im Combined-Test (Ersttrimester-Screening).....	23
1.6.1	Screening auf Schwangerschaftskomplikationen.....	23
1.6.2	Die Biochemie im Combined-Test und Biomarker	24
1.6.3	PAPP-A	25
1.6.4	Freies βHCG.....	27
1.6.5	Angiogene und anti-angiogene Faktoren (VEGF, PlGF und sFlt-1)..	27
1.6.6	VEGF-Familie	28
1.6.7	Die Interaktion von VEGF und PlGF	29
1.6.8	VEGF-Familie und die Pathophysiologie der PE	30
1.6.9	PlGF, VEGF, sFlt-1 Expression und die Pathophysiologie der PE ...	31
1.6.10	PlGF- und sFlt-1-Serumkonzentrationen und Schwangerschaftskomplikationen.....	31
1.6.11	Plazentamasse und anti-angiogene Faktoren	32
1.6.12	Die Biochemie im Combined-Test und Screening auf Schwangerschaftskomplikationen.....	33
2	Methoden.....	34
2.1	Fragestellung	34
2.2	PatientInnenkollektiv	34
2.3	Biochemie-Ergebnis im Combined-Test (Ersttrimester-Screening).....	35
2.4	Bestimmung der Serumkonzentration der Biomarker.....	36
2.5	Statistische Auswertung	36
2.6	Ethikvotum	37
3	Ergebnisse.....	38
3.1	Auffällige Biochemie im Combined-Test (Ersttrimester-Screening).....	38
3.1.1	Schwangerschaftskomplikationen und Biochemie-Ergebnis im Combined-Test	39
3.1.2	Biochemie-Ergebnis und Schwangerschaftskomplikationen im Detail	40

3.2	Analyse der Biomarker	43
3.3	Mütterliches Alter zur Zeit des Combined-Tests	47
3.3.1	Mütterliches Alter und Biochemie-Ergebnis	47
3.3.2	Mütterliches Alter und Schwangerschaftskomplikation	48
3.3.3	Altersverteilung innerhalb der Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie	50
3.3.4	Altersverteilung und Schwangerschaftskomplikationen	52
3.4	Geburtsmodus	54
3.4.1	Geburtsmodus und Biochemie-Ergebnis im Combined-Test	54
3.4.2	Geburtsmodus und Schwangerschaftskomplikationen	57
3.5	Kindliches Geburtsgewicht	58
3.5.1	Kindliches Geburtsgewicht und Biochemie-Ergebnis im Combined-Test	58
3.5.2	Kindliches Geburtsgewicht und Schwangerschaftskomplikationen ...	59
3.6	Zusammenhang zwischen den Biomarkern und dem kindlichen Geburtsgewicht	61
3.7	Zusammenhang zwischen den Biomarkern und der Schwangerschaftswoche bei der Geburt	62
3.8	Risikofaktoren	64
3.8.1	Risikofaktoren und Biochemie-Ergebnis im Combined-Test	64
3.8.2	Risikofaktoren und Schwangerschaftskomplikationen	65
3.8.3	Risikofaktor Nikotinabusus	66
4	Diskussion	69
4.1	Biochemie-Ergebnis im Combined-Test (Ersttrimester-Screening)	69
4.2	Analyse der Biomarker	72
4.2.1	PAPP-A	73
4.2.2	Freies β HCG	76
4.2.3	PIGF	77
4.3	Mütterliches Alter	79
4.4	Geburtsmodus	81
4.5	Geburtsgewicht	82
4.5.1	Biomarker und Geburtsgewicht des Kindes	83
4.6	Biomarker und SSW bei der Geburt	83
4.7	Risikofaktoren	84
4.7.1	Risikofaktor Nikotinabusus	86

4.8 Schlussfolgerung.....	87
Literaturverzeichnis	89

Glossar und Abkürzungen

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ASS	Azetylsalizyläure
beta-HCG	beta-humanes Choriongonadotropin
DIG	disseminierte intravasale Gerinnung
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DM	Diabetes mellitus
E	Eklampsie
FIt-1	fms-like tyrosin kinase-1
g	Gramm
GDM	Gestationsdiabetes
h	Stunde
HELLP	HELLP-Syndrom
HES	hypertensive Schwangerschaftserkrankung(en)
HLA-G	human leukocyt antigen-G
IGF	insulin-like growth factor
IGFBP	insulin-like growth factor binding protein
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR/IUWR	intrauterine growth restriction/intrauterine Wachstumsrestriktion
KDR	kinase insert domain receptor
l	Liter
LGA	large for gestational age
log ₁₀	dekadischer Logarithmus
Max	Maximum
Min	Minimum
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MoM	multiple of the expected normal median

mRNA	messenger Ribonukleinsäure
NK	Natürliche Killerzellen
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
PE	Präeklampsie
pg	Pikogramm
PIGF	placental growth factor
sFlt-1	soluble fms-like tyrosin kinase-1
SGA	small for gestational age
SIH	schwangerschaftsindizierte Hypertonie
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SS-Kompl.	Schwangerschaftskomplikation(en)
SSW	Schwangerschaftswoche
St. p.	Status post
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 hypertensive Schwangerschaftserkrankungen weltweit (14).....	3
Abbildung 2 "Pathogenese der Präeklampsie" (9).....	12
Abbildung 3 Das 2-phasen Modell der Krankheitsentstehung der PE (52).....	13
Abbildung 4 anormale Plazentation bei PE (59).....	14
Abbildung 5 Überblick über die frühe Entwicklung der Trophoblasten (27).....	15
Abbildung 6 Interaktion von PAPP-A und IGF.....	26
Abbildung 7 angiogene Faktoren und Spiralarterieninsuffizienz.....	28
Abbildung 8 Interaktion von VEGF und PlGF.....	30
Abbildung 9 Biochemie-Ergebnisse im Combined-Test.....	38
Abbildung 10 Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation bei unauffälliger und auffälliger Biochemie im Combined-Test.....	40
Abbildung 11 Prozentuelles Auftreten der Schwangerschaftskomplikationen in den Gruppen unauffällige Biochemie und auffällige Biochemie im Combined-Test.....	43
Abbildung 12 Verteilung der PAPP-A MoM Werte beim Auftreten und beim Nicht-Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation und einer HES.....	45
Abbildung 13 Verteilung der β HCG MoM Werte beim Auftreten und beim Nicht-Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation und einer HES.....	45
Abbildung 14 Verteilung der PlGF Werte (pg/ml) beim Auftreten und beim Nicht-Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation und einer HES.....	46
Abbildung 15 Altersverteilung in den beiden Gruppen unauffällige Biochemie und auffällige Biochemie im Combined-Test.....	48
Abbildung 16 Altersverteilung beim Nicht-Auftreten und beim Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation.....	49
Abbildung 17 Altersverteilung in den beiden Gruppen Nicht-Auftreten und Auftreten einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (HES).....	50
Abbildung 18 Altersverteilung innerhalb der Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie im Combined-Test.....	52
Abbildung 19 Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen in Abhängigkeit vom Alter.....	54
Abbildung 20 Zusammenhang zwischen Biochemie-Ergebnis im Combined-Test und Geburtsmodus.....	55
Abbildung 21 Zusammenhang zwischen dem Biochemie-Ergebnis im Combined-Test und dem Geburtsmodus.....	56
Abbildung 22 Zusammenhang zwischen Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation und dem Geburtsmodus.....	58

Abbildung 23 kindliches Geburtsgewicht in den Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie.....	59
Abbildung 24 kindliches Geburtsgewicht beim Nicht-Auftreten und beim Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation.....	60
Abbildung 25 positive Korrelation zwischen log ₁₀ PAPP-A MoM und dem kindlichen Geburtsgewicht.....	61
Abbildung 26 positive Korrelation zwischen log ₁₀ PAPP-A MoM und Schwangerschaftswoche bei der Geburt.....	62
Abbildung 27 positive Korrelation zwischen log ₁₀ PIGF und der Schwangerschaftswoche bei der Geburt.....	63
Abbildung 28 Vorhandensein von Risikofaktoren in der Gruppe unauffällige und auffällige Biochemie.....	65
Abbildung 29 Vorhandensein von Risikofaktoren beim Nicht-Auftreten und beim Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Risikofaktoren für PE.....	18
Tabelle 2 Mütterliche und kindliche Komplikationen bei schwerer PE.....	19
Tabelle 3 Häufigkeit des Auftretens einer Schwangerschaftskomplikation in der Gruppe mit unauffälliger Biochemie und in der Gruppe mit auffälliger Biochemie im Combined-Test.....	39
Tabelle 4 prozentuelles Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen in den beiden Gruppen auffällige Biochemie und unauffällige Biochemie im Combined-Test.....	42
Tabelle 5 Ergebnisse der einzelnen Biomarker im Combined-Test, gruppiert nach Schwangerschaftskomplikationen.....	44
Tabelle 6 Altersverteilung innerhalb der Gruppen unauffällige Biochemie und auffällige Biochemie	51
Tabelle 7 Altersverteilung und Schwangerschaftskomplikationen.....	53
Tabelle 8 Zusammenhang zwischen Biochemie-Ergebnis und Geburtsmodus	55
Tabelle 9 Geburtsmodus in den Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie	56
Tabelle 10 Geburtsmodus in den Gruppen mit Nicht-Auftreten und Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation	57
Tabelle 11 Anzahl und prozentuelle Häufigkeit von Risikofaktoren in den beiden Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie im Combined-Test	64
Tabelle 12 Anzahl und prozentuelle Häufigkeit von Risikofaktoren in den beiden Gruppen Nicht-Auftreten und Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation	65
Tabelle 13 Häufigkeit des Nikotinabusus in den beiden Gruppen mit unauffälliger und mit auffälliger Biochemie im Combined-Test	66
Tabelle 14 Häufigkeit des Nikotinabusus in den beiden Gruppen mit Nicht-Auftreten und mit Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation	67
Tabelle 15 Häufigkeit von Nikotinabusus in den beiden Gruppen mit Nicht-Auftreten und mit Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation	68

1 Einleitung

1.1 Schwangerschaftskomplikationen

Schwangerschaft und Geburt sind risikoreiche Phasen im Leben von Mutter und Kind (hier Zitat nicht notwendig, ev. Zitat Duale Reihe). In 17-29% aller Schwangerschaften treten die Schwangerschaftskomplikationen Präeklampsie, small for gestational age (SGA), Frühgeburt und Fehlgeburt auf (1-4). Das Risiko, eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung (HES) zu entwickeln, ist bei einem niedrigen sozioökonomischen Status erhöht (5,6). Vor allem in den Entwicklungsländern ist eine HES mit einem erhöhten Risiko für fetale Komplikationen wie IUGR, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht und perinatalen Todesfällen assoziiert (7). Um eine Schwangerschaftskomplikation zu behandeln und einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang zu vermeiden, ist ein rechtzeitiges Erkennen von Risiken beziehungsweise die rechtzeitige Diagnose der Erkrankungen selbst von großer Wichtigkeit (8-12)

Die Möglichkeit einer frühen Risikoevaluation bereits im ersten Trimenon (zur Zeit des Combined-Tests) für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang durch intrauterine Wachstumsrestriktion („intrauterine growth restriction“, IUGR), intrauterinen Fruchttod (IUFT), vorzeitiger Plazentalötung, Frühgeburt und hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen (HES) wie Präeklampsie (PE), wäre vom Vorteil, um Hochrisikogruppen zu detektieren, die einer engmaschigen Beobachtung und Maßnahmen im Sinne einer sekundären Prophylaxe bedürfen (10,13).

Zu den häufigsten Schwangerschaftserkrankungen, die zu einem ungünstigen Schwangerschaftsausgang führen, zählen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES), die in bis zu 8% aller Schwangerschaften auftreten und mit einer hohen Rate an Schwangerschaftskomplikationen wie IUGR, IUFT, vorzeitige Plazentalösung und Frühgeburt assoziiert sind (4,7). Diese haben mit bis zu 26% einen hohen Anteil an der perinatalen Mortalität und stellen ebenso eine der Hauptursachen der mütterlichen Todesfälle dar (6,14). Hypertension während der Schwangerschaft kann sich als eine der folgenden Komplikationen manifestieren: chronische Hypertonie, schwangerschaftsinduzierte

Hypertonie (SIH), Präeklampsie (PE), Pfropfpräeklampsie, HELLP-Syndrom sowie Eklampsie (E). Diese Komplikationen können ineinander übergehen oder isoliert voneinander auftreten (7).

Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist noch nicht vollständig geklärt. Die Pathogenese der PE wird als ein 2-phasiger Prozess betrachtet, in dem es zu einer gestörten Implantation und Plazentation in der Frühschwangerschaft kommt, was eine Hypoxie des Throphoblasten aufgrund einer Perfusionsstörung zur Folge hat. Als Antwort auf die abnormale Plazentation entwickelt sich eine endotheliale Dysfunktion im peripheren mütterlichen Kreislauf und eine Imbalance in der Zirkulation der angiogenen und vaskulogenen Faktoren, was zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion auf mütterlicher Seite führen kann (9)

Diese angiogenen Faktoren wie PIGF ("placental growth factor") sowie die beiden Serummarker PAPP-A ("pregnancy-associated plasma protein A") und β HCG (beta-humanes Choriongonadotropin) gewinnen bei der Suche nach biochemischen Substanzen zur frühen Risikoevaluation eines ungünstigen Schwangerschaftsausganges aufgrund von Schwangerschaftskomplikationen zunehmend an Bedeutung, denn es ist anzunehmen, dass eine fehlerhafte Entwicklung der Plazenta und eine gestörte Perfusion einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung oder einer anderen Schwangerschaftskomplikation vorausgehen (9). Üblicherweise werden β HCG und PAPP-A im Rahmen des Combined Tests, der zur Risikoabschätzung für Trisomie 21, 18 und 13 dient, zwischen der 10. und 14. Schwangerschaftswoche (SSW) bestimmt (15,16). Die zusätzliche Bestimmung von PIGF verbessert die Aussagekraft des Combined-Tests (12,17).

1.1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen zählen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Diese treten in bis zu 8% aller Schwangerschaften auf und stellen eine der Hauptursachen für perinatale mütterliche und kindliche Morbidität und Mortalität dar. Zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen werden chronische Hypertonie, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH), Präeklampsie (PE), Pfropfpräeklampsie, HELLP-Syndrom sowie Eklampsie gezählt (7).

Als Hypertonie in der Schwangerschaft versteht man Blutdruckwerte von systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg. Blutdruckwerten von systolisch ≥ 170 mmHg und diastolisch ≥ 110 mmHg definieren eine schwere Hypertonie (18).

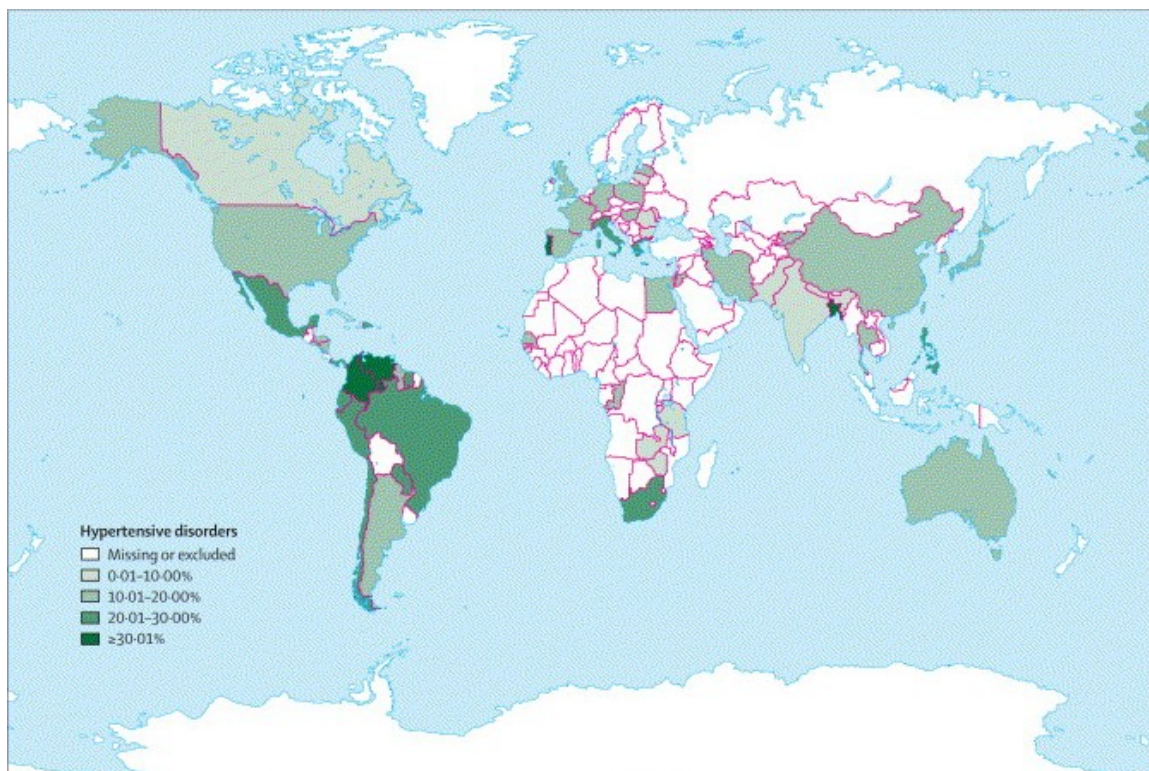


Abbildung 1 hypertensive Schwangerschaftserkrankungen weltweit (14)

1.1.2 Chronische Hypertonie

Von chronischer Hypertonie spricht man bei erhöhten Blutdruckwerten vor Eintritt der Schwangerschaft, zumindest vor der 20. Schwangerschaftswoche oder post partum > 12 Wochen persistierend (19). Die Inzidenz dieser Erkrankung beträgt 1-5% (20). Vor allem bei älteren und übergewichtigen Schwangeren sowie bei familiärer Disposition findet sich ein häufigeres Auftreten von chronischer Hypertonie (9).

Bei der chronischen Hypertonie unterscheidet man wie in der nichtschwangeren Normalbevölkerung zwischen einer primären beziehungsweise essentiellen Form (90%) und einer sekundären Form (10%). Die Ursache des sekundären chronischen Hypertonus liegt in Nierenkrankheiten (Glomerulonephritis, intestinale Nephritis, polyzystische Nieren, Nierenarterienstenose), Kollagenerkrankungen (Lupus, Sklerodermie), endokrinen Störungen (Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Hyperaldosteronismus) oder der Koarkation der Aorta (21,22).

Chronische Hypertonie wird in milde und in schwere Hypertonie eingeteilt, abhängig von den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten. Ab Blutdruckwerten von systolisch 170 mmHg und diastolisch 110 mmHg spricht man von einer schweren Hypertonie (18).

Für das Management der chronischen Hypertonie in der Schwangerschaft hat sich eine weitere Einteilung in low-risk und high-risk bewährt. Die low-risk Gruppe ist definiert durch milden essentiellen Hypertonus ohne Organbeteiligung. Hochrisikopatientinnen sind diejenigen, die stark erhöhte Blutdruckwerte ausweisen beziehungsweise eine Präeklampsie im Laufe der Schwangerschaft entwickeln. Vor allem Schwangere, die man in die Hochrisikogruppe der chronischen Hypertonie einstuft, bedürfen einer adäquaten antihypertensiven Therapie und einer engmaschigen Betreuung während der gesamten Schwangerschaft (21).

Chronische Hypertonie in der Schwangerschaft bedingt ein ungünstigeres mütterliches und kindliches Outcome, was akute Komplikationen, aber auch Langzeitkomplikationen betrifft. Vor allem Schwangere der high-risk Gruppe

weisen ein erhöhtes Risiko für postpartale Komplikationen wie Lungenödem, Nierenversagen oder hypertensive Enzephalopathie auf (21).

Aufgrund des weltweit zunehmenden Lebensalters der Gebärenden und des vermehrten Auftretens von Adipositas sowie Diabetes mellitus Typ 2 bei Schwangeren ist anzunehmen, dass die Prävalenz von chronischer Hypertonie in den nächsten Jahren zunehmen wird (21,23,24). Grundsätzlich zeigt der Großteil der Frauen mit chronischer Hypertonie, die eine adäquate antihypertensive Therapie erhalten, ein unkompliziertes Schwangerschaftsoutcome (21).

Schwangere mit chronischer Hypertonie weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pfropfpräeklampsie (25% Risiko), einer Frühgeburt, einer IUGR sowie einer vorzeitigen Plazentalösung auf. Auch fetale kongenitale Herzfehler und akutes Nierenversagen zählen zu den Risiken (7,21,24).

1.1.3 Pfropfpräeklampsie

Die Pfropfpräeklampsie ist definiert durch chronische Hypertonie und Gestationsproteinurie oder Hypertonie und Proteinurie vor der 20. SSW und eine Entwicklung (nach der 20. SSW) eines plötzlichen Anstiegs der Proteinurie, eines plötzlichen Blutdruckanstiegs oder eines klinischen oder laborchemischen Merkmals der schweren Präeklampsie (19). Die Pfropfpräeklampsie wird zu der Gruppe der schweren PE hinzugezählt (7,24).

1.1.4 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)

Unter schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH) versteht man nach der 20. SSW auftretende erhöhte Blutdruckwerte ohne Proteinurie bei einer zuvor normotensiven Schwangeren, die spätestens 12 Wochen nach der Geburt erneut normale Blutdruckwerte aufweist (19). Die SIH tritt in etwa bei 6-8% aller Schwangerschaften auf und stellt den häufigsten Grund für Hypertonie in der Schwangerschaft dar (2,22).

Vor allem bei einer Manifestation zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft ist das Risiko eine Präeklampsie im weiteren Verlauf zu entwickeln mit bis zu 50%

erhöht (25). Schwangerschaften mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie zeigen eine erhöhte Rate an mütterlicher und perinataler Morbidität (2). Zwillingsschwangerschaften zeigen ein vermehrtes Auftreten von SIH (26).

1.1.5 Präeklampsie (PE)

Präeklampsie (PE) ist die zweithäufigste Ursache für mütterliche Mortalität weltweit und findet sich bei 5% bis 7% aller Schwangerschaften weltweit. (27,28)

Laut Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) wird PE wie folgt definiert:

Präeklampsie ist das Auftreten einer Hypertonie und einer Proteinurie nach der 20. SSW. Unter einer signifikanten Proteinurie versteht man einen Eiweißverlust von ≥ 300 mg/24 h (19).

„Die Diagnose Präeklampsie kann auch bei Fehlen einer Proteinurie gestellt werden, wenn alternativ:

- *eine fetale Wachstumsrestriktion,*
- *eine Beteiligung der Leber,*
- *Nierenfunktionsstörungen,*
- *neurologische Probleme oder*
- *hämatologische Störungen*

erstmal nach der 20. SSW beobachtet werden.“ (19)

Bei der Präeklampsie unterscheidet man zwischen einer leichten und einer schweren Form. Eine leichte Präeklampsie weist einen Blutdruck von systolisch bis zu 170 mmHg und diastolisch bis zu 110 mmHg ohne zusätzliche Komplikationen auf. Eine schwere Präeklampsie liegt bei Blutdruckwerten von systolisch ≥ 170 mmHg und diastolisch ≥ 110 mmHg vor (18,19), *„wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wird:*

- *Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin $\geq 0,9$ g/l oder Oligurie < 500 ml/24 h)*

- *Leberbeteiligung (Transaminasenanstieg, schwere Oberbauschmerzen)*
- *Lungenödem oder Zyanose*
- *Hämatologische Störungen (Thrombozytopenie, Hämolyse)*
- *Neurologische Symptome (schwere Kopfschmerzen, Sehstörungen)*
- *Fetale Wachstumsrestriktion*
- *Blutdruck ≥ 170 und/oder 110 mmHg“ (19)*

Grundsätzlich wird ein konservatives Management bei einer leichten PE angestrebt. Die Therapie der schweren PE richtet sich vor allem nach der SSW (Schwangerschaftswoche) und bedarf einer individualisierten Anpassung des optimalen Entbindungszeitpunktes. In beiden Fällen ist eine Hospitalisierung die wichtigste Maßnahme zur weiteren Therapie (9,29,30).

Je nach Manifestationszeitpunkt wird zwischen einer Early-onset-Präeklampsie und einer Late-onset-Präeklampsie unterschieden. Bei der Early-onset-Präeklampsie manifestiert sich die Erkrankung bereits vor der 34. SSW, bei der Late-onset-Präeklampsie nach der 34. SSW. Early-onset-Präeklampsie wird immer als schwere PE behandelt (27,30,31). Präeklampsie tritt etwa bei 2% bis 7% aller gesunden Erstgebärenden auf (2,32). Zwillingsschwangerschaften sind mit einer höheren Rate assoziiert (14%) (2,26).

1.1.6 Eklampsie (E)

Unter Eklampsie versteht man das Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen im Rahmen einer Präeklampsie, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden können (19). Solche eklamptischen Krampfanfälle können sowohl vor der Geburt, während der Geburt und innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Geburt auftreten (7). In der Literatur sind Fälle von bis zu 7 Tage nach der Geburt beschrieben (30).

In Europa liegt die Inzidenz der Eklampsie bei etwa 2 bis 3 pro 10.000 Geburten. In Entwicklungsländern hingegen ist sie 10-30 Mal häufiger anzutreffen als in Industrieländern und hier liegt die Inzidenz bei 16-69 pro 10.000 Geburten (33,34).

Laut Schneider et al liegt die mütterliche Mortalität bei Eklampsie bei 1,5-2% und die kindliche Mortalität bei 7-12% (9).

1.1.7 HELLP-Syndrom

HELLP-Syndrom ist definiert durch Hämolyse (H hemolysis), pathologisch erhöhte Leberenzyme (El elevated liver enzymes) und erniedrigte Thrombozyten (LP low platelets) $< 100.000/\mu\text{l}$ (19). Die Erkrankung ist in 0,5-0,9% aller Schwangerschaften anzutreffen. Bei Patientinnen mit Präeklampsie findet sie sich in etwa 10-20% (35). Es kann sowohl antepartal als auch postpartal auftreten (36). Typische klinische Symptome bei HELLP-Syndrom sind Schmerzen im rechten Oberbauch oder epigastrische Schmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen. Häufig zeigen Frauen mit HELLP-Syndrom jedoch unspezifische Symptome (35,37). Der Großteil der Frauen mit HELLP-Syndrom weisen Hypertonie und Proteinurie auf, aber in 10-20% der Fälle fehlt diese Symptomatik (37).

Das HELLP-Syndrom ist mit einem hohen mütterlichen und kindlichen Risiko assoziiert und steht im Zusammenhang mit schwerwiegenden, mitunter lebensbedrohlichen Komplikationen wie DIC (dissiminierte intravasale Gerinnung) (21%), vorzeitiger Plazentalösung (16%), aktues Nierenversagen (7,7%), Lungenödem (6%), subkapsuläres Leberhämatom (0,9%) und Netzhautablösung (7,7%). Frauen, die postpartum ein HELLP-Syndrom entwickeln, zeigen eine deutlich höhere Rate an Komplikationen wie Lungenödem und Nierenversagen (36).

