

Diplomarbeit

**Der sFlt-1/PlGF-Quotient im mütterlichen Serum
als möglicher Verlaufsparemeter
der schweren Präeklampsie**

Eine retrospektive Analyse

eingereicht von

Caroline Gründling

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Klinischen Abteilung für Geburtshilfe

unter der Anleitung von Dr. med. univ. Ebba Kirchhoff und

Priv.Doz. Dr. med. univ. Karoline Mayer-Pickel

Graz, 08.06.2023

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 08.06.2023

Caroline Gründling eh..

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle meine Dankbarkeit und Wertschätzung gegenüber allen Personen ausdrücken, die mich während meiner Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben. Ohne ihre Hilfe, Unterstützung und Inspiration wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke meiner Betreuerin Dr. Ebba Kirchhoff für ihre Geduld und ihre herzliche Betreuung. Sie hat mir nicht nur wertvolle Hinweise gegeben, sondern auch immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Anliegen gehabt. Auch bei Frau PD Dr. Mayer-Pickel möchte ich mich für das konstruktive Feedback bedanken, durch welches meine Arbeit noch einmal um wertvolle Inhalte erweitert werden konnte.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich während meines Studiums immer unterstützt und ermutigt haben. Insbesondere meinem Vater danke ich für seine wertvollen Inputs und seine kritischen Anmerkungen zu meiner Arbeit.

Des Weiteren danke ich Stefan Purkhart, der mir während des Schreibprozesses mit vielen guten Ratschlägen zur Seite gestanden hat. Seine wissenschaftlichen Erfahrungen waren eine große Hilfe und seine liebevolle Unterstützung haben mich immer wieder motiviert, auch in schwierigen Situationen durchzuhalten.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meinen Freunden und Studienkollegen bedanken, die meine Zeit in Graz unvergesslich gemacht haben. Ohne die Zusammenarbeit, ihre Ideen und ihren Zuspruch wäre mein Studium nicht so erfolgreich gewesen.

Ich bin sehr dankbar für die große Unterstützung, die ich erfahren habe und möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen und deren Erklärung.....	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Zusammenfassung	13
Abstract.....	14
1 Einleitung.....	15
1.1 Präeklampsie – Definition und Einteilung.....	15
1.2 Early-Onset versus Late-Onset Präeklampsie	16
1.3 Eklampsie	17
1.4 HELLP-Syndrom.....	18
1.5 Pathogenese	18
1.6 Klinische Auffälligkeiten	19
1.6.1 Vaskuläre Veränderungen	19
1.6.2 Hämatologische Veränderungen.....	19
1.6.3 Veränderung der Leberfunktion	20
1.6.4 Veränderung der Nierenfunktion.....	20
1.6.5 Fetale Konsequenzen.....	21
1.7 sFlt-1/PlGF Quotient	21
1.8 Sonographie	23
1.9 Prävention und Management.....	25
1.9.1 Screening	26
1.9.2 Aspirin	26
1.9.3 Kalzium	27
1.9.4 Klinische Betreuung	27
1.9.5 Antihypertensive Therapie	27
1.9.6 Antikonvulsive Therapie	29
1.9.7 Zeitpunkt der Entbindung.....	29
1.9.8 Geburtsmodus.....	30
1.10 Studienziel	31
2 Material und Methoden	32
2.1 Patientinnenkollektiv	32
2.2 Studiendesign.....	32
2.3 Statistik	33
2.4 Ethik.....	34
3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen.....	35
3.1 Patientinnenkollektiv	35
3.2 Einzelverläufe.....	38
3.2.1 Patientin 01	38
3.2.2 Patientin 02.....	40
3.2.3 Patientin 03	42
3.2.4 Patientin 04.....	44
3.2.5 Patientin 05	47
3.2.6 Patientin 06.....	50
3.2.7 Patientin 07	52
3.2.8 Patientin 08.....	54
3.2.9 Patientin 09.....	56
3.2.10 Patientin 10.....	58

