

Diplomarbeit

Assoziation von Gefäß-Steifigkeit und angiogenen Faktoren (sFlt-1, PlGF) zur Prädiktion einer Präeklampsie

eingereicht von

Angelika Leutgeweger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.ⁱⁿ med. univ. Karoline Mayer-Pickel

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

Graz, am 25.09.2020

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, am 25.09.2020

Angelika Leutgeweger eh.

Danksagung

Ich möchte mich bedanken bei meinen Betreuerinnen

Dr. Karoline Mayer-Pickel und *Dr. Mila Cervar-Zivkovic* für die tolle Zusammenarbeit im Zuge meiner Diplomarbeit. Sie haben mich immer mit guten Ratschlägen unterstützt und haben somit einen großen Teil am Gelingen dieser Arbeit beigetragen! Herzlichen Dank dafür!

Weiters bedanke ich mich bei *Katharina Eberhard* für ihre große Hilfsbereitschaft bei der statistischen Auswertung meiner Daten!

Besonderer Dank gilt auch meinen *Eltern*, die meine Entscheidungen immer unterstützt und mein Studium im Graz möglich gemacht haben!

Abschließend aber nicht zuletzt möchte ich mich bei *Alexander* bedanken, der mir in jeder Phase meines Studiums mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist!

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	v
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	vii
Zusammenfassung.....	viii
Abstract	ix
1 Einleitung.....	1
1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen.....	1
1.2 Präeklampsie	3
1.2.1 Definition.....	3
1.2.2 Inzidenz	4
1.2.3 Ätiologie und Pathogenese	4
1.2.4 Einteilung.....	6
1.2.5 Klinische Manifestation.....	8
1.2.6 Risikofaktoren	11
1.2.7 Gesundheitliche Folgen.....	14
1.2.8 Früherkennung / Screening.....	18
1.2.9 Diagnostik und Management	20
1.3 Gefäßsteifigkeit	24
1.4 Angiogene Faktoren und Endothelfunktion	29
1.5 Ziel der Arbeit.....	37
2 Methoden.....	38
2.1 Patientinnen-Kollektiv.....	38
2.2 Einschlusskriterien.....	38
2.3 Ausschlusskriterien	38
2.4 Datenerhebung und Durchführung.....	39
2.5 Literaturrecherche	39
2.6 Statistik.....	40
3 Ergebnisse	42
3.1 Deskriptive Statistik.....	42
3.1.1 Mütterliche Charakteristika	42
3.1.2 Präexistente Erkrankungen:	43
3.1.3 Plazenta-assoziierte Erkrankungen	44
3.1.4 Medikation	45
3.1.5 Entbindungsmodus.....	45

3.1.6	Neu aufgetretene Erkrankungen.....	46
3.1.7	Entbindungswoche.....	46
3.1.8	Gefäßsteifigkeits-Parameter	48
3.2	Schließende Statistik	49
4	Diskussion.....	54
5	Limitationen	57
6	Literaturverzeichnis.....	58
7	Anhang	64

Glossar und Abkürzungen

Aa	Arteriae
Alx	Augmentationsindex
Alx-75	Augmentationsindex bei einer Herzrate von 75 Schläge/Minute
ASS	Acetylsalicylsäure
CTG	Kardiotokographie
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
EKG	Elektorkardiogramm
FMD	Fluss-medierte Dilatation
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Leberenzym
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Leberenzym
G/l	Giga pro Liter
h	Stunde
HDL	High Density Lipoprotein
HL-Antigen	Humanes Leukozyten Antigen, Gewebsantigen
HRV	Heart rate variability
IgG	Immunglobulin G
IRDS	infant respiratory distress syndrome
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion
IVF	In-vitro-Fertilisation
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
m/sec	Meter pro Sekunde
NO	Stickstoffmonoxid
PAPP-A	Pregnancy-Associated Plasmaprotein-A
PE	Präeklampsie
PIAE	Plazenta-assoziierte Erkrankung
PIGF	Placental growth factor
pTT	partielle Thromboplastinzeit
sEng	soluble Endoglin
sFlt-1	soluble Fms-like tyrosine kinase-1

SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
T-ASS	Thrombo ASS, Thrombozytenaggregationshemmer
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TVR	Totaler Gefäßwiderstand, total vascular resistance
VEGF	Vascular endothelial growth factor
ZNS	Zentralnervensystem

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: erhobene Daten der Patientinnen	41
Tabelle 2: Verteilung der präexistenten Erkrankungen	44
Tabelle 3: Gruppierung nach Auftreten einer plazenta-assoziierten Erkrankung.....	44
Tabelle 4: Verteilung der plazenta-assoziierten Erkrankungen	45
Tabelle 5: Einteilung der Gefäßparameter nach Vorliegen einer Normalverteilung	48
Abbildung 1: Altersverteilung	42
Abbildung 2: Verteilung des Body Mass Index.....	43
Abbildung 3: Verteilung der Entbindungsmodi.....	46
Abbildung 4: Verteilung der Entbindungswochen	47
Abbildung 5: Zusammenhang Entbindungsmodus und Frühgeburt.....	47
Abbildung 6: Zusammenhang Medikation und plazenta-assoziierte Erkrankungen.....	50
Abbildung 7: Zusammenhang plazenta-assoziierte Erkrankung und Entbindungswoche..	51

Zusammenfassung

Hintergrund: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen stehen europaweit an erster Stelle bei den mütterlichen Todesursachen. Die Präeklampsie nimmt darunter einen besonderen Stellenwert ein, da sie 2-5% aller Schwangerschaften weltweit betrifft. Die Entwicklung einer verlässlichen Methode zur Prädiktion einer Präeklampsie ist daher erforderlich. Einen möglichen Ansatz in der Diagnostik stellen neben den angiogenen Faktoren „soluble fms-like tyrosine kinase-1“ (sFlt-1) und „placental growth factor“ (PlGF) auch verschiedene Parameter der Gefäßsteifigkeit dar. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Zusammenhang zwischen den Messwerten und dem Auftreten einer Präeklampsie zu finden, um Schwangerschaften mit hohem Risiko frühzeitig zu erkennen.

Methoden: Zu dieser retrospektiven Studie wurden Frauen mit Einlingsschwangerschaften herangezogen, bei denen im Laufe ihrer Schwangerschaft eine 24 Stunden Blutdruckmessung durchgeführt wurde und eine gewisse anamnesticke Prädisposition für Präeklampsie vorlag. Die Gefäßsteifigkeitsparameter, sFlt-1/PlGF Werte sowie alle Daten der Patientinnen wurden aus den Informationssystemen des LKH Graz PIA und Medocs entnommen und mit dem Programm IBM Statistics 25 ausgewertet.

Ergebnisse: 12 (14,4%) der 81 Frauen entwickelten im Laufe ihrer Schwangerschaft eine Präeklampsie, 69 (85,2%) Frauen nicht. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen wurde festgestellt bei den Gefäßparametern Systole ($p=0,001$), Diastole ($p=0,003$), MAP ($p=0,001$), zentraler systolischer Blutdruck ($p<0,000$), zentraler diastolischer Blutdruck ($p=0,004$), PWV ($p=0,006$) und Augmentationsdruck ($p=0,011$). Die Werte des sFlt-1/PlGF Quotienten erreichen im Vergleich der beiden Gruppen ab dem 2. Trimester statistische Signifikanz ($P=0,032$).

Diskussion: Je später der Zeitpunkt der Messung gewählt wird, desto deutlicher unterscheiden sich die Werte des sFlt-1/PlGF Quotienten zwischen gesunden und präeklampsischen Schwangerschaften. Zur Unterstützung in der Diagnostik können zusätzlich oben genannte Parameter der Gefäßsteifigkeit herangezogen werden. Um die Früherkennung und folglich die Behandlung der Präeklampsie zu verbessern, können weitere Untersuchungen zu diesem Thema nützlich sein.

Abstract

Objective: Hypertensive pregnancy disorders are the leading cause of maternal deaths in Europe. Pre-eclampsia is of particular importance, as it affects 2-5% of all pregnancies worldwide. Therefore, the development of a reliable method for the prediction of pre-eclampsia is necessary. A possible approach in diagnostics is represented by the angiogenic factors sFlt-1 and PlGF as well as various parameters of vascular stiffness. The aim of this work is to find a correlation between the measured values and the occurrence of pre-eclampsia in order to detect pregnancies with a high risk for this disease at an early stage.

Methods: For this retrospective study, women with singleton pregnancies who had a 24-hour blood pressure measurement during their pregnancy and an anamnestic predisposition for pre-eclampsia were included. The vascular stiffness parameters, sFlt-1/PlGF values and all patient data were taken from the information systems of the LKH Graz PIA and Medocs and evaluated with the program IBM Statistics 25.

Results: 12 (14.4%) out of 81 women developed pre-eclampsia during their pregnancy, 69 (85.2%) women did not. A significant difference between these groups was found in the vascular parameters systole ($p=0.001$), diastole (0.003), MAP ($p=0.001$), central systolic blood pressure ($p<0.000$), central diastolic blood pressure ($p=0.004$), PWV ($p=0.006$) and augmentation pressure ($p=0.011$). The values of the sFlt-1/PlGF quotient reach statistical significance ($P=0.032$) when comparing the two groups from the 2nd trimester onwards.

Discussion: The later the time of measurement is chosen, the more clearly the values of the sFlt-1/PlGF quotient differ between healthy and pre-eclamptic pregnancies. To support the diagnosis, the above-mentioned parameters of vascular stiffness can be used additionally. In order to improve early detection and treatment of pre-eclampsia, further investigations on this topic may be useful.

1 Einleitung

1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Gestosen sind Erkrankungen, die nur im Zusammenhang mit Schwangerschaft auftreten. In der Regel sind sie Ausdruck einer fehlerhaften Adaptation an die veränderten metabolischen Bedingungen. Unter dem Begriff der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen werden alle Störungen zusammengefasst, die durch das gemeinsame Symptom der Hypertonie charakterisiert sind (1). Obwohl die meisten Schwangerschaften heute problemlos verlaufen, zählen die hypertensiven Erkrankungen mit ihren verschiedenen Ausprägungen und Manifestationsarten zu den häufigsten Komplikationen (2). Die Gestationshypertonie stellt somit einen ernstzunehmenden Befund dar. Die Hypertonie kann entweder bereits vor dem Schwangerschaftseintritt bestanden haben oder sich erst währenddessen entwickeln. Beide Formen sind Kontroll- und Behandlungsbedürftig (3). Eine einheitliche internationale Definition von den verschiedenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen gibt es nicht. Zahlreiche Leitlinien geben eigene Einteilungen und Therapiemethoden an. Trotz der großen Vielfalt ähneln sich die meisten dieser Leitlinien und weichen nur geringgradig voneinander ab (2). Die folgenden Definitionen halten sich an die DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) Kriterien 2019:

- Chronische Hypertonie: Der Schwangerschaft vorangehende Hypertonie, präkonzeptionell oder im ersten Trimester diagnostiziert.
- Gestationshypertonie: Nach der 20. Schwangerschaftswoche neu aufgetretene, isolierte Hypertonie bei einer zuvor normotensiven Frau
- Gestationsproteinurie: Eine in der Schwangerschaft neu aufgetretene Proteinurie ohne vorbestehende renale Ursachen und unter Ausschluss von zusätzlichen Kriterien, die bei einer Präeklampsie erfüllt sein müssen.
- Präeklampsie: Jede Hypertonie in Kombination mit mindestens einer neu aufgetretenen Organmanifestation (4). (siehe Kapitel 1.2.5 klinische Manifestation)

- HELLP-Syndrom: Laborkonstellation aus Hämolyse, erhöhte Transaminasen und Thrombozytopenie mit weniger als 100 G/l. Der Name setzt sich zusammen aus den Bestandteilen: „H“ für Hämolyse, „EL“ für „elevated liver enzymes“ und „LP“ für „low platelet count“ (5).
- Eklampsie: Tonisch-klonische Krämpfe in der Schwangerschaft, die keiner anderen neurologischen Ursache zugeordnet werden können (6).

Der Vollständigkeit halber sind hier noch 2 weitere Formen erwähnt, die in früheren Leitlinien zusätzlich als hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen angeführt werden, heute jedoch nicht mehr als eigenständige Krankheitsbilder gelten:

- Pfropfpräeklampsie: Chronische Hypertonie mit einer neu aufgetretenen bzw. sich verschlechternden Proteinurie ab der 20. SSW oder mit klinischen bzw. laborchemischen Merkmalen einer schweren Präeklampsie (7).
- Weißkittelhypertonie: Auftreten von Hypertonie ausschließlich bei Besuchen in der Arztpraxis oder im Krankenaus. In der 24-h-Blutdruckmessung besteht Normotonie (<130/80 mmHg) (8).

Eine Hypertonie in der Schwangerschaft liegt ab einem persistent erhöhten Blutdruck von 140/90 mmHg vor (2). Eine Proteinurie ist definiert als Eiweißausscheidung im Sammelharn von mehr als 300 mg pro Tag.

Da nur in seltenen Fällen Frauen kurz vor der Schwangerschaft ihren Blutdruck messen, muss sich in der Praxis auf die Werte im ersten Trimester gestützt werden, um eine chronische Hypertonie zu diagnostizieren. Häufig besteht bei dieser Diagnose zusätzlich eine Fettleibigkeit der Patientin oder eine positive Familienanamnese auf Hypertonie (8). Die Pfropfpräeklampsie tritt oft bereits sehr früh in der Schwangerschaft auf und ist durch ein schweres mütterliches Krankheitsbild geprägt. Sie entwickelt sich bei bis zu einem Viertel der Frauen mit chronischer Hypertonie, indem es zusätzlich zu einer signifikanten Proteinurie oder zu einer Exazerbation der Hypertonie mit steigender Proteinurie kommt (9). Fetale Wachstumsretardierung tritt dann oftmals infolge beeinträchtigter Plazentafunktion auf (1). Bei der Weißkittelhypertonie handelt es sich prinzipiell

um eine benigne Form des Bluthochdrucks. Eine antihypertensive Therapie sollte daher nur sehr zurückhaltend verschrieben werden. Da sich jedoch laut Studien bei etwa der Hälfte der Frauen mit Weißkittelhypertonie eine echte Gestationshypertonie oder eine Präeklampsie entwickelt, müssen während der Schwangerschaft unbedingt regelmäßige Blutdruckkontrollen stattfinden. Die beste Möglichkeit zur Früherkennung bietet ein Monitoring mittels 24-h-Blutdruckmessung (8).

1.2 Präeklampsie

1.2.1 Definition

Im Allgemeinen wird eine Präeklampsie (PE) definiert als eine Proteinurie in Kombination mit einer Hypertonie bei zuvor normotensiven und nicht proteinurischen Frauen. Die Hypertonie muss durch die Schwangerschaft ausgelöst sein und laut einigen Leitlinien erst ab einem Gestationsalter von 20 Wochen auftreten. Die PE ist abzugrenzen von anderen hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und gilt als schwere Verlaufsform einer geburtshilflichen Komplikation (1, 2). Die genauen Kriterien für diese Erkrankung gehen in den verschiedenen Leitlinien und Fachbüchern auseinander, was eine einheitliche Definition erschwert. In einigen Guidelines wird keine Zeitgrenze angegeben, ab der die Hypertonie auftreten darf, damit man eine Frau als präeklampsisch bezeichnen kann. Auch die Proteinurie als unabdingbarer Bestandteil dieser Diagnose gilt als veraltet.

Damit eine Hypertonie als PE definiert werden kann, muss eine neu aufgetretene Organmanifestation vorliegen, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann. Typischerweise zeigt sich eine solche Manifestation an der Niere anhand einer Proteinurie (6). Die Grenzwerte hierfür liegen bei einer Eiweißausscheidung über den Harn von mehr als 300 mg pro Tag im 24-h-Sammelharn oder einem Protein/Kreatinin-Quotient von mehr als 30 mg/mmol im Spontanurin (2). Kann keine Proteinurie bei Hypertonie festgestellt werden, ist das Vorliegen einer PE dennoch wahrscheinlich, wenn es an folgenden Organsystemen zu pathologischen Veränderungen kommt: respiratorisches oder hämatologisches System, Leber, zentrales Nervensystem oder Plazenta. In selten Fällen kann die

Diagnose auch ohne die oben genannten organischen Symptome gestellt werden sofern PE-spezifische Marker bzw. spezielle angiogene Faktoren im Plasma erhöht sind (6).

1.2.2 Inzidenz

In 6-8% aller Schwangerschaften treten hypertensive Erkrankungen auf. Sie machen etwa 20-25% der perinatalen Mortalität aus und stehen somit an erster Stelle der mütterlichen Todesursachen in Europa. Der PE kommt dabei eine besondere Bedeutung zu (6). Diese Erkrankung betrifft 2-5% aller Schwangerschaften weltweit, wobei nur bei etwa einem Viertel der Fälle einen schweren Verlauf zu beobachten ist (10). Gemeinsam mit der Eklampsie steht sie im Zusammenhang mit 15% der weltweiten mütterlichen Todesfälle. Das macht in Summe 70.000 Frauen jährlich, die an dieser Erkrankung sterben (6). Der Großteil davon entfällt auf Entwicklungsländer (11, 12). Die Inzidenz in Europa ist mit 2% wesentlich geringer. Man weiß jedoch, dass 90% dieser Todesfälle potentiell vermeidbar sind (6). Der Anteil an PE Fällen variiert je nach Gravidität und Patientenanamnese. So haben gesunde Mehrgebärende eine niedrigere Inzidenz als gesunde Erstgebärende mit einer Rate von 2-7% (2, 13). Diese Zahl steigt bei Zwillingschwangerschaften erheblich an auf 14%. Am meisten betroffen sind Frauen mit einer PE in einer vorangegangenen Schwangerschaft. Bei dieser Gruppe beträgt die Inzidenz 18% (13). Generell ist das Risiko an einer PE zu erkranken im Alter zwischen 20 und 29 Jahren am geringsten (14).

1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Physiologischer Verlauf

Damit die Plazenta und der Fetus regelrecht wachsen können, muss eine adäquate uteroplazentare Durchblutung in der gesamten Schwangerschaft gewährleistet sein. Mit zunehmender Gestationsdauer nimmt auch der Sauerstoffbedarf zu, der über verschiedene Anpassungsmechanismen sichergestellt wird. Das geschieht einerseits über die Erhöhung des Herzminutenvolumens der Mutter, andererseits über die Vergrößerung des Durchmessers der Uterus- und Spiralarterien. Es kommt zu einer Blutumverteilung

zugunsten des Kindes. Dieser Vorgang wird als „Remodelling“ der Spiralarterien bezeichnet und spielt eine zentrale Rolle in der physiologischen Entwicklung des Kindes. Dabei wandern vor der 20. Woche Zellen des Zytotrophoblasten in die Spiralarterien ein und führen über Umbaumechanismen zu einem herabgesetzten Gefäßwiderstand (1, 15). Das ermöglicht eine gesteigerte Perfusion des intervillösen Raums bei relativ niedrigem Perfusionsdruck. Das Kind wird trotz variierender hämodynamischer Situationen ausreichend versorgt (12).