1.1.8 SGA („small for gestational age“), IUGR („intrauterine growth restriction“)

Die Bezeichnung IUGR sollte in Zusammenhang mit dem Fetus und SGA im Zusammenhang mit dem Neugeborenen verwendet werden (38). SGA („small for gestational age“) ist definiert als ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile. Somit sind diese Neugeborenen für ihr Gestationsalter zu klein (38,39). IUGR Feten hingegen weisen eine verringerte Wachstumsgeschwindigkeit auf. IUGR deutet auf die Anwesenheit von pathophysiologischen Prozessen in utero hin, die

das fetale Wachstum inhibieren (40). Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) definiert IUGR wie folgt: *“a fetus that fails to reach his potential growth“* (ein Fetus, dem es misslungen ist, sein anlagebedingtes Wachstumspotential zu erreichen) (38). IUGR wird idealerweise durch mehrere aufeinanderfolgende Ultraschalluntersuchungen entdeckt, in denen sich eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit des Feten und damit ein Knick in der Wachstumsperzentile zeigt (38,40). Die perinatale Mortalität und Morbidität ist bei IUGR Feten wesentlich erhöht (38). Des Weiteren ist IUGR mit einer erhöhten Rate an Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu normosomen Feten assoziiert (41). Diese Kinder weisen nicht nur akute Probleme auf, sondern ihr lebenslanges Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln, ist ebenfalls erhöht (7).

Die Prävalenz von IUGR beträgt etwa 8% (38). Chronische Hypertonie und PE erhöhen das Risiko einer IUGR (7). Bei Schwangeren mit einer PE tritt IUGR in 10-25% der Fälle auf (4). Bei Zwillingschwangerschaften mit SIH zeigt sich im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften mit SIH ein höheres Auftreten von SGA Neugeborenen (14,8% im Vergleich zu 7,0%). Zwillingschwangerschaften mit PE zeigen ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von SGA (11,5%) im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften mit PE (9,8%) (26).

1.1.9 LGA („large for gestational age“, Makrosomie), Gestationsdiabetes (GDM)

Angelehnt an Schneider et al. spricht man von „large for gestational age“ (LGA) beziehungsweise von Makrosomie, wenn das Geburtsgewicht der Neugeborenen über der 90. Perzentile liegt und diese daher für ihr Gestationsalter zu groß sind (9). Ist die Ursache für diese Makrosomie mütterlicher Gestationsdiabetes (GDM) oder vorbestehender Diabetes mellitus (DM) der Mutter, ist das Kind einem Risiko durch mögliche postpartale Hypoglykämie, Plazentainsuffizienz und funktionelle Unreife ausgesetzt (8).

„Gestationsdiabetes ist definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung ... Die mütterlichen und kindlichen Probleme beim Gestationsdiabetes (GDM) entsprechen denen von Schwangerschaften mit vorbestehendem Diabetes mellitus.“ (9). Laut Schneider et

al. ist eine mütterliche Hyperglykämie mit einer erhöhten Inzidenz von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und Frühgeburtslichkeit assoziiert. Die kindlichen Probleme, die ein Diabetes der Mutter zur Folge haben kann, sind unter anderem Makrosomie und intrauteriner Fruchttod (IUFT) (9,42). Laut Stauber und Weyerstahl kann ein manifester Diabetes auch aufgrund von „Durchblutungsstörungen in den der Plazenta vorgeschalteten mütterlichen Gefäßen und/oder der Plazenta selbst“ zur "intrauterine growth restriction" (IUGR) führen und eine Mangelversorgung des Feten bewirken (8).

1.1.10 IUFT (intrauteriner Fruchttod)

„Als intrauterinen Fruchttod bezeichnet man das intrauterine Absterben des Fetus nach dem 6. Schwangerschaftsmonat (fetales Gewicht ≥ 500 g).“ (8)

1.1.11 Frühgeburt

Laut Schneider et al. bezeichnet man als frühgeborenes Kind („preterm“) ein Neugeborenes, das ≤ 259 Tage nach dem 1. Tag der letzten Menstruation beziehungsweise vor 37+0 Schwangerschaftswochen geboren wird. Definiert werden als extreme Frühgeburten, Neugeborene, die <24+0 SSW geboren werden. Als sehr frühe Frühgeburten bezeichnet man Neugeborene, deren Geburt zwischen 24+0 und 27+6 SSW liegt. Unter frühe Frühgeborene versteht man Neugeborene, die zwischen 28+0 und 33+6 SSW geboren werden. Als späte oder „terminnahe“ Frühgeborene werden Neugeborene definiert, deren Geburt in der Zeit von 34+0 und 36+0 SSW liegt (9). Die Frühgeburt stellt die Hauptursache für perinatale Morbidität und Mortalität in Entwicklungsländern dar (43).

Frühgeburt und der Zusammenhang mit anderen Schwangerschaftskomplikationen

PE und Eklampsie sowie IUGR sind häufige Ursachen einer Frühgeburt (43). Die Frühgeburt bedingt eine erhöhte kindliche Mortalität und ist häufig mit einem neurologischen Defizit des Kindes assoziiert (7,32). Zwillingsschwangerschaften

mit SIH oder PE zeigen eine signifikant höhere Rate an Frühgeburten als Einlingsschwangerschaften mit SIH und PE (26). Laut Rath und Friese ist bei der Diagnosestellung des HELLP-Syndroms vor allem der *„iatrogen induzierten“ Frühgeburtlichkeit vor der 34. SSW durch sofortige Schwangerschaftsbeendigung* besondere Bedeutung beizumessen. *„Das HELLP-Syndrom weist per se keinen negativen Einfluss auf die kindliche Morbidität auf, im Vordergrund stehen die generellen Probleme der Frühgeburtlichkeit und der intrauterinen Mangelentwicklung.“* (44). Frühgeborene von Schwangeren mit erhöhtem Blutdruck zeigen im Vergleich zu gleichaltrigen Neugeborenen von normotensiven Schwangeren ein vermehrtes Vorkommen von typischen Frühgeburtlichkeitskomplikationen wie Hirnblutung, nekrotisierende Enterokolitis oder Atemnotsyndrom (9,45).

1.1.12 Vorzeitige Plazentalösung

„Als vorzeitige Lösung der Plazenta wird die teilweise oder vollständige Ablösung der normalsitzenden Plazenta vor der Geburt des Kindes bezeichnet.“ (8) Schwangerschaften, die mit einer chronischen Hypertonie oder PE assoziiert sind, zeigen ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Plazentalösung (2,6,21). IUGR ist ebenfalls ein Risikofaktor für vorzeitige Plazentalösung (46). Bei der vorzeitigen Plazentalösung besteht für die Mutter vor allem die Gefahr eines hypovolämischen Schocks und in 10% der Fälle kommt es zu der Entwicklung einer DIC (dissiminierte intravasale Gerinnungsstörung). Die mütterliche Mortalität wird mit etwa 1% angegeben, die kindliche Mortalität beträgt zwischen 10-67% und ist vor allem durch Frühgeburtlichkeit, fetale Hypoxie und Verbluten begründet (9).

1.2 Ätiologie und pathophysiologischer Hintergrund der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

Die Ätiologie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen ist noch nicht vollständig geklärt, sie gilt jedoch als multifaktoriell (27,44). Es wird angenommen, dass bei der Entstehung der PE und der IUGR ähnliche pathophysiologische Prozesse ablaufen (47,48).

PE tritt nur bei Anwesenheit der Plazenta auf. Die Plazenta spielt bei der Krankheitsentstehung eine zentrale Rolle, denn auch bei Blasenmole, wo das Plazentagewebe alleine ohne Fetus vorhanden ist, kann sich eine PE entwickeln. Die Geburt der Plazenta stellt die einzig wirkungsvolle Therapie der PE dar (1,49,50). Der Beginn, der Schweregrad und die Progression der Erkrankung sind vor allem durch die mütterliche Antwort auf die plazentaabhängigen Faktoren und Proteine bestimmt (27). Daher werden als Ursache für die Entstehung von PE Anpassungsstörungen an die Schwangerschaft angenommen (9).

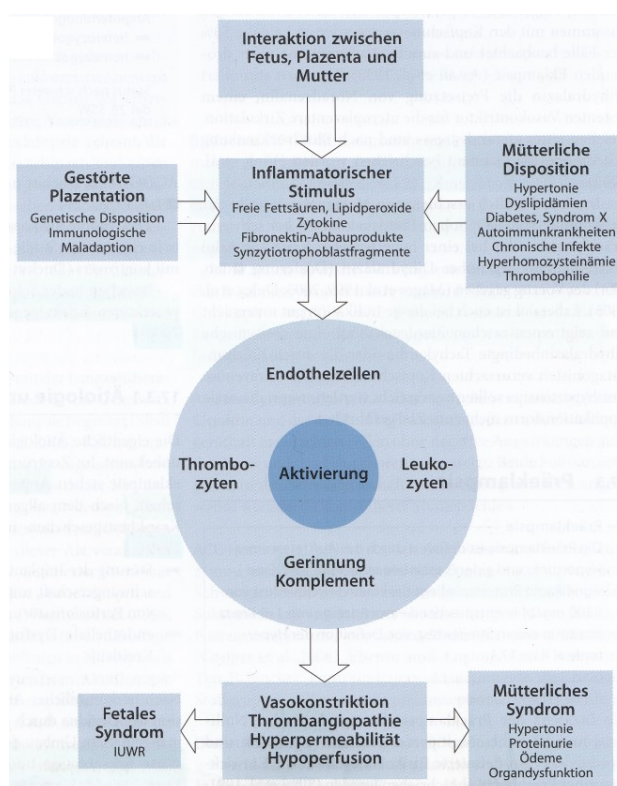


Abbildung 2 "Pathogenese der Präeklampsie" (9)

Es besteht die Hypothese, dass sich das Krankheitsgeschehen als 2-phasiger Prozess entwickelt (51). Laut Schneider et al. kommt es in der ersten Phase in der Frühschwangerschaft zu einer gestörten Implantation und Plazentation, was zu einer Perfusionsstörung und somit zu einer Hypoxie des Trophoblasten führt. In der zweiten Phase entwickelt sich im peripheren mütterlichen Kreislauf eine endotheliale Dysfunktion (9).

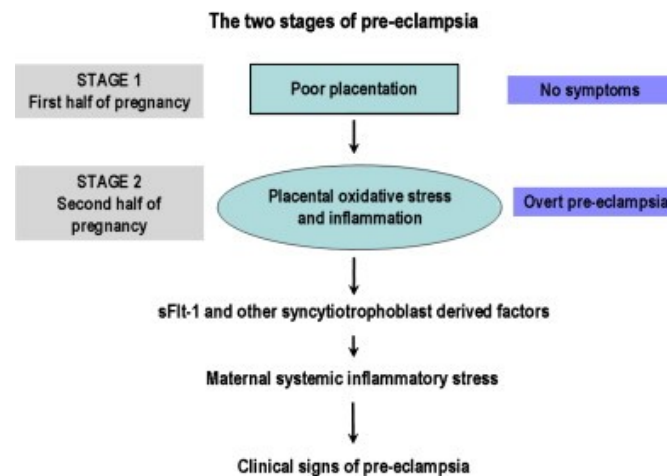


Abbildung 3 Das 2-phasen Modell der Krankheitsentstehung der PE (52)

Die fehlerhaften Abläufe in der Phase 1 der Krankheitsentstehung sind nicht alleine ausreichend, um ein Krankheitsgeschehen auszulösen, aber in Verbindung mit mütterlichen prädisponierenden Faktoren, führt diese zur Phase 2 und somit zum Krankheitsgeschehen (51).

1.2.1 Abnormale Trophoblasteninvasion

Die Umwandlung der mütterlichen Spiralarterien in größere und effizientere Gefäße ist ein essentieller Schritt bei der Entstehung der normalen Plazenta. Dieser Prozess hängt vor allem von der Invasion der Trophoblasten in die subendometriale Zone und in die Spiralarterien ab. Bei PE finden sich einerseits eine nur oberflächliche Trophoblasteninvasion und andererseits Spiralarterien mit engem Lumen (52). Bei der normalen Implantation der Plazenta werden die

uterinen Spiralarterien von endovaskulären Trophoblasten durchwandert. Diese Zellen ersetzen die endothelialen und muskulären Verbindungen, um den Gefäßdurchmesser zu erweitern. Bei der PE kommt es zu einer inkompletten Invasion durch den extravillösen Trophoblasten was einen unzureichenden Spiralarterienumbau zur Folge hat. Dadurch kommt es zwar zur Invasion der Deziduagefäße, aber die Myometriumgefäße werden nicht von endovaskulären Trophoblasten durchwandert. Dies hat einen mangelhaften Umbau der Spiralarterien zur Folge (9,53). Die unzureichend dilatierten Spiralarterien können dem vergrößerten Blutbedarf des Fetus nicht gerecht werden. Dies hat eine Hypoperfusion des intervillösen Raumes zur Folge (8,9,53). Dadurch kommt es zu einer fetalen Hypoxie was eine endotheliale Beeinträchtigung mit sich bringt. Dies manifestiert sich schließlich als mütterlicher Hypertonus, Ödeme und Proteinurie (52). Die verminderte Durchblutung und die daraus resultierende hypoxische Umgebung führen ebenso zur Freisetzung von Plazentafragmenten, was eine mütterliche systemische inflammatorische Reaktion induziert (54). Das Ausmaß der fehlerhaften Trophoblasteninvasion korreliert mit der Schwere der hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (55). Eine abnormale Plazentation findet man auch bei IUGR (48,56,57).

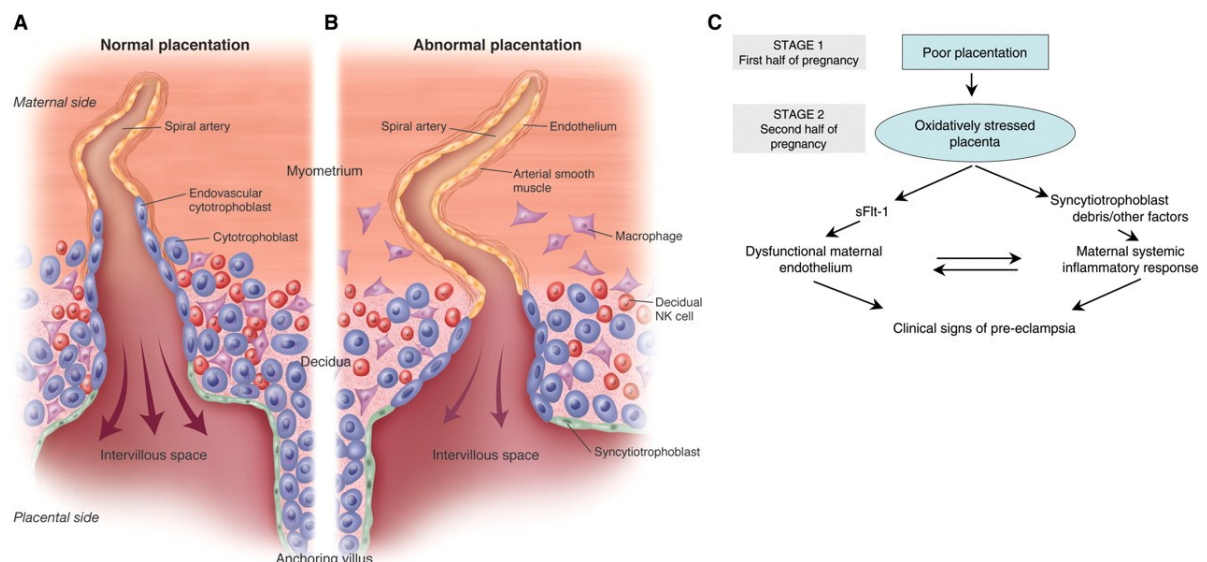


Abbildung 4 anormale Plazentation bei PE (59)

(A) normale Plazentation (B) abnormale Plazentation in der 15.-16. SSW

1.2.2 Trophoblastendifferenzierung

Es wird angenommen, dass eine mangelhafte Trophoblasteninvasion einer Trophoblastendifferenzierungsstörung bereits im Blastozystenstadium zugrunde liegt (27).

Trophoblasten sind die erste Zelllinie des Embryos, die sich im Blastozystenstadium sechs Tage post conceptionem differenzieren (27). Sie heften sich an den Uterus an und initiieren dadurch die Implantation (52). Weitere Differenzierungsschritte führen zur Entstehung von zwei verschiedenen Entwicklungspfaden der Trophoblasten, den villösen und den extravillösen Pfad. Die Entstehung der Trophoblastenzelllinie erfolgt in der ersten Woche post conceptionem, die Festlegung auf die zwei Entwicklungspfade (villös und extravillös) erfolgt jedoch erst in der dritten Woche post conceptionem. Dieser zeitliche Unterschied könnte eine wichtige Rolle im placentaren Ursprung von Schwangerschaftspathologien wie Präeklampsie und IUGR spielen (27). Es wird angenommen, dass Regulatoren der Trophoblastendifferenzierung fehlerhaft sein können und aufgrund dieses frühen Defekts kann es zur gestörten Trophoblasteninvasion kommen (52).

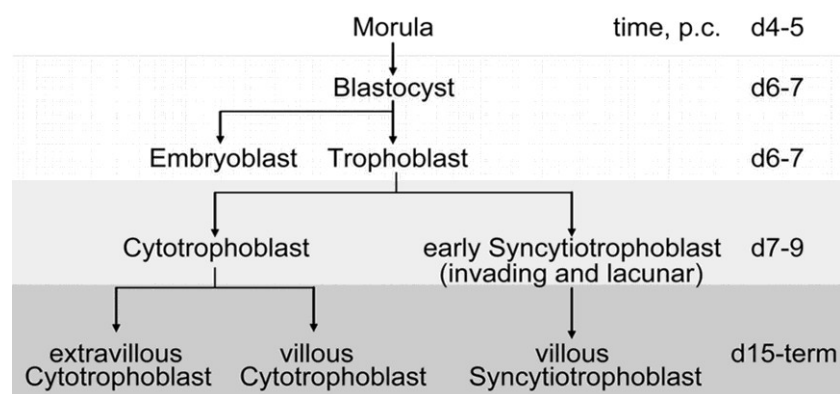


Abbildung 5 Überblick über die frühe Entwicklung der Trophoblasten (27)

1.2.3 Immunologische Faktoren

Bei der Entstehung der Präeklampsie spielt ebenso eine gestörte Kommunikation zwischen dem extravillösen Trophoblasten und dem mütterlichen Immunsystem eine Rolle (9).

Die Annahme, dass eine immunologische Komponente bei der Krankheitsentstehung Einfluss nimmt wird darauf zurückgeführt, dass ein vermindertes Auftreten von PE bei Frauen beobachtet wird, die mit dem Kindesvater lange vor der Schwangerschaft sexuell aktiv waren und den väterlichen Antigenen auch durch oralen Geschlechtsverkehr ausgesetzt waren. (51,58) Das PE-Risiko ist hingegen bei Primiparität, Befruchtung mit Spendersamen, Schwangerschaft ohne vorherigen Geschlechtsverkehr (52) und vorherigem regelmäßigem Geschlechtsverkehr mit mechanischer Verhütung erhöht (51,59).

Jede normale Schwangerschaft stimuliert eine inflammatorische Reaktion sowohl lokal in der fetomaternalen Grenzzone als auch systemisch aufgrund der Kommunikation des Immunsystems der Mutter mit dem semiallogenetischen embryonalen Gewebe. Bei PE kommt es jedoch zu einer Dekompensierung und somit zu einer vermehrten und veränderten mütterlichen inflammatorischen Antwort auf die Trophoblasteninvasion in die Dezidua (9,60).

Da die Trophoblasten in das mütterliche Gewebe eindringen, muss es einen Mechanismus geben, der die Trophoblasten vor dem mütterlichen Immunsystem schützt. Es wird angenommen, dass das von den extravillösen Trophoblasten exprimierte HLA-G (human leukocyte antigen-G) die Trophoblasten vor der mütterlichen-fetalen-Immuntoleranz schützt und diesen Zellen erlaubt, in den Uterus einzudringen. Der Schutz der Trophoblasten vor den Natürlichen Killerzellen (NK) des mütterlichen Organismus ist von großer Bedeutung, da die Trophoblasten bei der Implantation mit den NK in engen Kontakt treten. (52) Studien zeigen, dass die HLA-G Expression bei Präeklampsie im Vergleich zu einer normalen Plazenta fehlend oder nicht vorhanden ist (61). Treffen invasive Trophoblasten mit fehlendem oder mangelhaftem HLA-G auf NK Zellen der Dezidua, werden diese zerstört. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass man bei Präeklampsie weniger invasive Trophoblasten vorfindet und deren Invasion in die Dezidua nur oberflächlich verläuft (52).

1.2.4 Inflammatorische Reaktion

Die chronische Hypoxie der Plazenta, die einer gestörten Plazentation zugrunde liegt, führt zu oxidativem Stress und zur Entstehung von Sauerstoffradikalen (62). Dadurch wird eine mütterliche inflammatorische Antwort induziert, die für die Krankheitsentwicklung eine bedeutende Rolle spielt (9). Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Präeklampsie spielen hier die Endothelzellen (62).

Die inflammatorische Reaktion bei Plazentationsstörungen wird bei Schneider et al. wie folgt beschrieben: *„Das Ungleichgewicht zwischen der Freisetzung von Sauerstoffradikalen und den antioxidativen Schutzmechanismen des mütterlichen Organismus führt zu oxidativem Stress mit inflammatorischen Reaktionen in der fetomaternalen Grenzzone. Die dabei entstehenden Substanzen wie Zytokine, Lipidperoxide, diverse Proteine und Peptide sowie aktivierte Leukozyten und Monozyten gelangen in den mütterlichen Kreislauf und sind Auslöser einer mehr oder weniger generalisierten Dysfunktion des Endothels in zahlreichen Organen des mütterlichen Organismus. Vesikuläre Plasmamembranfragmente, die bei Präeklampsie vermehrt von der Trophoblastenoberfläche der Plazentazotten an den mütterlichen Kreislauf abgegeben werden, sind ebenfalls bei der Verursachung der Dysfunktion des Endothels beteiligt. Die Dysfunktion des Endothels begünstigt die Aktivierung von Leukozyten sowie Thrombozyten mit einer prokoagulatorischen Stimulation des Gerinnungssystems.“* (9).

1.3 Risikofaktoren

Wie bereits erwähnt, sind gestörte Abläufe in der Plazentation und Implantation nicht alleine für das Krankheitsgeschehen verantwortlich. Erst in Verbindung mit mütterlichen prädisponierenden Faktoren kommt es zum Krankheitsgeschehen (51).

Einige Risikofaktoren für PE zeigen eine große Übereinstimmung mit jenen, die als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Lebensalter gelten (7).

Tabelle 1 Risikofaktoren für PE (2,7,44,54,64-66)

Risikofaktoren für PE

Nulliparität

Alter über 35 Jahre oder unter 17 Jahre

positive Familienanamnese bezüglich Präeklampsie

Frauen, die als SGA geboren sind

Adipositas/Schwangerschaftsdiabetes

Mehrlingsschwangerschaften

Präeklampsie in vorhergehenden Schwangerschaften

schlechtes Outcome in vorhergegangenen Schwangerschaften (IUGR, Abruption, IUFT)

abnormale A. uterina-Dopplerwerte in der 18. und 24. SSW

afroamerikanische Bevölkerung

erhöhtes zirkulierendes Testosteron

Vorbestehenden Erkrankungen (chronische Hypertonie, Nierenerkrankungen, Kollagenosen, Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Thrombophilie, SLE = systemischer Lupus erythematodes)

Genetische Faktoren sind bei der PE ebenfalls von Bedeutung. Es zeigt sich ein häufigeres Auftreten der Erkrankung bei Töchtern, deren Mütter während einer Schwangerschaft PE entwickelt haben. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankung bei Schwangerschaften, in denen die Mutter des Partners in einer ihrer Schwangerschaften PE entwickelt hat (7,63).

Interessanterweise ist Nikotinabusus während der Schwangerschaft hingegen mit einem erniedrigten Risiko für Hypertonus und Präeklampsie während der Schwangerschaft assoziiert (64).

1.4 Mütterliche und kindliche Komplikationen bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

PE beziehungsweise HES sind Erkrankungen mit Multiorganbeteiligung (4) und daher zeigt sich ein breites Spektrum an klinischen Symptomen. Diese treten erst Wochen nach der gestörten Implantation und Plazentation im ersten sowie frühen zweiten Trimenon auf (9). Das mütterliche und kindliche Outcome bei PE hängt von mehreren Faktoren ab: Gestationsalter bei der klinischen Manifestation von PE, Zeitpunkt der Entbindung, die Schwere des Erkrankungsprozesses, das Vorhandensein einer Mehrlingsschwangerschaft und das Vorhandensein von Vorerkrankungen wie DM, Nierenerkrankungen oder Thrombophilie (1,2). Die enorme inflammatorische Reaktion und die endotheliale Dysfunktion bei PE beeinträchtigen mütterliche Organsysteme wie das Zentralnervensystem (ZNS), die Lungen, die Leber, die Nieren, das Gefäßsystem, das Gerinnungssystem und das Herz. Ebenso werden die Plazenta und der Fetus beeinträchtigt. (6).

Tabelle 2 Mütterliche (4,27) und kindliche Komplikationen (4,7) bei schwerer PE

mütterliche Komplikationen (4,27)	kindliche Komplikationen (4,7)
vorzeitige Plazentalösung (1-4%)	Frühgeburt (15-67%)
disseminierte Koagulopathie/HELLP-Syndrom (10-20%)	IUGR (10-25%)
Lungenödem/Aspiration (2-5%)	hypoxischer Hirnschaden (<1%)
akutes Nierenversagen (1-5%)	perinatale Mortalität (1-2%)
Eklampsie (< 1%)	durch niedriges Geburtsgewicht verursachte kardiovaskuläre Morbidität
Leberversagen oder Blutung (<1%)	
Insult (selten)	
Tod (selten)	
kardiovaskuläre Spätfolgen	

Die Schwangerschaft stellt nicht einfach eine kurze Zeit im Leben einer Frau mit dem Zweck ein Kind zu gebären dar, sondern ist auch eine wichtige Zeit, die einen wertvollen Einblick in den Gesundheitsstatus der Frau gewährt (65).

1.5 Prophylaxe und therapeutische Maßnahmen

Wie bereits erwähnt tritt PE nur in Anwesenheit der Plazenta auf. Als einzige kausale Therapie stellt sich die Geburt der Plazenta und daher des Fetus dar, was zu einer signifikanten Morbidität oder sogar Mortalität des Neugeborenen aufgrund der Frühgeburtlichkeit vor allem bei early-onset-PE führen kann (1,30). Eine chronische Hypertonie der Schwangeren, eine SIH oder andere Risikofaktoren wie Thrombophilie, PE/E/HELLP in der Anamnese erfordern ein intensives Monitoring von Mutter und Kind, um die Progression in ein ernstes Zustandsbild wie Pfropf-PE, Eklampsie, Plazentainsuffizienz mit IUGR oder vorzeitige Plazentalösung rechtzeitig erkennen zu können (4,9).

1.5.1 Aspirin

Als eine prophylaktische Maßnahme, um die Entwicklung einer PE zu verhindern oder ihre Ausprägung günstig zu beeinflussen, wird eine tägliche Dosis von low-dose-Aspirin (Azetylsalizylsäure; ASS) von 60-100 mg bereits im ersten oder frühen zweiten Trimenon angesehen (29). Laut CLASP-Studie sollte der Beginn der Einnahme von Azetylsalizylsäure spätestens bei der 16. SSW liegen (19,66).

Pathophysiologisch kommt es bei der Entwicklung der PE zu einer Minderdurchblutung der Plazenta und somit zu einer placentären Ischämie und Infarktbildung (67,68). Dies führt zu einer Aktivierung der Thrombozyten und des Gerinnungssystems sowie zu einem Ungleichgewicht zwischen dem Vasodilator Prostazyklin und dem Vasokonstriktor Thromboxan, einem Stimulator der Thrombozytenaggregation (68,69). Die Gabe von low-dose-Aspirin inhibiert die Synthese von Thromboxan durch die Thrombozyten und hat einen nur minimalen Effekt auf die Synthese von Prostazyklin durch die Endothelzellen. Dadurch wird das Gleichgewicht zugunsten des Prostazyklins verschoben, was einen präventiven Effekt in Bezug auf die Entwicklung von PE hat (4,70).