3.2.11	Patientin 11	61
3.2.12	Patientin 12	63
3.2.13	Patientin 13	65
3.2.14	Patientin 14	67
3.2.15	Patientin 15	69
3.2.16	Patientin 16	71
3.2.17	Patientin 17	73
3.2.18	Patientin 18	75
3.2.19	Patientin 19	77
3.2.20	Patientin 20	79
3.2.21	Patientin 21	81
3.2.22	Patientin 22	83
3.2.23	Patientin 23	85
3.2.24	Patientin 24	87
3.2.25	Patientin 25	89
3.2.26	Patientin 26	91
3.2.27	Patientin 27	93
3.2.28	Patientin 28	95
3.2.29	Patientin 29	97
3.2.30	Patientin 30	99
3.2.31	Patientin 31	101
3.2.32	Patientin 32	103
3.2.33	Patientin 33	105
3.2.34	Patientin 34	107
3.2.35	Patientin 35	110
3.2.36	Patientin 36	112
3.2.37	Patientin 37	114
3.3	Verläufe einzelner Parameter des Studienkollektivs	116
3.3.1	sFlt-1/PlGF-Quotient	116
3.3.2	Systolischer Blutdruck	120
3.3.3	Diastolischer Blutdruck	121
3.3.4	Entbindungsindikation	122
4	Diskussion	123
4.1	Beobachtungen	123
4.2	Limitationen der Studie	126
4.3	Fazit	127
	Literaturverzeichnis	129
	Anhang	135

Abkürzungen und deren Erklärung

- A./Aa. – Arteria/Arteriae
- ACOG – The American College of Obstetricians and Gynecologists
- ALT – Alanin-Amino-Transferase
- AP – alkalische Phosphatase
- aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit
- ASS – Acetylsalicylsäure
- AST – Aspartat-Amino-Transferase
- BE – Base Excess
- BMI – Body Mass Index
- CK – Kreatinphosphokinase
- CRP – C-reaktives Protein
- DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- diast. – diastolisch
- DM – Diabetes Mellitus
- EB – Entbindung
- FGR – Fetal Growth Restriction
- GE – Gesamteiweiß
- ICSI – Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
- INR – International Normalised Ratio
- IUFT – intrauteriner Fruchttod
- IUGR – intrauterine growth retardation/ intrauterine Wachstumsretardierung
- IVF – In-Vitro-Fertilisation
- Krea – Kreatinin
- LDH – Lactatdehydrogenase
- Li. – links
- LKH – Landeskrankenhaus
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence
- PE – Präeklampsie
- PI – Pulsatility Index
- PlGF – placental growth factor

- PROM – premature rupture of membrane / vorzeitiger Blasensprung
- PZ – Prothrombinzeit
- Re. – rechts
- sENG – soluble endoglin
- sFLT-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1
- SGA – Small for Gestational Age
- SS – Schwangerschaft
- syst. – systolisch
- VEGF – vascular endothelial growth factor
- γ -GT – Gamma-Glutamyl-Transferase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dopplersonographie Untersuchungen der Aa. uterinae li. und re.:	24
Abbildung 2: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 01	39
Abbildung 3: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 02	41
Abbildung 4: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 03	43
Abbildung 5: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 04	46
Abbildung 6: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 05	49
Abbildung 7: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 06	51
Abbildung 8: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 07	53
Abbildung 9: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 08	55
Abbildung 10: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 09	57
Abbildung 11: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 10	60
Abbildung 12: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 11	62
Abbildung 13: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 12	64
Abbildung 14: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 13	66
Abbildung 15: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 14	68
Abbildung 16: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 15	70
Abbildung 17: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 16	72
Abbildung 18: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 17	74
Abbildung 19: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 18	76
Abbildung 20: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 19	78
Abbildung 21: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 20	80
Abbildung 22: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 21	82
Abbildung 23: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 22	84
Abbildung 24: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 23	86
Abbildung 25: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 24	88
Abbildung 26: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 25	90
Abbildung 27: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 26	92
Abbildung 28: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 27	94
Abbildung 29: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 28	96
Abbildung 30: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 29	98
Abbildung 31: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 30	100
Abbildung 32: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 31	102
Abbildung 33: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 32	104
Abbildung 34: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 33	106
Abbildung 35: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 34	109
Abbildung 36: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 35	111
Abbildung 37: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 36	113
Abbildung 38: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 37	115
Abbildung 39: Gesamtdarstellung der Einzelverläufe des sFlt-1/PIGF-Quotienten in Bezug auf die letzten 80 Tage vor der Entbindung (Tag 0)	116
Abbildung 40: Gesamtdarstellung der Einzelverläufe des sFlt-1/PIGF-Quotienten in Bezug auf die letzten 15 Tage vor der Entbindung (Tag 0)	117
Abbildung 41: Darstellung der statistischen Kennzahlen des letzten gemessenen sFlt-1/PIGF-Quotienten im Boxplot	118
Abbildung 42: prozentueller Anteil der Frauen, die beim Überschreiten des jeweiligen sFlt-1/PIGF-Quotienten innerhalb von 2 Tagen entbinden	120
Abbildung 43: systolischer Blutdruck-Verlauf des gesamten Studienkollektivs	121
Abbildung 44: diastolischer Blutdruck-Verlauf des gesamten Studienkollektivs	121