Pathologischer Verlauf

Die eigentliche Ursache der PE ist nach wie vor nicht ausreichend erforscht (1). Immunologische, genetische, biochemische sowie inflammatorische Faktoren als Grundlage der PE stehen zur Debatte (16). Die folgende Beschreibung stützt sich also auf bis dato bekannte Vorgänge bei der Entstehung dieser Erkrankung, ist aber nicht als vollständig und geklärt anzusehen.

Es sind mehrere Pathogenesewege bekannt, die im Zusammenspiel zum Vollbild einer PE führen. Einerseits findet die oben beschriebene Trophoblasteninvasion nicht oder nur teilweise statt. Das hat zur Folge, dass die Spiralarterien nur ungenügend in großlumige Gefäße umgewandelt werden (1, 12). Der erhöhte Gefäßwiderstand verursacht eine Unterversorgung der Plazenta und in weiterer Folge des Fetus (1). Damit trotz enggestellter Spiralarterien genügend Sauerstoff und Nährstoffe zum Kind gelangen, reagiert der mütterliche Organismus mit einer Bedarfshypertonie (1, 12). Andererseits löst die Ischämie im Trophoblasten eine Toxinfreisetzung in den mütterlichen Kreislauf aus. Dadurch werden Endothelzellen in den Arteriolen und Kapillaren in verschiedenen Organsystemen beschädigt und rufen, je nach Ausprägung, ein sehr variables klinisches Bild hervor (1).

1.2.4 Einteilung

Die meisten Gesellschaften befürworten eine Unterteilung der PE anhand des Entstehungs- bzw. Manifestationszeitpunktes in

- frühe (vor 34+0 Wochen),
- frühzeitige (zwischen 34 und 37 Wochen) und
- späte Form (ab 37 Wochen).

Dieser Ansatz löst das dichotome Denken der letzten Jahre ab, welches zwischen mütterlichem und plazentarem Ursprung unterschied. Die maternale PE stellt im neuen „Modell“ die späte Form mit überwiegend mütterlichen Symptomen dar, während die plazentare Variante nun als frühe Form mit besonders schwerem Verlauf bezeichnet wird und primär durch Störungen an der Plazenta charakterisiert ist (2).

Weitere Terminologien umfassen die Begriffe „early-onset-PE“ und „late-onset-PE“. Diese Klassifizierung basiert neben dem Entstehungszeitpunkt vor allem auf den signifikanten Unterschieden im fetomaternalen Outcome (16). Ersteres bezeichnet die frühe Form, im speziellen, wenn diese noch vor der 28. SSW auftritt. In den meisten Fällen geht damit auch eine Plazentainsuffizienz einher. Sie zeigt im Generellen einen schwereren Verlauf als die sogenannte „late-onset-PE“, die sich erst in der Spätschwangerschaft manifestiert.

Diese PE Formen sind auch in Bezug auf Erbllichkeit, biochemische Marker, Risikofaktoren und Prognose voneinander abzugrenzen, sodass man durchaus von unterschiedlichen Krankheitsbildern sprechen kann (2).

Weiter lässt sich die PE in verschiedene Schweregrade einteilen. Diese Differenzierung kann mitunter sehr schwierig sein, da das Spektrum der klinischen Symptome und Organbeteiligungen sehr breit ist. Auch das Ausmaß der Hypertonie kann nicht direkt als Kriterium zur Graduierung herangezogen werden. Erhebliche Funktionsstörungen von Leber und Niere können auch mit nur geringen Blutdruckerhöhungen einhergehen (2). Die Unterscheidung zwischen leichter und schwerer PE liegt neben dem Ausmaß der Hypertonie auch im Vorkommen weiterer Faktoren. Werte von 140/90 mmHg und nur geringfügige Beeinträchtigung des subjektiven Befindens stellen die leichte Form dar. Bei der Behandlung dieser steht die Frage des Entbindungstermins im Vordergrund. Die

Indikation zur Vorzeitigen Entbindung darf großzügig gestellt werden, da es den Übergang in eine schwere Form zu verhindern gilt (1). Eine schwere PE liegt vor, wenn der Blutdruck über 160/110 mmHg liegt. Tritt außerdem mindestens eines der folgenden Kriterien ein, kann ebenfalls von einer schweren Form gesprochen werden:

- HELLP-Syndrom
- Eklamptischer Anfall
- ausgeprägte Proteinurie
- rasch progrediente Ödeme, v.a. in der Lunge oder am Gesicht
- starke Kopfschmerzen, Visusstörungen bis hin zu kortikaler Blindheit
- Hyperreflexie
- epigastrische Schmerzen

Fallen genannte Symptome auf, ist ein rasches Handeln gefragt. Es besteht akute Bedrohung für die Gesundheit von Mutter und Kind, denn die schwere PE ist mit hoher mütterlicher und fetaler Morbidität und Mortalität verbunden (1, 2, 19).

Hauptziel im Management ist das möglichst frühzeitige Erkennen einer Organdysfunktion, damit entsprechende Therapien eingeleitet werden können (13).

Die atypische oder nicht proteinurische PE ist eine Gestationshypertonie mit mindestens einem dieser Kriterien:

- Thrombozytopenie
- Hämolyse, DIC
- Niereninsuffizienz
- Leberbeteiligung
- Zentralnervöse Störungen
- Plazentainsuffizienz mit IUGR
- Lungenödem

Manifestieren sich Symptome einer schweren PE vor der 20. SSW oder 48 h nach der Geburt bezeichnet man das als eine besondere Form der atypischen PE.

Als eine nicht hypertensive PE bezeichnet man eine signifikante Proteinurie die nicht mit einer Hypertonie, sondern mit Befunden wie Hämolyse, Thrombopenie

oder erhöhte Leberenzyme assoziiert ist. Diese Form kann sich aus einer Gestationsproteinurie entwickeln (2).

1.2.5 Klinische Manifestation

Es gibt ein weitreichendes Spektrum an klinischen Symptomen, was die Natur der PE als Multiorganerkrankung widerspiegelt (18). Die pathogenetischen Läsionen entwickeln sich bereits sehr früh in der Schwangerschaft. Die Auswirkungen der Plazentationsstörungen im 1. und frühen 2. Trimenon treten jedoch erst lange Zeit später in Erscheinung, da die Entwicklung der Krankheitszeichen typischer Weise einige Wochen bis Monate dauert. Die Vielfältigkeit der Symptome lässt sich zwar auf generalisierte Vasokonstriktion, ein aktiviertes Gerinnungssystem und Mikroangiopathien zurückführen, eine schlüssige Erklärung für die Pathologien in den Organen und die sehr unterschiedlichen Phänotypen dieser Erkrankung gibt es bislang nicht. Die häufigsten und wichtigsten Symptome manifestieren sich in ZNS, Herz, Lunge, Niere, Leber, Gerinnungssystem und Plazenta (2).

Zentralnervensystem

Die Perfusion des Gehirns wird normalerweise unabhängig vom systemischen Blutdruck über eine autonome Steuerung reguliert. Wenn der Blutdruck ein gewisses Maß übersteigt, funktioniert diese jedoch nicht mehr (14). Die Folge sind lokale Durchblutungsstörungen und Sehstörungen, wie Augenflimmern und Photophobie, sowie starke Kopfschmerzen. Treten Symptome wie Hyperreflexie und Klonus auf, kann das ein Zeichen einer gesteigerten zerebralen Erregbarkeit sein und auf die Gefahr eines drohenden eklamptischen Anfalls hinweisen. Die Eklampsie, eine schwere, jedoch heutzutage ausgesprochen seltene Komplikation der PE, äußert sich in einem generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfall. Dabei kommt es zu raschen Blutdruckanstiegen, wodurch die zerebralen Arteriolen geschädigt werden. Intrakranielle Blutungen, die häufigste vaskuläre Komplikation der PE, sind das Resultat (2). Aus den passageren neurologischen Auffälligkeiten entwickeln sich jedoch nur selten permanente Defizite (19).

Kardiovaskuläres und pulmonales System

Im normalen Tagesverlauf unterliegt der Blutdruck physiologischen Schwankungen. Bei der PE kommt es zu Abweichungen dieses zirkadianen Rhythmus, der Blutdruck ist instabil. Erste Veränderungen sind im Verlust des sogenannten „Dippings“ zu sehen, dem physiologischen Blutdruckabfall in der Nacht. Im weiteren Verlauf der Krankheit kann sich das sogar umkehren. Die Blutdruckerhöhung während des Schlafens wird als „reverse Dipping“ bezeichnet. Je nach Stadium sind unterschiedliche hämodynamische Zustände bei PE-Patientinnen zu finden. In der Latenzphase ist das Herzminutenvolumen trotz normalen peripheren Widerstands erhöht. Nimmt die Anzahl der Symptome zu, nimmt auch der Gefäßwiderstand zu und das Herzminutenvolumen sinkt. Invasives Monitoring bei schweren PE Fällen zeigt einen verminderten kardialen Index und einen stark erhöhten systemischen Gefäßwiderstand. Bei 85% der Frauen kommt es zur Ausbildung von Ödemen. In besonders schweren Fällen können sogar Pleura- oder Perikardergüsse sowie Aszites beobachtet werden. Die Ursache dafür liegt in der erhöhten Durchlässigkeit der Gefäßwände, vermindertem kolloidosmotischen Druck durch Eiweißverlust und geringerer Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Seltener treten Symptome wie Linksherzinsuffizienz und Lungenödeme auf. In der Regel gehen diese Krankheitszeichen mit vermindertem Plasmavolumen und Hämatokrit einher. Sie können auch durch verminderten onkotischen Druck im Plasma oder iatrogen durch übermäßige Infusionsbehandlung bedingt sein (2).

Niere und Flüssigkeitshaushalt

Die Schädigung der Endothelzellen von Glomeruli, den Filterapparaten der Niere, bedingt eine unselektive Proteinurie. Das bedeutet, dass neben kleinen Proteinen auch größere Markerproteine wie IgG diesen Filter passieren können und im Harn nachweisbar sind (2, 20). Generell ist bei präeklaptischen Frauen im Vergleich zu normalen Schwangerschaften die glomeruläre Filtrationsrate um 30-40% verringert. Verminderte Harnsäure- und Kalziumausscheidung sind Folgen von tubulären Schäden, die der Endothelzellschädigung in der Regel vorausgehen. Gemeinsam deuten erhöhte Werte von Harnsäure und Kreatinin im Plasma und Oligo- bis Anurie auf eine schwere Funktionseinschränkung der Niere hin. Einzelne sind diese Parameter weniger aussagekräftig. So kann eine Oligurie häufig auch

durch eine Hypovolämie verursacht sein. In seltenen schweren Fällen eines akuten Nierenversagens kann sogar eine Dialysebehandlung erforderlich werden (2). Durch die reduzierte Urinausscheidung lagert sich vermehrt Flüssigkeit im Körper ein. Die Überwässerung macht sich dann in generalisierten Ödemen, besonders an Händen, Gesicht und Lunge, bemerkbar (1).

Leber

Oftmals zeigt sich eine Beteiligung der Leber primär durch Schwellung, epigastrische Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Eine isolierte Erhöhung von leberspezifischen Transaminasen kann unter Umständen der einzige Hinweis auf eine begleitende Hepatopathie sein. Tritt sie jedoch in Verbindung mit erniedrigter Thrombozytenzahl und Hämolyse auf, spricht man vom HELLP-Syndrom, einer schweren Komplikation der PE. Histologisch sind bei schweren Fällen periportale Blutungen, ischämische Infarkte oder mikrovesikuläre Verfettung der Parenchymzellen zu sehen. Zu ausgedehnten Blutungen mit subkapsulären Hämatomen kommt es nur selten (2). Im Extremfall kann die Kapsel dabei rupturieren, zu intraabdominellen Blutungen führen und eine Schocksymptomatik auslösen (1).

Thrombozyten und Blutgerinnung

Ist die Thrombozytenzahl bei PE nur leicht vermindert, kann das oft nicht von einer physiologischen Gestations-Thrombozytopenie unterschieden werden. Vergrößerte, also jüngere, im Plasma zirkulierende Thrombozyten können auf eine übermäßige Aktivierung dieser Zellen hinweisen. Die plasmatische Gerinnung ist ebenfalls gesteigert. Während der Plasmaspiegel von Parametern wie D-Dimeren und Fibrinopeptiden im Plasma steigt, sind die inhibitorischen Faktoren, wie Antithrombin III und Protein C, reduziert. Dieser Zustand der chronisch aktivierten Gerinnung kann aber größtenteils kompensiert werden. Des Weiteren kommt eine Verbrauchskoagulopathie mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), abgesehen vom Fall einer vorzeitigen Plazentalösung, kaum vor (2).

Uteroplazentare Einheit

Zu den häufigsten Symptomen der PE zählt die chronische Plazentainsuffizienz. Sie entwickelt sich auf dem Boden von unzureichendem Wachstum und

ischämiebedingtem Gewebsuntergang, verursacht durch chronische Hypoxie. Diese ist wiederum auf die gestörte Adaptation des uteroplazentaren Kreislaufes zurückzuführen. Die chronische Plazentainsuffizienz tritt insbesondere bei Frauen mit vorbestehenden Gefäßschäden sehr früh in der Schwangerschaft auf. Die Folgen davon sind ausgeprägte Wachstumsrestriktion und im Extremfall intrauterine Asphyxie mit Tod des Fetus. Kann sich der Fetus an die Bedingungen adaptieren, ist auch eine Ausbildung eines Oligohydramnion möglich. Histologisch weist die zu kleine Plazenta eine kompensatorische Hypervaskularisation der Endzotten und Unterschiede in der Zottenreifung auf. Setzt die PE erst später in der Schwangerschaft ein, ist die Plazenta bereits größer gewachsen und das Geburtsgewicht des Kindes, im Gegensatz zur frühen PE, sogar leicht überdurchschnittlich (2). Vorzeitige Wehentätigkeit und vorzeitige Plazentalösung können aufgrund der gestörten Perfusion im uteroplazentaren Stromgebiet auftreten (1). Häufige neonatale Folgen nach einer PE sind hämatologische Störungen wie Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Die durch die Frühgeburtlichkeit selbst ausgelösten Komplikationen Hirnblutungen, IRDS und nekrotisierende Enterokolitis treten gegenüber von gleichaltrigen Neugeborenen mit normotensiven Müttern ebenfalls häufiger auf (2).

1.2.6 Risikofaktoren

Es ist von enormer Wichtigkeit möglichst genau festzulegen, welche Risikofaktoren für PE existieren. Die Erkrankung tritt meist sehr schnell und unerwartet auf. Die Berechnung des relativen Risikos bei werdenden Müttern ist daher ein wesentlicher Bestandteil der Früherkennung und erlaubt ein rechtzeitiges Gegensteuern (21). Dabei unterscheidet man zwischen den anamnestischen und Schwangerschafts-assoziierten Risikofaktoren. Neben diesen weitläufig anerkannten Auslösern werden in diesem Kapitel auch neuere Anhaltspunkte besprochen, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PE einhergehen können (22).

Anamnestische Risikofaktoren

Darunter wird alles zusammengefasst, was die mütterliche Gesundheit bereits vor dem Eintritt der Schwangerschaft beeinflusst. Folgende Eigenschaften tragen bei werdenden Müttern vermehrt zur Entwicklung einer PE bei (22):

— Vorbestehende chronische Gefäßerkrankungen

Dazu zählen vor allem Diabetes mellitus, chronische Hypertonie und chronische Nierenerkrankungen. Aber auch Autoimmunerkrankung wie der systemischer Lupus erythematodes und das Antiphospholipid-Syndrom gehen mit einer beachtenswerten Steigerung der PE Rate einher (1, 5).

— Genetische Disposition

Ein großes Problem stellt die familiäre Belastung dar. Frauen deren Mütter oder Schwestern während einer Schwangerschaft an PE oder Eklampsie erkrankten, sind selbst für diese Erkrankungen prädisponiert (1, 9). Einer der schwerwiegendsten Risikofaktoren ist jedoch eine stattgehabte PE in einer vorherigen Schwangerschaft. Diese Frauen zählen zur Hochrisikogruppe und bedürfen besonderer Beobachtung und ausgedehnteren ärztlichen Kontrollen.

— Primigravidität

Zwei Drittel aller PE Formen treten bei Erstgebärenden auf, insbesondere bei sehr jungen Frauen unter 18 und älteren Frauen über 35 Jahren (23, 24).

Unabhängig von der Anzahl der Schwangerschaften ist ein Alter über 40 Jahren immer ein Risikofaktor für PE (6).

— Weitere Faktoren

Die Faktor-V-Leiden-Mutation als thrombophiler Risikofaktor, Abstammung aus einer afroamerikanischen Ethnie und ein Body Mass Index > 30 sind ebenfalls von Bedeutung bei der Entstehung der Erkrankung (6, 23).

Schwangerschafts-assoziierte Risikofaktoren

Diese Merkmale treten erst im Laufe der Schwangerschaft auf und sind nicht im Vorhinein absehbar. Zu ihnen zählen neben plazentaren Pathologien auch Eigenschaften der Gravidität, die an sich vollkommen physiologisch sind. Ein Beispiel dafür ist die Mehrlingsschwangerschaft. Mit ihr geht ein bis zu 3-fach erhöhtes PE-Risiko einher. Neuere Studien zeigen, dass auch bei In-vitro-Fertilisation und Eizellspenden von einem erhöhten Risiko für PE ausgegangen werden muss. Des Weiteren erhöhen genetische Störungen des Kindes wie

Trisomien, Hydrops fetalis oder eine Blasenmole die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung.

In der Forschung wird intensiv daran gearbeitet, neue Assoziationen zwischen PE und allen möglichen Faktoren rund um die Schwangerschaft zu finden. Eine Vielzahl an Studien belegen bereits den Zusammenhang von assistierter Reproduktion und hypertensiven Komplikationen. Da weltweit stets ein Anstieg an Behandlungen von Unfruchtbarkeit mit Eizellspenden zu beobachten ist, wurde auch hier nach Risikofaktoren gesucht. Um das erhöhte PE Risiko in Schwangerschaften mit gespendeten Oozyten nachzuweisen, wurden sie verglichen mit Frauen, die eine in-vitro-Fertilisation erhielten. Die Wahrscheinlichkeit für PE war bei der Eizellspende um das Dreifache erhöht. Die erhobenen Daten lassen auf einen natürlichen immunologischen Schutz der Mutter für den Fetus schließen, der bei präeklampsischen Schwangerschaften ausbleibt. Eine mögliche Strategie zur Prävention wäre die Auswahl der Eizellspenderinnen nach genetischer Übereinstimmung mit dem HL-Antigen der Empfängerinnen (25, 26).

Es ist unbestritten, dass die Prädisposition für PE eine ausgeprägte mütterliche Komponente aufweist. Doch auch die Gene des Vaters können bei der Entstehung eine Rolle spielen. Frauen und Männer, die selber aus einer Schwangerschaft mit PE entstammen, haben eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, dass es in der Schwangerschaft zu ihren Kindern wieder zu dieser Erkrankung kommt. Zwar zeigen Studien, dass die Anamnese der Mutter hier von größerer Bedeutung ist, der väterliche Einfluss auf diese Schwangerschaftserkrankung ist dennoch nicht zu unterschätzen (27).