Die Gabe von low-dose-Aspirin ist die einzige Intervention, die erwiesenermaßen sowohl das Risiko der Entwicklung einer PE als auch deren Komplikationen senkt (29) sowie das gesamte Risiko für ein ungünstiges Schwangerschaftsoutcome reduziert (68).

1.5.2 Heparin

Laut Schneider et al. kann durch die Anwendung von unfraktioniertem (UH) oder Low-molecular-weight-Heparin (LMWH) kein Einfluss auf den Verlauf von PE genommen werden (9). Die Reduzierung des PE-Risikos bei Frauen mit Thrombophilie und Status post placentagebundene Komplikation durch die Gabe von Heparin wird in der Literatur kontroversiell diskutiert. Im Moment existieren keine zuverlässigen Studien, die eine solche Annahme nachweisen würden (9,71). Sibai (2005) weist jedoch darauf hin, dass die Gabe von LMWH das PE-Risiko bei Frauen mit Nierenerkrankungen und mit Thrombophilie reduziert (4). Die Gabe von UH oder LMWH bleibt bei Frauen mit Thrombophilie auf die Thrombophilieprophylaxe reduziert. Im Rahmen einer PE-Prophylaxe sollte eine Verabreichung von Heparin einzig bei Hochrisikogruppen angedacht werden (9).

1.5.3 Vitamine C und E

Die Annahme, dass Antioxidantien, vor allem die Kombination von Vitamin C und E, einen prädiktiven Effekt in Bezug auf die Entwicklung einer PE haben, konnte in großangelegten Studien wie von Poston et al. und Rumbold et al. nicht bestätigt werden (19,68,72-74).

1.5.4 Antihypertensiva

Es wird empfohlen, dass eine antihypertensive Therapie ab Blutdruckwerten von systolisch ≥ 160 mmHg (bzw. ≥ 170 mmHg) oder diastolisch ≥ 100 mm Hg (bzw. ≥ 110 mmHg) eingeleitet wird (18,29). Die Therapie des akuten Hypertonus soll vor allem die möglichen mütterlichen zerebrovaskulären und kardiovaskulären Komplikationen verhindern, die die Hauptursache für die mütterliche Mortalität und Morbidität in Entwicklungsländern darstellen (4).

Es ist unklar, ob eine antihypertensive Therapie bei einem milden Hypertonus während der Schwangerschaft eine positive Auswirkung hat (4,75,76). Von Dadelszen et al konnten sogar einen nachteiligen Effekt einer antihypertensiven Therapie bei mildem Hypertonus in der Schwangerschaft auf das Wachstum des Feten feststellen (4,77).

Für die Langzeitbehandlung der Blutdrucksenkung bei Schwangeren werden laut Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vor allem folgende medikamentöse Antihypertensiva eingesetzt: α -Methyldopa (Mittel 1. Wahl), Nifedipin (Kalziumantagonist), selektive β -1-Rezeptorblocker und Dihydralazin. Nicht geeignet sind hingegen ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten, die eine teratogene Wirkung zeigen können sowie Diuretika und alle anderen Antihypertensiva (19,78).

1.5.5 Entbindung

Die Betreuung bei leichter PE sollte am besten im Rahmen einer stationären Überwachung vorgenommen werden. Eine schwere PE sollte ohne Ausnahme im hospitalisierten Umfeld erfolgen. Die Ziele des Managements von Schwangeren mit PE oder E liegen darin, Krampfanfälle zu vermeiden und den Blutdruck zu stabilisieren. Als Therapie für die schwere PE kommt in den meisten Fällen nur die Geburt in Frage. Bei einem sehr niedrigen Gestationsalter ist das behutsame Hinauszögern der Geburt anzudenken (30).

Der optimale Zeitpunkt der Entbindung bei Schwangeren mit schwerer PE vor der 32.-34. SSW stellt ein Dilemma dar. Es muss zwischen dem Wohl der Mutter, das durch das Beenden der Schwangerschaft erreicht wird, und dem Risiko, dem das Kind durch eine Frühgeburtlichkeit ausgesetzt wird, abgewogen werden (29). Kommt es zu einer Eklampsie, ist eine schnellstmögliche Geburtseinleitung, ohne Rücksicht auf das Gestationsalter, gerechtfertigt (30).

1.5.6 Entbindungsmodus

Der optimalen Entbindungsmodus bei PE oder E wird in der Literatur kontroversiell diskutiert. Laut „Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy“ ist bei Schwangeren mit PE eine vaginale Geburt der Sectio caesarean vorzuziehen, um die Belastungen eines operativen Eingriffes zu vermeiden. Sollte eine vaginale Geburt innerhalb einer akzeptablen Zeitspanne nicht möglich sein, sollte wie auch bei gewissen

anderen geburtshilflichen Indikationen eine Sectio caesarean angedacht werden (22). Laut Pridjian et al. (2002) ist eine vaginale Entbindung bei Schwangeren mit PE beziehungsweise E sicherer als eine Sectio caesarean und sollte versucht werden, außer es bestehen andere geburtshilfliche Indikationen für eine Sectio cesarea (30). Brown et al. (2000) weisen darauf hin, dass bei der Entwicklung einer PE nahe am Geburtstermin Wehentätigkeit und eine vaginale Geburt im Normalfall vom Fetus gut toleriert werden. Ist aufgrund einer schweren PE eine frühzeitige Geburt indiziert, vor allem aufgrund eines schlechten Zustandes des Fetus, stellt die Sectio caesarea sowohl für Mutter als auch für das Kind den besseren Entbindungsmodus dar (79). Repke et al. (1998) ziehen bei Erstgebärenden oder bei sehr niedrigem Gestationsalter eine primäre Sectio caesarea der vaginalen Geburt vor (70).

1.5.7 Magnesiumsulfat (MgSO₄)

Eine prophylaktische antikonvulsive Therapie mittels Magnesiumsulfat halbiert bei Schwangeren mit PE das Risiko eine E zu entwickeln und stellt die Therapie der Wahl bei eklampischen Anfällen dar (29,80,81). Die Gabe von Magnesiumsulfat bewirkt ebenso eine Reduktion der maternalen und perinatalen Mortalität und Morbidität, sogar bei Schwangeren, die keine eklampischen Krämpfe entwickelt haben (80). Es bewirkt eine Erniedrigung des zerebralen Gefäßwiderstandes und damit eine Erhöhung der Perfusion des Gehirns (82).

1.6 Die Biochemie im Combined-Test (Ersttrimester-Screening)

1.6.1 Screening auf Schwangerschaftskomplikationen

Aufgrund der hohen mütterlichen und fetalen Morbidität und Mortalität, die bei Schwangerschaftskomplikationen wie HES auftreten, ist die frühe Detektion von Hochrisikogruppen anhand von effektiven Screeninguntersuchungen von großer Bedeutung und stellt eines der wichtigsten Ziele der Geburtshilfe dar (10). Durch eine Einschätzung des patientenspezifischen Risikos für HES und andere

Schwangerschaftskomplikationen bereits in der Frühschwangerschaft, wäre es möglich, die Intensität der Schwangerschaftsbetreuung an das spezifische Risiko anzupassen. Intensives mütterliches und fetales Monitoring von Hochrisikogruppen würde zu einer frühen Diagnose der klinischen Symptome von Schwangerschaftskomplikationen wie HES und dem assoziierten IUGR führen und ein besseres Schwangerschaftsoutcome zur Folge haben (11,12).

Der Zweck eines frühen Screenings besteht auch darin, die Hochrisikogruppe zu identifizieren, die von einer therapeutischen Intervention profitieren könnte, und dadurch eine Reduzierung der mütterlichen und kindlichen Morbidität und Mortalität zu erreichen (83). Eine Risikokalkulation im ersten Trimenon würde die effektivste Methode darstellen, um PE zu verhindern. Um präventive Maßnahmen ergreifen zu können, sollten Hochrisikogruppen bereits vor der 16. SSW identifiziert werden. Durch die frühe Identifikation von Hochrisikogruppen wäre es möglich, diese einer präventiven Therapie vor der 16. SSW zuzuführen, um das Risiko für die Entwicklung einer schweren PE zu verringern (65).

1.6.2 Die Biochemie im Combined-Test und Biomarker

Messungen von spezifischen zirkulierenden Trophoblasten-produzierten Proteinen im ersten Trimenon der Schwangerschaft könnten ein mögliches Screeninghilfsmittel darstellen, um Frauen mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang zu identifizieren (84).

Der Combined Test, der auch als Ersttrimester-Screening bekannt ist, wird zwischen der 10. und 14. SSW durchgeführt und dient zur Risikoabschätzung für Trisomie 21, 18 und 13. Im Rahmen dieses Tests werden die Faktoren mütterliches Alter, die fetale, durch Ultraschall ermittelte Nackendicke, sowie die biochemischen Parameter β HCG („beta-humanes Choriongonadotropin“) und PAPP-A ("pregnancy-associated plasma protein A") routinemäßig bestimmt (16,53,85). Der Miteinbezug des Serummarkers PIGF verbessert die Aussagekraft des Combined-Tests und daher ist es üblich zu diesem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft ebenso den Serummarker PIGF zu bestimmen (12,17).

Alle drei Trisomien sind assoziiert mit einem erhöhten mütterlichen Alter, erhöhter fetaler Nackendichte und einem erniedrigten PAPP-A im Serum. Bei Trisomie 21

ist der Wert des freien β HCG erhöht, bei Trisomie 18 und 13 hingegen erniedrigt (15,86).

Verschiedene Studien (Ong et al. 2000, Krantz et al. 2004, Levine et al. 2004) haben darauf hingewiesen, dass eine Auffälligkeit bei den biochemischen Markern PAPP-A und β HCG sowie den angiogenen Faktoren wie PIGF bereits in der Frühschwangerschaft (zur Zeit des Combined-Tests) das Risiko auf einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang durch eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung, intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), intrauterinen Fruchttod (IUFT) oder Frühgeburt erhöht, da Störungen im Wachstum und der Entwicklung der Plazenta sowie Anpassung der Durchblutung der Manifestation einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung oder anderer Schwangerschaftskomplikationen zeitlich vorausgehen. Diese biochemischen Parameter stellen einen vielversprechenden Ansatz zur frühen Detektion von Schwangerschaftskomplikationen dar, der zur Verbesserung von Diagnostik und therapeutischen Möglichkeiten dient (9,84,85,87-91).

1.6.3 PAPP-A

PAPP-A ("pregnancy associated plasma protein A", "pap-palysin 1", "insulin-like growth factor binding protein-4 protease") ist ein zu 20% verzuckertes α_2 -Metalloglykoprotein. Pro Molekül enthält es vier Zinkatome. Es wird von den Syncytiotrophoblasten der Plazenta synthetisiert. PAPP-A beeinflusst die Plazentafunktion durch seine Interaktion mit den IGFs („insulin-like growth factors“). Es wirkt als Proteinase für IGFBP-4 („insulin-like growth factor binding protein-4“). IGFBP-4 bindet IGF-I und IGF-II und inhibiert dadurch ihre Interaktion mit den Zelloberflächenrezeptoren. Somit inhibiert IGFBP-4 die Aktivität der IGFs. Die IGFs spielen eine Schlüsselrolle in der Regulation des fetalen Wachstums und nehmen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Trophoblasteninvasion in die Dezidua ein. PAPP-A bewirkt eine Reduzierung des IGFBP-4. Besteht allerdings eine niedrige Konzentration von PAPP-A, führt dies zu einer erhöhten Konzentration von IGFBP-4 und dies wiederum erniedrigt die Konzentration von freien IGF. Dies wirkt sich negativ auf das fetale Wachstum und die Trophoblasteninvasion aus (9,10,12,84,92-97)

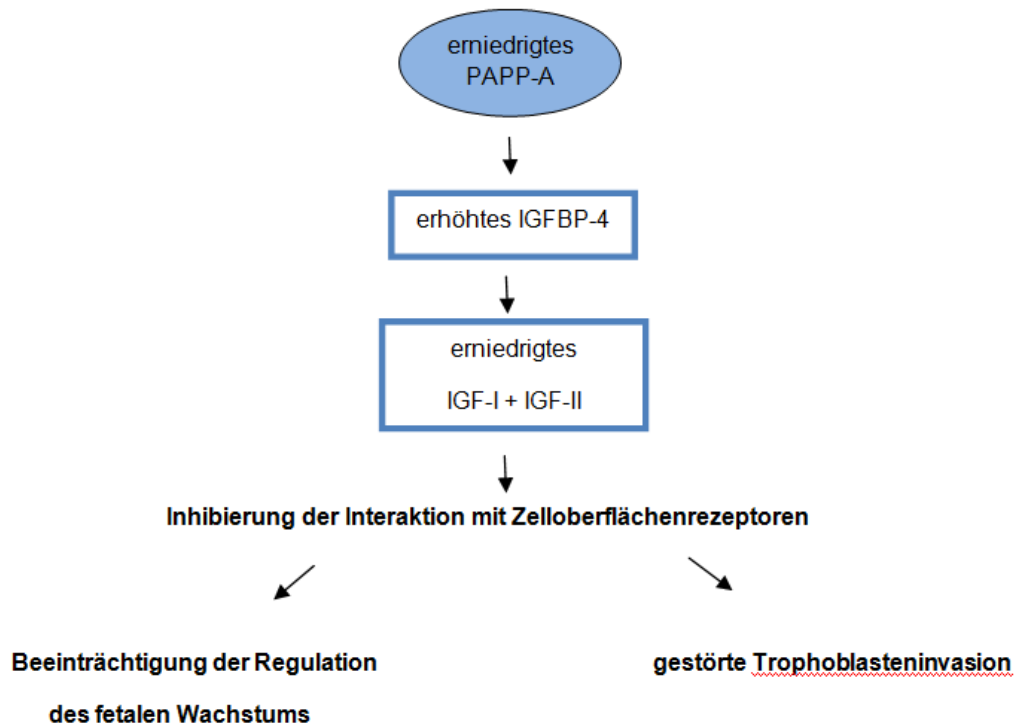


Abbildung 6 Interaktion von PAPP-A und IGF

Erniedrigte mütterliche PAPP-A Serumkonzentrationen in der 11.-14. SSW sind mit einem erhöhten Risiko für Trisomie 21, 18 und 13 assoziiert (15,86).

Spencer et al. (2005), Poon et al. (2009) sowie Smith et al. (2002) haben gezeigt, dass erniedrigte mütterliche PAPP-A Serumkonzentrationen bei chromosomal normalen Feten im zweiten oder dritten Trimenon, aber auch bereits im ersten Trimenon mit einer höheren Inzidenz für Schwangerschaftskomplikationen wie IUGR, extremer oder moderater Frühgeburt, Totgeburt, Fehlgeburt oder HES assoziiert sind. Somit ist die erniedrigte mütterliche Serumkonzentration von PAPP-A im ersten Trimenon (10+0-13+6 SSW) mit einem erhöhten Risiko für ein ungünstiges Schwangerschaftsoutcome verbunden (12,84-86,97,98). Des Weiteren konnte man erniedrigte PAPP-A Konzentrationen zwischen der 10.-14. SSW bei Schwangeren feststellen, die einen präexisten DM aufwiesen oder im Laufe der Schwangerschaft einen GDM entwickelt haben (85). Niedrige PAPP-A Konzentrationen in der 10.-14. SSW könnten ein Marker für inadäquate

Plazentation sein, was eine Erklärung für die Assoziation mit der erhöhten Inzidenz von Schwangerschaftskomplikationen darstellt. In manchen Studien wurde allerdings auch darauf hingewiesen, dass das mit der PAPP-A-Konzentration verbundene patientenspezifische Risiko für PE von den mütterlichen Risikofaktoren beeinflusst ist (12,84-86,97,98).

1.6.4 Freies β HCG

Das freie β HCG im mütterlichen Serum ist eine Untereinheit des HCG („humanes Choriongonadotropin“) (α - sowie β -Untereinheit) und entsteht durch das Zerfallen von intaktem HCG. Es ist ein zirkulierendes Peptidhormon, das ebenso wie PAPP-A von den Syncytiotrophoblasten der Plazenta gebildet wird und für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft verantwortlich ist (8,9,84).

Ong et al. (2000) sowie Krantz et al. (2004) konnten zeigen, dass reduzierte mütterliche Serumkonzentrationen von freiem β HCG in der 10.-14. SSW mit der Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen, wie Fehlgeburt, HES, GDM und IUGR assoziiert sind (85,90,91,99). Smith et al. (2002) sowie Spencer et al. (2005) konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Konzentration des freien β HCGs und einem ungünstigen Schwangerschaftsausgang finden (84,97).

1.6.5 Angiogene und anti-angiogene Faktoren (VEGF, PlGF und sFlt-1)

Die Vorgänge der Vaskulogenese und die Angiogenese spielen eine entscheidende Rolle in der Entstehung des utero-plazentären Kreislaufs (1). Eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung der PE nehmen pro- und antiangiogene Faktoren ein. Aufgrund der Funktionsstörung der Trophoblasten bei PE kommt es zu einem Ungleichgewicht in der Sezernierung von angiogenen und antiangiogenen Faktoren (9). Störungen in der Expression der angiogenen Faktoren oder der Interaktion zwischen den Rezeptoren und den Liganden haben das Potential eine fehlerhafte Umformung der Spiralarterien auszulösen. Die Spiralarterieninsuffizienz führt schließlich zur Entwicklung der PE (52).

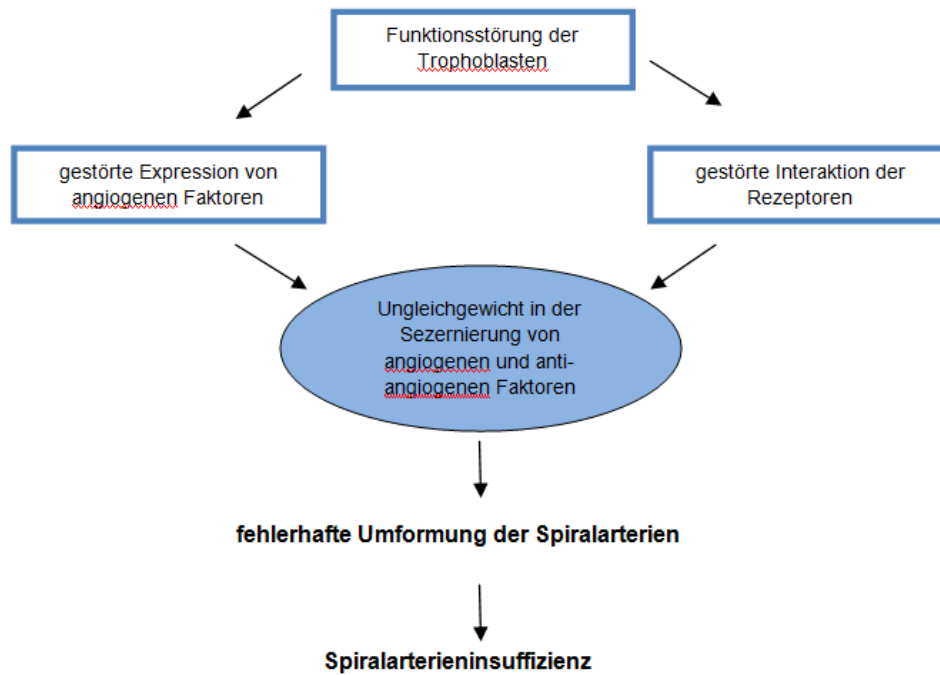


Abbildung 7 angiogene Faktoren und Spiralarterieninsuffizienz

1.6.6 VEGF-Familie

Die VEGF-Familie, eine Gruppe von Signalproteinen, stellt eine Gruppe von angiogenen Wachstumsfaktoren dar und reguliert die Plazentaangiogenese sowie das Remodelling der mütterlichen Spiralarterien. Die VEGF-Familie umfasst VEGF-A („vascular endothelial growth factor-A“) und PlGF („placental growth factor“) sowie deren Isoformen und Rezeptoren. Diese Wachstumsfaktoren werden in der menschlichen Plazenta vor allem in den Trophoblasten während der gesamten Schwangerschaft exprimiert (1,65,100).

Das menschliche VEGF-A-Gen ist dem Chromosom 6p12-p21.1 zugeordnet. Durch alternatives Spleißen von VEGF-A entstehen die weiteren VEGF-Isoformen VEGF-B, VEGF-C und VEGF-D (1,101).

PlGF weist eine mit VEGF-A zu 42% identische Aminosäuresequenz auf (1,102). Als Genlokus von PlGF wurde das Chromosom 14 identifiziert. Durch alternatives

Spleißen der mRNA entstehen vier PLGF-Isoformen, PIGF-1, PIGF-2, PIGF-3 und PIGF-4 (1).

VEGF vermittelt seine Signale vor allem mittels zweier Tyrosinkinase-Rezeptoren, VEGF Rezeptor-1 (VEGFR-1/Flt-1) („vascular endothelial growth factor receptor-1“/„fms-like tyrosine kinase-1“) und VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2/KDR) („vascular endothelial growth factor receptor-2“/„kinase insert domain receptor“) (49,103).

Das Flt-1 Gen ist am Chromosom 13q12-q13 lokalisiert (104). Flt-1 besteht aus sieben extrazellulären immunglobulinartigen Domänen sowie einer transmembranösen Region und einer intrazellulären Tyrosinkinasesequenz (1). Flt-1 kann auch als lösliches Protein exprimiert werden und entsteht durch alternatives Spleißen des fms-like tyrosine kinase (flt-1) Gens (49,103). Diesem sFlt-1 („soluble fms-like tyrosine kinase-1“) fehlen die klassische transmembranöse sowie die intrazelluläre Domäne (105,106). sFlt-1 mRNA wird vor allem in der Plazenta exprimiert und hier von den villösen und extravillösen Trophoblasten sezerniert (49). sFlt-1 wird unter anderem auch vom Endometrium und von den Endothelzellen sezerniert (105,107,108). sFlt-1 bindet alle Isoformen von VEGF und PIGF mit hoher Affinität, wodurch deren Fähigkeit an membranständige Rezeptoren zu binden, verringert wird. Somit wirkt sFlt-1 als potenter Antagonist von VEGF-A und PIGF und besitzt eine starke anti-angiogene Wirkung (49). Flt-1 stellt als löslicher (sFlt-1) sowie als endothelständiger Rezeptor für PIGF anders als für VEGF den einzigen Liganden dar (109).

1.6.7 Die Interaktion von VEGF und PIGF

VEGF-A entfaltet seine Wirkung wie die Förderung der Angiogenese, die Indizierung des Wachstums von Endothelzellen und die Erhöhung der Gefäßpermeabilität vor allem über den VEGFR-2 (KDR-Rezeptor) („vascular endothelial growth factor receptor-2“/„kinase insert domain receptor“) (1,110,111). VEGF bindet bevorzugt an VEGFR-1 (Flt-1), da dieses die größte Affinität für VEGF besitzt. VEGFR-1 weist im Vergleich zu VEGFR-2 eine geringe Tyrosinkinaseaktivität auf und somit dient VEGFR-1 eher als Reservoir für VEGF. Für PIGF stellt VEGFR-1 den einzigen Rezeptor dar. Kommt es zu einer vermehrten Bildung von PIGF, bindet dieses an VEGFR-1 und das vorher dort

gebundene VEGF kann freigesetzt werden. Dadurch kann VEGF seine Wirkung über den VEGFR-2-Rezeptor entfalten, wodurch die Angiogenese gefördert, das Endothelzellwachstum angeregt und die Gefäßpermeabilität erhöht wird. Somit weisen sowohl VEGF als auch PlGF eine angiogene Wirkung auf (1,12,49,109).

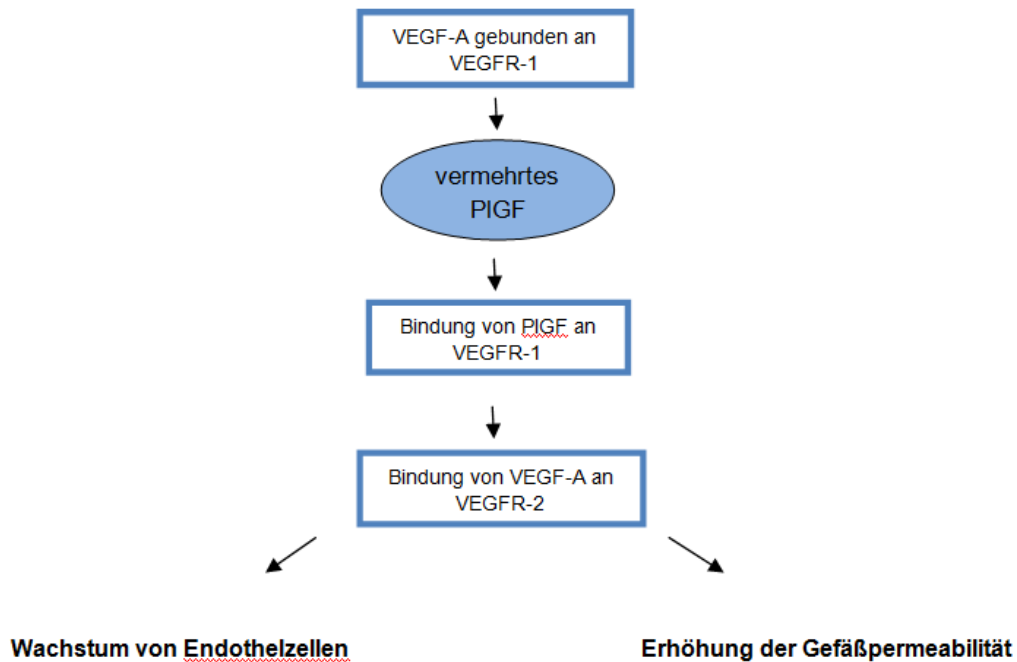


Abbildung 8 Interaktion von VEGF und PlGF

1.6.8 VEGF-Familie und die Pathophysiologie der PE

Während einer normalen Schwangerschaft kommt es zu einem stetigen physiologischen Anstieg der mütterlichen PlGF-Serumkonzentration bis zur 29.-32. SSW (87,112). Dadurch bindet vermehrt PlGF an Flt-1 und verdrängt dadurch vermehrt VEGF von diesem Rezeptor. Somit kann mehr VEGF an VEGFR-2 (KDR) binden, wodurch seine angiogene Wirkung vermehrt entfaltet wird (109). Bei Schwangeren, die eine PE entwickelt haben, ist die mütterliche PlGF-Serumkonzentration sowohl während der klinischen Phase der PE als auch bereits zwischen der 11+0 und 13+6 SSW niedriger als bei normotensiven Schwangeren (11,48,113). Dadurch kommt es zu einer verminderten Interaktion von VEGF mit

VEGFR-2 und schließlich zu einer reduzierten Angiogenese (109,114). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentration von PIGF bei early-onset-PE niedriger ist als bei late-onset-PE (11,48,113).

1.6.9 PIGF, VEGF, sFlt-1 Expression und die Pathophysiologie der PE

Bei PE kommt es aufgrund der gestörten Plazentation zu einer Hypoxie der Plazenta. Diese Plazentahypoxie verursacht eine vermehrte sFlt-1 Expression, durch die Cytotrophoblasten (62,115). Das sezernierte sFlt-1 bindet VEGF und PIGF mit hoher Affinität und dadurch wird deren Fähigkeit, an die transmembranösen Rezeptoren VEGFR-1 (Flt-1) und VEGFR-2 zu binden, verringert (105,116,117). Daher bedeutet jede Zunahme von sFlt-1 im Serum eine Verringerung des freien VEGF und PIGF im Serum (87,105,118,119). Es folgt eine Dysregulation von VEGF und PIGF aufgrund der hohen Konzentration von sFlt-1, was zu einer beeinträchtigten Plazentaangiogenese führt und einen schädlichen Effekt auf das mütterliche Endothel hat (49,62). sFlt-1 antagonisiert die Aktivität von VEGF und PIGF und wirkt somit anti-angiogen (62,115).