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Rahmendaten der Studienpopulation einschließlich Mittelwert und Standardabweichung.....	36
Tabelle 2: Vorerkrankungen und Befruchtungsmodus der analysierten Patientinnen einschließlich prozentuellen Anteils.....	37
Tabelle 3: Eckdaten der Schwangerschaft der Patientin 01	38
Tabelle 4: Verlaufsparemeter Patientin 01	39
Tabelle 5: Eckdaten der Schwangerschaft der Patientin 02	40
Tabelle 6: Verlaufsparemeter Patientin 02	41
Tabelle 7: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 03.....	42
Tabelle 8: Verlaufsparemeter Patientin 03	43
Tabelle 9: Eckdaten der 2. Schwangerschaft von Patientin 04.....	44
Tabelle 10: Verlaufsparemeter Patientin 04	45
Tabelle 11: Eckdaten der 3. Schwangerschaft von Patientin 04.....	47
Tabelle 12: Verlaufsparemeter Patientin 05	49
Tabelle 13: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 06.....	50
Tabelle 14: Verlaufsparemeter Patientin 06	51
Tabelle 15: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 07.....	52
Tabelle 16: Verlaufsparemeter Patientin 07	53
Tabelle 17: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 08.....	54
Tabelle 18: Verlaufsparemeter Patientin 08	55
Tabelle 19: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 09.....	56
Tabelle 20: Verlaufsparemeter Patientin 09	56
Tabelle 21: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 10.....	58
Tabelle 22: Verlaufsparemeter Patientin 10	59
Tabelle 23: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 11.....	61
Tabelle 24: Verlaufsparemeter Patientin 11	62
Tabelle 25: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 12.....	63
Tabelle 26: Verlaufsparemeter Patientin 12	64
Tabelle 27: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 13.....	65
Tabelle 28: Verlaufsparemeter Patientin 13	66
Tabelle 29: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 14.....	67
Tabelle 30: Verlaufsparemeter Patientin 14	68
Tabelle 31: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 15.....	69
Tabelle 32: Verlaufsparemeter Patientin 15	70
Tabelle 33: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 16.....	71
Tabelle 34: Verlaufsparemeter Patientin 16	71
Tabelle 35: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 17.....	73
Tabelle 36: Verlaufsparemeter Patientin 17	73
Tabelle 37: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 18.....	75
Tabelle 38: Verlaufsparemeter Patientin 18	76
Tabelle 39: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 19.....	77
Tabelle 40: Verlaufsparemeter Patientin 19	78
Tabelle 41: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 20.....	79
Tabelle 42: Verlaufsparemeter Patientin 20	79
Tabelle 43: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 21.....	81
Tabelle 44: Verlaufsparemeter Patientin 21	82
Tabelle 45: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 22.....	83
Tabelle 46: Verlaufsparemeter Patientin 22	84
Tabelle 47: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 23.....	85