Wie oben erwähnt sind Diabetes Mellitus (DM) und Übergewicht bereits gesondert prädisponierende Faktoren für PE. Weisen Frauen beide Vorerkrankungen auf, sind die Eigenschaften des Stoffwechsels noch stärker verändert und somit ändert sich auch das Erkrankungsrisiko. Den größten Einfluss auf die Entstehung dieser Erkrankung hat das mütterliche Gewicht bei Frauen, die nicht an DM leiden. Zusätzlich konnte man herausfinden, dass die Wahrscheinlichkeit für PE bei Frauen mit einem BMI über 25 in Kombination mit DM Typ 1 steigt, übergewichtige

Frauen mit DM Typ 2 zeigen jedoch keine Risikoveränderung. Trotzdem sollte es das Ziel aller Frauen sein ihr Gewicht noch vor der Schwangerschaft zu normalisieren (28). Ein eher ernüchterndes Ergebnis liefern bislang Studien über die Risikominimierung mit Vitamin D. Die Supplementierung in frühen Schwangerschaftswochen bei Frauen mit Vitamin D Mangel zeigt keine Senkung der Inzidenz. Bei Frauen ohne einen solchen Mangel konnte hingegen ein geringeres PE Risiko festgestellt werden (29). Einen größeren Effekt konnte man aber bei Schwangeren in der PE Hochrisikogruppe erkennen. Der Vitamin D Status im zweiten Semester ist umgekehrte proportional zur Erkrankungsrate an früher PE und überdies auch zu Frühgeburten vor der 35. SSW (30). Es ist sehr wahrscheinlich, dass es noch weitere, bislang unbekannte Risikofaktoren gibt, welche die gesundheitlichen Effekte von PE über die Schwangerschaft hinaus erklären können. Als Beispiel sollen hier „soluble Fms-like tyrosine kinase-1“ (sFlt-1) und der plazentare Wachstumsfaktor PlGF genannt sein, die in Kapitel 1.4. noch genauer besprochen werden. Einerseits sind hohe Level von sFlt-1 mit Mikroalbuminurie und Hypothyreoidismus assoziiert, andererseits ziehen postpartal gesteigerte PlGF-Werte ein höheres kardiovaskuläres Risiko mit sich (31).

1.2.7 Gesundheitliche Folgen

Zum Leidwesen der erkrankten Frauen ist dieses Thema mit der Geburt des Kindes nicht immer vollends abgeschlossen. Definitionsgemäß ist die eine Erkrankung, die nur während einer Schwangerschaft auftreten kann und gilt somit nach der Entbindung als geheilt. Diese Definition berücksichtigt jedoch nicht die Multiorganbeteiligung dieses Syndroms. Die variablen klinischen Manifestationen sind die Konsequenz eines vorübergehend veränderten metabolischen Zustandsbildes, das auch noch Jahre später gesundheitliche Probleme hervorrufen kann. Präeklampsische Frauen haben für folgende Erkrankungen ein erhöhtes Lebenszeitrisiko:

- Chronische Hypertonie
- Ischämische Herzerkrankungen
- Cerebrovaskuläre Erkrankungen
- Thrombembolien

- Diabetes Mellitus
- Nierenerkrankungen
- Hypothyreose
- Gedächtniseinbußen

Besonders Frauen mit früher, schwerer oder wiederholter PE stehen unter Risiko für ein ausgedehntes Spektrum an kardiovaskulären Ereignissen. Beurteilt nach dem Outcome scheint auch der Schweregrad einen enormen Einfluss auf die spätere Gesundheit zu haben. Gegenüber normotensiven Schwangeren steigt das relative Risiko bei milder PE auf 2 an, bei schwerer PE sogar auf 5 (31).

Wie man aus histologischen Untersuchungen der Spiralarterien präeklampsischer Frauen weiß, handelt es sich bei der PE um eine akute Arteriose, eine Frühform der Arteriosklerose. Diese beiden Erkrankungen haben gemeinsam, dass sie Entzündungsreaktionen des Gefäßendothels sind und sich manche ihre Risikofaktoren überlappen. Aber auch ohne prädisponierende Faktoren haben Frauen mit einer positiven Anamnese auf Plazentadysfunktion im späteren Leben ein signifikant höheres Risiko auf Ereignisse wie Thrombembolien, Schlaganfall und koronare Herzerkrankungen (32). Auch die Zeitspanne, bis ein solches Ereignis postpartal eintritt, ist bei Frauen mit wiederholter PE deutlich kürzer als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft (33). Am meisten ist das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Insult erhöht. Über 90% der betroffenen Frauen entwickeln 20-25 Jahre postpartal eine chronische Hypertonie (2).

Eine vielversprechende Methode zur Erfassung gefährdeter Frauen ist das EKG-Screening kurz nach der Geburt. Dabei können pathologische Veränderungen des EKG-Musters festgestellt und die Herzfrequenzvariabilität (HRV) gemessen werden. Die HRV gibt an, wie gut sich das Herz durch Veränderung des Pulses an den Sauerstoffbedarf des Körpers anpassen kann. Nach einer Schwangerschaft ist diese Dynamik generell vermindert. Im Gegensatz zu unkomplizierten Schwangerschaften, bei denen die HRV nach 6 bis 8 Monaten wieder auf ein normales Level zurückkehrt, bleibt sie bei zuvor präeklampsischen Frauen länger vermindert. Ein halbes Jahr nach der Geburt können bei PE Frauen immer noch Unterschiede im EKG festgestellt werden, etwa die Prolongation von P-Welle und QRS-Komplex. Diese Merkmale lassen auf eine gesteigerte kardiale sympathische

Aktivität und verzögerte Reizweiterleitung im Myokard schließen. Solche Veränderungen stehen im Zusammenhang mit erhöhter Neigung zur Arrhythmie und kardialen Remodeling (34).

Diese Fakten lassen die Ansicht aufkommen, dass nicht die PE Ursache dafür ist, sondern die Schwangerschaft eine geeignete Stoffwechsellage darstellt, um ein vorbestehendes kardiovaskuläres Risiko zu demaskieren. Das bietet die Chance, Patientinnen durch ihre Schwangerschaft zu identifizieren und ihnen lange vor dem Auftreten eines Problems Interventionsmöglichkeiten zukommen zu lassen. Präventionsmaßnahmen gegen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wie Nikotinstopp und Gewichtsreduktion können ebenfalls forciert werden (2).

Nierenerkrankungen

PE tritt häufiger bei Frauen mit vorbestehenden Nierenschäden auf, insbesondere, wenn zusätzlich eine chronische Hypertonie besteht. Dem gegenüber steht eine noch höhere Prävalenz für neu aufgetretene Nierenerkrankungen, wenn sich bei einer Schwangerschaft eine PE manifestiert. Vor über 30 Jahren wurde bei schwangeren Frauen mit Blutdruckveränderungen postpartal eine Nierenbiopsie durchgeführt, um okkulte Erkrankungen zu finden. Heutzutage dient eine persistierende Proteinurie als Hinweis darauf. Eine Mikroalbuminurie tritt nicht nur häufiger nach PE aus, sondern fungiert auch als Marker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Betroffene Frauen sollen daher nachkontrolliert werden entweder bis die Proteinurie abklingt oder eine andere Ursache für die Durchlässigkeit der Glomeruli gefunden ist. Die häufigste Nierenpathologie nach PE ist die fokale segmentale Glomerulosklerose. Angesichts des starken Zusammenhangs zwischen Nierenerkrankung und PE ist es nicht überraschend, dass präeklampsische Frauen im späteren Leben häufiger eine Nierenerkrankung im Endstadium aufweisen als normotensive Frauen. Dieses Risiko erhöht sich drastisch bei wiederholter PE. Früherkennung und entsprechende Behandlung sind daher für die Prävention von Nierenschäden wesentlich (31).

Venöse Thrombembolien

Jede Schwangerschaft geht mit einer niedriggradigen, aber chronischen intravasalen Gerinnungsstörung im mütterlichen als auch im utero-plazentaren

Kreislauf einher. Das ist der Grund für das häufigere Auftreten von Thrombembolien während und bis zu 6 Wochen nach der Schwangerschaft. Die intravasale Gerinnungsstörung ist auch Teil des Pathomechanismus zur Entstehung von Atherosklerose und PE. Subklinische Thrombophilien können in dieser Periode der erhöhten Gerinnungsneigung leichter erkannt werden. Einige Thrombophiliearten weisen ein erhöhtes PE Risiko auf. Die Schlussfolgerung ist daher naheliegend, dass sich das spätere Thrombembolie-Risiko für präeklampsische Frauen, vor allem mit schwere PE, steigert (31).

Diabetes mellitus

Die Korrelation zwischen mütterlichem BMI und PE platziert Frauen mit anamnestische Plazentadysfunktion in der Risikogruppe für Diabetes mellitus Typ 2. Zahlreiche Studien haben eine erhöhte Inzidenz dieser Stoffwechselerkrankung nach PE bereits belegt. Der Wirkung von sFlt-1 auf die glomerulären Kapillaren zeigt, dass PE das Risiko für eine diabetische Nephropathie bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 erhöht (31).

Hypothyreoidismus

Ein starker Zusammenhang besteht zwischen verminderten TSH-Werten und Frauen, welche in ihren ersten beiden Schwangerschaften an PE erkrankten. Diese Beobachtungen weisen auf einen nicht-autoimmunen Prozess hin, dem eine spätere Hypothyreose zugrunde liegt. Die hohen sFlt-1 Level bei PE sollen die Vaskularisation und Funktion der Schilddrüse vermindern, indem sie den Wachstumsfaktor VEGF an den Kapillarendothelien inhibieren (31).

Die Beendigung der Schwangerschaft bringt also nicht immer eine Abheilung ohne bleibende Schäden. Vielmehr demaskiert eine pathologische Schwangerschaft eine bestehende Endotheldysfunktion, die sich letztendlich in verschiedenen Organen bemerkbar macht. Obwohl die meisten Frauen postpartal asymptomatisch erscheinen, soll eine umfassende Aufklärung über die Langzeitmorbidity erfolgen und eine engmaschige Weiterbetreuung in den entsprechenden Fachdisziplinen vereinbart werden (32).

1.2.8 Früherkennung / Screening

Ziel eines Screenings auf Schwangerschaftskomplikationen ist die Identifizierung jener Schwangeren, die einer intensiveren Überwachung bedürfen (35). Wie bereits erwähnt, entwickeln sich die Pathologien der PE sehr früh in der Schwangerschaft. Die Erforschung dieser Prozesse ist für die Früherkennung von großer Bedeutung, damit neue Methoden zur Detektion entwickelt werden können. Sinn des Screenings ist es, eine drohende PE lange vor der klinischen Manifestation zu erkennen (36).

Ein Grundlegendes Problem besteht darin, dass es für auffällige Befunde in fortgeschrittenen SSW, im speziellen ab dem 2. Trimenon, keine adäquaten Strategien zur Therapie gibt. Deswegen, und auch aufgrund der höheren klinischen Relevanz, zielen die meisten Screeninguntersuchungen auf die frühe Form ab (2). Ein qualifizierter Test zur Früherkennung von PE ist aber nach wie vor nicht verfügbar, weshalb man sich auf die Berechnung des A-priori Risikos stützt (35). Schwangere Frauen haben die Möglichkeit im ersten Trimester daran teilzunehmen (36). Neuere Arbeiten berichten von einer Detektionsrate von etwa 80% mit einer Falsch-Positiv-Rate von 5-10%. Doch je später die Risikoberechnung durchgeführt wird, desto schlechter ist die Treffsicherheit (35).

Wer soll gescreent werden?

Internationale Programme zielen auf ein routinemäßiges Screening aller Schwangerschaften ab. Besonders empfehlenswert ist es für Erstgebärende, da sie die höchste Inzidenz aufweisen. Frauen mit vorbestehenden Risikofaktoren oder Zustand nach PE erhalten oft ohnehin eine medikamentöse Prophylaxe. Hier kann die Risikoevaluierung auch unnötige Ängste nehmen (35).

Zur A-priori Risikoerfassung gehören mütterliche Anamnese und die Messung biophysikalischer und biochemischer Parameter (36). Sie wird im Rahmen des Ersttrimesterscreenings zwischen der 11. und 13. SSW durchgeführt. Die individuelle Risikoevaluierung hilft dem/der betreuenden Frauenarzt/ärztin potentiell betroffenen Frauen noch vor der 16. SSW die notwendige Beratung für eine prophylaktische ASS-Gabe zu ermöglichen. Diese neue Screeningmethode ermöglicht eine Detektionsrate von 95% für die early-onset-PE. Gleichzeitig wird

eine Falsch-Positiv-Rate von 10 % akzeptiert, um möglichst alle Frauen unter Risiko zu erfassen. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass diese Methode nicht für die Identifizierung einer late-onset-PE geeignet ist (37).

Maternale Charakteristika, die zur Erhöhung des A-priori-Risikos führen, sind unter anderem

- zunehmendes Körpergewicht
- zunehmendes Alter
- PE in einer vorangegangenen Schwangerschaft oder in der Familie
- IVF-Konzeption
- Bekannte arterielle Hypertonie
- Schwarze Hautfarbe oder südasiatische Herkunft (2)

Allein durch die Beurteilung dieser und einiger weiterer Einflussfaktoren kann bereits die Hälfte aller Schwangerschaften erkannt werden, bei denen eine PE zu frühzeitiger Entbindung führen würde. Zu den biophysikalischen Parametern zählen der mütterliche Blutdruck und die Impedanz der Aa. Uterinae. Bei der Bestimmung des Blutdrucks ist zu beachten, dass an beiden Armen jeweils 2 Messungen erfolgen. Dieses zusätzliche Verfahren steigert die Detektionsrate auf 73%. Die Impedanzmessung erfolgt über einen transvaginalen Ultraschall. Der Blutfluss der Uterinarterien wird in einem Dopplerfenster dargestellt und anhand der Flusskurven der „Pulsatility Index“ bestimmt (2, 38). Die biochemischen Marker PAPP-A und PIGF zirkulieren im mütterlichen Plasma und werden in der klinischen Routine bereits zum Screening von Aneuploidien eingesetzt. Die Messung erfolgt in einem vollautomatischen Immunoessay-System. Die Werte dieser beiden Marker sind bei später präeklampsischen Frauen typischerweise erniedrigt. Die Risikoabschätzung wird schlussendlich mittels einer Software, deren Berechnungen auf dem Bayes-Theorem basieren, durchgeführt. Der Vollständigkeit halber ist noch zu erwähnen, dass alle gemessenen Werte auf sogenannte MoM-Werte („median of multiple“) genormt werden (37).

Konsequenzen eines positiven Screenings

Die derzeit einzige effektive Prävention für Frauen mit positivem Screeningergebnis besteht in der oralen Einnahme von niedrigdosierter ASS (150

mg/Tag [5]). Um eine Reduktion der frühen PE Formen von mehr als 50% zu erreichen, muss diese prophylaktische Maßnahme in der Frühschwangerschaft (spätestens bis zur 16. SSW) begonnen werden. In Ländern wie Deutschland hat sich etabliert, diese Medikation bis zur 34. SSW zu erhalten. Eine generelle ASS-Prophylaxe bei jeder Schwangeren ist nicht indiziert (35).

1.2.9 Diagnostik und Management

Die Schwierigkeiten der PE Diagnostik basieren auf dem breiten Spektrum der klinischen Symptomatik, was Ausdruck der Beteiligung verschiedener Organsysteme ist. Neben dem Screening kommt auch der Verlaufsbeobachtung eine große Bedeutung zu (1). Dabei muss der Gesundheitszustand der Schwangeren immer wieder durch verschiedene Untersuchungen neu ermittelt werden.

Blutdruckmessung

Die 2-malige Erhebung des Blutdrucks soll in einem Abstand von mindesten 6 Stunden und unter Ruhebedingungen erfolgen. Die Manschetten werden an beiden Oberarmen angebracht, die Schwangere soll sich in einer sitzenden Position befinden. Bei Vorliegen einer Weißkittelhypertonie ist die ambulant durchgeführte 24-h-Blutdruckmessung die geeignetere Methode (1, 6).

Urin

Wird bei einem Urin-Streifentest eine Eiweißausscheidung festgestellt, sind Maßnahmen zur Quantifizierung der Proteinurie indiziert. Dazu können die Bestimmung des Protein-Kreatinin-Quotienten (signifikante Proteinurie ab ≥ 30 mg/mmol) oder die Messung der Proteinmenge im 24-h-Sammelurin herangezogen werden. Letzteres gilt ab einer Ausscheidung von ≥ 300 mg/Tag als auffällig. Ist eine Proteinurie einmal nachgewiesen, ist es nicht sinnvoll die Messung zu wiederholen, da die Höhe der Proteinurie keinen prädiktiven Aussagewert hat (6, 39).

Ödeme

Das alleinige Auftreten von Ödemen ist ein sehr unspezifisches Symptom. Sie sind nur dann von Bedeutung, wenn eine deutliche Progredienz zu beobachten ist. Von einer raschen Gewichtszunahme spricht man bei mehr als 1 kg pro Woche (im 3. Trimenon). Ein Warnsignal stellen ausgeprägte Gesichtswater dar (6).

Laboruntersuchungen

Die folgenden klinisch-chemischen/hämatologischen Parameter können bei PE erkrankungstypische Veränderungen aufweisen (6):

- Nierenfunktion: Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin erhöht
- Leberfunktion: GOT, GPT und Bilirubin erhöht
- Blutgerinnung: Thrombozyten und Fibrinogen erniedrigt, Fibrinolyseprodukte positiv, pTT normal bis verlängert
- Blutbild: Hämoglobin und Hämatokrit erhöht
- Gesamteiweiß im Blut erniedrigt, vor allem Albumin
- LDH erhöht bei schwerer PE

Augenhintergrund

Bei der Fundoskopie lassen sich Gefäßkonstriktionen der Arteriolen mit verstärkten und unregelmäßigen Reflexstreifen erkennen. Zeichen schwerer PE können auch Retinablutungen, Exsudate oder Pupillenödeme sein (1).

Neurologische Untersuchung

Bei diagnostizierter PE sollte die regelmäßige Überprüfung des Reflexstatus während der stationären Überwachung Teil der täglichen Visite sein (6). Dabei steht die Kontrolle des Patellarsehnenreflexes im Fokus, da man damit eine drohende Eklampsie am ehesten erkennen kann (19).

Generell gibt es nur minimale Unterschiede in der Behandlung von Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft. Die Strategien variieren nur in der Prioritätensetzung. Zum Inhalt des PE-Managements gehören das Monitoring von Mutter und Kind, die medikamentöse Senkung des Blutdrucks und die Bestimmung des Entbindungszeitpunktes. Bei PE stellt die potenzielle

Multiorganbeteiligung die größte Herausforderung dar. Eine interdisziplinäre Betreuung durch Hebammen, Geburtshilfe, Neonatologie und Anästhesie ist daher anzustreben (2). Nach wie vor ist die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit die Entfernung der Plazenta und somit die Beendigung der Schwangerschaft (40). Betroffene Eltern müssen daher darüber aufgeklärt werden, dass im Notfall eine rasche Entbindung erforderlich werden kann (2).