Hypoxie spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der sFlt-1 Expression in der sich entwickelnden Plazenta. Die erhöhte Expression von sFlt-1 bei PE stellt eine Hauptursache für verschiedene Manifestationen dieser Schwangerschaftserkrankung dar und spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der PE (1,88,89,105).

1.6.10 PIGF- und sFlt-1-Serumkonzentrationen und Schwangerschaftskomplikationen

Verschiedene Studien weisen auf eine reduzierte mütterliche PIGF-Serumkonzentration während der klinischen Phase der PE hin (11,48). Des Weiteren konnten Studien zeigen, dass eine Kombination der Messung von angiogenen und antiangiogenen Faktoren, zumindest im zweiten und dritten Trimenon, die Möglichkeit einer Risikoklassifikation für PE durch den sFlt/PIGF-Quotienten darstellen könnte. Schwangere mit PE weisen einen signifikant erhöhten sFlt/PIGF-Quotienten im Vergleich zu normalen Schwangerschaften auf

(65,120). Der sFlt-1/PlGF-Quotient könnte einen verlässlichen Marker für das PE-Risiko darstellen (10,120).

Die Veränderungen der Serumkonzentrationen der angiogenen und anti-angiogenen Faktoren bestehen bereits einige Wochen vor der Ausbildung der klinischen Manifestation der Symptome von PE. Daher haben die Biomarker sFlt-1 und PlGF als eventuelle diagnostische Marker für die Früherkennung und in Bezug auf die Prävention und Therapie von PE große Bedeutung. Der Nutzen dieser Biomarker beschränkt sich allerdings nicht nur auf die Vorhersage der PE, sondern sie zeigen auch große Bedeutung bei der Vorhersage eines ungünstigen Schwangerschaftsausganges durch andere Schwangerschaftskomplikationen. Studien zeigen, dass reduzierte mütterliche PlGF- und erhöhte sFlt-1 Serumkonzentrationen im zweiten, aber auch im ersten Trimenon, mit Entwicklung von HES, IUGR, einer Frühgeburt, einer Fehlgeburt oder der Geburt eines SGA-Neugeborenen assoziiert sind (1,9-11,48,87,113,121). Wobei der sFlt-1/PlGF-Quotient und nicht die Absolutzahlen immer mehr an Bedeutung gewinnt (10,120).

1.6.11 Plazentamasse und anti-angiogene Faktoren

Die Plazentamasse scheint auch eine Rolle für ein erhöhtes PE-Risiko zu spielen, da z.B. bei Mehrlingsschwangerschaften höhere Konzentrationen von anti-angiogenen Faktoren im mütterlichen Blut messbar sind. Genetische Erkrankungen, die mit einer pathologischen Plazentamasse assoziiert sind (Triploidie, Blasenmole) zeigen ebenfalls stark erhöhte sFlt-1 Konzentrationen (122,123). Offenbar sind es bei plazentaren Fehlentwicklungen (genetische Erkrankungen, Infektionen) immer anti-angiogene Faktoren, die exzessiv in die mütterliche Zirkulation freigesetzt werden und dann eine Symptomatik hervorrufen (122).

1.6.12 Die Biochemie im Combined-Test und Screening auf Schwangerschaftskomplikationen

Der Zeitraum der 10.-14. SSW stellt sich als idealer Screeningzeitraum für HES und andere Schwangerschaftskomplikationen dar, denn in diesem Zeitraum wird im Normalfall das erste Mal das Spital von der Schwangeren aufgesucht, um den Combined-Test in Hinblick auf chromosomale Störungen des Feten und andere gravierende Fehlbildungen durchführen zu lassen (12,16,124).

Bei biochemischen Messungen ist es wichtig, Korrekturen bei den gemessenen mütterlichen Serumkonzentrationen vorzunehmen, da alle biochemischen Marker eine Abhängigkeit vom Gestationsalter und anderer mütterlicher und schwangerschaftsspezifischer Charakteristika wie mütterliches Gewicht, ethnische Abstammung, Nikotinabusus, Kontrazeptionsmethode, Gebärfähigkeit zeigen. Jedes Messergebnis wird als gestationsaltersabhängige Vielfache des Medianwertes ausgedrückt („multiple of the expected normal median“; MoM). Dadurch entstehen vom Gestationsalter unabhängige Werte (9,86,125).

Ein Screening auf PE sollte für ein großes Kollektiv von Schwangeren vorgenommen werden, nicht zuletzt aufgrund des höheren Risikos eine PE zu entwickeln als ein Kind mit chromosomaler Fehlbildung zu gebären und da die Möglichkeit einer Prophylaxe besteht. Ein weiterer wichtiger Grund für die frühe Risikoevaluation von PE ist die Tatsache, dass Frauen, die eine PE entwickeln, ein höheres lebenslanges Risiko aufweisen, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden (65). Mikat et al. weist darauf hin, dass ein einziger biochemischer oder physikalischer Marker allein nicht das Potential hat, um die Entwicklung einer PE im Laufe der Schwangerschaft mit Sicherheit vorauszusagen. Sie zeigt allerdings auf, dass es wünschenswert wäre, die PE Risikokalkulation in die pränatale Routineversorgung im ersten Trimenon zu integrieren (65).

Hochrisikogruppen könnten dadurch in spezialisierten Zentren versorgt werden. Eine zentralisierte Versorgung von Hochrisikogruppen für PE würde zu einer effektiveren Forschung in Bezug auf das Verständnis der Pathophysiologie und den Umgang mit der Situation mit sich bringen (12). Auch könnte die Rolle von pharmakologischen Interventionen im ersten Trimenon bei Hochrisikogruppen untersucht werden (11).

2 Methoden

2.1 Fragestellung

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit dem Ziel die Bedeutung der auffälligen Biochemie sowie einzelner Biomarker (PAPP-A, freies β HCG und PIGF) im Combined-Test für den Schwangerschaftsausgang zu evaluieren. Ein besonderes Augenmerk wird hier auf hypertensive Schwangerschaftserkrankungen gelegt.

2.2 PatientInnenkollektiv

Bei der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Daten von Schwangeren analysiert die im Zeitraum 2010-2012 an der Universitätsfrauenklinik behandelt beziehungsweise entbunden wurden. Die Patientinnendaten wurden mittels den an der Universitätsfrauenklinik Graz verwendeten passwortgesicherten Datenbanken (PIA /ViewPoint, OpenMedocs ®) ermittelt.

Folgende klinische Daten der Schwangeren wurden erhoben:

Alter der Schwangeren zur Zeit des Combined-Tests;

Art der Schwangerschaftskomplikation: hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (chronische Hypertonie, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom) sowie vorzeitige Plazentalösung, Gestationsdiabetes, Frühgeburt (< 34. SSW), intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), intrauteriner Fruchttod (IUFT);

zusätzliche mütterliche Erkrankungen wie Thrombophilie und Diabetes mellitus; ein vorangegangener Abortus; mehr als zwei vorangegangene Aborte; Nikotinabusus

Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft;

Vorliegen eines auffälligen Combined-Tests; Vorliegen einer auffälligen Biochemie im Combined-Test;

mütterliche Serumkonzentration von PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A), freiem β HCG (beta-humanes Choriongonadotropin) und PIGF (placental growth factor) (alle Werte zwischen 10.-14. SSW/zur Zeit des Combined-Tests);

Die Serumkonzentrationen des freien β HCGs sowie von PAPP-A wurden als Vielfaches des Medianwertes ausgedrückt („multiple of the expected normal median“; MoM). Dadurch entstehen vom Gestationsalter und von anderen mütterlichen schwangerschaftsspezifischen Charakteristika wie mütterliches Gewicht, ethnische Abstammung, Nikotinabusus, Kontrazeptionsmethode oder Gebärfähigkeit, unabhängige Werte.

Folgende Daten zur Geburt wurden erhoben:

Datum der Geburt; Schwangerschaftswoche bei der Geburt; Vorliegen einer Frühgeburt (< 34 SSW); Geburtsmodus;

Folgende klinische Daten des Neugeborenen wurden erhoben:

Geburtsgewicht, Perzentile, IUGR (intrauterine Wachstumsrestriktion)

Alle PatientInnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe gespeichert und anschließend ausgewertet.

2.3 Biochemie-Ergebnis im Combined-Test (Ersttrimester-Screening)

Auffällige Biochemie im Comined-Test, der auch als Ersttrimester-Screening bekannt ist, wird bestimmt durch auffällige mütterliche Serumkonzentrationen von

PAPP-A und freiem β HCG. Die Analyse dieser Biomarker erfolgt durch eine computerbasierte Berechnung nach einem von Professor Kypros Nicolaides, Professor of Fetal Medicine, und seiner Arbeitsgruppe entwickelten Algorithmus, welcher der Universitätsfrauenklinik Graz zur Verfügung steht. Es besteht die Möglichkeit, zusätzlich die mütterliche Serumkonzentration von PIGF in die Analyse miteinzubeziehen, um die Aussagekraft des Ergebnisses zu erhöhen (12,17). In der vorliegenden Studie wurde PIGF nicht in die Analyse des Biochemie-Ergebnisses des Combined-Tests miteinbezogen. Allerdings wurde die mütterliche Serumkonzentration von PIGF separat bestimmt.

2.4 Bestimmung der Serumkonzentration der Biomarker

Im Rahmen des Combined-Tests im 1. Trimenon (zwischen der 10. und 14. SSW) wurden den Schwangeren Blutproben durch periphere Venenpunktion zur Bestimmung der mütterlichen Serumkonzentration der Biomarker PAPP-A, freies β HCG und PIGF entnommen.

Die quantitative Bestimmung der Serumkonzentrationen der einzelnen Biomarker wurde mittels DELFIA® Xpress Kit der Firma PerkinElmer (PerkinElmer Inc., Turku, Finland) vorgenommen. Der zugrundeliegende, zweiseitige fluoroimmunometrische Assay basiert auf der direkten Sandwich-Technik, in der monoklonale und polyklonale Antikörper gegen das jeweilige Molekül des Serummarkers gerichtet sind.

2.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden zunächst in Microsoft Excel 2007 in tabellarischer Form dargestellt und schließlich wurde die Tabelle in SPSS V21 (SPSS Inc., Chicago, Ill.) übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte anhand von deskriptiver und analytischer Statistik mittels SPSS V21. Die graphische Darstellung wurde mit SPSS V21 und Microsoft Excel 2007 durchgeführt.

Deskriptive Statistik: Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Analytische Statistik: Die Korrelation zwischen den biochemischen Markern und dem Geburtsgewicht beziehungsweise der SSW bei der Geburt wurde anhand des Spearman-Korrelationskoeffizienten analysiert. Die Daten wurden mit dem Kolmogorow-Smirnov Test auf Normalverteilung geprüft. Die Signifikanzanalyse erfolgte mit Chi-Quadrat-Test und Fishers Exaktem Test bei qualitativen Zielgrößen sowie mit t-Test und Wilcoxon Rangsummentest bei quantitativen Zielgrößen. Als statistische Signifikanzniveau wurde als zweiseitiges Alpha von 0,05 festgelegt und somit von einem signifikanten Ergebnis bei einem p-Wert von $< 0,05$ ausgegangen. Ein errechneter p-Wert von $\leq 0,001$ stellt ein hochsignifikantes Ergebnis dar.

2.6 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer: 26-144 ex 13/14).

3 Ergebnisse

Retrospektiv wurden von Schwangeren, die in den Jahren 2010-2012 an der Universitätsfrauenklinik Graz behandelt beziehungsweise dort entbunden wurden, die Ergebnisse der Biochemie im Combined-Test (Ersttrimester-Screening), der zwischen der 10. und 14. SSW vorgenommen wird, sowie Daten zum Schwangerschaftsausgang, erhoben. Von insgesamt 590 Schwangeren waren ausreichend Daten zur Verfügung, um sie in die Analyse miteinzubeziehen. Darunter waren 564 Einlingsschwangerschaften und 26 Mehrlingsschwangerschaften. Mehrlingsschwangerschaften wurden von der Analyse der Daten ausgeschlossen.

3.1 Auffällige Biochemie im Combined-Test (Ersttrimester-Screening)

Von insgesamt 337 Schwangeren konnte ein Ergebnis des Combined-Tests erhoben werden. Es zeigten insgesamt 18,1% (n=61) der Schwangeren eine auffällige Biochemie im Combined-Test, 81,9% (n=276) zeigten eine unauffällige Biochemie.

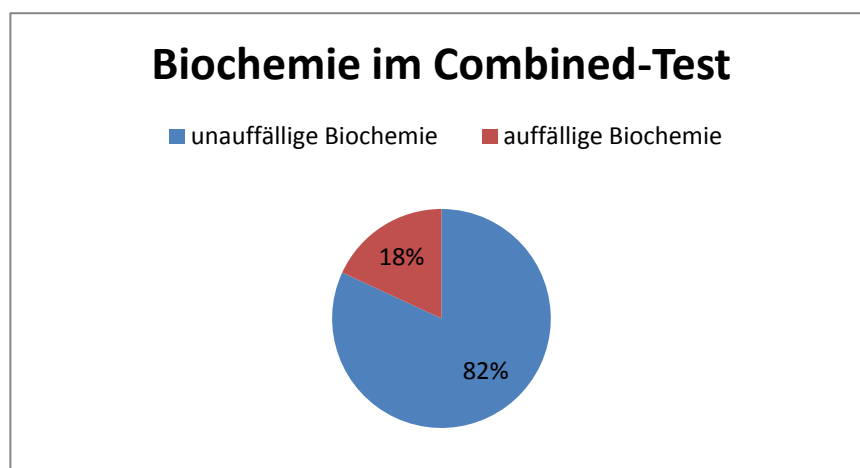


Abbildung 9 Biochemie-Ergebnisse im Combined-Test

3.1.1 Schwangerschaftskomplikationen und Biochemie-Ergebnis im Combined-Test

Von 293 Schwangeren, von denen ein Combined-Test-Ergebnis vorlag, war es möglich, den Schwangerschaftsausgang zu evaluieren.

Neben den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie sowie HELLP-Syndrom wurden folgende weitere Schwangerschaftskomplikationen erfasst: vorzeitige Plazentalösung, Gestationsdiabetes, Frühgeburt (<34.SSW), intrauterine Wachstumsrestriktion sowie intrauteriner Fruchttod.

In der Gruppe mit unauffälliger Biochemie entwickelten 15,7% (n=38) eine oder mehrere Schwangerschaftskomplikationen. In der Gruppe mit auffälliger Biochemie, entwickelten hingegen 23,5% (n=12) eine oder mehrere Schwangerschaftskomplikationen.

Tabelle 3 Häufigkeit des Auftretens einer Schwangerschaftskomplikation in der Gruppe mit unauffälliger Biochemie und in der Gruppe mit auffälliger Biochemie im Combined-Test

			Schwangerschafts- komplika- tion		gesamt
			nein	ja	
Biochemie	unauffällig	Anzahl	204	38	242
		% innerhalb von Biochemie	84,3%	15,7%	100,0%
	auffällig	Anzahl	39	12	51
		% innerhalb von Biochemie	76,5%	23,5%	100,0%
gesamt		Anzahl	243	50	293
		% innerhalb von Biochemie	82,9%	17,1%	100,0%

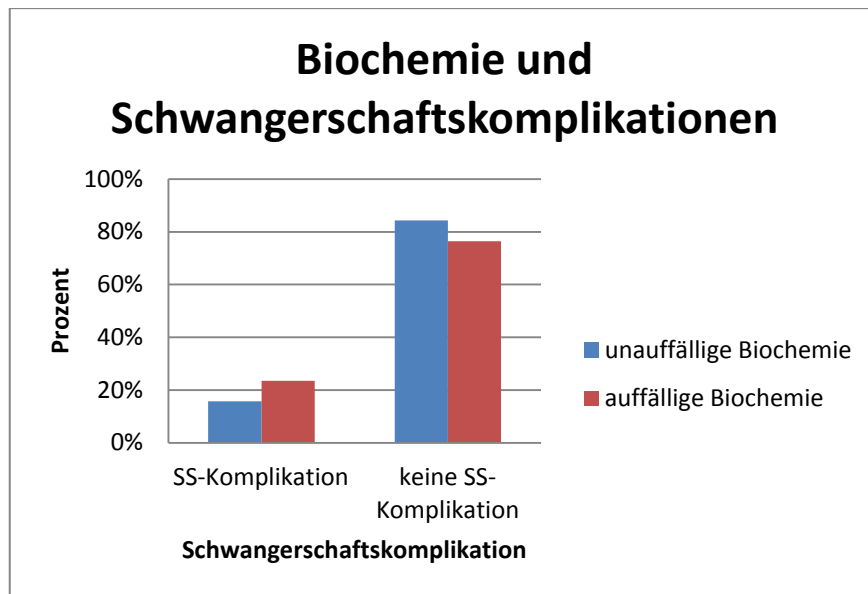


Abbildung 10 Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation bei unauffälliger und auffälliger Biochemie im Combined-Test

Die Gruppe mit auffälliger Biochemie im Combined-Test zeigte eine höhere Rate an Schwangerschaftskomplikationen als die Gruppe mit unauffälliger Biochemie. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,127$).

3.1.2 Biochemie-Ergebnis und Schwangerschaftskomplikationen im Detail

In der Gruppe mit unauffälliger Biochemie wurde bei 4,9% ($n=12$) eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung diagnostiziert. Zu der Entwicklung einer Präeklampsie kam es bei 2,0% ($n=5$) und eine Eklampsie zeigte sich bei keiner der Schwangeren (0%). Ein HELLP-Syndrom wurde bei 0,8% ($n=2$) und eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bei 2,9% ($n=7$) diagnostiziert. Eine vorzeitige Plazentalösung entwickelte keine der Schwangeren in dieser Gruppe (0%). Einen Gestationsdiabetes wurde bei 7,8% ($n=19$) diagnostiziert. Zu einer Frühgeburt (<34. SSW) kam es bei 0,8% ($n=2$) und eine intrauterine Wachstumsrestriktion wurde bei 3,7% ($n=9$) festgestellt. Zu einem intrauterinen Fruchttod kam es in dieser Gruppe bei keiner der Schwangeren (0%).

In der Gruppe mit auffälliger Biochemie wurde bei 3,9% (n=2) eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung diagnostiziert. Eine Präeklampsie zeigte sich bei 2,0% (n=1), eine Eklampsie, ein HELLP-Syndrom, eine vorzeitige Platzentalösung, eine Frühgeburt (< 34. SSW) sowie einen intrauterinen Fruchttod entwickelte keine der Schwangeren dieser Gruppe. Eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie wurde bei 3,9% (n=2) festgestellt und ein Gestationsdiabetes zeigten 17,3% (n=9). Eine intrauterine Wachstumsrestriktion wurde bei 3,8% (n=2) diagnostiziert.

In *Tabelle 4* werden das Auftreten einer oder mehrerer Schwangerschaftskomplikationen gesamt sowie die klinische Gruppe der hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen und die einzelnen Schwangerschaftskomplikationen den beiden Gruppen unauffällige Biochemie sowie auffällige Biochemie zugeordnet und die Häufigkeit ihres Auftretens in Prozent dargestellt. *Abbildung 11* gewährt eine graphische Darstellung über die gewonnenen Daten.

Tabelle 4 prozentuelles Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen in den beiden Gruppen auffällige Biochemie und unauffällige Biochemie im Combined-Test

		Biochemie	
		unauffällig	auffällig
Schwangerschaftskomplikation	ja	15,7%	23,5%
	nein	84,3%	76,5%
hypertensive Schwangerschaftserkrankung	ja	4,9%	3,9%
	nein	95,1%	96,1%
Präeklampsie	ja	2,0%	2,0%
	nein	98,0%	98,0%
Eklampsie	ja	0%	0%
	nein	100%	100%
HELLP-Syndrom	ja	0,8%	0%
	nein	99,2%	100%
schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	ja	2,9%	3,9%
	nein	97,1%	96,1%
vorzeitige Plazentalösung	ja	0%	0%
	nein	100%	100%
Gestationsdiabetes	ja	7,8%	17,3%
	nein	92,2%	82,7%
Frühgeburt (<34. SSW)	ja	0,8%	0%
	nein	99,2%	100%
intrauterine Wachstumsrestriktion	ja	3,7%	3,8%
	nein	96,3%	96,2%
intrauteriner Fruchttod	ja	0%	0%
	nein	100%	100%

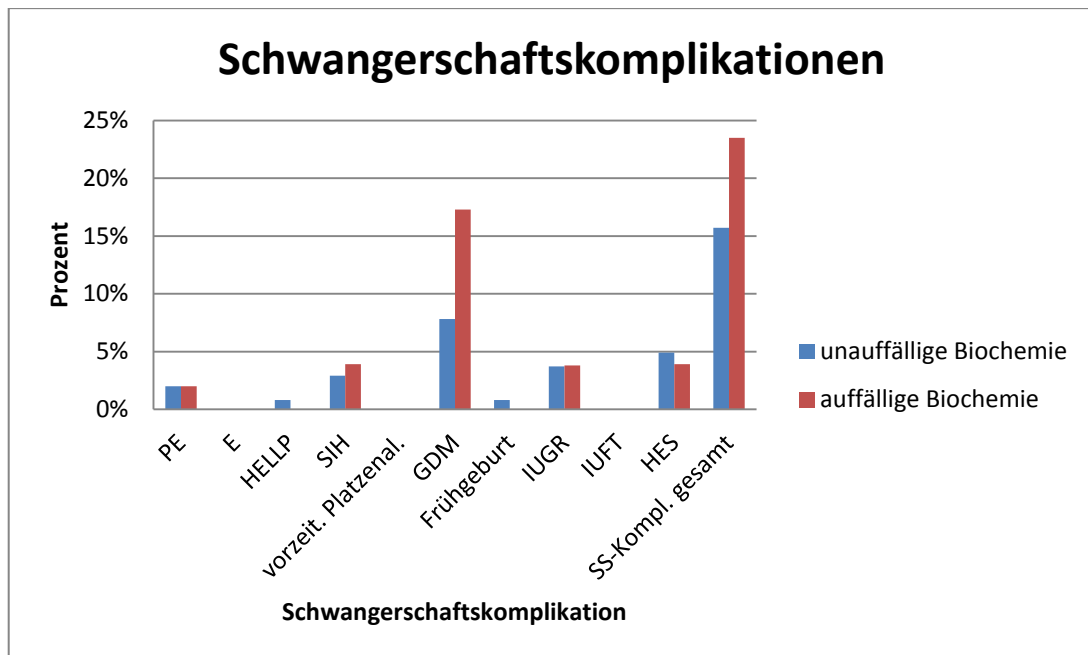


Abbildung 11 Prozentuelles Auftreten der Schwangerschaftskomplikationen in den Gruppen unauffällige Biochemie und auffällige Biochemie im Combined-Test

3.2 Analyse der Biomarker

Die Analyse der einzelnen Biomarker (PAPP-A, freies β HCG, PIGF), die im Rahmen des Combined-Tests bestimmt wurden, ist aus *Tabelle 5* zu entnehmen. Angegeben sind der Median sowie Minimum und Maximum. *Abbildungen 12-14* gewähren eine graphische Darstellung der Analyse.

Die beiden Serummarker PAPP-A sowie freies β HCG wurden als gestationsaltersabhängige Vielfache des Medianwertes ausgedrückt („multiple of the expected normal median“; MoM), um vom Gestationsalter und anderen mütterlichen und schwangerschaftsspezifischen Charakteristika unabhängige Werte zu erhalten. Der Biomarker PIGF wird in der Einheit pg/ml angegeben.