Tabelle 48: Verlaufsparemeter Patientin 23	86
Tabelle 49: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 24.....	87
Tabelle 50: Verlaufsparemeter Patientin 24	88
Tabelle 51: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 25.....	89
Tabelle 52: Verlaufsparemeter Patientin 25	90
Tabelle 53: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 26.....	91
Tabelle 54: Verlaufsparemeter Patientin 26	92
Tabelle 55: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 27.....	93
Tabelle 56: Verlaufsparemeter Patientin 27	94
Tabelle 57: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 28.....	95
Tabelle 58: Verlaufsparemeter Patientin 28	96
Tabelle 59: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 29.....	97
Tabelle 60: Verlaufsparemeter Patientin 29	98
Tabelle 61: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 30.....	99
Tabelle 62: Verlaufsparemeter Patientin 30	100
Tabelle 63: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 31.....	101
Tabelle 64: Verlaufsparemeter Patientin 31	102
Tabelle 65: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 32.....	103
Tabelle 66: Verlaufsparemeter Patientin 32	104
Tabelle 67: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 33.....	105
Tabelle 68: Verlaufsparemeter Patientin 33	106
Tabelle 69: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 34.....	107
Tabelle 70: Verlaufsparemeter Patientin 34	108
Tabelle 71: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 35.....	110
Tabelle 72: Verlaufsparemeter Patientin 35	111
Tabelle 73: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 36.....	112
Tabelle 74: Verlaufsparemeter Patientin 36	112
Tabelle 75: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 37.....	114
Tabelle 76: Verlaufsparemeter Patientin 37	115
Tabelle 77: Mittelwert, Median und Maximum des sFlt-1/PlGF-Quotienten aller Patientinnen	118
Tabelle 78: Mittelwert, Median und Maximum des sFlt-1/PlGF-Quotienten der Einlingsschwangerschaften	118
Tabelle 79: Mittelwert, Median und Maximum des sFlt-1/PlGF-Quotienten der Zwillingschwangerschaften	119
Tabelle 80: Verlaufsparemeter Patientin 01	135
Tabelle 81: Verlaufsparemeter Patientin 02	135
Tabelle 82: Verlaufsparemeter Patientin 03	135
Tabelle 83: Verlaufsparemeter Patientin 04	136
Tabelle 84: Verlaufsparemeter Patientin 05	137
Tabelle 85: Verlaufsparemeter Patientin 06	137
Tabelle 86: Verlaufsparemeter Patientin 07	137
Tabelle 87: Verlaufsparemeter Patientin 08	138
Tabelle 88: Verlaufsparemeter Patientin 09	138
Tabelle 89: Verlaufsparemeter Patientin 10	138
Tabelle 90: Verlaufsparemeter Patientin 11	139
Tabelle 91: Verlaufsparemeter Patientin 12	139
Tabelle 92: Verlaufsparemeter Patientin 13	139
Tabelle 93: Verlaufsparemeter Patientin 14	140
Tabelle 94: Verlaufsparemeter Patientin 15	140

Tabelle 95: Verlaufsparemeter Patientin 16	140
Tabelle 96: Verlaufsparemeter Patientin 17	140
Tabelle 97: Verlaufsparemeter Patientin 18	141
Tabelle 98: Verlaufsparemeter Patientin 19	141
Tabelle 99: Verlaufsparemeter Patientin 20	141
Tabelle 100: Verlaufsparemeter Patientin 21	142
Tabelle 101: Verlaufsparemeter Patientin 22	142
Tabelle 102: Verlaufsparemeter Patientin 23	142
Tabelle 103: Verlaufsparemeter Patientin 24	142
Tabelle 104: Verlaufsparemeter Patientin 25	143
Tabelle 105: Verlaufsparemeter Patientin 26	143
Tabelle 106: Verlaufsparemeter Patientin 27	143
Tabelle 107: Verlaufsparemeter Patientin 28	144
Tabelle 108: Verlaufsparemeter Patientin 29	144
Tabelle 109: Verlaufsparemeter Patientin 30	144
Tabelle 110: Verlaufsparemeter Patientin 31	145
Tabelle 111: Verlaufsparemeter Patientin 32	145
Tabelle 112: Verlaufsparemeter Patientin 33	145
Tabelle 113: Verlaufsparemeter Patientin 34	145
Tabelle 114: Verlaufsparemeter Patientin 35	146
Tabelle 115: Verlaufsparemeter Patientin 36	146
Tabelle 116: Verlaufsparemeter Patientin 37	146