Monitoring

Schwangere mit diagnostizierter PE müssen bei jedem vorgeburtlichen Untersuchungstermin vollständig klinisch beurteilt werden und ihnen die Möglichkeit der stationären Aufnahme zur Überwachung angeboten werden (41). Leichte Formen der PE können ambulant betreut werden (13). Kommt es zu keiner Besserung oder sogar Verschlechterung der Symptome, ist letztendlich eine stationäre Aufnahme unumgänglich (1). Vor der Entscheidung, welche weiteren Behandlungsschritte zu setzen sind, müssen Gesundheitszustand von Mutter und Kind erhoben werden. Zur Evaluierung des Fetus wird ein CTG geschrieben und Kindsgewicht sowie Fruchtwassermenge mittels Ultraschalls bestimmt. Bei der Mutter werden Blutdruck, Harnmenge, zerebraler Status und Laborwerte erhoben (13, 38).

Vorgehen bei milder PE

Die medikamentöse Einleitung der Geburt wird bei jenen Frauen durchgeführt, welche mit einer reifen Zervix nahe am Geburtstermin stehen. Grundsätzlich wird eine vaginale Entbindung angestrebt, da das Operationsrisiko für Mütter mit Präeklampsie nicht zu unterschätzen ist. Eine Sectio wird nur bei unreifer Zervix durchgeführt oder wenn die Erfolgsaussichten auf eine komplikationslose vaginale Geburt gering sind. (13).

Vorgehen bei schwerer PE

Die Diagnose schwere PE bedeutet sofortige stationäre Aufnahme. Nach Evaluierung von Mutter und Kind wird entschieden, wann und wie die Entbindung stattfinden soll. Weitere Maßnahmen sind die Gabe von Magnesiumsulfat zur Krampfvorbeugung und Antihypertensiva zur Blutdruckstabilisierung. In den SSW 24-34 werden Kortikosteroide zur Beschleunigung der Lungenreife verabreicht.

Frauen mit unkontrollierbaren schweren Symptomen trotz maximaler antihypertensiver Therapie entbinden innerhalb von 48 Stunden, unabhängig vom Gestationsalter. Kann der mütterliche Blutdruck stabil gehalten werden und die fetalen Parameter normalisieren sich, kann die Schwangerschaft bis zur 34. Woche fortgeführt werden. Bei den meisten Patientinnen mit schwerer PE wird eine Entbindung in einem Zeitraum von 2 Wochen erforderlich. Vor der 23. SSW ist der Fetus aber noch nicht überlebensfähig. Sollte eine Entbindung vor dieser SSW notwendig sein, muss mit der Mutter über die Möglichkeit des Schwangerschaftsabbruchs gesprochen werden (13).

Bei allen Frauen mit milder PE und den meisten Fällen schwerer PE vor der 30. SSW kann eine vaginale Geburt angestrebt werden. Die Entscheidung für eine Schnittentbindung kann nicht allein durch das Vorhandensein einer schweren PE getroffen werden. Zur Indikationsstellung müssen Parameter wie Gestationsalter, fetaler Zustand, Laborwerte und zervikaler Bishop-Score¹ miteinbezogen werden (13).

Das Behandlungsziel der antihypertensiven Therapie ist die Stabilisierung der Blutdruckwerte auf 140-150 mmHg systolisch und 90-100 mmHg diastolisch. Dazu werden als First-Line-Therapie Methyldopa (Aldometil) und Nifedipin oral verabreicht. Kalziumkanalblocker können ebenfalls verwendet werden (17, 42). Generell sind folgende Antihypertensiva für die Anwendung während der Schwangerschaft geeignet:

- Zentral wirksame Sympatholytika: α -Methyldopa
- β 1-Blocker: Atenolol, Metoprolol
- direkte Vasodilatoren: Dihydralazin
- kombinierte α - β -Blocker: Labetalol (1)

Spätestens nach Abschluss des Wochenbettes sollte eine neuerliche Evaluierung der mütterlichen Nierenfunktion erfolgen. Dazu werden Serumkreatinin und Eiweißausscheidung inklusive Mikroalbuminurie, vorzugsweise im 24-h-Sammelharn, bestimmt. Bei Persistieren pathologisch erhöhter Werte sollte eine

¹ Bishop-Score: Beurteilung der Reife des Muttermundes mit 0-13 Punkten (79).

Überweisung zum Nephrologen erfolgen. Ebenso sind diese Frauen auch über das Wiederholungsrisiko und das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu informieren. Vor einer erneuten Schwangerschaft sollte daher eine individuelle Präventionsstrategie mit dem betreuenden Gynäkologie-Team erarbeitet werden (35).

1.3 Gefäßsteifigkeit

Wenn über die vaskuläre Funktion in präeklampsischen Schwangerschaften gesprochen wird, ist es wichtig auf die verschiedenen Aspekte einzugehen. Endotheldysfunktion und Gefäßsteifigkeit sind die beiden zentralen Pathologien der PE, auf welche man besonderes Augenmerk legen sollte (43).

Schwangerschaft führt zu einer Anpassung im kardiovaskulären System, welche durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen und einen verringerten systemischen Gefäßwiderstand charakterisiert ist. Diese Veränderungen im mütterlichen Kreislauf sind notwendig, um den gesteigerten metabolischen Bedarf zu gewährleisten (44). Die Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO) aus dem Gefäßendothel ist an dieser hämodynamischen Adaptation maßgeblich beteiligt. Bei der PE als Zustand beeinträchtigter Endothelfunktion ist diese NO-Produktion vermindert (45). Wie man bereits aus zahlreichen Studien weiß, ist bei PE auch die arterielle Elastizität herabgesetzt. Als Ursache und auch als Effekt des hohen Blutdrucks spielt die Gefäßsteifigkeit bei hypertensiven Erkrankungen eine große Rolle. Im Zusammenhang mit Schwangerschaft gibt es bezeichnende Hinweise, dass die Gefäßsteifigkeit der klinischen Manifestation bei Frauen mit erhöhtem PE Risiko vorausgeht, auch bereits vor Eintritt der Schwangerschaft (46, 47).

Die Messung der Hämodynamik in der Schwangerenvorsorge erfreut sich zunehmender Popularität, da sie eine akkurate Möglichkeit zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos und der Endothelfunktion darstellt. Dementsprechend wurde eine Reihe an nicht-invasiven Methoden zur Messung der Gefäßsteifigkeit entwickelt, etwa die Doppler-Sonographie oder die Applanationstonometrie. Diese Techniken sind in der klinischen Praxis sehr nützlich und werden nebenbei in zahlreichen Studien zur Erfassung der Gefäßsteifigkeitsparameter verwendet.

Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und Augmentationsindex (Alx) nehmen hier die zentralen Größen der Messung ein (48).

Unter der PWV versteht man die Geschwindigkeit, mit der sich eine Pulswelle im Blutgefäß ausbreitet (49). Bei Versteifung der Gefäßwände erhöht sich das Tempo, mit der sie die Wellen fortbewegen. Innerhalb eines Gefäßsegments wird die PWV auch von der Veränderung des Arterienradius beeinflusst (48). Die PWV gilt als Goldstandard der Gefäßsteifigkeitsmessung und ist ein direktes Maß für die regionale arterielle Elastizität (48,49). Bei jungen gesunden Personen gelten Werte zwischen vier und fünf m/sec. als normal (49). Die größte klinische Relevanz hat dieser Parameter gemessen an der Aorta, da dieser Gefäßabschnitt den größten Einfluss auf die Hämodynamik des Körpers hat und somit verantwortlich für die meisten schwerwiegenden Veränderungen der Gefäßelastizität ist (48). Ist eine normale Windkesselfunktion der Aorta gegeben, wie es bei gesunden Jugendlichen der Fall ist, trifft die reflektierte Welle der systolischen Pulswelle erst in der Diastole wieder in die aufsteigende Aorta ein. Dieses Phänomen ermöglicht eine ausreichende Durchblutung des Herzmuskels in der Diastole. Mit zunehmendem Alter nimmt die Elastizität der Aorta ab, die Pulswelle wird schneller reflektiert und erreicht die aufsteigende Aorta bereits in der Systole. Den zusätzlichen Druckanstieg, den die Aorta dadurch erfährt, nennt man Augmentationsdruck. Als Alx bezeichnet man schließlich den prozentuellen Anteil dieses Augmentationsdrucks am gesamten Druck, den eine Pulswelle im Gefäß verursacht (49). Er gilt als indirekter Marker für die Steifigkeit von Gefäßen und als direktes Maß für die Wellenreflexion (50). Beeinflussende Faktoren sind unter anderem der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), Alter, Geschlecht und Herzfrequenz. In einer präeklampsischen Schwangerschaft geht der Alx im zweiten Trimester etwas zurück und steigt im dritten Trimester wieder an. Dieser Parameter ist auch ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (51). Die Normierung des Alx auf eine Herzrate von 75 Schlägen pro Minute bezeichnet man als Alx-75. Dieser Wert schaltet den Einfluss der Herzrate auf den Alx aus und ist somit besser als Vergleichswert geeignet (50).

Basierend auf einer Vielzahl an Studien lässt sich die Aussage tätigen, dass präeklampsische Frauen steifere Gefäße haben als normotensive Schwangere. Auch gegenübergestellt mit Gestationshypertonie erreicht die PE noch einen

signifikant höheren Wert. Ebenso gibt es eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Ausprägung der Gefäßsteifigkeit: je schwerere die PE-Formen, desto niedriger die Gefäßelastizität. Diese Unterschiede könnten darauf hinweisen, dass die early-onset und late-onset PE auf verschiedenen Pathomechanismen beruhen. Überdies wird auch die Flussmedierte Dilatation (FMD), die Gefäßdehnung in Abhängigkeit des Blutflusses, durch die Gefäßsteifigkeit beeinflusst. Verglichen mit Frauen ohne Hypertonie während der Schwangerschaft passen sich bei präeklampsischen Schwangeren die Gefäße weniger an Veränderungen des Blutvolumens an. Die PE prägt nicht nur während, sondern auch nach der Schwangerschaft das Gefäßsystem der Mutter. In einigen Studien wurde noch 2 Jahren postpartum ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen mit und ohne PE bezüglich Gefäßsteifigkeit und FMD festgestellt (49).

In Zusammenschau mehrerer Studienergebnisse können folgende Veränderungen bei Frauen, die im Laufe der Schwangerschaft eine PE entwickeln, beobachtet werden: Im ersten Trimester ist der Alx-75 erhöht, im zweiten Trimester die PWV und im dritten PWV und Alx. Diese Werte sind im Vergleich zu normotensiven Schwangere gesehen. Die beste Möglichkeit eine Frau unter PE-Risiko zum ehestmöglichen Zeitpunkt zu identifizieren bietet demnach der Alx-75. Er ist der einzige signifikant erhöhte Wert im ersten Trimester. Dieser Unterschied wurde sowohl bei den als „high risk“ als auch bei den als „low risk“ eingestuften Frauen beobachtet (50).

Physiologischerweise kommt es bei unkomplizierten Schwangerschaften zu einer Verringerung des mütterlichen Gefäßwiderstandes als Adaptation an den gesteigerte Blut- bzw. Sauerstoffbedarf. Anhand der Verlaufskurve des Alx vom ersten bis zum dritten Trimester kann abgelesen werden, dass bei präeklampsischen Frauen die vaskuläre Anpassung in Form der Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes beeinträchtigt ist (50).

Nicht zu vernachlässigen in der Schwangerenvorsorge ist nach wie vor der zentral und peripher gemessene Blutdruck. Es ist plausibel, dass Frauen, welche eine early-onset PE entwickeln, bereits vor der Schwangerschaft eine Prädisposition für diese Erkrankung haben, die sich jedoch erst später in Form des Auftretens einer PE demaskiert. Sowohl der mittlere arterielle Druck MAP als auch der zentrale systolische Blutdruck sind in dieser Gruppe verglichen mit normotensiven

Schwangerschaften signifikant erhöht. Bei einer late-onset PE fällt auf, dass die Diskrepanz zwischen normalem und erhöhtem MAP im Laufe der Schwangerschaft größer wird, im Gegensatz zur early-onset PE, welche einen konstant erhöhten Wert aufweist (52). Ein erhöhter Blutdruck verursacht eine funktionelle Versteifung großer Gefäße, da es zur Ausdehnung der Gefäßwände kommt. Im Einklang mit diesem Mechanismus besteht eine positive Korrelation zwischen dem Alx und MAP (45). Der Benefit, den die zentrale Blutdruckmessung im ersten Trimester im PE-Screening bringt, ist in fortgeschrittenen Schwangerschaften nicht mehr gegeben. Im Gegensatz dazu wird bei Bewertung von PWV und Alx die diagnostische Präzision immer höher und die Falsch-positiv Rate geringer, je länger die Gravidität andauert (52).

Assoziierte Erkrankungen: IUGR, GDM

PE ist bekannterweise assoziiert mit einer fetalen Wachstumsretardierung, im Besonderen die early-onset PE. Ein gemeinsamer pathologischer Mechanismus dieser beiden Krankheitsbilder ist die beeinträchtigte Plazentation, die sich in einem erhöhten uterinen Pulsatilitäts-Index äußert (53, 54). Dieser Index wird zur Abschätzung der Durchblutung von Uterus und Nabelschnur angewendet (55). Kommt es im fetalen Kreislauf zur Zentralisation des Blutflusses, erhöht sich der Gefäßwiderstand, was zur Pulsation der venösen Gefäße und in weiterer Folge zur Pulsation der Nabelschnur führt (56). Die Annahme liegt nahe, dass die Entwicklung einer PE im Falle einer fehlerhaften Plazentation eine Konsequenz der Prädisposition für chronischer Hypertonie ist. Hinweis auf solche Veranlagungen geben Studien, welche darüber berichten, dass Frauen mit PE in den Jahrzehnten nach der Entbindung ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Solche ischämischen Ereignisse gehen wiederum mit erhöhter Gefäßsteifigkeit und zentralem Blutdruck einher. Dieselben Veränderungen sind auch in präeklampsischen Schwangerschaften zu finden, die zusätzlich mit einer fetalen Wachstumsretardierung kompliziert sind (53). Eine signifikante Korrelation ist auch zwischen fetalem Geburtsgewicht und den Parametern Alx, Alx-75 und zentralem systolischem Blutdruck zu finden. Der peripher gemessene brachiale Blutdruck hingegen zeigt keinen Zusammenhang. Bleibt ein Fetus hinter dem normalen Gewichts- und Größenwachstum zurück, wird es als „small for gestational age“ bezeichnet. Die reduzierte utero-plazentare

Perfusion ist hier maßgeblich an der Pathogenese beteiligt. Ein abnormer Wert in der Dopplersonographie der Uterinarterie wurde auch bei Frauen ohne Hypertonie gefunden, die ein SGA Baby zu Welt brachten. Eine Kombination der Analysen von uteriner und systemischer vaskulärer Compliance könnte somit zu einer Verbesserung der Sensitivität bei der Erkennung von Plazenta-assoziierten Störungen führen (57).

Viele Parallelen finden sich auch zwischen PE und Gestationsdiabetes (GDM) (39). Während die PE als Zustand systemischer Entzündung angesehen wird, sind auch beim GDM inflammatorische Marker wie TNF- α und CRP signifikant erhöht gegenüber gesunden Schwangerschaften. Noch relevanter ist die Gemeinsamkeit der erhöhten PWV. Ein Trend zu steigender PWV ist erkennbar von gesunden Schwangeren über GDM hin zu Frauen mit der Vorerkrankung DM Typ 2. Es ist weitläufig bekannt, dass ein hoher Blutdruck generell häufiger bei adipösen Personen vorkommt als bei schlanken Personen. Es besteht eine signifikant positive Korrelation zwischen dem BMI und dem systolischen und diastolischen Blutdruck (58).

Die Assoziation zwischen fehlerhafter Plazentation und herabgesetzter Gefäßelastizität ist ein Hinweis darauf, dass Frauen mit hohem PE Risiko eine Zirkulation mit erhöhtem Widerstand aufweisen. Das hat Einfluss auf verschiedene arterielle Strombahnen, wie auch auf die fetoplazentare Einheit und die mütterlichen Spiralarterien. Neben diesen Veränderungen im Gefäßsystem zeigen sich präklinischen Stadium der PE auch eine endotheliale Dysfunktion und erhöhte Konzentrationen von Homocystein und markiertem Insulin im. Ein Anstieg in zentralem und peripherem Blutdruck ist ebenfalls zu beobachten. Ob all diese Faktoren Ursache oder Auswirkung der bereits zugrundeliegenden Pathologie sind, ist noch ungeklärt. Um diese Frage zu beantworten benötigt es umfassende Studien, welche betroffenen Frauen vor, während und nach der Schwangerschaft begleiten. Aus den bisher gesammelten Forschungsergebnissen geht eines klar hervor: Hämodynamik bzw. Gefäßsteifigkeit unterscheidet sich signifikant zwischen Frauen mit und ohne PE (59). Die Gefäßsteifigkeits-Marker sowie die Endothelfunktion können aber nicht nur zur Prädiktion von ungünstigem Schwangerschaftsoutcome verwendet werden, sondern auch zur Vorhersage von späterer Beeinträchtigung der kardiovaskulären Funktion betroffener Frauen (44).

Zu den wichtigsten Markern zählen wiederum PWV und Alx, die in den meisten Studien einen signifikanten Anstieg bei präeklampsischen Schwangeren gegenüber normotensiven Frauen aufweisen. Solche Veränderungen sind oft bereits vor Eintritt der Schwangerschaft zu finden, was an eine gewisse Veranlagung für hypertone Erkrankungen dieser Frauen denken lässt. Die noch lange nach der Entbindung andauernden hämodynamischen Auswirkungen einer PE macht die Schwere dieser Erkrankung deutlich (59). Ein 4-fach erhöhtes Risiko für Hypertonie und ein 2-fach erhöhtes Risiko für ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall und Thromboembolien geht noch Jahre nach der Geburt damit einher (48). Eine umfangreiche Aufklärung und die Erarbeitung eines adäquaten Nachsorgeprogrammes für betroffenen Frauen ist daher eine Notwendigkeit. Eine mögliche Erklärung für dieses Risiko bietet die systemische Endotheldysfunktion, die von einer Plazenta mit oxidativem Stress herrührt. Sie spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der PE und ist möglicherweise der Link zwischen defekter Plazentation und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im späteren Leben. Die akute Atherosklerose in den Spiralarterien bei Auftreten von PE ist ähnlich dem Frühstadium von Atherosklerose, einem der Hauptrisikofaktoren von Koronaren Herzerkrankungen und Schlaganfall (60).

Es tut sich die Frage auf, was die pathophysiologischen Mechanismen hinter der erhöhten Gefäßsteifigkeit bei PE sind (45). Nach dem aktuellen Stand der Forschung kann diese Frage noch nicht beantwortet werden. Es können zwar die Auswirkungen mittlerweile genau gemessen und analysiert werden, die zugrundeliegenden Ursachen stellen nach wie vor ein Rätsel dar. Wie im obenstehenden Text besprochen, sind die hämodynamischen Konsequenzen der PE nicht auf Hypertonie beschränkt sind. Im Gegenteil, diese Erkrankung muss als Zustand generalisierter vaskulärer Dysfunktion inklusive systemischer Gefäßversteifung angesehen werden (45).