Tabelle 5 Ergebnisse der einzelnen Biomarker im Combined-Test, gruppiert nach Schwangerschaftskomplikationen

		Biomarker		
		PAPP-A MoM Median (Min-Max)	freies β HCG MoM Median (Min-Max)	PIGF (pg/ml) Median (Min-Max)
Schwangerschafts- komplika-tion	ja	0,84 (0,15-3,66)	1,03 (0,34-3,74)	26,4 (10,4-63,7)
	nein	0,97 (0,23-3,56)	1,04 (0,23-7,27)	26,2 (9,3-75,9)
hypertensive Schwangerschaftserkrankung	ja	0,82 (0,40-2,46)	0,96 (0,45-2,46)	28,7 (16,7-55,0)
	nein	0,95 (0,15-3,66)	1,05 (0,23-7,27)	26,2 (9,3-75,9)
Präeklampsie	ja	0,59 (0,42-1,04)	0,96 (0,45-2,01)	27,6 (16,8-29,9)
	nein	0,95 (0,15-3,66)	1,05 (0,23-7,27)	26,3 (9,3-75,9)
Eklampsie	ja	keine Werte vorhanden	keine Werte vorhanden	keine Werte vorhanden
	nein	0,95 (0,15-3,66)	1,04 (0,23-7,27)	26,4 (9,3-75,9)
HELLP-Syndrom	ja	1,74 (1,03-2,46)	1,51 (0,58-2,46)	34,4*
	nein	0,94 (0,15-3,66)	1,04 (0,23-7,27)	26,4 (9,3-75,9)
schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	ja	0,82 (0,38-1,35)	0,88 (0,51-2,07)	29,9 (16,7-55,0)
	nein	0,95 (0,15-3,66)	1,05 (0,23-7,27)	26,3 (9,3-75,9)
vorzeitige Plazentalösung	ja	keine Werte vorhanden	keine Werte vorhanden	keine Werte vorhanden
	nein	0,95 (0,15-3,66)	1,04 (0,23-7,27)	26,4 (9,3-75,9)
Gestationsdiabetes	ja	0,83 (0,15-3,66)	1,19 (0,40-3,74)	27,7 (12,1-63,7)
	nein	0,96 (0,22-3,56)	1,03 (0,23-7,27)	26,1 (9,3-75,9)
Frühgeburt (<34. SSW)	ja	0,64 (0,56-0,72)	1,13 (0,66-1,61)	18,9 (10,4-32,6)
	nein	0,95 (0,15-3,66)	1,04 (0,23-7,27)	26,6 (9,3-75,9)
intrauterine Wachstumsrestriktion	ja	1,0 (0,22-2,16)	0,95 (0,34-2,03)	25,0 (10,4-53,6)
	nein	0,94 (0,15-3,66)	1,05 (0,23-7,27)	26,4 (9,3-75,9)
intrauteriner Fruchttod	ja	keine Werte vorhanden	keine Werte vorhanden	keine Werte vorhanden
	nein	0,95 (0,15-3,66)	1,04 (0,23-7,27)	26,4 (9,3-75,9)

* in dieser Gruppe ist nur ein Wert vorhanden

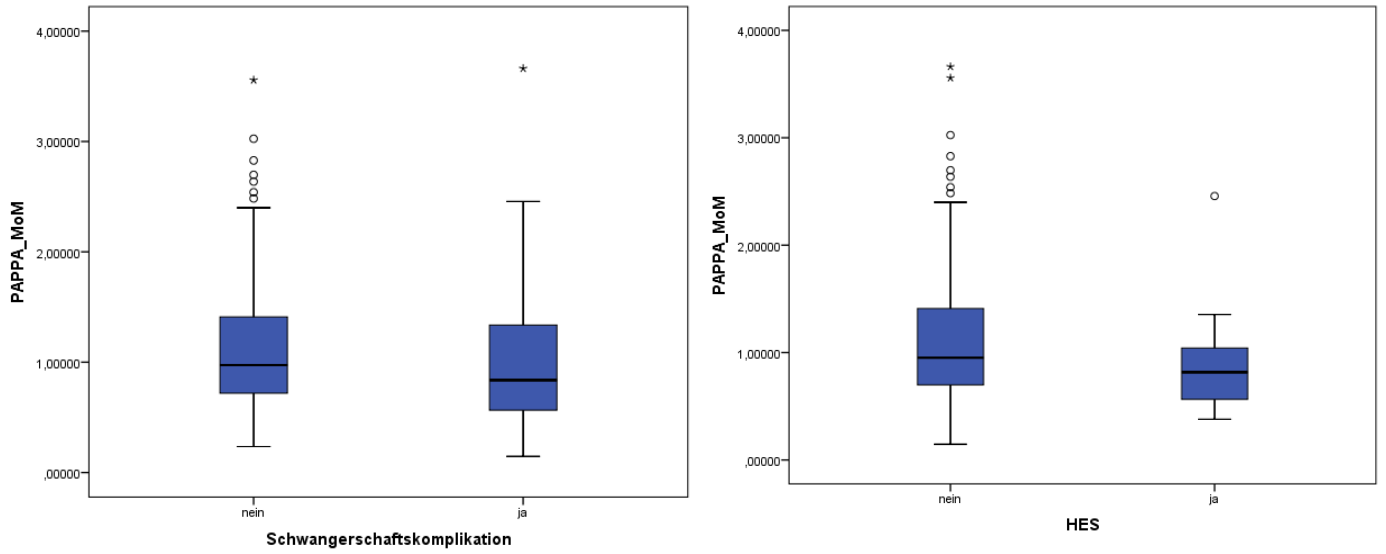


Abbildung 12 Verteilung der PAPP-A MoM Werte beim Auftreten und beim Nicht-Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation und einer HES

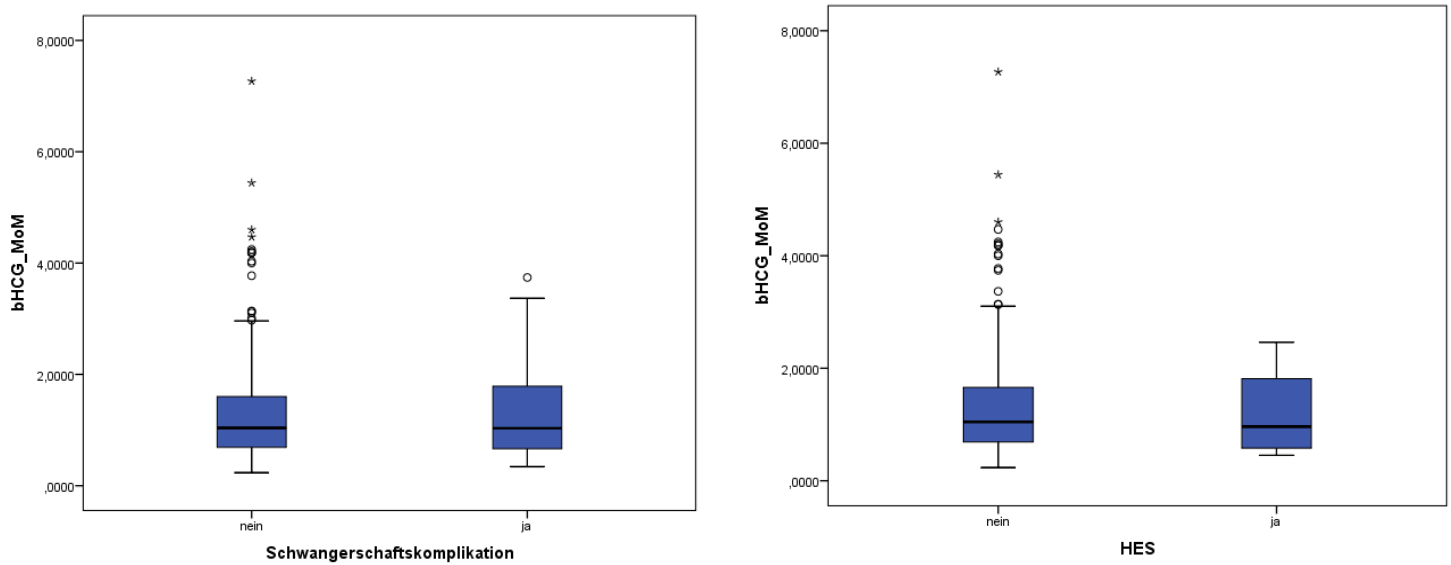


Abbildung 13 Verteilung der β HCG MoM Werte beim Auftreten und beim Nicht-Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation und einer HES

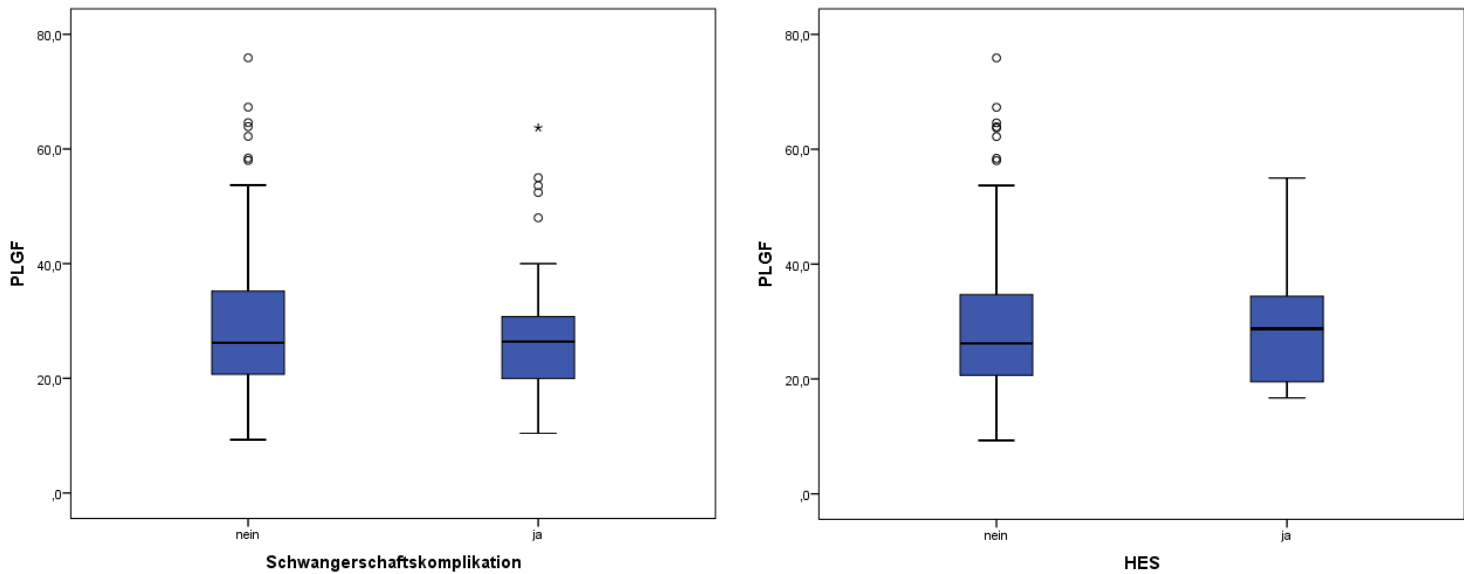


Abbildung 14 Verteilung der PIGF Werte (pg/ml) beim Auftreten und beim Nicht-Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation und einer HES

Jene Gruppe, die Schwangere beinhaltet, die eine oder mehrere Schwangerschaftskomplikation entwickelten, weist einen niedrigeren PAPP-A MoM Wert auf, als jene Gruppe mit Schwangeren, die keine Schwangerschaftskomplikation entwickelte. Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,538$). Ebenso zeigt jene Gruppe, die Schwangere beinhaltet, bei denen es zum Auftreten einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung kam, einen niedrigeren PAPP-A MoM Wert auf als jene Gruppe, in der die Schwangeren keine hypertensive Schwangerschaftserkrankung entwickelten. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,318$).

Jene Gruppe, in der es zur Entwicklung einer oder mehrerer Schwangerschaftskomplikationen kam, weist einen niedrigeren Wert des freien β HCGs auf, als jene Gruppe mit Schwangeren, die keine Schwangerschaftskomplikation entwickelten. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,893$). Ebenso weist jene Gruppe, die Schwangere beinhaltet, die eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung entwickelten, einen niedrigeren Wert des freien β HCGs auf als jene Gruppe, in der bei den

Schwangeren keine hypertensive Schwangerschaftserkrankung auftrat. Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,513$).

In Bezug auf das PIGF zeigt die Gruppe mit Auftreten einer oder mehrerer Schwangerschaftskomplikationen im Vergleich zu jener Gruppe mit Nicht-Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation einen erhöhten PIGF-Wert auf. Dieselbe Beobachtung ist beim Vergleich der Gruppen mit Auftreten und Nicht-Auftreten einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung zu stellen. Aus diesem Grund wurde hier auf eine Signifikanzanalyse verzichtet.

3.3 Mütterliches Alter zur Zeit des Combined-Tests

Berechnet wurden der Mittelwert und die Standardabweichung des mütterlichen Alters zur Zeit der Durchführung des Combined-Tests mit dem Minimum und Maximum.

Das durchschnittliche Alter der Schwangeren in der Stichprobe zur Zeit der Durchführung des Combined-Tests lag bei 31,6 ($\pm 5,5$) Jahren. Die jüngste Schwangere der Stichprobe war 17 Jahre alt, die älteste Schwangere war 44 Jahre alt.

3.3.1 Mütterliches Alter und Biochemie-Ergebnis

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Durchführung des Combined-Tests lag in der Gruppe mit unauffälliger Biochemie bei 32,0 ($\pm 5,6$) Jahren und in der Gruppe mit auffälliger Biochemie bei 34,3 ($\pm 4,9$) Jahren. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (95% Konfidenzintervall: - 3,85 – 0,81) ($p = 0,003$).

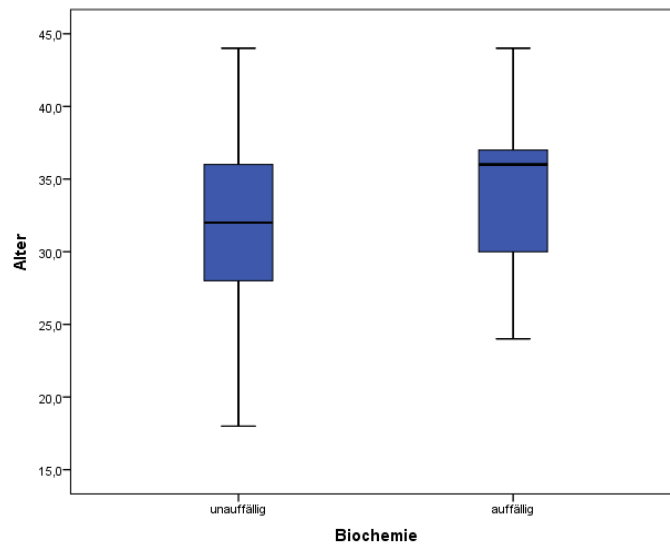


Abbildung 15 Altersverteilung in den beiden Gruppen unauffällige Biochemie und auffällige Biochemie im Combined-Test

3.3.2 Mütterliches Alter und Schwangerschaftskomplikation

Das mittlere Alter zur Zeit der Durchführung des Combined-Tests bei jenen Schwangeren der Stichprobe, bei denen keine Schwangerschaftskomplikation auftrat, lag bei 31,4 ($\pm 5,4$) Jahren. Das mittlere Alter bei jenen, die im Verlauf der Schwangerschaft eine oder mehrere Komplikationen entwickelten, lag bei 32,8 ($\pm 5,2$) Jahren. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (95% Konfidenzintervall:

-2,739 - -0,163) ($p = 0,027$).

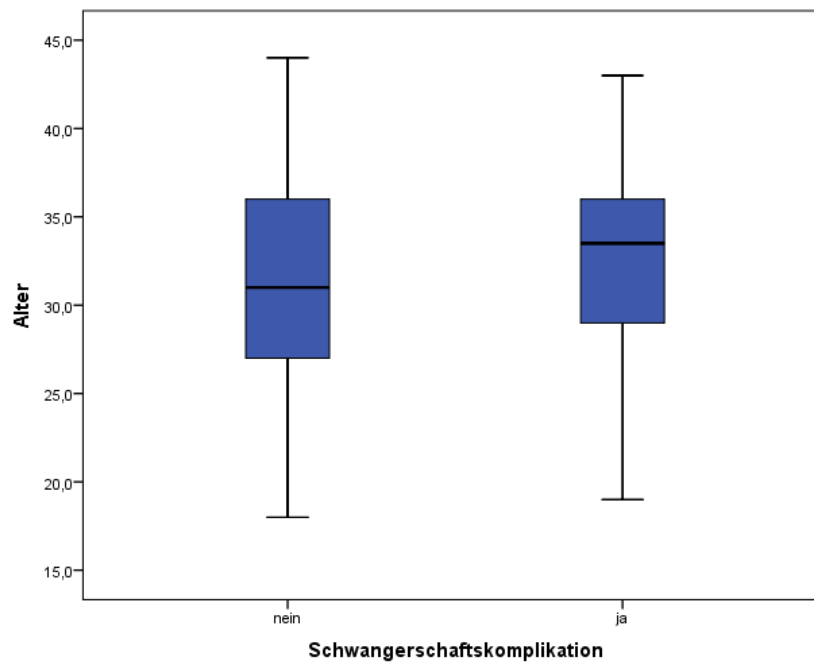


Abbildung 16 Altersverteilung beim Nicht-Auftreten und beim Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation

Das mittlere Alter zur Zeit der Durchführung des Combined-Tests bei jenen Schwangeren der Stichprobe, bei denen keine hypertensive Schwangerschaftserkrankung auftrat, lag bei 31,5 ($\pm 5,5$) Jahren. Das mittlere Alter bei jenen, die im weiteren Verlauf eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung entwickelten, lag bei 32,8 ($\pm 3,6$) Jahren. Es zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,259$).

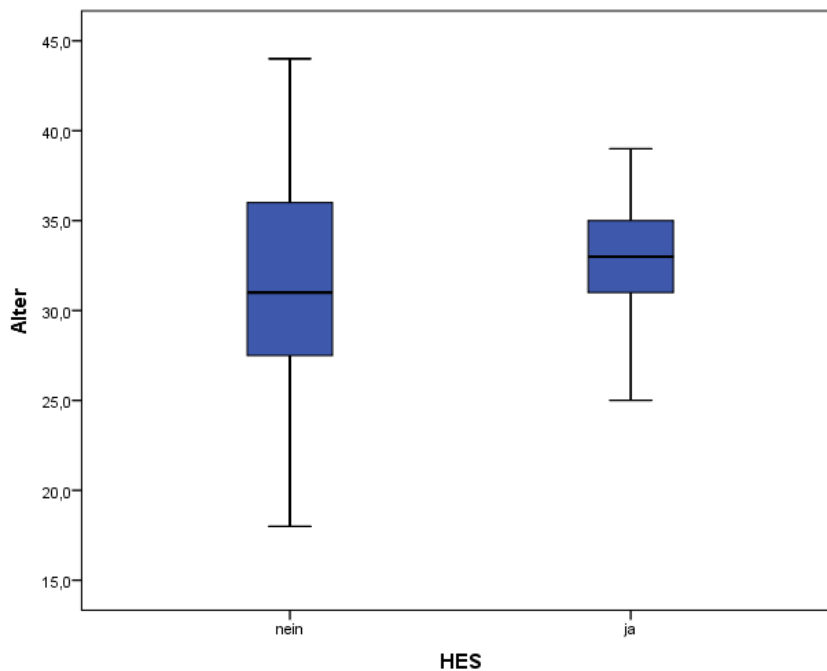


Abbildung 17 Altersverteilung in den beiden Gruppen Nicht-Auftreten und Auftreten einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (HES)

3.3.3 Altersverteilung innerhalb der Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie

Es wurde eine Einteilung in drei Alterskategorien vorgenommen. Die erste Kategorie umfasst jene Schwangeren, die zur Zeit der Durchführung des Combined-Tests jünger als 25 Jahre waren, die zweite umfasst jene, die zwischen 26 und 35 Jahre alt waren und die dritte umfasst jene, die älter als 35 Jahre waren.

In der Gruppe mit unauffälliger Biochemie waren 10,2% (n=27) zur Zeit des Combined-Tests unter 25 Jahre alt, 56,6% (n=150) entfallen auf die Kategorie zwischen 26 und 35 Jahre und 33,2% (n=88) gehören der Kategorie über 35 Jahre an. In der Gruppe mit auffälliger Biochemie waren 1,7% (n=1) unter 25 Jahre alt, 43,3% (n=26) sind zwischen 26 und 35 Jahre alt und in die Kategorie über 35 Jahre fallen 55,0% (n=33). Jene Alterskategorie, die Schwangere mit einem höheren Lebensalter umfasst, zeigt ein vermehrtes Auftreten von auffälligen Biochemie-Ergebnissen im Vergleich zu den Gruppen, die Schwangere mit

jüngerem Lebensalter beinhalten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,003$).

Tabelle 6 Altersverteilung innerhalb der Gruppen unauffällige Biochemie und auffällige Biochemie

			Alter			gesamt
			<25 Jahre	26-35 Jahre	>35 Jahre	
Biochemie	unauffällig	Anzahl % innerhalb von Biochemie	27 10,2%	150 56,6%	88 33,2%	265 100,0%
	auffällig	Anzahl % innerhalb von Biochemie	1 1,7%	26 43,3%	33 55,0%	60 100,0%
gesamt		Anzahl % innerhalb von Biochemie	28 8,6%	176 54,2%	121 37,2%	325 100,0%

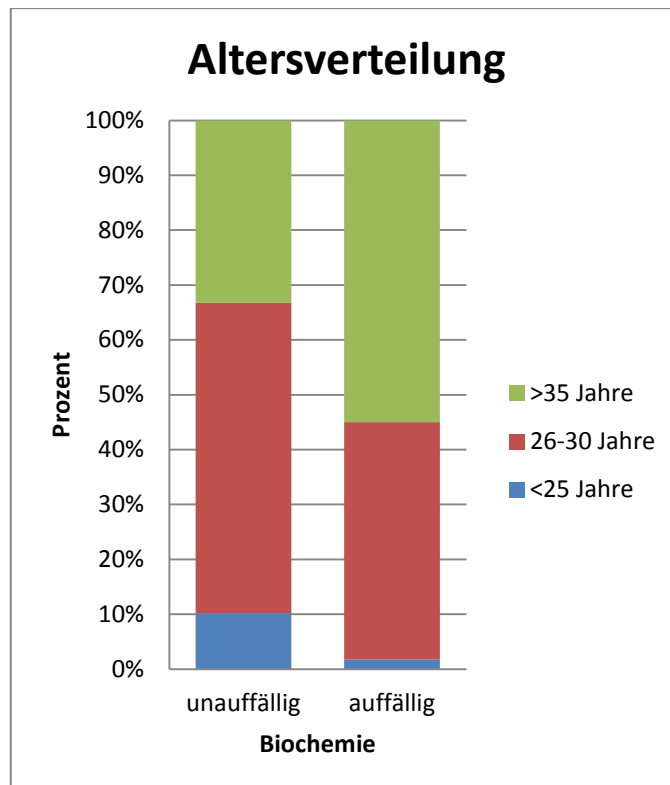


Abbildung 18 Altersverteilung innerhalb der Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie im Combined-Test

3.3.4 Altersverteilung und Schwangerschaftskomplikationen

Hinsichtlich Schwangerschaftskomplikationen wurde eine genauere Einteilung in sechs Alterskategorien vorgenommen. Die erste Kategorie umfasst jene Schwangeren, die zur Zeit der Durchführung des Combined-Tests jünger als 20 Jahre waren, die zweite jene, die zwischen 20 und 25 Jahre waren, die dritte jene, die zwischen 26 und 30 Jahre alt waren, die vierte jene zwischen 31 und 35 Jahren, die fünfte jene zwischen 36 und 40 Jahren und die sechste umfasst jene, die älter als 40 Jahre waren.

In der Alterskategorie <20 Jahre entwickelten 22,2% (n=2) der Stichprobe eine oder mehrere Schwangerschaftskomplikationen. In der Kategorie 20-25 Jahre trat in 10,9% (n=6), in der Gruppe 26-30 Jahre ebenfalls in 10,9% (n=17) und bei den 31-35-Jährigen in 22,8% (n=31) der Fälle eine Schwangerschaftskomplikation auf. Bei den 36-40-Jährigen kam es in 15,9% (n=20) und bei den über 40-Jährigen in

40,0% (n=6) zum Auftreten einer oder mehrerer Schwangerschaftskomplikationen.
 Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,01$).

Tabelle 7 Altersverteilung und Schwangerschaftskomplikationen

			Schwangerschaftskomplikation		gesamt
			nein	ja	
Alter	<20 Jahre	Anzahl % innerhalb von Alterskategorie	7 77,8%	2 22,2%	9 100,0%
	20-25 Jahre	Anzahl % innerhalb von Alterskategorie	49 89,1%	6 10,9%	55 100,0%
	26-30 Jahre	Anzahl % innerhalb von Alterskategorie	139 89,1%	17 10,9%	156 100,0%
	31-35 Jahre	Anzahl % innerhalb von Alterskategorie	105 77,2%	31 22,8%	136 100,0%
	36-40 Jahre	Anzahl % innerhalb von Alterskategorie	106 84,1%	20 15,9%	126 100,0%
	>40 Jahre	Anzahl % innerhalb von Alterskategorie	9 60,0%	6 40,0%	15 100,0%
gesamt		Anzahl % innerhalb von Alterskategorie	415 83,5%	82 16,5%	497 100,0%

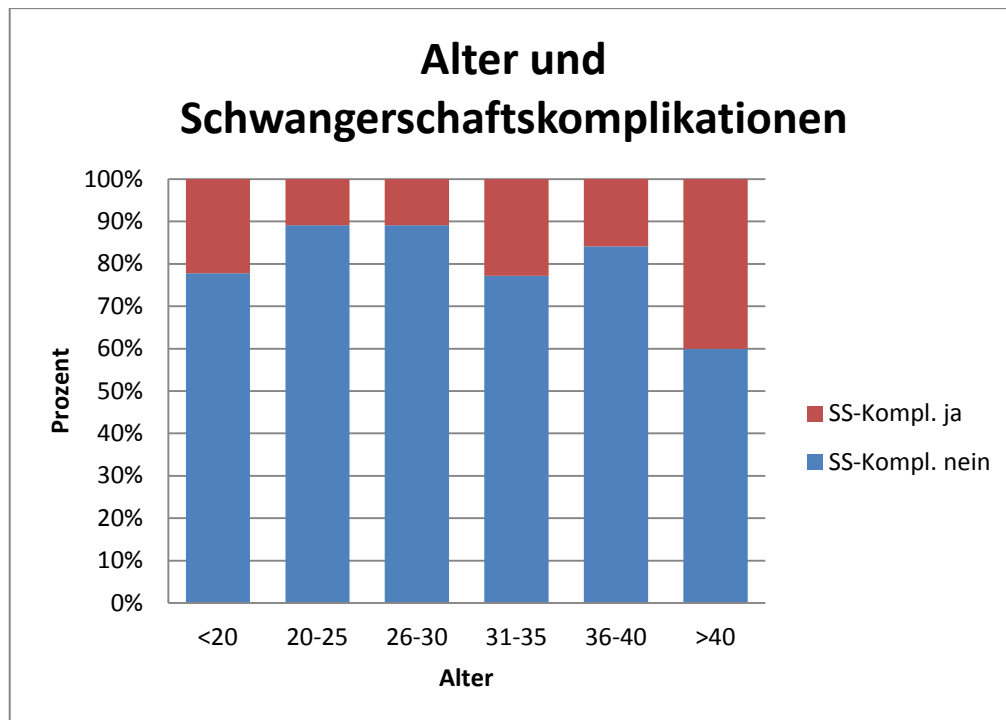


Abbildung 19 Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen in Abhängigkeit vom Alter

3.4 Geburtsmodus

3.4.1 Geburtsmodus und Biochemie-Ergebnis im Combined-Test

Der Geburtsmodus wurde von 126 Schwangeren der Stichprobe erhoben. In der Gruppe mit unauffälliger Biochemie entbanden 54,2% (n=58) spontan vaginal, 8,4% (n=9) operativ vaginal (Forceps oder Vakuum) und bei 37,4% (n=40) wurde eine Sectio caesarea durchgeführt.

In der Gruppe mit auffälliger Biochemie, entbanden 57,9% (n=11) spontan vaginal, keine der Schwangeren entband operativ vaginal (Forceps oder Vakuum) und bei 42,1% (n=8) wurde eine Sectio caesarea durchgeführt.

Tabelle 8 Zusammenhang zwischen Biochemie-Ergebnis und Geburtsmodus

			Geburtsmodus			gesamt
			spontan vaginal	operativ vaginal	Sectio	
Biochemie	unauffällig	Anzahl	58	9	40	107
		% innerhalb von Biochemie	54,2%	8,4%	37,4%	100,0%
	auffällig	Anzahl	11	0	8	19
		% innerhalb von Biochemie	57,9%	0,0%	42,1%	100,0%
gesamt		Anzahl	69	9	48	126
		% innerhalb von Biochemie	54,8%	7,1%	38,1%	100,0%

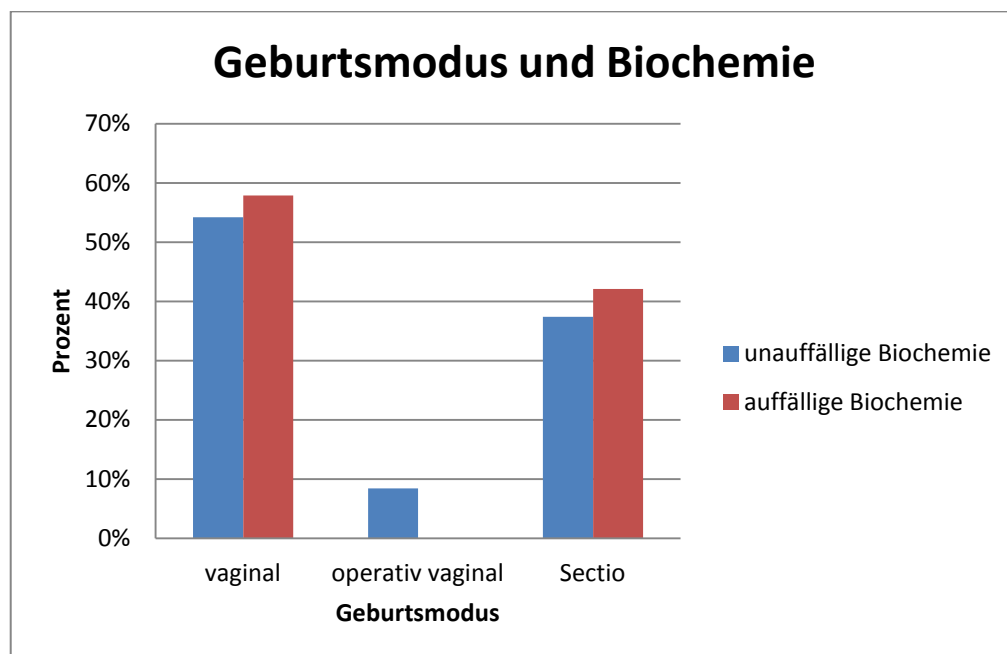


Abbildung 20 Zusammenhang zwischen Biochemie-Ergebnis im Combined-Test und Geburtsmodus

Fasst man die Kategorien vaginal spontan und vaginal operativ zu einer Gruppe zusammen, erschließt sich folgende Analyse: In der Gruppe mit unauffälliger Biochemie entbanden 62,6% (n=67) vaginal und bei 37,4% (n=40) wurde eine Sectio durchgeführt. In der Gruppe mit auffälliger Biochemie entbanden 57,9% (n=11) vaginal und bei 42,1% (n=8) wurde eine Sectio durchgeführt. Die Gruppe

auffällige Biochemie zeigt eine erhöhte Sectiorate. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,8$).