Zusammenfassung

Bei der Präeklampsie handelt es sich um eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung, die aufgrund ihrer hohen individuellen Komplexität im klinischen Alltag eine große Herausforderung in der Betreuung darstellt. Der aus dem antiangiogenen Faktor sFlt-1 und dem proangiogenen Faktor PlGF gebildete sFlt-1/PlGF-Quotient spielt bereits in der Prädiktion und Diagnostik der Erkrankung eine wesentliche Rolle. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob der individuelle Verlauf mithilfe des sFlt-1/PlGF-Quotienten besser eingeschätzt werden kann. Insbesondere soll der Frage nachgegangen werden, ob ein Anstieg des Quotienten einer klinischen Verschlechterung vorausgeht und einen eventuellen Interventionsbedarf anzeigen kann.

Es wurden in einer retrospektiven Studie 37 Patientinnen, die an der Universitätsfrauenklinik Graz mit schwerer Präeklampsie behandelt wurden, ausgewertet. Erhoben wurden maternale Risikofaktoren, klinisches Erscheinungsbild, Ultraschalluntersuchungen, Plazentahistologie und Laborparameter (Thrombozyten, Leber- und Nierenfunktionsparameter, sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF) sowie Harnuntersuchungen (Proteinurie im 24-Stunden-Harn oder Gesamteiweiß/Kreatinin-Ratio im Mittelstrahlharn). Es erfolgte die Aufarbeitung in kurzen Case-Reports und graphischer Darstellung der Verlaufparameter. Das Gesamtstudienkollektiv wurde in einer deskriptiven Statistik aufgeschlüsselt.

Wir konnten einen graphisch deutlichen präpartalen Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotient in der Mehrzahl der Fälle aufzeigen. In unserer Studie bestätigte sich der Eindruck, dass sehr hohe Werte mit einer zeitnahen Entbindung einhergehen. Bei Überschreiten des bekannten Grenzwerts von 655 bei Early-Onset Präeklampsie wurden 87,5 % der Schwangeren unserer Stichprobe innerhalb von 2 Tagen entbunden. Den Quotienten als Vorboten der klinischen Verschlechterung zu setzen, gelang uns allerdings nicht.

Es konnte in der Studie kein Vorteil des sFlt-1/PlGF-Quotienten im Vergleich zur herkömmlichen Zusammenschau der individuellen Situation dargestellt werden. Die maternale Klinik sowie die Marker des fetalen Zustands in Sonographie und CTG scheinen weiterhin wegweisend für den Interventionsbedarf zu bleiben.

Abstract

Pre-eclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy which, due to its individual complexity, represents a major challenge in everyday clinical care. The sFlt-1/PlGF ratio, which is formed by the anti-angiogenic factor sFlt-1 and the pro-angiogenic factor PlGF, already plays an important role in the prediction and diagnosis of the disease. In this study, we investigated whether the sFlt-1/PlGF ratio could be used to better predict the individual course of the disease. The aim is to determine whether an increase in the quotient precedes clinical deterioration and may indicate a possible need for intervention.

In a retrospective study, we analyzed 37 patients with severe pre-eclampsia who were treated at the Institute of Gynecology and Obstetrics at the University Hospital of Graz. We collected data on maternal risk factors, clinical presentation, ultrasound, placental histology, laboratory parameters (platelets, liver, and kidney function parameters, sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF) and urinalysis (proteinuria in 24-hour urine or total protein/creatinine ratio in midstream urine). The data were processed into short case reports and graphical presentations of the follow-up parameters. Descriptive statistics were performed on the entire study population.

We were able to show a graphically impressive prepartum increase in the sFlt-1/PlGF ratio in most cases. Our study confirmed the impression that very high levels are associated with timely delivery. In our sample, 87.5% of pregnant women who exceeded the known threshold of 655 for early onset pre-eclampsia were delivered within 2 days. However, we were unable to establish the quotient as a harbinger of clinical deterioration.