1.4 Angiogene Faktoren und Endothelfunktion

Bei gesunden Schwangerschaften erlauben die hämodynamischen Veränderungen im Kreislauf der Mutter eine korrekte Implantation der Plazenta, deren Wachstum, Durchblutung und die zeitgerechte Entwicklung des Fetus.

Dieser Prozess benötigt eine exakte Balance zwischen proangiogenen und antiangiogenen Faktoren (61). Der PIGF zählt zu den proangiogenen Faktoren. Sie induzieren Gefäßwachstum und -neubildung und sorgen somit für eine Steigerung von Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr in Geweben mit erhöhtem Bedarf. Antiangiogene Faktoren, wie sFlt-1, hingegen hemmen diese Vorgänge. Eine Dysregulation von PIGF und sFlt-1 verursacht eine Stresssituation im Synzytiotrophoblasten, einer Zellschicht der Plazenta, welche neben der Hormonproduktion auch diese beiden Faktoren sezerniert. Als Reaktion auf diese Dysbalance wird die Ausscheidung von PIGF heruntergefahren und sFlt-1 vermehrt in den mütterlichen Kreislauf ausgeschüttet. Als Konsequenz daraus bindet sFlt-1 dort den zirkulierenden PIGF und verringert dessen Verfügbarkeit für den Organismus noch weiter. Frauen mit einer solchen Konstellation an angiogenen Markern, niedriges PIGF und hohes sFlt-1, unterliegen einem höheren Risiko für PE, Frühgeburt oder SGA-Neugeborene. Die Schwangerschaftskomplikationen, welche mit niedrigem PIGF assoziiert sind, gehen auch oft mit kardiovaskulären Erkrankungen im späteren Leben einher. Die größte Differenz dieses proangiogenen Markers zwischen komplizierten und unkomplizierten Schwangerschaften kann im zweiten Trimester beobachtet werden. In vielen longitudinalen Studien, die PIGF im Schwangerschaftsverlauf aufzeichnen, zeigen eine Verknüpfung zwischen niedrigen Serumwerten und dem Auftreten von early-onset PE, welche als die gefährlichere Form mit den höheren Risiken für das Herz-Kreislaufsystem gilt. Die Werte des antiangiogenen Markers sFlt-1 unterscheiden sich zwischen gesunden und an PE erkrankten Frauen wesentlich geringer (62).

Hohes sFlt-1 in Kombination mit niedrigem PIGF können zur Entzündung von Gefäßen und Endotheldysfunktion führen. Diese Dysfunktion kann noch bis zu 15 Jahre postpartum bestehen bleiben und spielt eine enorme Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (62, 63). Der PIGF ist umgekehrt proportional zum Durchmesser der Aortenwurzel und des linken Herzvorhofes, der linksventrikulären Masse und dem systolischen Blutdruck. Diese Korrelation ist unabhängig von Schwangerschaftskomplikationen. Solche Veränderungen sind auch an Herzen von Personen mit enormem Bluthochdruck zu finden. Zwischen diesen anatomischen Veränderungen und dem kardiovaskulären Risiko besteht

eine positive Assoziation, wie in zahlreichen Studien belegt. Bereits die Vergrößerung des Aortendurchmessers um eine Einheit hat eine Verdopplung des Risikos für ischämische Kreislauferkrankungen zur Folge (62). Die Annahme liegt nahe, dass ein niedriger PIGF Wert im zweiten Trimenon einen suboptimalen kardiovaskulären Zustand in der Schwangerschaft widerspiegelt. Zwei Mechanismen können dafür ursächlich sein: Einerseits die Veränderungen der angiogenen Marker durch den gestressten Synzytiotrophoblasten, welche in weiterer Folge eine Endotheldysfunktion bedingen. Die Assoziation zwischen niedrigem PIGF und gestörter Endothelfunktion ist vielfach belegt (64, 65). Andererseits können daraus auch unzureichende Anpassungsprozesse in Kreislauf und kardiovaskulärem Remodeling resultieren (66).

Die Konzentration des angiogenen Markers PIGF steigt während der Schwangerschaft an, mit einem Höhepunkt am Ende des zweiten Trimesters. Zu niedrige Werte sind nicht nur bei denjenigen Frauen zu finden, die ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen haben, sondern auch bei solchen, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Probleme bis Jahre nach der Geburt aufweisen (62).

Eine weitere Rolle bei PE mag wohl das uterine Gefäßsystem spielen. Der Gefäßwiderstand dieser Arterien ist bei Schwangerschaften mit PE oder SGA wesentlich erhöht. Diese beiden Krankheitsbilder sind das Ergebnis einer fehlerhaften vaskulären Adaptation. Es ist denkbar, dass ein hoher Gefäßwiderstand eine Reaktion auf niedriges PIGF ist, da eine solche vaskuläre Maladaptation auch in gesunden Schwangerschaften mit zu niedrigen PIGF Werten zu beobachten ist. Die Kapazität der uteroplazentaren Zirkulation bleibt hinter den hämodynamischen Bedürfnissen des Synzytiotrophoblasten zurück, was einen oxidativen Stresszustand verursacht. Der Synzytiotrophoblast produziert folglich weniger PIGF und mehr sFlt-1, woraus im Endeffekt wiederum eine Endotheldysfunktion resultiert (62, 67).

Während einer Schwangerschaft ist die Plazenta die Hauptursache für den dramatischen Anstieg an PIGF im Kreislauf. Die Konzentration steigt auf etwa das 50-fache einer nicht schwangeren Frau an. Außerhalb der Gravidität wird der proangiogene Faktor hauptsächlich von Endothelzellen produziert. In dieser Zeit

wird hingegen ein zu hoher PIGF mit verschiedenen Pathologien assoziiert, etwa Tumorwachstum und Plaqueformationen. Diese Prozesse werden teilweise über die Wirkung dieses Faktors wie Angiogenese und Vaskulogenese getriggert. Die erhöhte Konzentration kommt dabei meist von endothelialen Entzündungsprozessen (62). PIGF hat aber auch kardioprotektive Funktionen. Im Falle eines Myokardinfarktes wird dessen Ausscheidung durch die Herzmuskelzellen hochgefahren, kardiale Umbauprozesse initiiert und somit die Funktion des Herzens erhalten (68).

Eine Erklärung für die gegensätzliche Auswirkung von PIGF während und außerhalb der Schwangerschaft gibt es bislang noch nicht. Es könnte am unterschiedlichen Einfluss liegen, den der proangiogene Faktor ausübt, je nachdem wie hoch seine Konzentration ist (62).

Neben dem PIGF fungiert auch der Vascular endothelial growth factor VEGF als proangiogener Regulator für die Gefäßneubildung der Plazenta. Diese beiden Faktoren werden im Blut von sFlt-1 gebunden und dadurch deren Effekt antagonisiert. Man weiß, dass die Serumwerte von sFlt-1 bereits vor der Manifestation von PE erhöht sind, genauso wie die PIGF Werte erniedrigt sind. Ein weiterer Biomarker, der zur Imbalance der angiogenen Faktoren bei PE beiträgt, ist das lösliche Endoglin (sEng). Es führt über Blockade bestimmter Rezeptoren zu einer Verminderung der NO-Signaltransduktion und in Folge zur Abschwächung der Regulation des Gefäßtonus. Bei Schwangeren, die Kinder mit IUGR zur Welt bringen, sind ebenfalls erhöhte sEng-Levels messbar (51).

Als Endothel bezeichnet man die sehr empfindliche, einlagige Zellschicht, die das Innere aller Blutgefäße auskleidet. Es dient nicht nur als Barriere zum Gewebe, sondern produziert und sezerniert auch Hormone, welche die Kontraktion des Gefäßes steuern. Aufgrund seiner zentralen Rolle in der Regulation von Gefäßtonus, Wachstum, Blutgerinnung und lokaler Blutstillung ist eine einwandfreie Funktion der Schlüssel zu einem gesunden Herz-Kreislauf-System. Umgekehrt ist ein dysfunktionales Endothel eine der ersten pathologischen Veränderungen in vielen Gefäßerkrankungen, wie etwa der Atherosklerose (69). Das suboptimale Zusammenspiel der oben genannten angiogenen Marker wird als Endotheldysfunktion bezeichnet. Wie sehr das Endothel bei PE in seiner Funktion

eingeschränkt ist, kann mit dem sogenannten EndoPAT ermittelt werden, eine vollautomatische und nicht-invasive Messmethode. Dabei wird eine reaktive Hyperämie provoziert, hervorgerufen durch eine fünfminütige Okklusion der Brachialarterie. Das Gerät detektiert plethysmographische Druckveränderungen des arteriellen Pulses an der Fingerkuppe und berechnet mithilfe dessen den peripheren arteriellen Tonus. Zusätzlich berücksichtigt der EndoPAT auch den AIx in seiner Messung (51). Ähnlich funktioniert auch die Messung der FMD. Sie spiegelt die „rekrutierbare“ Kapazität des Endothels wider, gibt aber keine Information über die grundlegende Endothelfunktion. Um diese Lücke zu schließen, gibt es neuerdings die Möglichkeit, die „low-flow mediated vasoconstriction“ (L-FMC) zu messen. Dieser Parameter gibt an, wie sich der Gefäßtonus bei körperlicher Ruhe und niedrigem HZV verhält. Information über diese grundlegende Adaptationsfähigkeit von Gefäßen auf das Blutvolumen könnte in Zukunft Aufschluss darüber geben, wie gefährdet eine Frau für vaskuläre Erkrankungen, im weiteren Sinne für PE, ist. In manchen Studien konnte bereits eine signifikante Reduktion der L-FMC bei präeklampsischen Schwangeren gezeigt werden, was eine unzureichende Vasokonstriktion auf den Stimulus eines geringen Blutflusses darstellt. Während die Verbesserung dieses Parameters eine Manifestation der gesunden Schwangerschaft zu sein scheint, sind diese Werte bei PE vergleichbar mit nicht-schwangeren Frauen. Die Hypothese, dass PE eine Maladaptation auf die Schwangerschaft ist, wird in aktuellen Forschungen immer häufiger bestätigt (43).

Bezüglich antihypertensiver Therapie im Zusammenhang mit FMD ist nur so viel bekannt, dass sich die FMD auch trotz kürzlicher Einnahme von Antihypertensiva interpretieren lässt. Obwohl in der Literatur den Kalziumkanalblockern und Betablockern der dritten Generation eine Verbesserung der Endothelfunktion zugeschrieben wird, werden die meisten Studien dennoch nach chronischer Medikamenteneinnahme durchgeführt. In Hinblick auf L-FMC, FMD und Gefäßsteifigkeit können so oftmals keine Unterschiede zwischen präeklampsische Frauen mit und ohne Einnahme von Betablockern festgestellt werden (43).

In 70-80% der Fälle existiert neben der PE auch noch ein HELLP-Syndrom. In der histologischen Beurteilung von Plazenten, die jeweils eine der beiden Syndrome aufweisen, sind ähnliche Läsionen zu finden. Eine gemeinsame zugrundeliegende

Ursache ist daher denkbar. Endothelaktivierung, oxidativer Stress und proinflammatorische Bedingungen sind nicht nur charakteristisch für PE und HELLP-Syndrom, sondern formen auch die Basis von kardiovaskulären Spätkomplikationen. Warum das HELLP-Syndrom allein einen stärkeren Risikofaktor darstellt, wie in einigen Studien gefunden wurde, ist momentan noch nicht klar. Bessere Kenntnisse der gemeinsamen Pathogenesewege könnten neue Einblicke bringen, um das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Frauen mit PE oder ähnlichen Schwangerschaftskomplikationen zu verstehen (70).

Die Reduktion des PIGF-Levels wird mit der Zunahme von sFlt-1 assoziiert, welches das freie PIGF in der Zirkulation inhibiert und somit die Stimulation von Angiogenese und die Erhaltung eines gesunden Endothels unterbindet. Das deutet darauf hin, dass der antiangiogene Zustand bei PE von einer unvollständigen Plazentation und der Endothelfunktion abhängig ist (51).

Der sFlt-1/PIGF Quotient in der Diagnostik

PE ist assoziiert mit einem hohen Risiko für iatrogene Frühgeburten, IUGR und frühzeitiger Plazentalösung. Derzeit stützt sich die Diagnose dieser Erkrankung hauptsächlich auf klinische Zeichen und Symptome, die jedoch hoch variabel und nicht spezifisch sind (Hypertonie, Kopfschmerz, visuelle Störungen, epigastrische Schmerzen etc.). Eine häufige Erhebung von Laborparametern ist notwendig, um das fetale Wohlergehen zu evaluieren und unnötige Aufenthalte im Krankenhaus zu vermeiden. Obgleich noch keine präventiven oder kurativen therapeutischen Strategien zur Verfügung stehen, können durch schnelle und zuverlässige Erkennung von PE unverzügliche Maßnahmen gesetzt werden. Dazu zählen Steroidgabe zur Beschleunigung der Lungenreife, Magnesium für die Anfallsprophylaxe oder Antihypertensive Therapie. Die Etablierung eines standardisierten und vor allem treffsicheren Prädiktors für die Verbesserung der Schwangerenvorsorge ist nach wie vor erforderlich (71).

Die zentrale Rolle der angiogenen Faktoren sFlt-1 und PIGF in der Entwicklung von PE ist bereits vielfach nachgewiesen. In vielen Studien wird die Kombination dieser beiden Faktoren als sFlt-1/PIGF Quotienten untersucht, um präzisere diagnostische Möglichkeiten zu finden. Ein hoher Wert dieses Quotienten zeigt die

Erniedrigung von PIGF mit gleichzeitigem Anstieg von sFlt-1 an, die typischen Serumkonzentrationen bei PE. Sie sind bereits vor der klinischen Manifestation im Blut der schwangeren Frauen festzustellen. Dieser Parameter besitzt das Potential, die Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik zu verbessern. Auf Basis dieses Quotienten können Frauen in Risikogruppen eingeteilt werden, je nachdem wie hoch ihre Wahrscheinlichkeit ist, eine PE zu entwickeln (71).

Die Messung des sFlt-1/PIGF-Quotienten zusätzlich zum Dopplerultraschall hat eine Steigerung der Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage von PE gebracht, was die Einbindung in den routinemäßigen Screening Algorithmus bekräftigt. Studien, welche diese Messung im ersten Trimester durchführen, erzielen noch widersprüchliche Ergebnisse. Ab dem zweiten Trimester stellt dieser Marker aber eine enorme Hilfe in der Prädikation dar, indem er Frauen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer PE, bei denen eine frühere Entbindung erforderlich wird, identifiziert (72).

Die Verwendung des sFlt-1/PIGF Quotienten bei Frauen mit bereits vorhandenen Zeichen einer PE

In der Literatur werden sogenannte Cut-off Werte Beschreiben, welche schwangere Frauen in drei Subgruppen einteilen:

- sFlt-1/PIGF Quotient < 38
- sFlt-1/PIGF Quotient $38 - 85$ für early-onset PE und $38-110$ für late-onset PE
- sFlt-1/PIGF Quotient >85 bzw. >110

Frauen mit einem Quotienten unter 38 sind zum Zeitpunkt der Messung nicht an PE erkrankt und werden aller Wahrscheinlichkeit nach auch keine PE innerhalb einer Woche entwickeln. Das hat insofern einen großen Wert, da es sowohl die Patientin als auch den/die Arzt/Ärztin beruhigen kann. Dieses untere Cut-off Level ist unabhängig vom Gestationsalter und seine prädiktive Wertigkeit nimmt mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft nicht zu. In diese Gruppe fallen etwa 80% der Patientinnen. Folglich kann das Ärzteteam den Großteil der Frauen dadurch

ausklammern und sich auf diejenigen konzentrieren, die intensivere Betreuung benötigen.

sFlt-1/PIGF Werte zwischen 38 und 85 bzw. 110 bestätigen ebenfalls noch keine PE Erkrankung. Obwohl der Großteil dieser Frauen auch nicht daran erkranken wird, besteht dennoch ein erhöhtes Risiko innerhalb von vier Wochen zu erkranken. Kürzere Abstände zwischen den Kontrollen sind daher angezeigt. Wie in einer Studie herausgefunden wurde, neigen Frauen dieser Gruppe zu Frühgeburten, auch bei Abwesenheit von PE. Deswegen sollten diese Schwangeren unter erhöhtes Risiko eingestuft werden und eine intensiverte Überwachung erhalten.

Frauen mit sehr hohen sFlt-1/PIGF Werten ab 85 bei einer early-onset PE oder 110 bei einer late-onset PE haben höchstwahrscheinlich bereits diese oder andere plazenta-assoziierte Erkrankungen entwickelt und sollten umgehend gemäß lokalen Richtlinien behandelt werden. Dramatisch hohe Werte (>655 vor und >201 nach der 34. SSW) sind eng assoziiert mit der Notwendigkeit innerhalb von 48 Stunden zu entbinden und geben Anlass für eine Sonderüberwachung in einem angemessenen klinischen Setting. Im Fall einer early-onset PE muss die Gabe von Kortikosteroiden zur Beschleunigung der Lungenreife ernsthaft in Betracht gezogen werden. Wiederholte Evaluierung des sFlt-1/PIGF Wertes dient der Risikoabschätzung für die Entwicklung weiterer Komplikationen, abhängig von der Dynamik des Markers. Bei relativ stabilen Messwerten kann davon ausgegangen werden, dass sich der Zustand der betroffenen Frau nicht rapid verschlechtern wird. Die Progression des Markers ist dennoch über einen kurzen Zeitraum hinaus nicht vorhersehbar. Die Indikation für eine Entbindung sollte trotzdem primär abhängig vom klinischen Bild gestellt werden und die sFlt-1/PIGF Ratio nur unterstützend für diese Entscheidung herangezogen werden.

Ist die Diagnose PE gestellt, bietet das sFlt-1/PIGF Verhältnis keine zusätzlichen diagnostischen Informationen mehr. Trotzdem kann der Wert in solchen Fällen hilfreich sein, um den Schweregrad der Erkrankung abzuschätzen (72).

Die Verwendung des sFlt-1/PIGF Quotienten bei asymptomatischen Frauen mit erhöhtem PE Risiko

Diese Frauen werden anhand der etablierten Kriterien oder einer auffälligen Dopplersonographie der Uterinarterien als solche mit erhöhtem Risiko definiert. Der optimale Beginn zur Erhebung des sFlt-1/PIGF Quotienten in dieser high-risk Patientengruppe ist zwischen der 24. und 26. SSW. Zu diesem Zeitpunkt ist die Differenz dieses Wertes zwischen Schwangeren mit einem normalen Outcome und Frauen, die eine PE entwickeln, bereits signifikant. Liegt der Marker im Normbereich, kann die Erkrankung für mindestens eine Woche ausgeschlossen werden, jedoch nicht für die gesamte Schwangerschaft. Regelmäßige Wiederholungen der Messung sind daher unerlässlich. Empfehlungen für ein optimales Zeitintervall zwischen zwei Tests gibt es aktuell keine. Ein zu hoher Messwert muss auch in dieser Gruppe als eine bereits vorliegende Erkrankung interpretiert werden und dementsprechende Maßnahmen eingeleitet werden (72).