Tabelle 9 Geburtsmodus in den Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie

			Geburtsmodus		gesamt
			vaginal	Sectio	
Biochemie	unauffällig	Anzahl % innerhalb von Biochemie	67 62,6%	40 37,4%	107 100,0%
	auffällig	Anzahl % innerhalb von Biochemie	11 57,9%	8 42,1%	19 100,0%
gesamt		Anzahl % innerhalb von Biochemie	78 61,9%	48 38,1%	126 100,0%

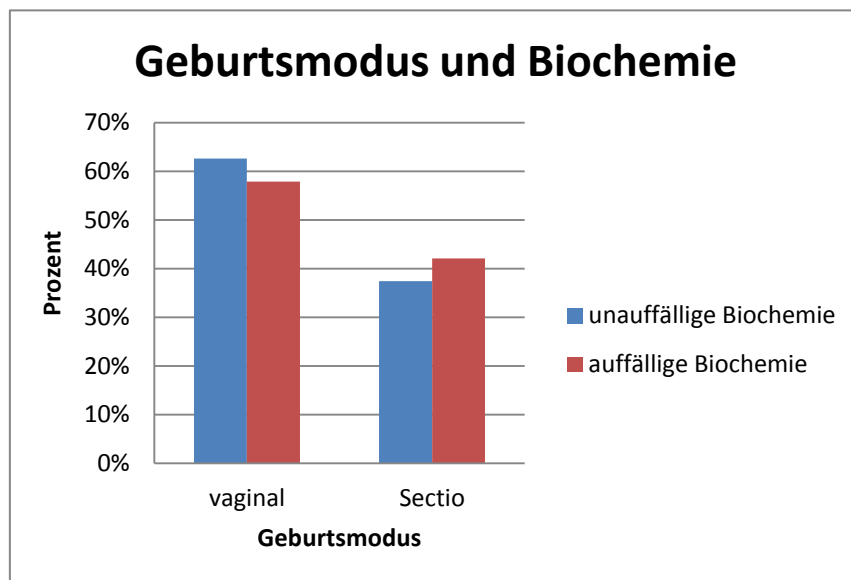


Abbildung 21 Zusammenhang zwischen dem Biochemie-Ergebnis im Combined-Test und dem Geburtsmodus

3.4.2 Geburtsmodus und Schwangerschaftskomplikationen

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Schwangerschaftskomplikation und dem Geburtsmodus, kommt man zu folgender Analyse: In der Gruppe, die jene Schwangere erfasst, die keine Schwangerschaftskomplikation entwickelten, entbanden 66,5% (n=109) vaginal und bei 33,5% (n=55) wurde eine Sectio durchgeführt. In der Gruppe, die jene Schwangere erfasst, die eine oder mehrere Schwangerschaftskomplikationen entwickelt haben, entbanden 45,5% (n=15) vaginal und bei 54,5% (n=18) wurde eine Sectio durchgeführt. Die Gruppe, welche jene Schwangeren erfasst, die eine oder mehrere Schwangerschaftskomplikationen entwickelt haben, zeigt im Vergleich zur anderen Gruppe eine erhöhte Sectiorate. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,03).

Tabelle 10 Geburtsmodus in den Gruppen mit Nicht-Auftreten und Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation

			Geburtsmodus		gesamt
			vaginal	Sectio	
Schwangerschaftskomplikation	nein	Anzahl % innerhalb von Schwangerschaftskomplikation	109 66,5%	55 33,5%	164 100,0%
	ja	Anzahl % innerhalb von Schwangerschaftskomplikation	15 45,5%	18 54,5%	33 100,0%
gesamt		Anzahl % innerhalb von Schwangerschaftskomplikation	124 62,9%	73 37,1%	197 100,0%

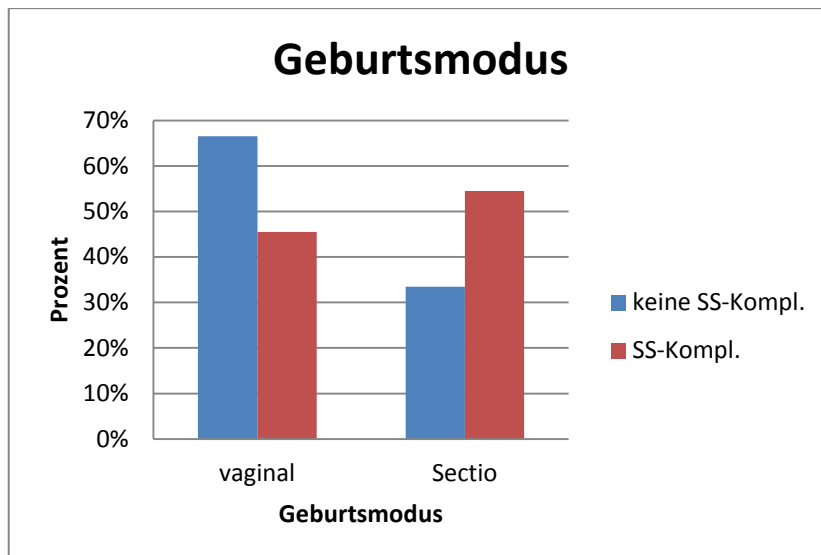


Abbildung 22 Zusammenhang zwischen Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation und dem Geburtsmodus

3.5 Kindliches Geburtsgewicht

3.5.1 Kindliches Geburtsgewicht und Biochemie-Ergebnis im Combined-Test

In Bezug auf das kindliche Outcome wurde der Parameter kindliches Gewicht bei der Geburt erhoben. Bei jenen Schwangeren mit unauffälliger Biochemie im Combined-Test lag das mittlere Geburtsgewicht des Kindes bei 3333 (\pm 542) g. Das Minimum lag hier bei 640 g und das Maximum bei 4610 g. Bei jenen Schwangeren, die eine auffällige Biochemie im Combined-Test zeigten, lag das mittlere Geburtsgewicht des Kindes bei 3275 (\pm 496) g. Das Minimum lag hier bei 2020 g und das Maximum bei 4226 g. Die Gruppe auffällige Biochemie zeigte ein niedrigeres kindliches Geburtsgewicht. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,483$).

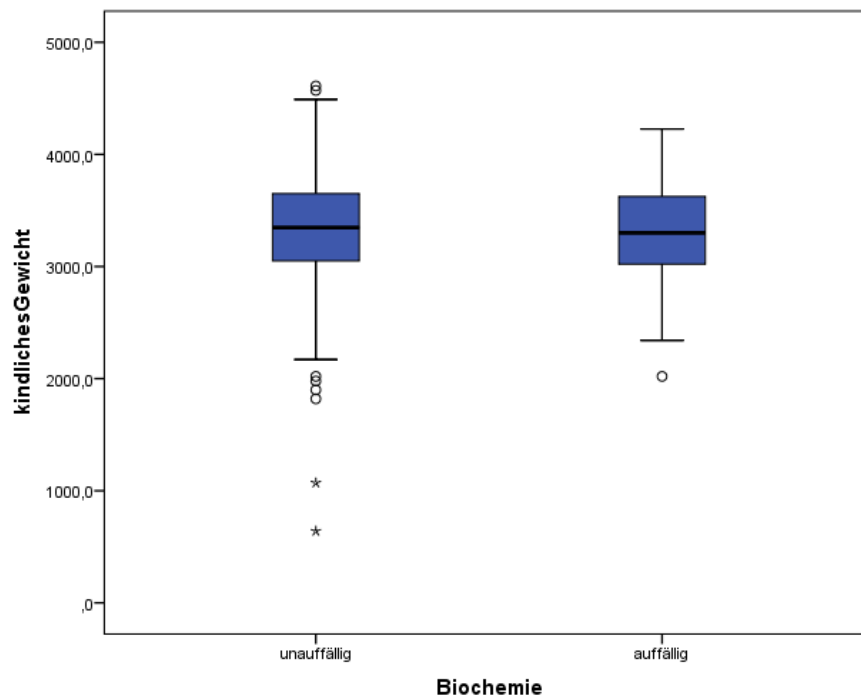


Abbildung 23 kindliches Geburtsgewicht in den Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie

3.5.2 Kindliches Geburtsgewicht und Schwangerschaftskomplikationen

Bei jenen Schwangeren, die keine Schwangerschaftskomplikation entwickelten, lag das mittlere Geburtsgewicht des Kindes bei 3371 g (± 460 g). Das Minimum lag hier bei 1978 g und das Maximum bei 4690 g. Bei jenen Schwangeren, die eine Schwangerschaftskomplikation entwickelten, lag das mittlere Geburtsgewicht des Kindes bei 2984 g (± 870 g). Das Minimum lag hier bei 590 g und das Maximum bei 4590 g.

Zwischen den beiden Gruppen besteht ein hochsignifikanter Unterschied (95% Konfidenzintervall: 183,25 – 590,24) ($p < 0,001$).

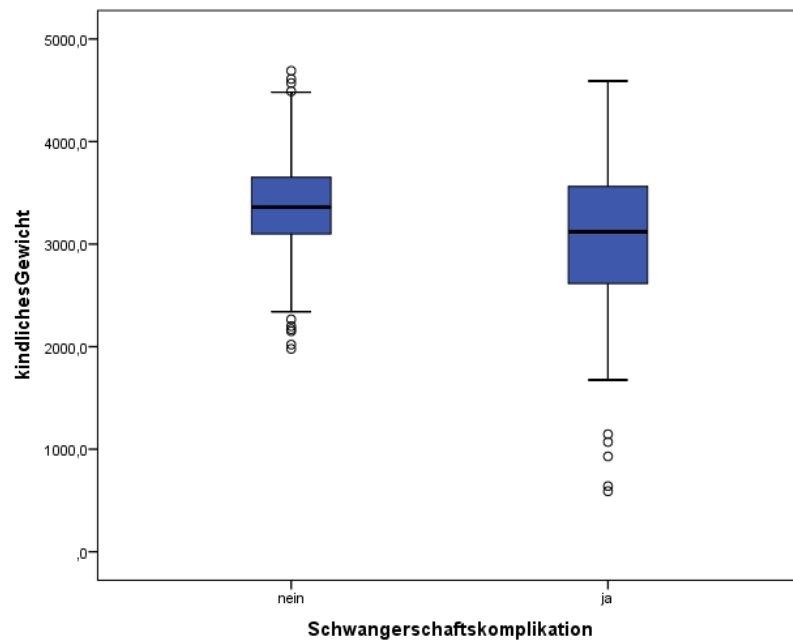


Abbildung 24 kindliches Geburtsgewicht beim Nicht-Auftreten und beim Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation

3.6 Zusammenhang zwischen den Biomarkern und dem kindlichen Geburtsgewicht

Zwischen den beiden Variablen kindliches Geburtsgewicht und \log_{10} PAPP-A MoM kann man einen positiven Zusammenhang erkennen (Korrelationskoeffizient = 0,201) ($p < 0,001$).

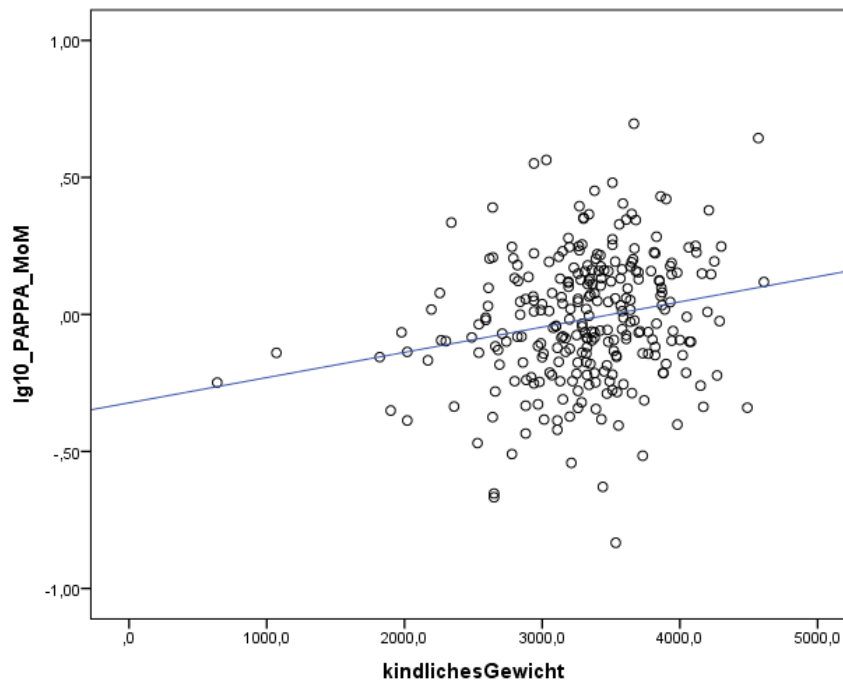


Abbildung 25 positive Korrelation zwischen \log_{10} PAPP-A MoM und dem kindlichen Geburtsgewicht

Zwischen den Variablen kindliches Geburtsgewicht und freies β HCG MoM sowie kindliches Geburtsgewicht und PIGF zeigt sich keine Korrelation.

3.7 Zusammenhang zwischen den Biomarkern und der Schwangerschaftswoche bei der Geburt

Zwischen den beiden Variablen Schwangerschaftswoche bei der Geburt und \log_{10} PAPP-A MoM kann man einen positiven Zusammenhang erkennen (Korrelationskoeffizient 0,166) ($p=0,006$).

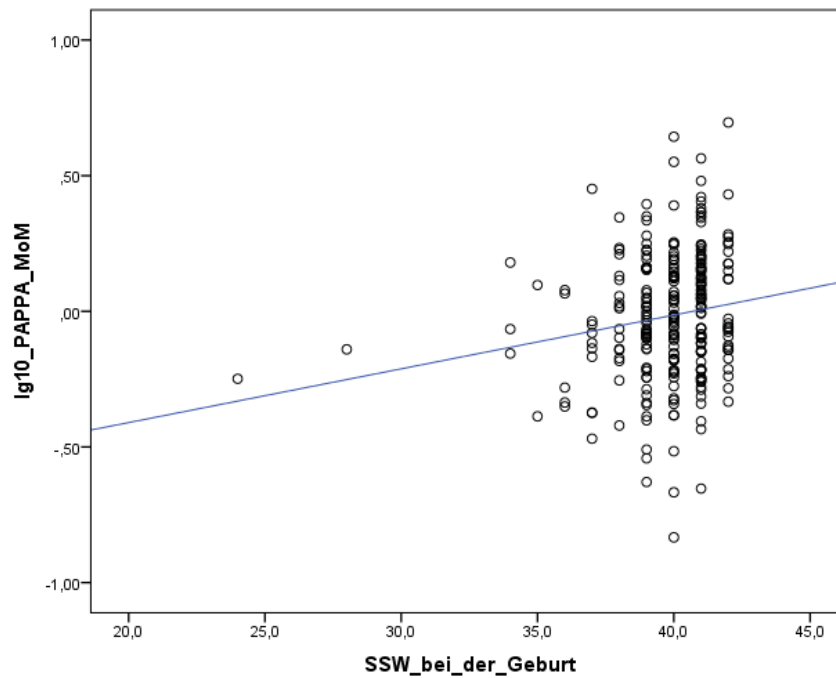


Abbildung 26 positive Korrelation zwischen \log_{10} PAPP-A MoM und Schwangerschaftswoche bei der Geburt

Zwischen den beiden Variablen Schwangerschaftswoche bei der Geburt und \log_{10} PIGF kann man einen positiven Zusammenhang erkennen (Korrelationskoeffizient 0,154) ($p=0,009$).

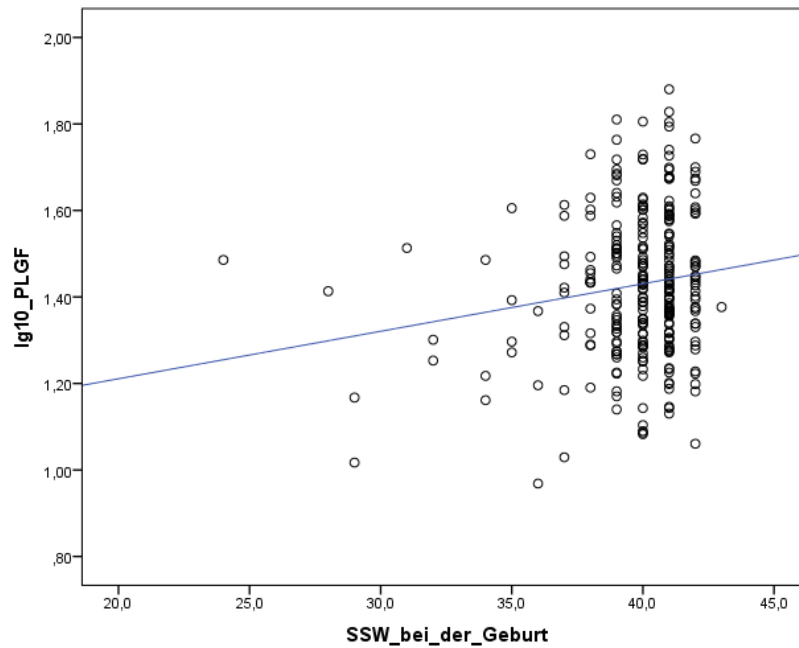


Abbildung 27 positive Korrelation zwischen \log_{10} PIGF und der Schwangerschaftswoche bei der Geburt

Zwischen den Variablen Schwangerschaftswoche bei der Geburt und freies β HCG MoM zeigt sich keine Korrelation.

3.8 Risikofaktoren

Folgende Risikofaktoren wurden im Zusammenhang mit der Entwicklung von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und den weiteren erfassten Schwangerschaftskomplikationen erhoben: chronische Hypertonie, SIH (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie), Thrombophilie, DM (Diabetes mellitus), St. p. Abortus beziehungsweise St. p. > 2 Aborte.

3.8.1 Risikofaktoren und Biochemie-Ergebnis im Combined-Test

In der Gruppe mit unauffälliger Biochemie zeigten 31,2% (n=74) einen oder mehrere Risikofaktoren und 68,8% (n=163) zeigten keinen Risikofaktor. In der Gruppe mit auffälliger Biochemie wiesen 44,4% (n=24) einen oder mehrere Risikofaktoren auf, 55,6% (n=30) wiesen hingegen keinen Risikofaktor auf. Jene Gruppe mit auffälliger Biochemie im Combined-Test zeigt ein vermehrtes Auftreten von Risikofaktoren, doch zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,079).

Die Auflistung der Anzahl und der prozentuellen Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren in den beiden Gruppen ist aus *Tabelle 11* zu entnehmen.

Tabelle 11 Anzahl und prozentuelle Häufigkeit von Risikofaktoren in den beiden Gruppen unauffällige und auffällige Biochemie im Combined-Test

Risikofaktor	unauffällige Biochemie	auffällige Biochemie
Risikofaktoren gesamt	74 (31,2%)	24 (44,4%)
SIH	7 (2,9%)	2 (3,9%)
chronische Hypertonie	5 (1,8%)	3 (5,2%)
Thrombophilie	8 (3,0%)	6 (10,5%)
präexistenter Diabetes	2 (0,7%)	0 (0%)
St. p. Abortus	56 (23,4%)	20 (35,7%)
St. p. > 2 Aborte	9 (3,8%)	4 (7,3%)

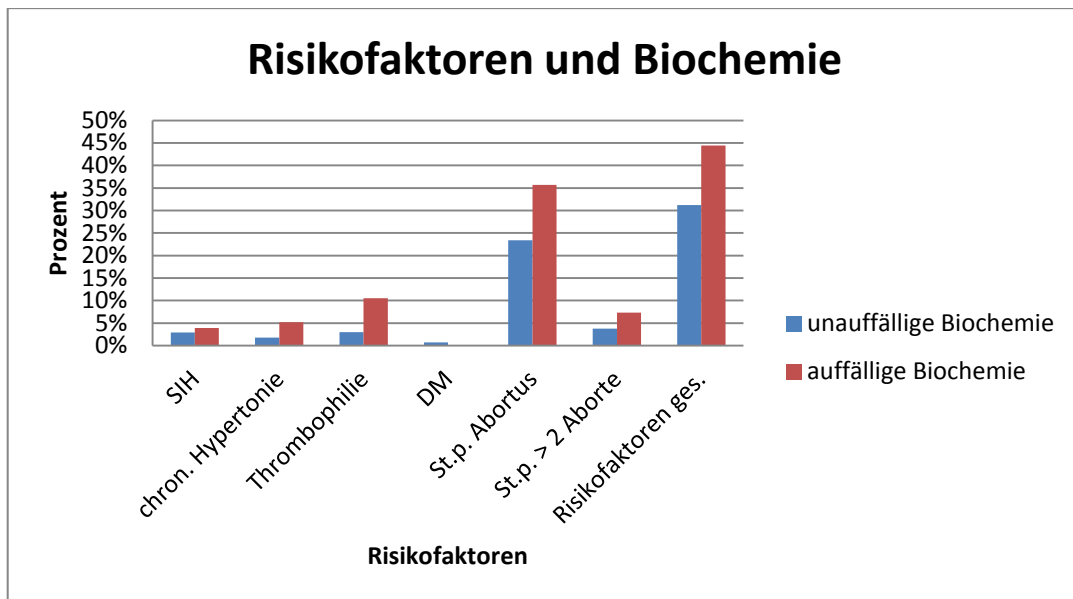


Abbildung 28 Vorhandensein von Risikofaktoren in der Gruppe unauffällige und auffällige Biochemie

3.8.2 Risikofaktoren und Schwangerschaftskomplikationen

In der Gruppe, die Schwangere beinhaltet, die keine Schwangerschaftskomplikation entwickelten, wiesen 26,0% (n=94) einen oder mehrere Risikofaktoren auf. In der Gruppe mit Schwangeren, die eine oder mehrere Schwangerschaftskomplikationen entwickelten, zeigten 45,3% (n=24) einen oder mehrere Risikofaktoren. Somit zeigt sich in der Gruppe mit Auftreten einer oder mehrerer Schwangerschaftskomplikationen, ein Vermehrtes Vorhandensein von Risikofaktoren. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant (p=0,001).

Tabelle 12 Anzahl und prozentuelle Häufigkeit von Risikofaktoren in den beiden Gruppen Nicht-Auftreten und Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation

Risikofaktor	Schwangerschaftskomplikation	
	nein	ja
Risikofaktor gesamt	94 (26,0%)	34 (45,3%)
SIH	0 (0%)	15 (19%)
chronische Hypertonie	7 (1,7%)	4 (4,9%)
Thrombophilie	10 (2,4%)	3 (3,8%)
präexistenter Diabetes	2 (0,5%)	0 (0%)
St. p. Abortus	81 (22,4%)	20 (27,0%)
St. p. > 2 Aborte	14 (3,9%)	2 (2,8%)

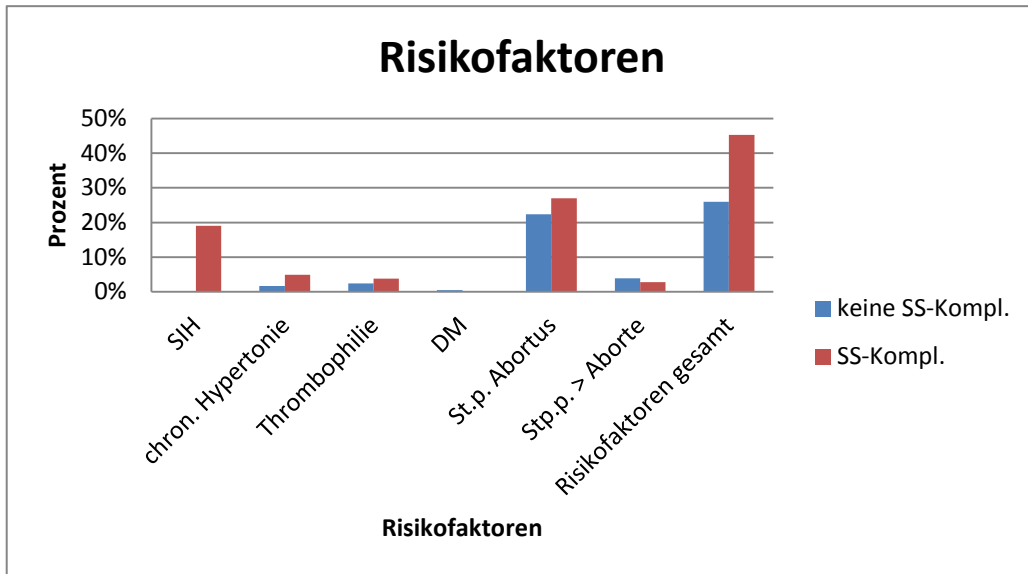


Abbildung 29 Vorhandensein von Risikofaktoren beim Nicht-Auftreten und beim Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation

3.8.3 Risikofaktor Nikotinabusus

In Bezug auf den Risikofaktor Nikotinabusus während der Schwangerschaft wurde eine separate Analyse vorgenommen. In der Gruppe mit unauffälliger Biochemie gaben 13,4% (n=19) der Schwangeren an, während der Schwangerschaft zu rauchen. In der Gruppe mit auffälliger Biochemie gaben 6,7% (n=2) an zu rauchen.

Tabelle 13 Häufigkeit des Nikotinabusus in den beiden Gruppen mit unauffälliger und mit auffälliger Biochemie im Combined-Test

			Nikotinabusus		gesamt
			nein	ja	
Biochemie	unauffällig	Anzahl	123	19	142
		% innerhalb von Biochemie	86,6%	13,4%	100,0%
	auffällig	Anzahl	28	2	30
		% innerhalb von Biochemie	93,3%	6,7%	100,0%
gesamt		Anzahl	151	21	172
		% innerhalb von Biochemie	87,8%	12,2%	100,0%

In jener Gruppe, die Schwangere beinhaltet, bei denen keine Schwangerschaftskomplikation auftrat, gaben 11,4% (n=17) an zu rauchen. In jener Gruppe, in der die Schwangeren eine oder mehrere Schwangerschaftskomplikationen entwickelten, gaben 14,3% (n=5) an, während der Schwangerschaft zu rauchen. Dies stellt jedoch keinen signifikanten Unterschied dar (p=0,575).

Tabelle 14 Häufigkeit des Nikotinabusus in den beiden Gruppen mit Nicht-Auftreten und mit Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation

			Nikotinabusus		gesamt
			nein	ja	
Schwangerschafts- komplika- tion	nein	Anzahl % innerhalb von Schwangerschaftskomplikation	132 88,6%	17 11,4%	149 100,0%
	ja	Anzahl % innerhalb von Schwangerschaftskomplikation	30 85,7%	5 14,3%	35 100,0%
gesamt		Anzahl % innerhalb von Schwangerschaftskomplikation	162 88,0%	22 12,0%	184 100,0%

In jener Gruppe, die Schwangere beinhaltet, die keine hypertensive Schwangerschaftskomplikation entwickelten, gaben 12,9% (n=22) an zu rauchen. In jener Gruppe, in der es zum Auftreten einer HES kam, gab keine Frau an (0%), während der Schwangerschaft zu rauchen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (p=0,366).