The study did not show an advantage of the sFlt-1/PlGF ratio over the conventional summary of the individual situation. The clinical situation of the mother and markers of fetal status in ultrasound and CTG appear to remain the most important factors in determining the need for intervention.

1 Einleitung

1.1 Präeklampsie – Definition und Einteilung

Die Präeklampsie (PE) zählt zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Sie tritt in etwa 4,6 % aller Schwangerschaften weltweit und 5,3 % der Schwangerschaften im europäischen Raum auf.(1) Hypertensive Störungen stehen nach intra- oder postpartalen Blutungen an zweiter Stelle der direkten Ursachen für maternale Mortalität weltweit.(2) Unter maternale Mortalität fällt jeder Tod einer Frau während der Schwangerschaft oder innerhalb von 42 Tagen nach der Geburt oder das Beenden der Schwangerschaft aufgrund jeder Ursache, die mit der Schwangerschaft und deren Behandlung zusammenhängt oder dadurch verschlechtert wurde. Todesfälle durch Unfälle oder andere Ursachen sind ausgenommen.(3)

Die Präeklampsie wird von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in den aktuellen Leitlinien aus dem Jahr 2019 folgendermaßen definiert:

„Jeder (auch vorbestehende) erhöhte Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg in der Schwangerschaft, mit mindestens einer neu auftretenden Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann.“(4)

Die klassische Organmanifestation betrifft die Niere in Form einer Proteinurie ≥ 300 mg/d oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten >30 mg/mmol. Ein Fehlen der Proteinurie ist allerdings möglich, denn auch eine neu aufgetretene Funktionseinschränkung folgender Organe zusätzlich zur Hypertonie macht die Diagnose Präeklampsie wahrscheinlich: Leber, respiratorisches System, zentrales Nervensystem oder Plazenta (äußert sich in einer fetalen Wachstumsretardierung (FGR)). Im Falle fehlender Organmanifestationen, aber pathologischer Präeklampsie-spezifischer Biomarker zusätzlich zur Hypertonie kann ebenfalls von einer Präeklampsie ausgegangen werden.(4)

Organmanifestationen werden durch Laborparameter und das klinische Erscheinungsbild nachgewiesen. Eine Thrombozytopenie liegt laut dem American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) bei einem Wert unter $100 \times 10^9/L$ Thrombozyten vor, die renale Auswirkung wird durch einen Serumkreatinin-Wert über 1,1 mg/L diagnostiziert. Die Leberfunktion wird ab einer Verdoppelung des oberen Grenzwertes der Transaminasen als pathologisch eingestuft. Diese Veränderungen treten meist nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) und häufig nahe dem Entbindungstermin auf. Treten Präeklampsie-ähnliche Zustände vor der 20. SSW auf, sollten andere Ursachen wie thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom,

Blasenmole, renale Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen in Betracht gezogen werden.(5)

Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie sind in absteigender Reihenfolge: das Antiphospholipid-Syndrom, eine Präeklampsie in einer vorangegangenen Schwangerschaft, ein Body Mass Index (BMI) >30, ein vorbestehender Diabetes mellitus (DM), eine familiäre Belastung hinsichtlich einer Präeklampsie, eine vorbestehende Nierenerkrankung, Primigravidität, ein Alter über 40, ein vorbestehender Hypertonus, Autoimmunerkrankungen und afroamerikanische Ethnizität. Zeigt sich in der Schwangerschaft ein bilaterales Notching bzw. ein erhöhter Widerstand beider Aa. uterinae, handelt es sich um eine Mehrlingsschwangerschaft oder um eine Schwangerschaft durch IVF oder Eizellspende, besteht ein Gestationsdiabetes oder zeigt sich ein Hydrops fetales, eine Blasenmole oder eine Trisomie, besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Präeklampsie.(4)