Umfassende Forschungsarbeiten zeigen die Nützlichkeit der angiogenen Marker sowohl in der Diagnostik als auch in der Prädiktion von PE und anderen plazenta-assoziierten Erkrankungen. Hohe Werte des sFlt-1/PIGF Quotienten sind nicht nur bei PE, sondern auch bei IUGR oder Totgeburten zu finden. Um ein akkurates Management zu gewährleisten, benötigt es eine frühe und zuverlässige Erkennung und Überweisung in ein spezialisiertes perinatales Versorgungszentrum. Nur so kann eine Reduktion der maternalen, fetalen und neonatalen Morbidität erzielt werden. Bislang wurde die Verwendung von sFlt-1, PIGF oder dem sFlt-1/PIGF Quotienten nicht in offizielle Guidelines, abgesehen von einigen deutschsprachigen, zur Behandlung von PE aufgenommen (72).

1.5 Ziel der Arbeit

In dieser Studie werden sowohl Werte des sFlt-1/PIGF Quotienten, gemessen zu mehreren Zeitpunkten in der Schwangerschaft, als auch Parameter der Gefäßsteifigkeit zwischen Frauen mit und ohne plazenta-assoziierten Erkrankungen verglichen. Das Ziel der Arbeit ist es, einen signifikanten

Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen zu finden. Sollte das der Fall sein, kann die Nützlichkeit dieser Messwerte erneut bestätigt werden und deren Etablierung in die Schwangerenvorsorge vorangetrieben werden.

2 Methoden

2.1 Patientinnen-Kollektiv

Für die Studie wurden 81 Patientinnen der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz im Zeitraum von 2015 bis 2017 ausgewählt, bei denen im Laufe der Schwangerschaft eine 24-h-Blutdruckmessung durchgeführt wurde. Das Alter der Frauen beträgt mindestens 20 bis maximal 44 Jahre und bezieht sich auf den Zeitpunkt der Entbindung. Jede Patientin wurde mit nur einer Schwangerschaft in die Studie eingeschlossen, auch wenn sie in diesem Zeitraum mehr als einmal schwanger war.

2.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Frauen mit Einlingsschwangerschaften und mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren für Präeklampsie: chronischer Hypertonus, systemischer Lupus erythematoses und/oder Antiphospholipidsyndrom, mütterliche Thrombophilie, pathologisches Ersttrimester-Screening auf Präeklampsie, Anamnese von Komplikationen in der Früh- und Spätschwangerschaft (wiederholte Fehlgeburten, Präeklampsie, intrauteriner Fruchttod, Plazentalösung, intrauterine Wachstumsrestriktion)

2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften und fetalen Anomalien.

2.4 Datenerhebung und Durchführung

Die 24-h-Blutdruckmessung wurde mit einem Langzeit-Blutdruckmessgerät, dem sogenannten Mobil-O-Graph, durchgeführt. Dieser zeichnet kontinuierlich sowohl Blutdruckwerte als auch die Parameter der Gefäßsteifigkeit auf. Zudem wurde bei jeder Frau im Verlauf der Schwangerschaft mehrmals der sFlt-1/PIGF Quotient aus dem Serum bestimmt. Informationen über präexistente Erkrankungen, BMI, Medikation, Entbindungsmodus und während der Schwangerschaft neu aufgetretene Erkrankungen wurden den Informationssystemen des LKH Graz *PIA* und *Medocs* entnommen. Diese Daten wurden pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle gesammelt und überdies in die Datenbank der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz eingetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 25. Alle vertraulichen und studienrelevanten Daten wurden ausschließlich auf PC's mit Zugriffsbeschränkung bearbeitet.

2.5 Literaturrecherche

Um ausreichend Kenntnis über das Thema der retrospektiven Datenanalyse zu erlangen, wurde diesbezüglich eine Recherche zu aktuell vorliegender Literatur durchgeführt. Die gesammelten Informationen sind in der Einleitung dargelegt.

Verwendet wurden Lehrbücher und Skripten der Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Graz, aktuelle Leitlinien und Studien. Die Suche auf der Literaturdatenbank *PubMed* der U.S. National Library of Medicine nach relevanten Publikationen umfasste die *MeSH*-Begriffe "Pre-Eclampsia", "Biomarkers/Blood", "Placenta Growth Factor", "Pregnancy Outcome" und "Placenta/metabolism". Auch Referenzen der hierdurch gefundenen Studien wurden als Quellen verwendet. Brauchbare Leitlinien und Webseiten zu Schwangerschaft und Präeklampsie wurden mithilfe der Suchmaschinen *Google* und *Google Scholar* gefunden. Zur Verwaltung, Aufbewahrung und Referenzierung der gesammelten Literatur wurde das von Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellte Literaturverwaltungsprogramm *RefWorks* verwendet. Die Literaturrecherche endete am 17.7.2020.

2.6 Statistik

Im ersten Schritt werden die erhobenen Daten der Patientinnen anhand deskriptiver statistischer Verfahren aufbereitet. Dazu zählen Bestimmung der Lagemaße, Testung auf Normalverteilung und Bestimmung absoluter und relativer Häufigkeiten. Diverse Abbildungen veranschaulichen die Datenverteilung.

Im zweiten Schritt werden die Probandinnen anhand bestimmter Kriterien in Gruppen eingeteilt: Zuerst wird das gesamte Patientinnenkollektiv unterteilt, je nachdem ob während der Schwangerschaft eine plazenta-assoziierte Erkrankung aufgetreten ist oder nicht. Dann wird die PE als eine Unterform dieser plazenta-assoziierten Erkrankungen noch genauer betrachtet, indem die Probandinnen in Gruppen mit und ohne PE gegliedert werden.

Mittels statistischer Tests werden diese Gruppen auf signifikante Unterschiede in den Parameter der Gefäßsteifigkeit und angiogenen Faktoren geprüft.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt. Das Konfidenzniveau beträgt demnach 95%.

Folgende Daten wurden erhoben:

Maternale Charakteristika	Alter, BMI
Präexistente Erkrankungen	Adipositas, Hypertonie, Endometriose, habituelle Aborte, Multiple Sklerose, Epilepsie, Nierenerkrankung, rheumatische Erkrankung, Gerinnungsstörungen: Van-Willebrand-Syndrom, Thrombophilie, Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura, APC-Resistenz, Thrombozytopenie, Schilddrüsenerkrankungen: Hypothyreose, Hyperthyreose
Medikation	T-ASS, Heparin, antihypertensive Therapie
Geburtsmodus	Spontan, Sectio caesarea, Vakuum-Extraktion
Neu aufgetretene Erkrankungen	GDM, IUGR, Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH)
Plazenta-assoziierte Erkrankungen	leichte, mäßige, schwere PE, Pfropfpräeklampsie, Eklamptischer Anfall, HELLP-Syndrom
Gefäßparameter	Systole, Systolendauer, Diastole, MAP, Herzfrequenz, Schlagvolumen, TVR, Pulsdruck, Herzzeitvolumen, Herzindex, Aix, Aix-75, zentraler systolischer und diastolischer Blutdruck, zentraler Pulsdruck, Pulsdruckamplitude, PWV, Augmentationsdruck
Angiogene Faktoren	sFit-1, PIGF

Tabelle 1: erhobene Daten der Patientinnen

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Das Gesamtkollektiv der Frauen wird mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Die Häufigkeit der Erhebung des Parameters sFlt-1/PIGF Quotient variiert zwischen den Frauen. Je nach Anzahl der pränatalen Untersuchungen und deren Ergebnissen wurden mehr oder weniger Messungen durchgeführt. In Summe wird dieser Wert 1- bis 7-mal pro Patientin erhoben. Aufgrund externer Entbindung in einem anderen Krankenhaus (nicht an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe LKH Graz) ist die Schwangerschaftswoche der Geburt bei 5 Frauen nicht bekannt. Des Weiteren konnten Entbindungsdatum und somit Alter bei der Geburt bei zwei dieser Frauen nicht ermittelt werden. Die fehlenden Daten werden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

3.1.1 Mütterliche Charakteristika

Das Alter bei der Entbindung konnte bei 79 von 81 Patientinnen erhoben werden. Die Spannweite beträgt 24 Jahre, wobei die jüngste 20 und die älteste Frau 44 Jahre alt ist. Das durchschnittliche Alter beträgt 31,73 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,197 und einem Median von 32. Die Werte sind nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt.

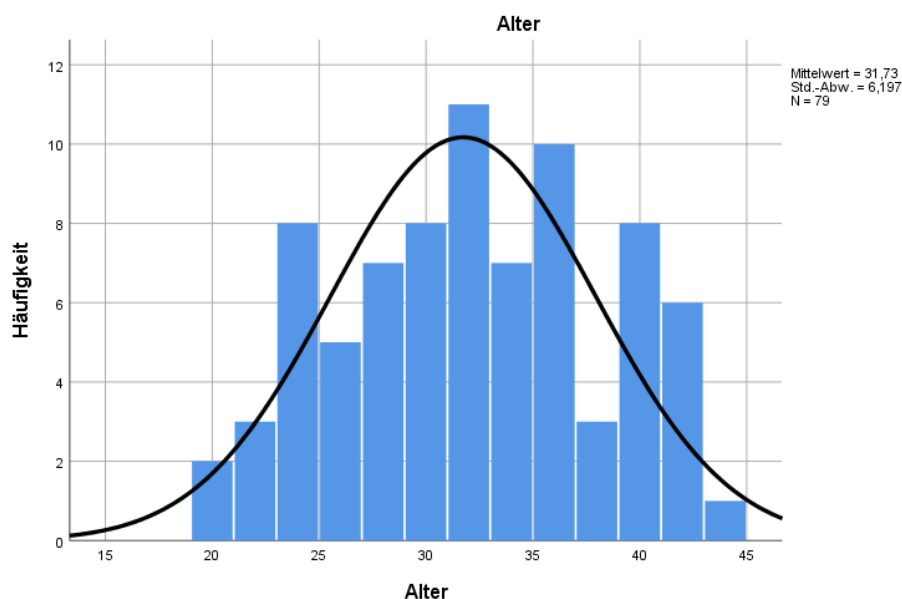


Abbildung 1: Altersverteilung

Der Body Mass Index verteilt sich über eine Spannweite von 32,7 mit einem Minimum von 17,3 und einem Maximum von 50,0. Der Mittelwert beträgt 30,05, die Standardabweichung 7,573 und der Median 32. Die Werte sind laut dem Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilt.

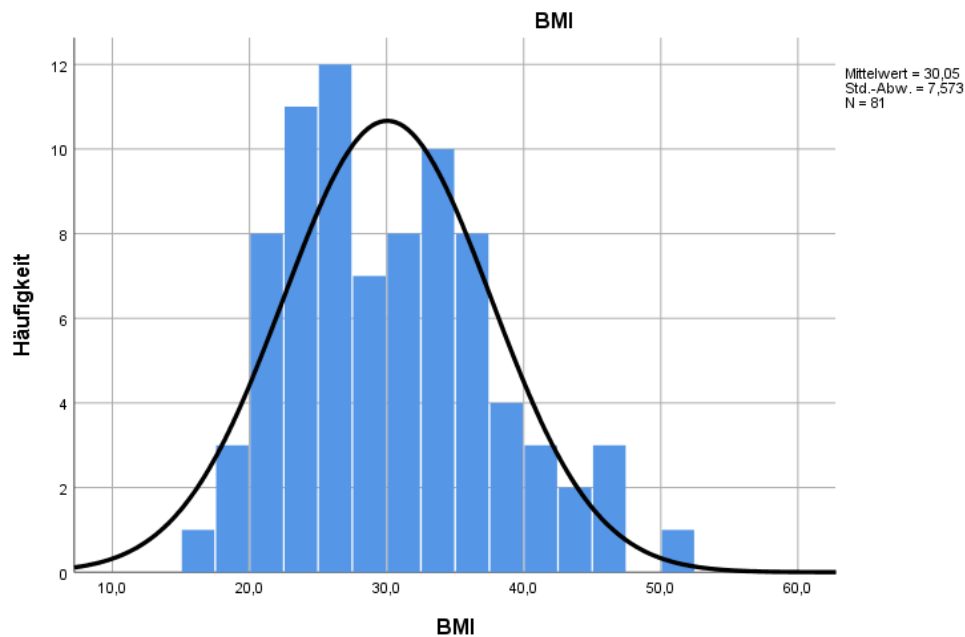


Abbildung 2: Verteilung des Body Mass Index

3.1.2 Präexistente Erkrankungen:

Insgesamt weisen 37 von 81 (45,7%) Patientinnen eine relevante Vorerkrankung auf. Sie gliedern sich in Adipositas mit 38 Frauen (46,9%), Schilddrüsenerkrankungen mit 12 Frauen (14,8%), Hypertonus mit 9 Frauen (11,1%), Gerinnungsstörungen mit 7 Frauen (8,6%), habituelle Aborte mit 3 Frauen (3,7%), Multiple Sklerose mit 2 Frauen (2,5%) und Epilepsie, Endometriose, Nierenerkrankung und rheumatische Erkrankung mit jeweils 1 Frau (je 1,2%). (siehe Tabelle 2)

Als Adipositas wird ein BMI von über 30 gewertet. Zu den Gerinnungsstörungen zählen die APC-Resistenz, das Van-Willebrand-Syndrom, Thrombophilie,

Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura und Thrombozytopenien. Die Schilddrüsenerkrankungen beinhalten Hyper- und Hypothyreosen.

<u>Adipositas</u>	<u>Gerinnungsstörung</u>	<u>Habituelle Aborte</u>	<u>Epilepsie</u>
n= 38	n= 7	n= 3	n= 1
46,9 %	8,6 %	3,7 %	1,2 %
<u>Schilddrüsenerkrankung</u>	<u>Hypertonus</u>	<u>Multiple Sklerose</u>	<u>Endometriose</u>
n= 12	n= 9	n= 2	n= 1
14,8 %	11,1 %	2,5 %	1,2 %
<u>Rheumatische Erkrankung</u>	<u>Nierenerkrankung</u>		
n= 1	n= 1		
1,2 %	1,2 %		

Table 2: Verteilung der präexistenten Erkrankungen

3.1.3 Plazenta-assoziierte Erkrankungen

Für die analytische Statistik wird das Patientinnen-Kollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Es werden alle Frauen zusammengefasst, die im Laufe ihrer Schwangerschaft eine plazenta-assoziierten Erkrankungen entwickelt haben. Das trifft auf 16 der 81 Probandinnen (23,5%) zu. Die restlichen 65 Frauen (76,5%) haben ein gesundes Schwangerschaftsoutcome und gehören somit der Gruppe ohne plazenta-assoziierten Erkrankungen an.

	<u>Ja</u>	<u>Nein</u>
Plazenta-assoziierte Erkrankung	n= 16 19,8%	n= 65 80,2%

Table 3: Gruppierung nach Auftreten einer plazenta-assoziierten Erkrankung

Die Gruppe der 16 Frauen mit plazenta-assoziierten Erkrankungen beinhaltet die Schwangerschaftskomplikationen Präeklampsie, Pfropfpräeklampsie,

eclamptische Anfälle und HELLP-Syndrom. Die folgende Tabelle (Tab. 4) stellt die Verteilung der Erkrankungen in dieser Gruppe dar. Es weisen jeweils 4 Frauen (je 25%) leichte und schwere Formen der Präeklampsie auf, jeweils 3 Frauen (je 18,75%) das HELLP-Syndrom und eine Pfropfpräeklampsie und jeweils 1 Frau (je 6,25%) eine mäßige Präeklampsie und einen eclamptischen Anfall.

<u>Leichte PE</u>	<u>Mäßige PE</u>	<u>Schwere PE</u>
n= 4	n= 1	n= 4
25%	6,25%	25%
<u>HELLP-Syndrom</u>	<u>Pfropfpräeklampsie</u>	<u>Eclamptischer Anfall</u>
n= 3	n= 3	n= 1
18,75%	18,75%	6,25%

Table 4: Verteilung der plazenta-assoziierten Erkrankungen

3.1.4 Medikation

Des Weiteren wurde erhoben ob und welche Medikation die Probandinnen während der Schwangerschaft einnehmen. 55 Frauen (67,9%) nehmen Medikamente ein, 26 Frauen (32,1%) nehmen keine Medikamente ein. Insgesamt nehmen 35 Frauen (43,2%) T-ASS, 41 Frauen (50,6%) Antihypertensiva und 13 Frauen (16%) Heparin ein. 28 (34,6%) der 55 Frauen mit Medikation nehmen mehr als einen Wirkstoff ein.

3.1.5 Entbindungsmodus

40 Frauen (49,4%) wurden per sectionem entbunden, 31 Frauen (38,3%) spontan, bei 5 Frauen (6,2%) wurde eine Vakuumextraktion durchgeführt und weitere 5 Frauen (6,2%) haben extern entbunden.

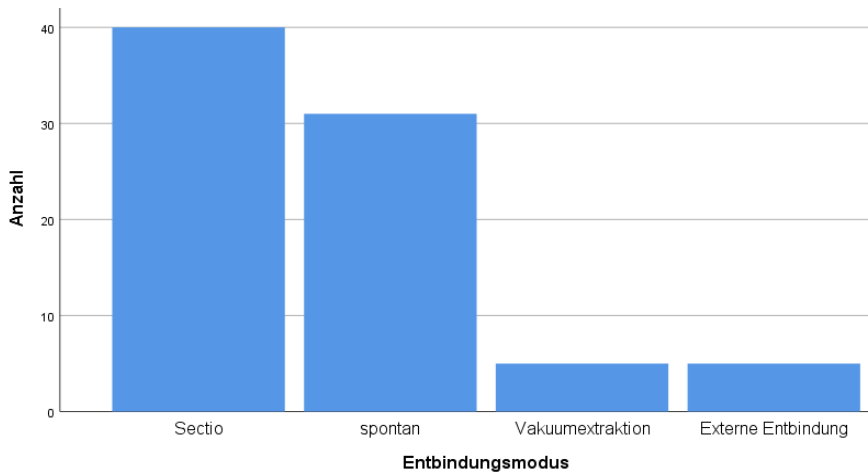


Abbildung 3: Verteilung der Entbindungsmodi

3.1.6 Neu aufgetretene Erkrankungen

In 14 Schwangerschaften (17,3%) kommt es zu einer intrauterinen Wachstumsrestriktion. 19 Frauen (23,5%) entwickeln einen Gestationsdiabetes und bei 34 Frauen (43%) tritt eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie auf.

3.1.7 Entbindungswoche

Abzüglich der fünf externen Entbindungen ist die Schwangerschaftswoche der Geburt bei 76 Frauen bekannt. Dabei handelt es sich in 14 Fällen (18,4%) um eine Frühgeburt, also um eine Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. Die restlichen 62 Frauen (81,6%) wurden zeitgerecht entbunden. Die Geburtswochen haben eine Spannweite von 16 Wochen mit einem Minimum in der 26. SSW und einem Maximum in der 42. SSW. Der Mittelwert beträgt 38,64, die Standardabweichung 2,91. Der Median liegt in der SSW 39. Die Werte sind laut Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt ($p < 0,000$).