Tabelle 15 Häufigkeit von Nikotinabusus in den beiden Gruppen mit Nicht-Auftreten und mit Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation

			Nikotinabusus		Gesamt
			nein	ja	
HES	nein	Anzahl	149	22	171
		% innerhalb von HES	87,1%	12,9%	100,0%
	ja	Anzahl	12	0	12
		% innerhalb von HES	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	161	22	183
		% innerhalb von HES	88,0%	12,0%	100,0%

4 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden von Schwangeren, die in der Zeit von 2010-2012 an der Universitätsfrauenklinik Graz behandelt beziehungsweise entbunden wurden, Daten aus den passwortgesicherten Patienteninformationssystemen PIA und Medocs erhoben. Es kam zu einer Erhebung der Biochemie-Ergebnisse im Combined-Test (Ersttrimester-Screening), der zwischen der 10. und 14. SSW vorgenommen wird, sowie von Daten zum Schwangerschaftsausgang und der Bestimmung der mütterlichen Serumkonzentration der Biomarker PAPP-A, freies β HCG und PIGF. Einige Schwangere hatten nicht an der Universitätsfrauenklinik Graz entbunden und somit konnten von jenen keine Informationen zum Schwangerschaftsausgang ermittelt werden. Mehrlingsschwangerschaften wurden von der Studie ausgeschlossen. Es konnte schließlich eine homogene Gruppe gebildet werden, deren Daten zur Analyse im Rahmen der retrospektiven Studie herangezogen wurde.

4.1 Biochemie-Ergebnis im Combined-Test (Ersttrimester-Screening)

Bei der vorliegenden Studie wurde das Biochemie-Ergebnis im Combined-Test von den oben genannten Schwangeren erhoben. Der Combined-Test ist auch als Ersttrimester-Screening bekannt und wird zwischen der 10. und 14. SSW durchgeführt (16,53,85). Die Bestimmung des Biochemie-Ergebnisses im Combined-Test erfolgt an der Universitätsfrauenklinik Graz durch eine kombinierte computerbasierte Analyse der mütterlichen Serumkonzentrationen der Biomarker PAPP-A und freies β HCG durch einen von Professor Kypros Nicolaides, Professor of Fetal Medicine, und seiner Arbeitsgruppe entwickelten Algorithmus.

Die beiden Biomarker PAPP-A und freies β HCG werden von den Syncytiotrophoblasten der Plazenta synthetisiert (8,9,84). In vorangehenden Studien wurde bereits beschrieben, dass abnormale mütterliche Serumkonzentrationen der biochemischen Marker PAPP-A und freies β HCG bereits im ersten Trimenon (zur Zeit des Combined-Tests) mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang bedingt durch

verschiedene Schwangerschaftskomplikationen wie hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, IUGR, IUFT oder Frühgeburt assoziiert sind, da eine fehlerhafte Plazentaentwicklung sowie eine gestörte Anpassung der Plazentadurchblutung einer Manifestation einer Schwangerschaftskomplikation zeitlich vorausgehen (9,84,85,90,91).

In der vorliegenden Studie wurde die Häufigkeit des Auftretens von Schwangerschaftskomplikationen bei einem auffälligen und bei einem unauffälligen Biochemie-Ergebnis im Combined-Test analysiert. Es wurden sowohl die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HES), SIH, PE, E sowie HELLP-Syndrom sowie folgende weitere Schwangerschaftskomplikationen in die Analyse miteinbezogen: vorzeitige Plazentalösung, GDM, Frühgeburt (<34. SSW), IUGR sowie IUFT.

Chronische Hypertonie, die in die Gruppe der HES zu zählen ist, wurde bei der Analyse der Daten in der klinischen Gruppe der HES nicht berücksichtigt, da es sich hier um eine präexistente Erkrankung handelt und diese vielmehr einen Risikofaktor für die Entwicklung anderer Schwangerschaftskomplikationen darstellt als eine eigenständige Schwangerschaftskomplikation. Schwangere mit einer chronischen Hypertonie zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pfropfpräeklampsie, einer Frühgeburt, einer IUGR sowie einer vorzeitigen Plazentalösung (7,21,24).

Bezüglich SIH ist anzumerken, dass beim Auftreten einer Hypertonie in der Schwangerschaft nicht zwischen primärem und sekundärem Hypertonus differenziert und die Ursachen für die Entstehung einer SIH nicht näher erfasst wird. Es wird generell jede Form von Hypertonus, der in einer Schwangerschaft neu auftritt, als SIH klassifiziert und somit keine Differenzierung abhängig vom zu Grunde liegenden Auslöser vorgenommen (19).

Zu den Schwangerschaftskomplikationen wurden in der vorliegenden Studie jene Frühgeburten hinzugezählt, die vor der 34. SSW geboren wurden. Grundsätzlich wird ein Neugeborenes, das unter der 37. SSW geboren wird, als Frühgeborenes definiert. Neugeborene zwischen der 34+0 und 36+0 SSW werden als späte oder „terminnahe“ Frühgeborene bezeichnet und wurden bei der vorliegenden Arbeit nicht bei der Schwangerschaftskomplikation Frühgeburt berücksichtigt (9).

Analyse der Biochemie-Ergebnisse im Combined-Test

In der vorliegenden Arbeit traten in der Gruppe mit auffälliger Biochemie bei 23,3% der Frauen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft eine oder mehrere der oben genannten Schwangerschaftskomplikationen auf. In der Gruppe mit unauffälligem Biochemie-Ergebnis entwickelten hingegen nur 15,7% eine Schwangerschaftskomplikation. Somit zeigte die Gruppe mit auffälligem Biochemie-Ergebnis ein erhöhtes Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (siehe *Tabelle 3* und *Abbildung 10*).

Es lässt sich im Einklang mit vorausgehenden Studien die Annahme herleiten, dass auffällige mütterliche Serumkonzentrationen von PAPP-A und freiem β HCG bereits im ersten Trimenon ein erhöhtes Risiko für ein ungünstiges Schwangerschaftsoutcome durch verschiedene Schwangerschaftskomplikationen mit sich bringen (85,86,90).

Betrachtet man die einzelnen Schwangerschaftskomplikationen in der vorliegenden Studie im Detail, fällt auf, dass in der Gruppe mit unauffälliger Biochemie 4,9% der Schwangeren eine HES entwickelten, in der Gruppe mit auffälliger Biochemie allerdings nur 3,9% (siehe *Tabelle 4* und *Abbildung 11*). Dieses Ergebnis kongruiert nicht mit den bekannten Daten aus der Literatur. Frühere Studien wiesen auf ein vermehrtes Auftreten von HES bei Schwangeren mit erniedrigtem PAPP-A beziehungsweise erniedrigtem freiem β HCG hin (12,85,126). Allerdings ist hier die Vergleichbarkeit nicht hundertprozentig gegeben, da in vorangehenden Studien die beiden Serummarker PAPP-A und freies β HCG und deren Bedeutung für die Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen unabhängig voneinander analysiert wurden und in der vorliegenden Arbeit eine kombinierte Analyse der beiden Biomarker und deren Bedeutung für das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen vorgenommen wurde, da das Biochemie-Ergebnis im Combined-Test herangezogen wurde.

Die Häufigkeit einer PE war jeweils mit 2,0% in beiden Gruppen gleich (siehe *Tabelle 4*). Auch hier zeigt sich ein überraschendes Ergebnis, da bereits in mehreren Studien wie in jener der Arbeitsgruppe um Kang et al. (2008) gezeigt

werden konnte, dass auffällige mütterliche Serumkonzentrationen der Biomarker, die im Combined-Test bestimmt werden, mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer PE assoziiert sind (126).

In der vorliegenden Arbeit kam es in der Gruppe mit auffälliger Biochemie bei keiner Schwangeren zu einer Frühgeburt unter der 34. SSW. In der Gruppe mit unauffälliger Biochemie hingegen kam es bei zwei Schwangeren (0,8%) zu einer Frühgeburt unter der 34. SSW (siehe *Tabelle 4 und Abbildung 11*). In der Literatur existieren in Bezug auf erniedrigte PAPP-A Serumkonzentrationen und dem späteren Ereignis einer Frühgeburt unterschiedliche Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe um Smith et al. (2002) zog aus ihrer Studie den Schluss, dass erniedrigte mütterliche Serumkonzentrationen von PAPP-A unter anderem ein erhöhtes Risiko für eine extreme oder moderate Frühgeburt mit sich bringen (84). Ong et al. fanden hingegen keine signifikant erniedrigten Serumwerte von PAPP-A im ersten Trimenon bei Schwangeren, bei denen es zu spontanen Frühgeburten kam (85).

Die Gruppe mit auffälliger Biochemie zeigte in der vorliegenden Arbeit mit 17,3% ein deutlich erhöhtes Vorkommen von GDM im Vergleich zu der Gruppe mit unauffälliger Biochemie, in der 7,8% einen GDM entwickelten (siehe *Tabelle 4 und Abbildung 11*). Es lässt sich im Einklang mit vorangehenden Studien die Annahme herleiten, dass auffällige Serumkonzentrationen von PAPP-A und freiem β HCG ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines GDM mit sich bringen. So fand die Arbeitsgruppe um Ong et al. (2000) erniedrigte mütterliche Serumkonzentrationen von PAPP-A sowie freiem β HCG zwischen der 10.-14. SSW bei Schwangeren, die einen präexistenten DM aufwiesen oder bei denen im Verlauf der Schwangerschaft ein GDM auftrat (85).

4.2 Analyse der Biomarker

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde nicht nur das Biochemie-Ergebnis im Combined-Test erhoben, sondern auch die mütterlichen Serumkonzentrationen der Biomarker PAPP-A, freies β HCG und PIGF im Einzelnen bestimmt. Die Serummarker PAPP-A und freies β HCG wurden als gestationsaltersabhängige Vielfache des Medianwertes ausgedrückt („multiple of the expected normal

median“; MoM), um von mütterlichen und schwangerschaftsspezifischen Charakteristika unabhängige Werte zu erhalten. Die Bestimmung der Serumkonzentration von PIGF erfolgte in der Einheit pg/ml.

4.2.1 PAPP-A

PAPP-A wird während der Schwangerschaft von den Syncytiotrophoblasten synthetisiert und seine mütterliche Serumkonzentration nimmt im Verlauf der Schwangerschaft zu (127). Es wird angenommen, dass PAPP-A das Wachstum und die Entwicklung der Plazenta durch die Erhöhung der lokalen Bioverfügbarkeit von IGF-1 und IGF 2 („insulin-like growth factor 1 und 2“) fördert (127-129).

In der vorliegenden Studie lag der mittlere PAPP-A MoM-Wert bei jenen Schwangeren, die keine Schwangerschaftskomplikation entwickelten bei 0,97. Jene Schwangeren, bei denen es zum Auftreten einer oder mehrerer Schwangerschaftskomplikationen kam, zeigten einen niedrigeren mittleren MoM-Wert von 0,84. Betrachtet man die Gruppe der HES, zeigten jene Schwangeren, die eine HES entwickelten, mit 0,82 ebenso einen niedrigeren mittleren MoM-Wert als jene, bei denen keine HES auftrat. Der mittlere MoM-Wert lag hier bei 0,95 (siehe *Tabelle 5 und Abbildung 12*).

Bei den Schwangerschaftskomplikationen PE, SIH, GDM und Frühgeburt (<34. SSW) zeigte sich ebenso ein niedrigerer mittlerer PAPP-A MoM Wert in jener Gruppe, die jene Schwangeren beinhaltet, bei denen es zum Auftreten der jeweiligen Schwangerschaftskomplikation kam, als in jener Gruppe, die jene Schwangere erfasst, die die jeweilige Schwangerschaftskomplikation nicht entwickelten. Jene Schwangeren, mit Auftreten einer PE, wiesen einen mittleren PAPP-A MoM Wert von 0,59 auf, jene mit einer SIH zeigten einen Wert von 0,82, jene mit einem GDM wiesen einen mittleren Wert von 0,83 auf und jene mit dem Auftreten einer Frühgeburt zeigten einen mittleren Wert von 0,64 (siehe *Tabelle 5*).

Die Ergebnisse kongruieren mit bekannten Daten aus der Literatur und mit dem Erklärungsmodell, dass erniedrigte PAPP-A MoM Werte im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation einhergehen (84,85,90,91).

Poon et al. (2010) untersuchte in einer Studie die mittleren PAPP-A MoM Werte zwischen der 11. und 13. SSW. Der mittlere PAPP-A MoM-Wert in der gesunden Kontrollgruppe lag hier bei 1,00. Bei jenen Schwangeren, die im Verlauf der Schwangerschaft eine early-onset PE entwickelten, lag der Wert bei 0,62, bei jenen, die eine late-onset PE entwickelten bei 0,96 und bei jenen, die eine SIH entwickelten, bei 0,86 (130). Somit zeigten jene Schwangeren, bei denen eine PE oder SIH auftrat, niedrigere mittlere PAPP-A MoM-Werte als die gesunde Kontrollgruppe. Diese Beobachtung konnte auch bei der vorliegenden Arbeit gemacht werden. Hier lag der mittlere MoM-Wert bei jenen Schwangeren mit PE mit 0,59 etwas unter jenen Werten, die in der Studie von Poon et al. ermittelt wurden (siehe *Tabelle 5*). Es ist jedoch anzumerken, dass bei Poon et al. eine Differenzierung zwischen early-onset PE und late-onset PE vorgenommen wurde und in der vorliegenden Arbeit diese Unterscheidung nicht getroffen wurde, sondern hier alle Formen einer PE in einer Gruppe zusammengefasst wurden. Ebenso konnte bei der vorliegenden Arbeit bei jenen Schwangeren, bei denen es im Verlauf der Schwangerschaft zum Auftreten einer SIH kam, ein niedrigerer mittlerer PAPP-A MoM-Wert festgestellt werden als bei jenen Schwangeren, bei denen es zu keiner SIH kam. Dieselbe Beobachtung wurde ebenso in der Studie von Poon et al. (2010) beschrieben (130).

In der vorliegenden Arbeit wiesen jene Schwangeren, bei denen im Verlauf der Schwangerschaft ein HELLP-Syndrom auftrat sowie bei den Schwangeren, bei denen eine IUGR diagnostiziert wurde, einen höheren mittleren PAPP-A MoM-Wert auf, als jene Frauen, die die jeweilige Schwangerschaftskomplikation nicht entwickelten (siehe *Tabelle 5*). Dieses Ergebnis kongruiert nicht mit den gewonnenen Erkenntnissen in vorangehenden Studien. Die Arbeitsgruppe um Smith et al. (2002) wies darauf hin, dass erniedrigte mütterliche Serumkonzentrationen von PAPP-A im ersten Trimenon unter anderem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer IUGR mit sich bringen (84). Aus der Studie von Poon et al. (2009) wurde der Schluss gezogen, dass bei Frauen, die im Verlauf der Schwangerschaft eine HES entwickeln, die mütterliche Serumkonzentration von PAPP-A zwischen der 11. und 13. SSW erniedrigt ist (12). Es ist allerdings anzumerken, dass in der beschriebenen Studie von Poon et al. der Fokus der Analyse auf die Schwangerschaftskomplikationen PE und SIH gerichtet war und es zu keiner dezidierten Untersuchung des Zusammenhangs

zwischen reduzierten PAPP-A Serumwerten um dem Auftreten eines HELLP-Syndroms vorgenommen wurde (12). Die unerwarteten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Bezug auf den Zusammenhang zwischen PAPP-A Werten und dem HELLP-Syndrom beziehungsweise der IUGR sind wohl auf die geringen Fallzahlen, die bei diesen Schwangerschaftskomplikationen in der vorliegenden Arbeit vorhanden sind, zurückzuführen.

Kang et al. (2008) und Saxena et al. (2013) konnten bei Frauen mit einer PE im Verlauf der Schwangerschaft signifikant erniedrigte PAPP-A Serumkonzentrationen im ersten Trimenon feststellen (126,127). Die Arbeitsgruppe um Spencer et al. (2005) fand ebenso signifikant reduzierte PAPP-A MoM zwischen der 11. und 13. SSW bei Schwangeren, bei denen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft eine PE oder eine IUGR auftrat oder es zu einer Frühgeburt kam (97). Eine weitere Studie von Ong et al. (2000) hat ergeben, dass erniedrigte mütterliche PAPP-A Serumkonzentrationen zwischen der 10. und 14. SSW ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von SIH und IUGR mit sich bringen. Ebenso wurde in dieser Studie gezeigt, dass Schwangere mit einem präexisten DM oder mit einem späteren GDM erniedrigte PAPP-A Serumkonzentrationen im ersten Trimenon zeigen (85).

In einer weiteren bereits vorangehenden Studie von Smith et al. (2002) wurde beschrieben, dass Schwangere mit einer erniedrigten PAPP-A Serumkonzentration im ersten Trimenon ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang assoziiert mit einer IUGR, einer moderaten sowie extremen Frühgeburt, einer Totgeburt sowie einer PE aufweisen (84). Dies festigt die Hypothese, dass die Ursache für ein ungünstiges Schwangerschaftsoutcome durch Schwangerschaftskomplikationen in fehlerhaften Vorgängen im ersten Trimenon liegt (84).

Im Einklang mit den genannten vorausgehenden Studien lässt sich die Annahme herleiten, dass eine fehlerhafte Plazentafunktion sowie eine gestörte Regulation der Synthese und/oder der Sekretion von PAPP-A während des ersten Trimenons einen Marker für die spätere Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen, die auf eine beeinträchtigte Plazentafunktion zurückzuführen sind, darstellen. (97). Da angenommen wird, dass das IGF-System eine bedeutende Rolle bei der Trophoblasteninvasion der Plazenta einnimmt, ist es nicht überraschend, dass

erniedrigte PAPP-A Serumkonzentrationen mit einer höheren Inzidenz von PE assoziiert sind (92,130).

4.2.2 Freies β HCG

HCG wird ebenso wie PAPP-A von den Syncytiotrophoblasten der Plazenta gebildet (8,9,84).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei jenen Schwangeren, bei denen keine Schwangerschaftskomplikation auftrat, ein mittlerer freier β HCG MoM-Wert von 1,04. In jener Gruppe, in der es zum Auftreten einer oder mehrerer Schwangerschaftskomplikationen kam, lag der mittlere Wert des freien β HCG MoMs bei 1,03 und somit war dieser fast gleich als jener der gesunden Kontrollgruppe (siehe *Tabelle 5* und *Abbildung 13*).

Bei den Schwangerschaftskomplikationen HES, PE, SIH und IUGR lag der mittlere freie β HCG MoM-Wert in jener Gruppe niedriger, in der es zum Auftreten der jeweiligen Schwangerschaftskomplikation kam, als in jener Gruppe, bei der die jeweilige Schwangerschaftskomplikation nicht auftrat (siehe *Tabelle 5*).

Bei jenen Schwangeren, die einen GDM entwickelten, zeigte sich allerdings ein höherer mittlerer Wert des freien β HCG MoMs, als bei jenen, die keinen GDM entwickelten (siehe *Tabelle 5*). Die Arbeitsgruppe um Ong et al. (2000) demonstrierte hingegen anhand einer Studie, dass reduzierte Werte des freien β HCGs im ersten Trimenon bei Schwangeren zu finden sind, die einen präexistenten DM aufweisen oder im weiteren Schwangerschaftsverlauf einen GDM entwickelten (85).

Ebenso zeigten jene Schwangeren, bei denen es zu einem HELLP-Syndrom oder zu einer Frühgeburt (< 34. SSW) kam, einen höheren Wert des freien β HCGs als jene, bei denen diese Schwangerschaftskomplikation nicht auftrat. Diese Ergebnisse waren nicht zu erwarten und sind wohl auf die geringe Fallzahl in den Gruppen mit HELLP-Syndrom beziehungsweise mit Frühgeburt zurückzuführen (siehe *Tabelle 5*).

In bereits vorangehenden Studien von Ong et al. (2000) sowie Krantz et al. (2004) konnte festgestellt werden, dass erniedrigte mütterliche Serumkonzentrationen des freien β HCGs im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang durch Schwangerschaftskomplikationen wie HES, GDM und IUGR assoziiert sind (85,90). Hier ist jedoch auch anzuführen, dass Studien existieren, wie zum Beispiel von Smith et al. (2002) und Spencer et al. (2005), in denen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der mütterlichen Serumkonzentration des freien β HCGs im ersten Trimenon und einem ungünstigen Schwangerschaftsoutcome festgestellt werden konnte (84,97).

Laut Prefumo et al. (2006) stellt die isolierte Betrachtung der mütterlichen Serumkonzentrationen von PAPP-A und freiem β HCG keinen nützlichen prädiktiven Marker für Schwangerschaftskomplikationen dar. Doch deren Kombination mit anderen Markern der Plazentafunktion könnte deren prädiktive Effizienz verbessern (131,132).

4.2.3 PIGF

PIGF gehört zur Familie der VEGFs, die eine Gruppe von angiogenen Wachstumsfaktoren darstellt, und wird während einer normalen Schwangerschaft vor allem in den Trophoblasten der Plazenta exprimiert. PIGF hat sowohl vaskulogenetische als auch angiogenetische Funktionen, wodurch die Plazentaangiogenese und das Remodelling der mütterlichen Spiralarterien reguliert werden (1,17,65,100,130). Während einer normalen Schwangerschaft steigt die mütterliche PIGF-Serumkonzentration physiologischerweise stetig bis zur 29.-32. SSW (87,112).

In vorangehenden Studien wurde bereits beschrieben, dass dem Ungleichgewicht zwischen angiogenen Faktoren wie PIGF und anti-angiogenen Faktoren eine große Bedeutung bei der Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen, insbesondere dem Auftreten von HES, zukommt (1,86,121).

In der vorliegenden Arbeit konnte bei jenen Schwangeren, bei denen keine Schwangerschaftskomplikation auftrat, eine mittlere mütterliche PIGF Serumkonzentration von 26,2 pg/ml festgestellt werden. Jene Schwangeren, die

eine oder mehrere Schwangerschaftskomplikationen entwickelten, zeigten mit 26,4 pg/ml eine fast gleich hohe mittlere PIGF-Serumkonzentration wie die gesunde Kontrollgruppe (siehe *Tabelle 5* und *Abbildung 14*).

Ebenso wiesen jene Schwangeren mit einer HES, mit einer PE, mit einem HELLP-Syndrom und einem GDM höhere PIGF-Serumkonzentrationen auf, als jene, die die jeweilige Schwangerschaftskomplikation nicht entwickelten. Jene Schwangeren, bei denen eine HES auftrat, zeigten eine mittlere PIGF Serumkonzentration von 28,7 pg/ml, jene mit einer PE wiesen eine Serumkonzentration von 27,6 pg/ml auf und jene mit der Entwicklung eines GDM zeigten mittlere Serumkonzentrationen von 27,7 pg/ml. Bei jenen Frauen, bei denen ein HELLP-Syndrom auftrat, konnte nur von einer Schwangeren die PIGF Serumkonzentration erhoben werden und diese lag bei 34,4 pg/ml (siehe *Tabelle 5*).

Jene Schwangeren, bei denen eine Frühgeburt (<34. SSW) oder eine IUGR auftrat, zeigten hingegen niedrigere Serumkonzentrationen als jene, bei denen es zu keiner dieser Schwangerschaftskomplikationen kam. Jene Schwangeren mit Auftreten einer Frühgeburt wiesen eine mittlere PIGF Serumkonzentration von 18,9 pg/ml auf und jene, bei der es zu keiner Frühgeburt kam, zeigten eine mittlere Serumkonzentration von 26,6 pg/ml. Jene Frauen, bei denen eine IUGR diagnostiziert wurde, zeigten eine mittlere Serumkonzentration von 25,0 pg/ml und bei jenen, bei denen keine IUGR auftrat, lag die mittlere Serumkonzentration bei 26,4 pg/ml (siehe *Tabelle 5*).

In der bereits erwähnten Studie von Poon et al. (2010) wurden unter anderem die mittleren mütterlichen Serumkonzentrationen von PIGF in der 11.-13. SSW bestimmt. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte eine mittlere PIGF-Serumkonzentration von 34,2 pg/ml. In der Gruppe mit early-onset PE konnte ein mittlerer Wert von 23,0 pg/ml und in der Gruppe mit late-onset PE von 30,1 pg/ml festgestellt werden. Jene Gruppe mit SIH zeigte eine mittlere Serumkonzentration von 29,6 pg/ml (130).

Die Ergebnisse der Analyse der Serumkonzentrationen des PIGFs und deren Zusammenhang mit Schwangerschaftskomplikationen in der vorliegenden Arbeit sind äußerst überraschend, da sich bei einem Großteil der Schwangeren mit

Schwangerschaftskomplikationen höhere PIGF-Serumkonzentrationen zeigen, als bei jenen, bei denen die jeweilige Schwangerschaftskomplikation nicht auftrat.

Somit kongruieren die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur bedingt mit bekannten Daten aus der Literatur, denn verschiedene Studien zeigen, dass reduzierte PIGF-Serumkonzentrationen im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung gewisser Schwangerschaftskomplikation einhergehen. Die Arbeitsgruppe um Poon et al. (2009) zog aus ihrer Studie den Schluss, dass Frauen, die eine HES während der Schwangerschaft entwickeln, reduzierte Serumkonzentrationen von PIGF zwischen der 11. und 13. SSW aufweisen (86). In weiteren Studien von Akolekar et al. (2008) sowie von Erez et al. (2008) wurde ebenso beschrieben, dass ein erniedrigtes PIGF im ersten Trimenon ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer PE mit sich bringt (11). Eine frühere Studie um die Arbeitsgruppe von Thadhani et al. (2004) weist ebenso darauf hin, dass die PIGF-Serumlevels bei Frauen, die eine PE oder eine SIH entwickelten oder bei denen es zur Geburt eines SGA-Neugeborenen kam, im ersten Trimester erniedrigt sind (121).

Die Ursache für die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit in Bezug auf PIGF und deren Nicht-Übereinstimmung mit den bereits vorhandenen Daten in der Literatur ist nicht eindeutig festzumachen. Eventuell liegt der Grund hierfür in der geringeren Fallzahl der vorliegenden Studie. Eine genaue Erklärung kann jedoch nicht abgegeben werden.

4.3 Mütterliches Alter

In der vorliegenden Arbeit wurde das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Durchführung des Combined-Tests untersucht. Bei jenen Schwangeren, deren Biochemie-Ergebnis im Combined-Test auffällig war, zeigte sich mit 34,3 Jahren ein signifikant höheres mittleres Alter als bei jenen, die ein unauffälliges Biochemie-Ergebnis aufweisen. Hier lag das mittlere Alter bei 32,0 Jahren (siehe *Abbildung 15*).

Ebenso zeigten jene Schwangere, die im Verlauf der Schwangerschaft eine der untersuchten Schwangerschaftskomplikationen entwickelten, mit 32,8 Jahren ein signifikant höheres Alter als jene, bei denen keine Schwangerschaftskomplikation

auftrat. Jene Schwangeren, die eine HES entwickelten wiesen mit 32,8 Jahren ebenfalls ein höheres mittleres Alter auf, als jene, bei denen keine HES auftrat, denn hier lag das mittlere mütterliche Alter bei 31,5 Jahren. Hier konnte allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe *Abbildung 16* und *Abbildung 17*).

Des Weiteren wurde eine Analyse der Altersverteilung in den beiden Gruppen auffällige Biochemie und unauffällige Biochemie im Combined-Test vorgenommen. In der Gruppe mit auffälliger Biochemie fanden sich mehr Schwangere mit einem höheren Lebensalter als in der Gruppe mit unauffälliger Biochemie. Hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe *Tabelle 6* und *Abbildung 18*). Bei der Analyse der Altersverteilung beim Auftreten und beim Nicht-Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation zeigte sich, dass jene Gruppe in der die Schwangerschaft durch Schwangerschaftserkrankungen verkompliziert wurde, mehr Schwangere mit einem höheren Lebensalter beinhaltet. Hier konnte ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe *Tabelle 7* und *Abbildung 19*).

Diese Daten stärken die Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Lebensalter der Schwangeren und einem auffälligen Biochemie-Ergebnis in der Schwangerschaft besteht. Des Weiteren ist anzumerken, dass ein erhöhtes Lebensalter der Schwangeren, ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang durch eine Schwangerschaftskomplikation mit sich bringt. In der bereits erwähnten Studie von Poon et al. (2010) lag das mittlere mütterliche Alter in der gesunden Kontrollgruppe bei 32,1 Jahren und sowohl in jener Gruppe mit Auftreten von early-onset PE mit 32,7 Jahren als auch in jener mit Auftreten einer SIH mit 33,4 Jahren etwas höher. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hier allerdings nicht. Eine eindeutige Angabe, ob das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Durchführung des Ersttrimester-Screenings, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Schwangerschaftserkrankung oder zum Zeitpunkt der Entbindung erhoben wurde, war aus der Studie von Poon et al. nicht zu entnehmen (130). In einer weiteren vorangehenden Studie wurde beschrieben, dass das Risiko für das Auftreten einer PE mit einem erhöhten mütterlichen Alter steigt (133). Es existieren allerdings auch Studien, bei denen kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf das mütterliche Alter zwischen der gesunden

Kontrollgruppe und jenen Gruppen mit Auftreten einer early-onset PE, einer late-onset PE, einer SIH, einer Frühgeburt oder einer IUGR zu finden war (11,97).

Obwohl die Literatur inkonsistent ist, zeigt sich in den meisten Studien, dass ein sehr junges Alter der Schwangeren unter 17 Jahren, oder ein erhöhtes Alter der Schwangeren über 35 Jahren, einen Risikofaktor für die Entwicklung einer PE im Laufe der Schwangerschaft darstellen (7,53,134-136).

4.4 Geburtsmodus

Die Sectiorate in der analysierten Stichprobe der vorliegenden Arbeit lag bei jenen Schwangeren mit auffälliger Biochemie im Combined-Test mit 42,1% höher als bei jenen mit unauffälliger Biochemie. Hier lag die Sectiorate bei 37,4%. Allerdings konnte hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe *Tabelle 9* und *Abbildung 21*). Jene Schwangeren, die eine Schwangerschaftskomplikation entwickelten, zeigten eine signifikant erhöhte Sectiorate als jene, bei denen keine Schwangerschaftskomplikation auftrat (siehe *Tabelle 10* und *Abbildung 22*). Dies lässt die Vermutung zu, dass es beim Auftreten einer der analysierten Schwangerschaftskomplikationen vermehrt zur Durchführung einer Sectio caesarea kommt.

In einer vorangehenden Studie von Haunth et al. (2000) wurde gezeigt, dass bei Schwangeren, bei denen es zum Auftreten einer PE oder einer milden SIH kam, die Sectiorate signifikant erhöht ist (32).

Wie bereits erwähnt besteht in der Literatur eine kontroverielle Diskussion über den optimalen Geburtsmodus bei einer PE oder einer E. Laut „Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy“ stellt die vaginale Geburt bei Schwangeren mit einer PE den besseren Geburtsmodus dar, da eine Sectio caesarea enorme Belastungen für Mutter und Kind durch den operativen Eingriff mit sich bringt. Eine Sectio caesarea sollte nur dann vorgenommen werden, wenn beim Versuch einer vaginalen Geburt eine akzeptable Zeitspanne überschritten wird, oder bestimmte andere geburtshilfliche Indikationen für eine Sectio caesarea sprechen (22). Brown et al. (2000) zeigte auf, dass bei einem Auftreten einer PE nahe am

Geburtsstermin vom Fetus grundsätzlich Wehentätigkeit und eine vaginale Geburt toleriert werden. Besteht jedoch eine schwere PE und ist aufgrund dessen eine frühzeitige Entbindung indiziert, im Besonderen wegen eines besorgniserregenden Zustandes des Fetus, ist eine Sectio caesarea einer vaginalen Geburt vorzuziehen (79). Repke et al. (1998) sehen beim Auftreten einer PE bei Erstgebärenden oder bei sehr niedrigem Gestationsalter des Fetus in der primären Sectio caesarea den vorzuziehenden Geburtsmodus (70). Ebenso sehen Pridjian et al. (2002) bei Schwangeren mit PE beziehungsweise E in der vaginalen Geburt den sichereren Entbindungsmodus und eine Sectio caesarea sollte nur versucht werden, wenn andere geburtshilfliche Indikationen für diesen Entbindungsmodus bestehen (30).

4.5 Geburtsgewicht

In Bezug auf das kindliche Outcome wurde das kindliche Geburtsgewicht bestimmt. Jenen Schwangeren, die eine auffällige Biochemie im Combined-Test zeigten, wiesen mit 3275 g ein niedrigeres Geburtsgewicht des Kindes auf als jene Schwangeren, die ein unauffälliges Biochemie-Ergebnis im Combined-Test zeigten. Hier lag das Geburtsgewicht des Kindes bei 3333 g (siehe *Abbildung 23*). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte allerdings nicht festgestellt werden. Dennoch lassen diese Ergebnisse die Vermutung zu, dass ein auffälliges Biochemie-Ergebnis im Combined-Test mit einem erniedrigten Geburtsgewicht des Kindes zusammenhängt.

In der untersuchten Stichprobe zeigte sich ein hochsignifikant niedrigeres Geburtsgewicht bei jenen Schwangeren, bei denen es zum Auftreten einer oder mehrerer Schwangerschaftskomplikationen kam im Vergleich zu jenen Schwangeren, die keine Schwangerschaftskomplikation entwickelten (siehe *Abbildung 24*). Dieses Ergebnis ist wenig überraschend, da die Gruppe mit Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation unter anderem Frühgeburten (<34. SSW) und Schwangere mit diagnostiziertem IUGR beinhaltet. Ebenso führen HES zu einer erhöhten Rate an Frühgeburten und IUGR (7,43).

In einer bereits vorhandenen Studie von Haunth et al. (2000) wurde ein niedrigeres Geburtsgewicht bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft eine schwere SIH beziehungsweise eine schwere PE

entwickelten, beschrieben. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in dieser Studie allerdings nicht (32).

4.5.1 Biomarker und Geburtsgewicht des Kindes

In der vorliegenden Studie konnte eine positive Korrelation zwischen dem PAPP-A MoM Wert und dem kindlichen Geburtsgewicht festgestellt werden (siehe *Abbildung 25*). Zwischen dem Wert des freien β HCGs und dem kindlichen Geburtsgewicht sowie zwischen der Serumkonzentration von PIGF und dem kindlichen Geburtsgewicht zeigte sich keine Korrelation. In der vorliegenden Arbeit wurden bei der Analyse der Korrelation zwischen den Biomarkern und dem Geburtsgewicht des Kindes alle Schwangerschaften, unabhängig von der späteren Entwicklung einer Schwangerschaftskomplikation, miteinbezogen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kongruieren mit jenen von Canini et al. (2008). In jener Studie wurden mütterliche Serumkonzentrationen bei Einlingsschwangerschaften zwischen der 10. und 14. SSW untersucht und es konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht des Kindes und PAPP-A, aber nicht zwischen dem Geburtsgewicht und dem freiem β HCG festgestellt werden (131). Saxena et al. (2013) konnten wiederum zeigen, dass niedrige PAPP-A MoM-Werte bei Frauen ohne Schwangerschaftskomplikationen mit einem niedrigen Geburtsgewicht assoziiert sind (127).

4.6 Biomarker und SSW bei der Geburt

Frühgeburt stellt die Hauptursache für perinatale Morbidität und Mortalität in Entwicklungsländern dar. PE und Eklampsie sowie IUGR sind häufige Ursachen einer Frühgeburt (43). Die Wahl des optimalen Entbindungszeitpunktes bei Schwangeren mit Auftreten einer schweren PE vor allem vor der 34. SSW stellt eine große Problematik dar. Denn es muss zwischen dem mütterlichen Wohl, welches einzig durch eine Schwangerschaftsbeendigung erreicht wird, und dem Risiko, dem das Kind durch eine Frühgeburtlichkeit ausgesetzt wird, abgewogen werden (29).

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen dem PAPP-A MoM Wert und dem Gestationsalter bei der Geburt festgestellt werden (siehe *Abbildung 26*). Ebenso zeigten die PIGF Serumkonzentration und das Gestationsalter bei der Geburt eine signifikante positive Korrelation (siehe *Abbildung 27*). Zwischen dem freien β HCG MoM und dem Gestationsalter konnte hingegen keine Korrelation festgestellt werden.

Diese Ergebnisse kongruieren mit jenen der Arbeitsgruppe um Akolekar et al. (2013), in deren Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem PAPP-A MoM Wert sowie der PIGF Serumkonzentration mit dem Gestationsalter bei der Geburt beschrieben ist (83). Akolekar et al. betrachteten jedoch nur Schwangerschaften mit Auftreten einer PE und in der vorliegenden Arbeit wurden alle Schwangerschaften in die Analyse der Korrelation zwischen den Biomarkern und dem Gestationsalter bei der Geburt unabhängig der Entwicklung einer Schwangerschaftskomplikation miteinbezogen.

In der bereits erwähnten Studie von Hnat et al. (2001) konnte gezeigt werden, dass Schwangere, die zum wiederholten Male an einer PE erkrankt sind sowie jene, die eine schwere PE in der aktuellen Schwangerschaft entwickelten, eine höhere Rate an Frühgeburten sowohl vor der 37. SSW als auch vor der 35. SSW aufweisen (137). Pridjian et al. (2002) zeigen auf, dass je früher die Diagnose einer PE gestellt wird, die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass es zu einer Frühgeburt kommt. Die Morbidität, die mit einer sehr frühen Frühgeburt einhergeht (24.-28. SSW), ist von großer Bedeutung. Sehr frühe Frühgeborene sind einem hohen Risiko für Komplikationen ausgesetzt, wie einem respiratorischen Distresssyndrom, einem chronischen Lungenversagen, einer intraventrikulären Blutung, einer Zerebralparese, einer Sepsis, einer nekrotisierenden Enterokolitis oder einer Gedeihstörung (30).

4.7 Risikofaktoren

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Analyse des Zusammenhangs von mütterlichen Risikofaktoren mit dem Auftreten der erfassten Schwangerschaftskomplikationen vorgenommen. Folgende Risikofaktoren wurden

untersucht: chronische Hypertonie, SIH, Thrombophilie, DM, St. p. Abortus sowie St. p. > 2 Aborte.

Die Diagnosestellung von chronischer Hypertonie gestaltet sich schwierig bei Frauen, die ihre medizinische pränatale Schwangerschaftsbetreuung erst nach der 16. SSW beginnen und deren präkonzeptioneller Blutdruckausgangswert unbekannt ist, da es zu dieser Zeit der Schwangerschaft zu einem physiologischen schwangerschaftsbedingten Blutdruckabfall kommt. Somit kann ein vorbestehender chronischer Hypertonus verschleiert werden und fälschlicherweise eine SIH anstatt einer chronischen Hypertonie diagnostiziert werden (9,21).

Eine Sonderstellung nimmt die SIH ein, denn diese Erkrankung wird sowohl als Risikofaktor für die Entstehung anderer Schwangerschaftskomplikationen wie PE, als auch als eigenständige Schwangerschaftserkrankung betrachtet (19,25).

In Bezug auf PE ist zu erwähnen, dass angenommen wird, dass die Ursache der Krankheitsentstehung nicht allein in einer fehlerhaften Plazentation und Implantation liegt, sondern das Krankheitsgeschehen erst im Zusammenhang mit mütterlichen prädisponierenden Faktoren ausgelöst wird (51).

In der vorliegenden Arbeit wiesen in jener Gruppe, die Schwangere mit auffälliger Biochemie beinhaltet, mit 44,4% mehr Schwangere einen oder mehrere der erfassten Risikofaktoren auf, als in jener Gruppe mit unauffälliger Biochemie, denn hier zeigten 31,2% einen Risikofaktor. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe *Tabelle 11* und *Abbildung 28*). In bereits vorangehenden Studien wurde beschrieben, dass das mit der PAPP-A-Konzentration verbundene patientenspezifische Risiko für PE von den mütterlichen Risikofaktoren beeinflusst ist (86).

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass sich in der Gruppe mit auffälliger Biochemie mit 35,7% besonders viele Schwangere mit St. p. Abortus finden. Dies führt zu der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen einem auffälligen Biochemie-Ergebnis im Combined-Test und dem Risikofaktor St. p. Abortus besteht (siehe *Tabelle 11* und *Abbildung 28*).

In jener Gruppe, die Schwangere erfasst, bei denen es zum Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation gekommen ist, wiesen mit 45,3% mehr Frauen einen oder mehrere Risikofaktoren auf, als in jener Gruppe, in der keine Schwangere eine Schwangerschaftskomplikation entwickelte, denn hier zeigten nur 26,0% einen oder mehrere Risikofaktoren. Hier konnte ein hochsignifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe *Tabelle 12* und *Abbildung 29*).

In bereits vorangehenden Studien wurde beschrieben, dass chronische Hypertonie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pfropfpräeklampsie, einer Frühgeburt, einer IUGR sowie einer vorzeitigen Plazentalösung mit sich bringt (7,21,24). Die Arbeitsgruppe um Wright et al. (2012) zog aus ihrer Studie den Schluss, dass Schwangere, die unter anderem eine chronische Hypertonie oder einen DM Typ 2 aufweisen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PE zeigen (133).

4.7.1 Risikofaktor Nikotinabusus

Bei der Analyse des Risikofaktors Nikotinabusus während der Schwangerschaft fiel auf, dass lediglich 6,7% der Schwangeren in der Gruppe mit auffälliger Biochemie angaben, zu rauchen, in jener Gruppe mit unauffälliger Biochemie mit 13,4% jedoch mehr Schwangere einen Nikotinabusus aufwiesen (siehe *Tabelle 13*).

In jener Gruppe mit Auftreten einer oder mehrerer Schwangerschaftskomplikationen gaben mit 14,3% mehr Frauen an zu rauchen, als in der Gruppe ohne Entwicklung einer Schwangerschaftskomplikation, denn hier lag der Prozentsatz bei 11,4% (siehe *Tabelle 14*). In bereits vorhandenen Studien wurde beschrieben, dass eine symmetrische IUGR unter anderem vor allem bei Nikotinabusus auftritt (9,138). Weitere Studien haben ergeben, dass Nikotinabusus während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Frühgeburtsrisiko führt (9,139).

Als besonders interessant stellt sich die Analyse des Nikotinabusus in der Gruppe mit auftreten einer HES dar. In jener Gruppe, in der es zum Auftreten einer HES kam, gab keine Frau an, während der Schwangerschaft zu rauchen. In jener

Gruppe, in der keine der Schwangeren eine HES entwickelte, wiesen allerdings 12,9% einen Nikotinabusus auf. Ein signifikanter Unterschied konnte hier nicht festgestellt werden, doch zeigt sich eine Tendenz dahingehend, dass Nikotinkonsum protektiv auf das Auftreten einer HES wirkt (siehe *Tabelle 15*).

Diese Ergebnisse kongruieren mit bekannten Daten aus der Literatur und dem Erklärungsmodell, dass Nikotinabusus während der Schwangerschaft ein erniedrigtes Risiko für das Auftreten eines Hypertonus und einer PE während der Schwangerschaft mit sich bringt (64). In einer Studie von Akolekar et al. (2013) wurde eine niedrigere Prävalenz an Rauchern in jener Gruppe mit Auftreten einer PE im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt (83). Der genaue pathophysiologische Prozess, der hinter dem protektiven Effekt von Nikotinabusus auf das Auftreten von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen steht, wird in der Literatur kontroversiell diskutiert und ist noch nicht genau geklärt (64).

4.8 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl ein auffälliges Biochemie-Ergebnis im Combined-Test als auch die isolierte Betrachtung der Biomarker PAPP-A und freies β HCG mit einem vermehrten Auftreten der meisten erfassten Schwangerschaftskomplikationen sowie einer erhöhten Sectionrate assoziiert sind. In Bezug auf den Biomarker PIGF ergab die vorliegende Analyse allerdings Ergebnisse, welche nur bedingt mit den bekannten Daten aus der Literatur kongruieren. Dieses unerwartete Ergebnis lässt sich wohl auf die doch geringere Fallzahl, welche die vorliegende Arbeit aufweist, zurückführen.

Trotz dieser Limitation kann im Einklang mit den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen die Hypothese bestärkt werden, dass die biochemischen Parameter PAPP-A und freies β HCG, aber auch PIGF, trotz der kontroversen Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit, einen vielversprechenden Ansatz zur frühen Detektion von Schwangerschaftskomplikationen wie HES und den weiteren erfassten Schwangerschaftskomplikationen darstellen, was zu einer Verbesserung der Diagnostik und der therapeutischen Möglichkeiten führen würde (9,84,85,87,90,91,121).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stärken ebenso die Annahme, dass auffällige Serumkonzentrationen der analysierten Biomarker mit einer erhöhten kindlichen Morbidität aufgrund eines niedrigeren Geburtsgewichtes und eines niedrigeren Gestationsalters bei der Geburt einhergehen. Ebenso bringt ein auffälliges Biochemie-Ergebnis eine erhöhte Sectiorate mit sich, was sich beeinträchtigend auf die mütterliche Morbidität auswirken kann.

Die aus der vorliegenden Studie analysierten Ergebnisse weisen des Weiteren darauf hin, dass das mütterliche Alter sowie die erhobenen mütterlichen Risikofaktoren ebenso eine bedeutende Rolle bei der Risikoevaluation von HES und den anderen erfassten Schwangerschaftskomplikationen darstellen.

In Bezug auf die Schwangerschaftskomplikation PE ist anzumerken, dass Ergebnisse in der Literatur darauf hinweisen, dass ein einziger biochemischer Marker allein nicht das Potential mit sich bringt, das Auftreten einer PE im Laufe der Schwangerschaft mit großer Wahrscheinlichkeit vorauszusagen (65). In Zukunft könnte eine Kombination von Biomarkern mit anderen Markern genutzt werden, um das individuelle Risiko für das Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation zu ermitteln, ähnlich wie beim Screening auf chromosomale Fehlbildungen (85).

Literaturverzeichnis

- (1) Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update* 2012 Jul;18(4):436-457.
- (2) Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003 Jul;102(1):181-192.
- (3) Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002 Sep-Oct;8(5):463-481.
- (4) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-799.
- (5) Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *J Hypertens* 2008 Jun;26(6):1200-1208.
- (6) Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010 Aug 21;376(9741):631-644.
- (7) Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M, NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003 Mar;41(3):437-445.
- (8) Stauber M, Weyerstahl T. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
- (9) Schneider H, Husslein P, Schneider KM. *Die Geburtshilfe*. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin; 2011.
- (10) Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2009 Jul 14;7:70-7827-7-70.
- (11) Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Nov;32(6):732-739.
- (12) Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009 May;53(5):812-818.
- (13) Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(1):8-15.

- (14) Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006 Apr 1;367(9516):1066-1074.
- (15) Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008 Sep;23(9):1968-1975.
- (16) Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Apr;13(4):231-237.
- (17) Zaragoza E, Akolekar R, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Apr;33(4):382-386.
- (18) Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009 Jun;49(3):242-246.
- (19) Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. AWMF 2010.
- (20) Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999 May 15;318(7194):1332-1336.
- (21) Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002 Aug;100(2):369-377.
- (22) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jul;183(1):S1-S22.
- (23) Lecarpentier E, Tsatsaris V, Goffinet F, Cabrol D, Sibai B, Haddad B. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. *PLoS One* 2013 May 6;8(5):e62140.
- (24) Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008 Apr;51(4):1002-1009.
- (25) Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Apr;184(5):979-983.
- (26) Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of

Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Apr;182(4):938-942.

(27) Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008 Apr;51(4):970-975.

(28) Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000 Oct 7;356(9237):1260-1265.

(29) Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ* 2006 Feb 25;332(7539):463-468.

(30) Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002 Sep;57(9):598-618.

(31) von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22(2):143-148.

(32) Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000 Jan;95(1):24-28.

(33) Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009 Jun;33(3):130-137.

(34) Frias AE, Jr, Belfort MA. Post Magpie: how should we be managing severe preeclampsia? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Dec;15(6):489-495.

(35) Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009 Feb 26;9:8-2393-9-8.

(36) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993 Oct;169(4):1000-1006.

(37) Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004 May;103(5 Pt 1):981-991.

(38) Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med* 2008;36(4):277-281.

(39) Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Apr;13(4):225-228.

(40) Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-1261.

- (41) Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Apr;184(5):946-953.
- (42) Wood SL, Jick H, Sauve R. The risk of stillbirth in pregnancies before and after the onset of diabetes. *Diabet Med* 2003 Sep;20(9):703-707.
- (43) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
- (44) Rath W, Friese K. *Erkrankungen in der Schwangerschaft. kartonierte Sonderausgabe* ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
- (45) Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Jun;172(6):1785-8; discussion 1788-92.
- (46) Abu-Heija A, al-Chalabi H, el-Iloubani N. Abruptio placentae: risk factors and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 1998 Apr;24(2):141-144.
- (47) Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Jul;195(1):40-49.
- (48) Crispi F, Dominguez C, Llurba E, Martin-Gallan P, Cabero L, Gratacos E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Jul;195(1):201-207.
- (49) Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res* 2004 Oct 29;95(9):884-891.
- (50) Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990 Aug 16;323(7):478-480.
- (51) Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009 Mar;30 Suppl A:S32-7.
- (52) Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2002 Feb 22;187(1-2):233-238.
- (53) Cunningham FG, Kenneth L, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. *Williams Obstetrics*. 23rd ed.: McGraw-Hill Medical; 2010.
- (54) Redman CW, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta* 2008 Mar;29 Suppl A:S73-7.

- (55) Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG* 2000 Apr;107(4):514-518.
- (56) Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004 Oct;111(10):1031-1041.
- (57) Fisher SJ. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004 Jul 5;2:53.
- (58) Koelman CA, Coumans AB, Nijman HW, Doxiadis II, Dekker GA, Claas FH. Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? *J Reprod Immunol* 2000 Mar;46(2):155-166.
- (59) Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May;188(5):1241-1243.
- (60) Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Feb;180(2 Pt 1):499-506.
- (61) Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher S, et al. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000 Jan;6(1):88-95.
- (62) Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009 Mar;30 Suppl A:S38-42.
- (63) Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001 Mar 22;344(12):867-872.
- (64) Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Dec;181(6):1407-1413.
- (65) Mikat B, Gellhaus A, Wagner N, Birdir C, Kimmig R, Koninger A. Early detection of maternal risk for preeclampsia. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012:172808.
- (66) CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994 Mar 12;343(8898):619-629.
- (67) Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005 Jun 10;308(5728):1592-1594.

- (68) Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007 May 26;369(9575):1791-1798.
- (69) Redman CW, Bonnar J, Beilin L. Early platelet consumption in pre-eclampsia. *Br Med J* 1978 Feb 25;1(6111):467-469.
- (70) Repke JT, Robinson JN. The prevention and management of pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 Jul;62(1):1-9.
- (71) Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008 Aug;112(2 Pt 1):320-324.
- (72) Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS, ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006 Apr 27;354(17):1796-1806.
- (73) Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH, Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006 Apr 8;367(9517):1145-1154.
- (74) Lindheimer MD, Sibai BM. Antioxidant supplementation in pre-eclampsia. *Lancet* 2006 Apr 8;367(9517):1119-1120.
- (75) Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1)(1):CD002252.
- (76) Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996 Jul 25;335(4):257-265.
- (77) von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000 Jan 8;355(9198):87-92.
- (78) Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 Jun 8;354(23):2443-2451.
- (79) Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000 May;40(2):133-138.
- (80) Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jun;190(6):1520-1526.
- (81) Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The

Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jun 1;359(9321):1877-1890.

(82) Perales AJ, Torregrosa G, Salom JB, Barbera MD, Jover T, Alborch E. Effects of magnesium sulphate on the noradrenaline-induced cerebral vasoconstrictor and pressor responses in the goat. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 Aug;104(8):898-903.

(83) Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(1):8-15.

(84) Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1762-1767.

(85) Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000 Oct;107(10):1265-1270.

(86) Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Jan;33(1):23-33.

(87) Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 Feb 12;350(7):672-683.

(88) Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Nov;88(11):5555-5563.

(89) Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003 Mar;111(5):649-658.

(90) Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Oct;191(4):1452-1458.

(91) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004 Oct;191(4):1446-1451.

- (92) Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 1999 Dec;14 Suppl 2:90-96.
- (93) Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Mar 16;96(6):3149-3153.
- (94) Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol* 1998 May 25;140(1-2):19-24.
- (95) van Kleffens M, Groffen C, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Neck JW, Gonzalez-Parra S, Dits N, et al. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 1998 May 25;140(1-2):129-135.
- (96) Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM, et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2004 Mar;131(5):1187-1194.
- (97) Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005 Oct;25(10):949-953.
- (98) Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002 Sep;22(9):778-782.
- (99) Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003 Dec 15;23(12):990-996.
- (100) Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004 Feb-Mar;25(2-3):103-113.
- (101) Houck KA, Leung DW, Rowland AM, Winer J, Ferrara N. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem* 1992 Dec 25;267(36):26031-26037.
- (102) De Falco S, Gigante B, Persico MG. Structure and function of placental growth factor. *Trends Cardiovasc Med* 2002 Aug;12(6):241-246.
- (103) Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Nov 15;90(22):10705-10709.
- (104) Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res* 2005 Feb 15;65(3):550-563.

- (105) Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, et al. Increased expression of sFlt-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006 Oct;291(4):R1085-93.
- (106) He Y, Smith SK, Day KA, Clark DE, Licence DR, Charnock-Jones DS. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Mol Endocrinol* 1999 Apr;13(4):537-545.
- (107) Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Invest* 2000 Apr;80(4):443-454.
- (108) Krussel JS, Casan EM, Raga F, Hirchenhain J, Wen Y, Huang HY, et al. Expression of mRNA for vascular endothelial growth factor transmembraneous receptors Flt1 and KDR, and the soluble receptor sflt in cycling human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1999 May;5(5):452-458.
- (109) Veronika Sophie Thomas. Angiogenesefaktoren PlGF, sFlt-1 und sEng in unauffälligen Schwangerschaften und bei Präeklampsie. München: Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München; 2012.
- (110) Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997 Feb;18(1):4-25.
- (111) Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995 May;146(5):1029-1039.
- (112) Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jan;188(1):177-182.
- (113) Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008 May;21(5):279-287.
- (114) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003 Jun;9(6):669-676.
- (115) Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004 Nov;145(11):4838-4845.

- (116) Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN, et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod* 1998 Dec;59(6):1540-1548.
- (117) Sawano A, Takahashi T, Yamaguchi S, Aonuma M, Shibuya M. Flt-1 but not KDR/Flk-1 tyrosine kinase is a receptor for placenta growth factor, which is related to vascular endothelial growth factor. *Cell Growth Differ* 1996 Feb;7(2):213-221.
- (118) Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 May;88(5):2348-2351.
- (119) Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002 Apr;160(4):1405-1423.
- (120) Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Jan;206(1):58.e1-58.e8.
- (121) Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb;89(2):770-775.
- (122) Stepan H, Jank A. Angiogenic factors and their role in pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2009 Jun;213(3):101-105.
- (123) Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol* 2008 Apr;198(4):428.e1-428.e6.
- (124) Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. 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* 2008 Jun;31(6):618-624.
- (125) Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 May;31(5):493-502.
- (126) Kang JH, Farina A, Park JH, Kim SH, Kim JY, Rizzo N, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn* 2008 Aug;28(8):704-709.
- (127) Saxena AR, Seely EW, Rich-Edwards JW, Wilkins-Haug LE, Karumanchi SA, McElrath TF. First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels

longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013 Apr 4;13:85-2393-13-85.

(128) Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett* 2001 Aug 24;504(1-2):36-40.

(129) Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Nov;87(11):5235-5240.

(130) Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Jun;35(6):662-670.

(131) Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008 Jan;89(1):174-178.

(132) Prefumo F, Canini S, Casagrande V, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2006 Oct;86(4):977-980.

(133) Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2012;32(3):171-178.

(134) Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG* 2000 Jan;107(1):75-83.

(135) Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Nov;177(5):1003-1010.

(136) Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al. *Obstetrics - Normal & Problem Pregnancies*. 6th ed.: Elsevier; 2012.

(137) Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar;186(3):422-426.

(138) Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 Sep;93(5):F351-61.

(139) Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):1051-1055.