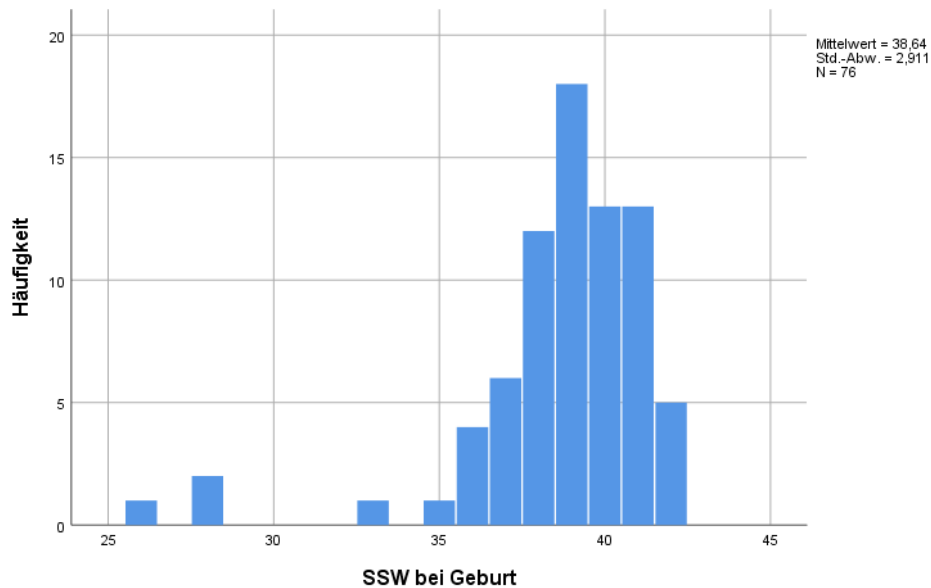


Abbildung 4: Verteilung der Entbindungswochen

In Zusammenschau von Entbindungsmodus und Frühgeburten ergeben sich folgende Zahlen: von den 14 Frühgeburten wurden 11 (78,6%) mittels Sectio caesarea und 3 (21,4%) spontan entbunden. Innerhalb der Sectio-Gruppe weisen die Frühgeburten einen Anteil von 27,5% auf. Bei den spontanen Entbindungen wurden 9,7% zu früh geboren.

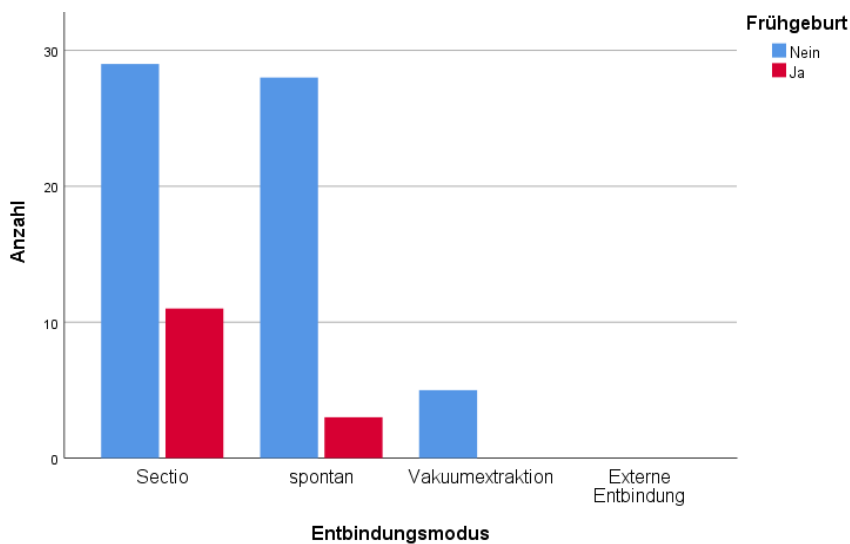


Abbildung 5: Zusammenhang Entbindungsmodus und Frühgeburte

3.1.8 Gefäßsteifigkeits-Parameter

Um bei der analytischen Statistik die geeigneten Verfahren anzuwenden, werden alle Parameter der Gefäßsteifigkeit auf Normalverteilung getestet. Aufgrund der Stichprobengröße von 81 wird dazu der Kolmogorov-Smirnov-Test herangezogen.

Normalverteilung		keine Normalverteilung	
Parameter	p-Wert	Parameter	p-Wert
Systole	0,2	Diastole	0,027
MAP	0,2	Herzindex	0,047
Herzfrequenz	0,2	Alx	0,00
Pulsdruck	0,2	cDBP	0,03
Schlagvolumen	0,2	PPA	0,047
Herzzeitvolumen	0,9	Augmentationsdruck	0,00
TVR	0,2		
Alx-75	0,2		
Systolendauer	0,2		
cSBP	0,2		
cPP	0,2		
PWV	0,085		

Tabelle 5: Einteilung der Gefäßparameter nach Vorliegen einer Normalverteilung

Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, sind folgende Parameter der Gefäßsteifigkeit normalverteilt: Systole, MAP, Herzfrequenz, Pulsdruck, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, TVR, Alx-75, Systolendauer, cSBP, cPP und PWV. Die Parameter Diastole, Herzindex, Alx, cDBP, PPA und Augmentationsdruck sind nicht normalverteilt.

3.2 Schließende Statistik

Für die weitere Datenanalyse werden nun folgende statistische Verfahren angewendet, je nach Eigenschaften der Merkmale:

- 1) metrisches Merkmal – quantitativ / 2 Stichproben / unabhängig / normalverteilt
→ t-Test für unabhängige Proben
- 2) metrisches Merkmal – quantitativ / 2 Stichproben / unabhängig / nicht normalverteilt
→ Mann-Whitney-U Test
- 3) nominalskaliertes Merkmal – qualitativ / Stichproben > 20 / unabhängig
→ Chi-Quadrat-Test

Vergleich der Gruppen „plazenta-assoziierte Erkrankung“ und „keine plazenta-assoziierte Erkrankung“ anhand der Gefäß-Parameter

Ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen den Gruppen mit und ohne plazenta-assoziierte Erkrankung ergibt sich bei den Parametern **Systole** ($p < 0,000$), **Diastole** ($p < 0,000$), **MAP** ($p < 0,000$), **TVR** ($p = 0,007$), **zentraler systolischer Blutdruck** ($p < 0,000$), **zentraler diastolischer Blutdruck** ($p < 0,000$) und **PWW** ($p < 0,000$).

Kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) ist beim Vergleich dieser beiden Gruppen bei folgenden Parametern festzustellen: Herzfrequenz ($p = 0,909$), Schlagvolumen ($p = 0,281$), Herzzeitvolumen ($p = 0,070$), Pulsdruck ($p = 0,875$), Herzindex ($p = 0,068$), Alx-75 ($p = 0,095$), zentraler Pulsdruck ($p = 0,0369$), Pulsdruckamplitude ($p = 0,075$), Systolendauer ($p = 0,072$), Alx ($p = 0,145$) und Augmentationsdruck ($p = 0,071$).

Alle Parameter, die eine Signifikanz aufweisen, sind in der Gruppe mit plazenta-assoziierten Erkrankungen signifikant größer als in der Gruppe ohne plazenta-assoziierten Erkrankungen.

Auftreten von plazenta-assoziierten Erkrankungen in Zusammenhang mit der Medikation

Die Fragestellung lautet, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Gruppen mit/ohne plazenta-assoziierte Erkrankung und der Medikamenteneinnahme der Frauen besteht. Da es sich bei der Medikation um ein qualitatives Merkmal handelt und die Stichproben unabhängig und größer als 20 sind, wird für diese Analyse der Pearson Chi-Quadrat-Test verwendet.

Bei der Betrachtung der einzelnen Medikamentengruppen (T-ASS, Heparin, Antihypertensiva) kann nur bei der Einnahme von T-ASS und dem Auftreten einer plazenta-assoziierte Erkrankung ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ($p=0,027$).

Sieht man sich an, ob Frauen während der Schwangerschaft generell Medikamente einnehmen oder nicht, kann ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Der p-Wert dafür beträgt 0,021. Mit einem Cramer's-V-Wert von 0,257 besteht eine kleine bis mittlere Effektstärke. In Abbildung 6 wird dieser Zusammenhang grafisch dargestellt.

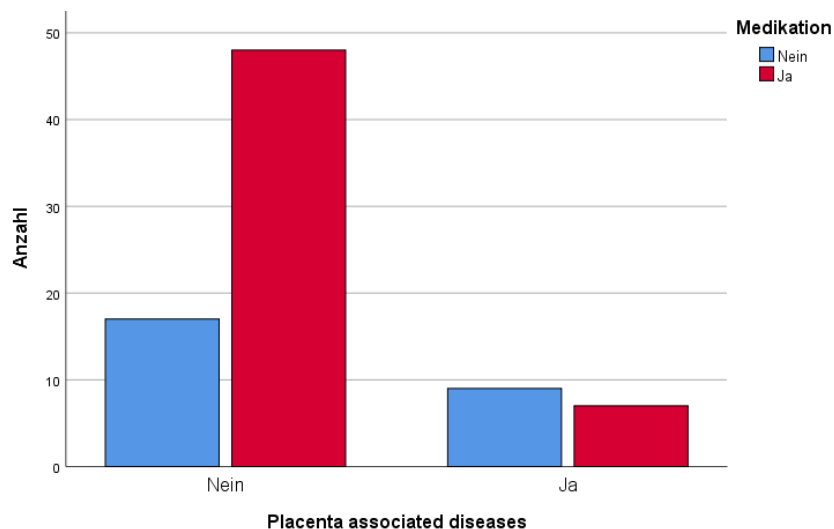


Abbildung 6: Zusammenhang Medikation und plazenta-assoziierte Erkrankungen

Von den 16 Patientinnen mit einer plazenta-assoziierte Erkrankung nehmen 7 Frauen (43,8%) Medikamente während der Schwangerschaft ein, 9 Frauen (56,3%) nehmen keine Medikamente ein. Von den 65 Patientinnen ohne diese Erkrankungen stehen 48 Frauen (73,8%) unter Medikation, 17 Frauen (26,2%) nicht.

Auftreten von plazenta-assoziierten Erkrankungen in Zusammenhang mit Alter, Body Mass Index, Entbindungswoche und Vorerkrankungen

Bei Alter und BMI handelt es sich um parametrische und quantitative Merkmale. Die Stichproben sind unabhängig. Aufgrund dessen wird zur Analyse der T-Test für unabhängige Stichproben gewählt. Bei den Entbindungswochen handelt es sich um ein qualitatives Merkmal. Demnach wird zur Zusammenhangs-Analyse der Pearson Chi-Quadrat-Test herangezogen.

Es kann weder beim Alter ($p=0,380$) noch beim BMI ($p=0,203$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Frauen der beiden Gruppen festgestellt werden.

Das Auftreten von plazenta-assoziierten Erkrankungen ($p<0,000$) und die Entbindungswoche zeigen einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Mit einem Cramer's V-Wert von 0,690 ist die Effektstärke als groß zu beschreiben. Dieser Zusammenhang ist in der Abbildungen 7 dargestellt.

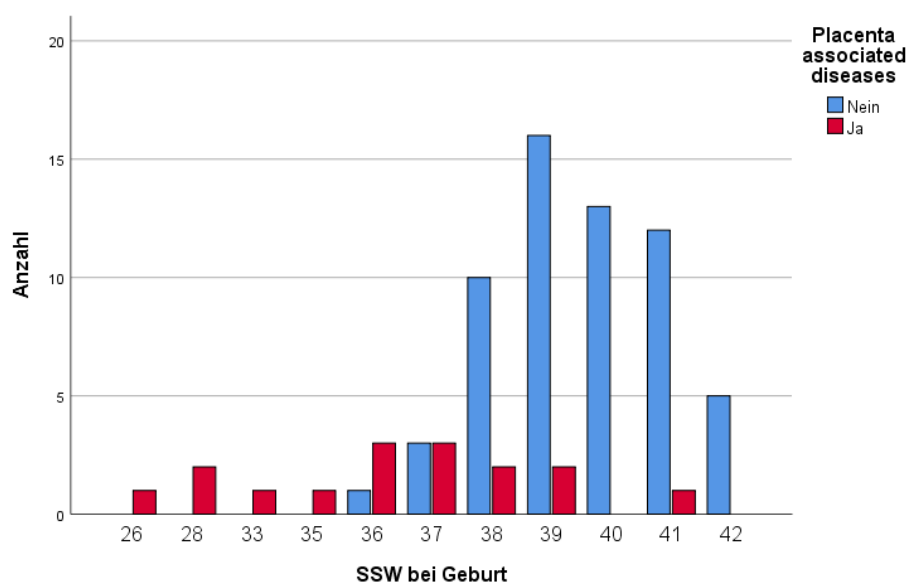


Abbildung 7: Zusammenhang plazenta-assoziierte Erkrankung und Entbindungswoche

Allein am Vorliegen einer Vorerkrankung kann kein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten von plazenta-assoziierten Erkrankungen festgestellt werden. Bei Betrachtung der einzelnen Erkrankungen (Adipositas, Schilddrüsenerkrankung, Hypertonus, Gerinnungsstörung, HIV-Infektion, habituelle Aborte, Endometriose, Nierenerkrankung, Epilepsie, Multiple Sklerose und rheumatische Erkrankung) ergibt sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang mit Adipositas ($p=0,050$) und Epilepsie ($p=0,043$).

sFlt-1/PIGF-Werte

Als Gruppierungsvariable wird wieder das Auftreten einer plazenta-assoziierten Erkrankung verwendet. Um die Ergebnisse der Messungen der angiogenen Faktoren zu analysieren, werden die Werte des sFlt-1/PIGF Quotienten zu verschiedenen Zeitpunkten betrachtet. Wie bereits oben erwähnt wurden pro Frau 1-7 Messwerte erhoben. Grundsätzlich werden sie im Folgenden eingeteilt nach Trimestern betrachtet:

1. Trimester: Schwangerschaftswoche 1-13
2. Trimester: Schwangerschaftswoche 14-27
3. Trimester: Schwangerschaftswoche 28-Geburt (73)

Da es sich um 2 unabhängige Stichproben handelt, wird für die folgenden statistischen Analysen der Mann-Whitney-U Test herangezogen.

Vergleiche im 1. und 2. Trimester

Zuerst werden die 1. Messwerte des sFlt-1/PIGF Quotienten analysiert, solange sie im 1. oder 2. Trimester erhoben wurden. Das ist bei 41 Patientinnen der Fall. Darunter befinden sich 5 Frauen mit plazenta-assoziierten Erkrankungen. Der Zeitraum der 1. Messung liegt dabei zwischen der 8. und 27. SSW. Die Werte sind nicht normalverteilt ($p<0,001$).

Anhand des Wertes dieses Messzeitpunktes kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,265$).

Bei insgesamt 39 Frauen wurde mindestens ein Wert im 2. Trimester erhoben. Darunter sind 5 Frauen mit einer plazenta-assoziierten Erkrankungen. Betrachtet wird nun der jeweils letzte Messwert in diesem Zeitraum. Die Messzeitpunkte

liegen zwischen der 15. und 27. SSW, die Werte sind nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Zu diesem Messzeitpunkt kann nun ein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p = 0,032$). Für dieses Ergebnis kann eine mittlere Effektstärke erzielt werden ($r = 0,343$).

Vergleiche im 3. Trimester

Zuerst werden die ersten Messwerte im 3. Trimester beurteilt. Die Zeitpunkte der Erhebung liegen zwischen der 28. und 41. SSW. Insgesamt konnte bei 76 Frauen ein Wert in dieser Zeit erhoben werden, darunter weisen 14 eine plazenta-assoziierten Erkrankung auf. Die Werte sind nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Zu diesem Zeitpunkt kann erneut ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. ($p < 0,001$). Die Effektstärke kann als mittel beschrieben werden ($r = 0,454$).

Zuletzt wird der jeweils letzte Messwert der Frauen vor der Geburt des Kindes, solange dieser im 3. Trimester erhoben wurde, betrachtet. Das ist bei 76 der 81 Frauen der Fall, wovon 14 Frauen eine plazenta-assoziierten Erkrankung aufweisen. Die Messzeitpunkte liegen hier zwischen der 28. und 41. SSW. Da die Werte nicht normalverteilt sind ($p < 0,001$).

Im Vergleich der Gruppen zeigt sich erneut ein signifikanter Unterschied. Der p-Wert ist auch hier $< 0,001$, die Effektstärke aber mit $r = 0,548$ als stark zu beschreiben.

4 Diskussion

In der deskriptiven Statistik ist zu sehen, dass einige vorbestehende Bedingungen durchaus Einfluss auf die Entstehung von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen haben. Im konkreten Fall dieser Studie ist etwa der Effekt der Einnahme eines Medikaments, welches das Gefäßsystem beeinflusst, dargestellt. Ein deutlich größerer Teil der Schwangeren mit einer solchen Medikation weist im weiteren Verlauf keine Komplikationen auf. Besonders die Einnahme von gerinnungshemmenden Wirkstoffen wie T-ASS scheint einen positiven Effekt auf das Schwangerschaftsoutcome zu haben. Die prophylaktische Gabe von Blutverdünnern in Hochrisikogruppen für Präeklampsie wurde bereits in einigen Studien untersucht. Laut *LeFevre ML., 2014 (74)* konnte mit frühzeitigem Verabreichen von T-ASS in niedriger Dosis nicht nur das Auftreten einer Präeklampsie reduziert werden, es wurden auch ein Rückgang bei Frühgeburten und IUGR festgestellt.

Obwohl es zu erwarten gewesen wäre, spielt der BMI in dieser Studie keine Rolle beim Auftreten von PE bzw. plazenta-assoziierten Erkrankungen. Aus Studien wie *Mbah A., 2010 (75)* ist jedoch bekannt, dass hohes Körpergewicht und übermäßige Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sehr wohl die Inzidenz von PE erhöhen. Daneben konnten in *Hendler I., 2005 (76)* auch Veränderungen der Serumlevel von den Fettgewebshormone Adiponektin und Leptin bei Frauen mit PE gezeigt werden. Das negative Ergebnis meiner Studie führe ich auf die geringe Stichprobengröße mit der vergleichsweise kleinen Zahl an präeklampsischen Schwangerschaften zurück.

Im Hinblick auf den Zusammenhang von mütterlichem Alter und dem Auftreten von plazenta-assoziierten Erkrankungen bestätigt das Ergebnis meiner Studie die aktuelle Studienlage nicht. Mittlerweile ist bekannt, dass steigendes mütterliches Alter ein wesentlicher Einflussfaktor für die Entstehung der PE ist. Als Beispiel hierzu nenne ich die skandinavische Studie *Lamminpää R., 2012 (77)*, welche nicht nur die erhöhte PE Inzidenz bei älteren Schwangeren (>35 Jahre) zeigt, sondern auch höheres mütterliches Alter bei Erstgebärenden als unabhängigen Risikofaktor für ein ungünstiges Schwangerschaftsoutcome beschreibt.

Im Gegensatz zur Messung des sFlt-1/PIGF Quotienten wird die Erhebung von Parametern der Gefäßsteifigkeit mittels einer 24-Stunden-Blutdruckmessung noch nicht routinemäßig in der Schwangerenvorsorge durchgeführt. Anhand der Ergebnisse dieser Studie ist es jedoch eine Überlegung diese Parameter zum Screening von plazenta-assoziierten Erkrankungen, allen voran der Präeklampsie, heranzuziehen. 7 der insgesamt 18 Gefäßparameter sind bei Frauen, die später eine solche Erkrankung entwickeln, signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit den gesunden Patientinnen. Dazu zählen Systole, Diastole, MAP, PWV, TVR, zentraler systolischer und diastolischer Blutdruck. Auch die separate Betrachtung der sFlt-1/PIGF Quotienten als repräsentativer Wert der angiogenen Faktoren bei Schwangeren wird durch die Resultate dieser Analyse erneut bekräftigt. Anhand der Ergebnisse ist zu sehen, dass sich die sFlt-1/PIGF Werte der Frauen, welche im Laufe der Schwangerschaft eine plazenta-assoziierte Erkrankung entwickeln, immer stärker von denen der Frauen ohne Erkrankung unterscheiden, je später der Vergleichszeitpunkt gewählt wird. Gegen Ende des zweiten Trimesters erreichen die Unterschiede zum ersten Mal statistische Signifikanz. An der Effektstärke des Ergebnisses ist abzulesen, dass sich die Werte im dritten Trimester noch deutlicher unterscheiden. Daraus lässt sich ableiten, dass hohe sFlt-1/PIGF zu späteren Zeitpunkten aussagekräftiger sind und deutlichere Hinweise auf die Entwicklung einer plazenta-assoziierten Erkrankung sind als etwa Messwerte im 1. oder zu Beginn des 2. Trimesters. Da aufgrund einer Korrelation aber nicht auf eine Kausalität zu schließen ist, darf man diesen Zusammenhang nicht als ursächlich annehmen.

Wie in dieser und zahlreichen anderen Studien gezeigt wird, gibt es einen Unterschied der sFlt-1/PIGF-Quotienten Werte zwischen gesunden und präeklampsischen Schwangerschaften. Nun tut sich die Frage auf, wann der optimale Zeitpunkt ist, diesen Parameter zu messen. Wie man oben sieht, kann ein zu früh gemessener Wert nur sehr wenige Frauen eindeutig identifizieren, welche später eine PE entwickeln werden. Wird der Zeitpunkt zu spät gewählt, ist die Sensitivität der Messung zwar höher, es kann aber womöglich nur mehr wenig therapeutisch interveniert werden, um die drohende Erkrankung zu verhindern. Um hier ein akzeptables Mittelmaß aus Sensitivität und Spezifität zu finden, benötigt es weitere Studien mit mehr Probandinnen und Messzeitpunkten des

sFlt-1/PIGF Wertes. Die Festlegung eines genaueren Zeitfensters, diesen Wert in der klinischen Routine zu erheben, wäre wünschenswert, um die Behandlung der nach wie vor herausfordernde Schwangerschaftserkrankung PE zu verbessern.

Neben der Frage nach dem optimalen Zeitpunkt zur möglichst genauen Prädiktion einer PE ist auch noch nicht vollends geklärt, wie hier die Grenzwerte des sFlt-1/PIGF-Quotienten zu setzen sind. Das wird zwar in meiner Studie nicht behandelt, es stellt dennoch einen wichtigen und verbesserungswürdigen Aspekt in der Schwangerenvorsorge dar. Wie in *Zeisler H., 2016 (78)* und zahlreichen anderen Studien gezeigt wird, kann bislang das Auftreten der Erkrankung nur innerhalb einer relativ geringen Zeitspanne von einer Woche ausgeschlossen werden, solange der Wert unter 38 liegt. Bei Werten über dieser Grenze kann nur sehr schwer vorausgesagt werden, wie stark und wann sich die PE manifestieren wird, bzw. ob sie überhaupt auftritt. Es gibt zwar Grenzwerte, bei denen man je nach Höhe dieses Parameters von leichter oder schwerer Krankheitsausprägung spricht, diese sind aber erst ab dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation der PE anzuwenden. Eine Einteilung in Risikogruppen noch vor dem Auftreten der Erkrankung, welche sich auf diese angiogenen Faktoren stützt, ist bisher nur sehr wenig erforscht.

In meiner Arbeit wird erneut deutlich, dass die PE als eine sehr komplexe Schwangerschaftserkrankung große Schwierigkeiten in Diagnostik und Behandlung mit sich bringt. Solange die Pathogenese nicht hinreichend geklärt ist, muss man sich in der Therapie auf symptomorientierte Maßnahmen stützen. Der Forschungsansatz der angiogenen Faktoren und Gefäßsteifigkeitsparameter, wie ich ihn überblicksmäßig in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben habe, ist nur einer von zahlreichen Aspekten der PE, die aktuell untersucht werden. Es benötigt sicherlich noch viel Zeit und umfangreiche Studien, bis eine optimale Betreuung von Schwangeren mit PE gewährleistet werden kann.

5 Limitationen

Die Stichprobengröße von 81 Probandinnen, welche in die Studie inkludiert wurden, ist zu gering, um tatsächlich aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Diese niedrige Fallzahl ergibt sich einerseits daraus, dass die eingeschlossenen Frauen von nur einem geburtshilflichen Zentrum herangezogen wurden. Andererseits werden die hier analysierten Parameter der Gefäßsteifigkeit noch nicht routinemäßig bei allen Schwangeren in einer 24-h-Blutdruckmessung erfasst, was die Zahl der geeigneten Patientinnen noch deutlicher einschränkte.

Da 5 der 81 Frauen dieser Studie nach anfänglicher Betreuung am Grazer Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in einem anderen Zentrum entbunden haben, wurden bei diesen Frauen keine Werte des sFlt-1/PIGF Quotienten gegen Ende der Schwangerschaft gemessen.

Der Mobil-O-Graph, das Messgerät zur dauerhaften Aufzeichnung von Blutdruck und Gefäßsteifigkeit-Parameter, weist Ungenauigkeiten bei der Erfassung des Augmentationsindex auf. Er ist demnach keine optimale Methode zur Erhebung dieses Parameters.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie u Geburtshilfe. 5. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008.
- (2) Schneider H, Husslein P, Schneider KM. Die Geburtshilfe. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2016.
- (3) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. NICE Guideline: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2011.
- (4) Rath W, Fischer T, Klockenbusch W, Beinder E, Dechend R, Faber R. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eV (DGGG). AWMF-Leitlinien-Register 2008(015/018).
- (5) Distler W, Riehn A. Notfälle in Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
- (6) AWMF A. S2k-Leitlinie 015/018: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. 2019 [zitiert am 25.9.2019].
URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf
- (7) AWMF A. S1-Leitlinie 015/018: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. 2013 [zitiert am 30.9.2019]. URL: https://xn--preklampsie-hellp-rqb.de/source/Infotexte/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01-1.pdf
- (8) Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014 Apr;4(2):97-104.
- (9) Seeger S. Uptodate Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie Präeklampsie. 2014 [zitiert am 2.9. 2019]. URL: https://geburtshilfe-halle.de/fileadmin/user_upload/media/Vortraege_Scripte/Gestose_LL_Was_ist_neu_Vortrag_Halle_2014.pdf
- (10) Zeisler H. sFlt-1/PIGF-Quotient. Diagnose & Prognose der Präeklampsie. [zitiert am 15.10.2019]. URL: <https://www.labors.at/wp-content/uploads/2016/06/Labors.at-Pr%C3%A4eklampsie-Vortrag-Zeisler.pdf>
- (11) Baumann M. Präeklampsie: Screening und Diagnostik mit neuen Marker-Kombinationen. *Schweiz Z Gynakol Geburtsh Praxis* 2012;2:12-17.
- (12) Baumann M. Bedeutung der Einleitung einer wirksamen Prophylaxe. Präeklampsie-Risiko früh erkennen. 2017 [zitiert am 26.9.2019]. URL: <https://www.invenimus.ch/wp-content/uploads/2018/02/medinfo-05-2017-praeeklampsie-risiko-frueh-erkennen.pdf>
- (13) Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2003;102(1):181-192.
- (14) Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2013.

- (15) Schanz A. Die Rolle von Chemokinen und Angiogenese bei der humanen Plazentation. Heinrich-Heine Universität Düsseldorf; 2015.
- (16) B Handono, J Mose, M Sukarsa. Comparison Of Mother's Risk Factor, Mother And Baby Outcomes In Early-Onset Preeclampsia And Late Onset Pre-Eclampsia In 11 Hospitals In West Java. The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics. 2019.
- (17) Arioglu S. Hypertension in der Schwangerschaft. 16.03.2009 [zitiert am 2.10.2019]. URL: <https://www.ksa.ch/sites/default/files/cms/frauenklinik/docs/rl-gebs/praeeclampsie-rl-frauenklinik-ksa.pdf>
- (18) Redman C, Sargent I. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response—a review. *Placenta* 2003;24:S21-S27.
- (19) Bancher-Todesca D, Chalubinski K, Hohlagschwandtner M, Husslein P. Die Präeklampsie. *Journal für Hypertonie-Austrian Journal of Hypertension* 1998;2(2):7-15.
- (20) Hübl W. Markerproteine im Harn – Differentialproteinurie – Übersicht. 2004 [zitiert am 9.9.2019]. URL: https://www.med4you.at/laborbefunde/lbef3/lbef_markerproteine_im_harn.htm
- (21) Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk Factors for Preeclampsia, Abruptio Placentae, and Adverse Neonatal Outcomes among Women with Chronic Hypertension. *N Engl J Med* 1998 09/03; 2020/07;339(10):667-671.
- (22) Schwangerschaftshochdruck/Präeklampsie: Ursachen und Risikofaktoren. 2018 [zitiert am 10.9.2019]. URL: <https://www.frauenaerzte-im-netz.de/erkrankungen/schwangerschaftshochdruck-praeeclampsie/ursachen-und-risikofaktoren/>
- (23) Mosel A, Klockenbusch W. Medikamentöse Behandlung hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2005; 9 (1), 17-22.
- (24) Felberbaum RE, Gembruch U, Kainer F. Facharztprüfung Gynäkologie und Geburtshilfe: in Fällen, Fragen und Antworten. 2. Aufl. München: Elsevier; 2009.
- (25) Antwerpes F, Kropf E. Notching. Doccheck Flexikon. 2017 [zitiert am 10.9.2019]. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Notching>
- (26) Blazquez A, Garcia D, Rodriguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016 Jul;33(7):855-863.
- (27) 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.
- (28) Persson M, Cnattingius S, Wikstrom AK, Johansson S. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016 Oct;59(10):2099-2105.
- (29) Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest* 2016 Dec 1;126(12):4702-4715.
- (30) Gernand AD, Simhan HN, Baca KM, Caritis S, Bodnar LM. Vitamin D, pre-eclampsia, and preterm birth among pregnancies at high risk for pre-eclampsia: an analysis of data from a low-dose aspirin trial. *BJOG* 2017 Nov;124(12):1874-1882.

- (31) Williams D. Pre-eclampsia and long-term maternal health. *Obstet Med* 2012 Sep;5(3):98-104.
- (32) Wertaschnigg D. Präeklampsie – „Life-Long Risk“ für Mutter und Kind. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe* 2015; 33 (1) (Ausgabe für Österreich), 6-8. [zitiert am 2.9.2019]. URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/12729.pdf#search='Pr%C3%A4eklampsie'>
- (33) Auger N, Fraser WD, Schnitzer M, Leduc L, Healy-Profitos J, Paradis G. Recurrent pre-eclampsia and subsequent cardiovascular risk. *Heart* 2017 Feb;103(3):235-243.
- (34) Murphy MS, Seaborn GE, Redfearn DP, Smith GN. Reduced Heart Rate Variability and Altered Cardiac Conduction after Pre-Eclampsia. *PLoS One* 2015 Sep 25;10(9):e0138664.
- (35) Arbeitsgemeinschaft Gestose-Betroffene e.V. Hochdruck. Gestose-Rundbrief Nr. 128. 2017 [zitiert am 19.9.2019]. URL: <https://www.xn--preklampsie-hellp-rqb.de/source/Rundbriefe/Rundbrief%20128.pdf>
- (36) Cervar-Zivkovic M. Präeklampsie. *Österreichische Ärztezeitung*. 2018 [zitiert am 15.9.2019]. URL: http://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2018_Verlinkungen/State_Praeeklampsie_Cervar-Zivkovic_OEAEZ_20_25.10.2018.pdf
- (37) Birdir C, Aktas B, Kimmig R, Köninger A. Präeklampsiescreening im ersten Trimenon. *Der Gynäkologe* 2015;48(5):394-398.
- (38) Dudenhausen JW. *Praktische Geburtshilfe*. 21. Aufl. Berlin, Boston: Walter de Gruyter; 2011.
- (39) Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
- (40) Cerdeira AS, Agrawal S, Staff AC, Redman CW, Vatish M. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? *BJOG* 2018 Oct;125(11):1389-1395.
- (41) Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC, Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019 Sep 9;366:l5119.
- (42) Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017 Aug;19(8):61-017-0757-7.
- (43) Mannaerts D, Faes E, Cornette J, Gyselaers W, Spaanderman M, Goovaerts I, et al. Low-flow mediated constriction as a marker of endothelial function in healthy pregnancy and preeclampsia: A pilot study. *Pregnancy Hypertens* 2019 Jul;17:75-81.
- (44) Orabona R, Sciatti E, Vizzardì E, Bonadei I, Valcamonico A, Metra M, et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Jan;49(1):116-123.
- (45) Ronnback M, Lampinen K, Groop PH, Kaaja R. Pulse wave reflection in currently and previously preeclamptic women. *Hypertens Pregnancy* 2005;24(2):171-180.
- (46) Hale S, Choate M, Schonberg A, Shapiro R, Badger G, Bernstein IM. Pulse pressure and arterial compliance prior to pregnancy and the development of complicated hypertension during pregnancy. *Reproductive sciences* 2010;17(9):871-877.
- (47) Hale SA, Badger GJ, McBride C, Magness R, Bernstein IM. Prepregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2013;3(2):140-145.

- (48) Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, et al. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2012 Jan;30(1):17-33.
- (49) Weber T, Eber B, Zweiker R. Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex – „neue“ Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2008; 12 (1), 7-13.
- (50) Osman MW, Nath M, Breslin E, Khalil A, Webb DR, Robinson TG, et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2018 May;36(5):1005-1014
- (51) Kumer K, Premru-Srsen T, Fabjan-Vodusek V, Tul N, Fabjan T, Osredkar J. Peripheral arterial tonometry and angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2018 Nov;37(4):197-203.
- (52) Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014 Aug;44(2):197-204.
- (53) Khalil A, Sodre D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther* 2012;32(4):231-238.
- (54) Strauss A, Jonat W, Diedrich K. *Behandlungspfade in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
- (55) Gudmundsson S, Flo K, Ghosh G, Wilsgaard T, Acharya G. Placental pulsatility index: a new, more sensitive parameter for predicting adverse outcome in pregnancies suspected of fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017 Feb;96(2):216-222.
- (56) Fröhlich S. *Dopplersonographie*. 2017 [zitiert am 20.11.2019]. URL: https://www.praenatal.de/fileadmin/Vortraege/Doppler_Praenatalsymposion2017-1.1.pdf
- (57) Tomimatsu T, Fujime M, Kanayama T, Mimura K, Koyama S, Kanagawa T, et al. Maternal arterial stiffness in normotensive pregnant women who subsequently deliver babies that are small for gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Jul;169(1):24-27.
- (58) Salmi AA, Zaki NM, Zakaria R, Nor Aliza AG, Rasool AH. Arterial stiffness, inflammatory and pro-atherogenic markers in gestational diabetes mellitus. *Vasa* 2012 Mar;41(2):96-104.
- (59) Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in women who subsequently develop pre-eclampsia. *PLoS One* 2011 May 3;6(5):e18703.
- (60) Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension* 2010;56(6):1026-1034.
- (61) Redman CW, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Oct;213(4 Suppl):S9.e1, S9-11.
- (62) Benschop L, Schalekamp-Timmermans S, Broere-Brown ZA, Roeters van Lennep JE, Jaddoe VVW, Roos-Hesselink JW, et al. Placental Growth Factor as an Indicator of Maternal Cardiovascular Risk After Pregnancy. *Circulation* 2019 Apr 2;139(14):1698-1709.

- (63) Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001 Mar 28;285(12):1607-1612.
- (64) 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.
- (65) 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.
- (66) Aasa KL, Zavan B, Luna RL, Wong PG, Ventura NM, Tse MY, et al. Placental growth factor influences maternal cardiovascular adaptation to pregnancy in mice. *Biol Reprod* 2015;92(2):44, 1-10.
- (67) Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Apr;196(4):326.e1-326.13.
- (68) Accornero F, Molkenin JD. Placental growth factor as a protective paracrine effector in the heart. *Trends Cardiovasc Med* 2011 Nov;21(8):220-224.
- (69) Axtell AL, Gomari FA, Cooke JP. Assessing endothelial vasodilator function with the EndoPAT 2000. *J Vis Exp* 2010 Oct 15;(44). pii: 2167. doi(44):10.3791/2167.
- (70) Orabona R, Sciatti E, Vizzardì E, Bonadei I, Prefumo F, Valcamonico A, et al. Maternal endothelial function and vascular stiffness after HELLP syndrome: a case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Nov;50(5):596-602.
- (71) Muller A, Horvat V, Vulin M, Mandic S, Seric V, Vidosavljevic D. The soluble fms-like tyrosin kinase-1 (sFLT-1) to placental growth factor (PIGF) ratio as a possible indicator for the severity of preeclampsia - single institution experience. *Med Glas (Zenica)* 2019 Feb 1;16(1):53-59.
- (72) Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 Mar;45(3):241-246.
- (73) Goerke K. *Leitsymptome Gynäkologie und Geburtshilfe*. : Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2009.
- (74) LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161(11):819-826.
- (75) Mbah A, Kornosky J, Kristensen S, August E, Alio A, Marty P, et al. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2010;117(8):997-1004.
- (76) Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;193(3):979-983.
- (77) Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. *BMC pregnancy and childbirth* 2012;12(1):47.

- (78) Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016 Jan 7;374(1):13-22.
- (79) Petru E. *Geburtshilfe*. 8. Aufl. Graz: Servicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH; 2017.

7 Anhang

VOTUM gültig bis 31.08.2021

EK-Nummer: 32-086 ex 19/20
Studientitel: Assoziation von Gefäß-Steifigkeit und angiogenen Faktoren (sFit-1, PIGF) zur Prädiktion einer Präeklampsie - eine retrospektive Datenanalyse
Prüfer: Dr. Karoline Mayer-Pickel
Abteilung für Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz
Sponsor: Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Ansprechpartner: Dr. Karoline Mayer-Pickel, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 14
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Dr. Karoline Mayer-Pickel, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 14

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 08.11.2019 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 22.10.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 08.11.2019

✓ Antragsformular ECS	22.10.2019
Originalprotokoll Studienprotokoll der Diplomarbeit 1.0	22.10.2019

Dokumente eingegangen am 27.11.2019 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	18.11.2019
✓ Originalprotokoll 2.0	19.11.2019

Dokumente eingegangen am 18.08.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 31.08.2020

✓ Letter of Authorization	18.08.2020
---------------------------	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie

wesentlich beeinflussen

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)
oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können


zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 31. August 2020



Univ.Prof.DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ.Prof.Dr.Hans Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!