Es gibt derzeit keinen Konsens darüber, wie eine schwere Präeklampsie definiert ist. Einig ist man sich darüber, dass ein Blutdruck über 160/110 mmHg als schwerwiegend eingestuft wird.(4, 5, 6) Andere Symptome einer schweren Präeklampsie sind laut NICE-Guidelines heftige Kopfschmerzen, visuelle Einschränkungen, Übelkeit und Erbrechen, epigastrische Schmerzen oder eine Oligurie.(6) Die ACOG bezeichnet einen Blutdruck $\geq 160/110$ mmHg, eine Thrombozytopenie, eine gestörte Leberfunktion, Niereninsuffizienz, Lungenödem, neu aufgetretene therapieresistente Kopfschmerzen und Sehstörungen als Zeichen einer schweren Präeklampsie.(5)

Es besteht das Risiko, in einer Folgeschwangerschaft erneut an einer Präeklampsie zu erkranken. Dieses liegt bei einer vorangegangenen Schwangerschaft mit Präeklampsie bei 11,5-27 % (7) und bei zwei solcher Schwangerschaften bei 32 %.(8) Das Wiederholungsrisiko steigt mit dem Schweregrad der Erkrankung.(9)

1.2 Early-Onset versus Late-Onset Präeklampsie

Man kann zwischen einer frühen Präeklampsie mit einer Manifestation vor der 34. SSW und einer späten Präeklampsie mit einem Auftreten nach der 34. SSW differenzieren. Beide Formen unterscheiden sich sowohl in ihrer Genese als auch in ihrem Outcome.(10)

Die early-onset-Variante ist mit einer höheren Morbidität und Mortalität der Mutter sowie einer höheren Inzidenz einer fetalen Wachstumsrestriktion verbunden. Kinder von Frauen mit einer late-onset-Präeklampsie haben oft sogar ein erhöhtes Geburtsgewicht.(11, 12, 13)

Die Unterscheidung in plazentare und maternale Präeklampsie ist veraltet, da jede Art der Präeklampsie die Plazenta betrifft. Bei der late-onset Präeklampsie scheint im alten Modell die mütterliche Risikokonstellation mit präexistenten Schäden des Endothels oder Endothelfunktion im Vordergrund zu stehen. Eine neue Theorie besagt, dass es sich bei der späteren Form um eine Art der mechanischen Restriktion der Plazenta handelt. Vor allem große Plazenten scheinen das Risiko eine late-onset Präeklampsie zu erhöhen. Die wachsende Plazenta erreicht ein Limit der Größe und es kommt zu Malperfusion und Hypoxie. Es gibt hier keine Anzeichen einer fehlerhaften Spiralarteriolen-Remodellierung.(14)

Die early-onset Variante unterscheidet sich im Risikoprofil und im Outcome von der late-onset Präeklampsie. Ethnie, Nikotinabusus, chronische Hypertonie, kongenitale Anomalien und höheres Alter der Mutter gelten als Risikofaktoren der early-onset PE, während junges Alter, Nulliparität und Diabetes mellitus mit der late-onset PE assoziiert sind.(15)

Bemerkenswert ist außerdem eine Veränderung des angeborenen Immunsystems in der Plazenta bei der early-onset PE, die bei der late-onset PE so nicht gefunden werden konnte. Dabei ist das angeborene Immunsystem bei der early-onset PE in seiner Aktivität in der Plazenta vermindert. Das ist bei der late-onset PE nicht der Fall. Überdies werden bei der früh einsetzenden Variante bestimmte Gene anders exprimiert. Dabei ist etwa das Gen für Endoglin in der Plazenta stärker exprimiert.(16) Endoglin ist in einer an Präeklampsie erkrankten Plazenta hochreguliert, wodurch vermehrt "soluble endoglin" freigesetzt wird. Dabei handelt es sich um einen antiangiogenen Faktor (mehr dazu siehe Kapitel 1.5. Pathogenese).(17) Auch beim Gen für das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase gibt es in der Expressierung Unterschiede.(16) Dieses Enzym ist für Veränderungen des Immunsystems im Falle von Infektionen aber auch bei Schwangerschaften im Zuge der feto-maternalen Toleranz zuständig. Dabei wird diskutiert, ob eine Verminderung der Indolamin-2,3-Dioxygenase mit der Pathogenese der PE zusammenhängt.(18) Im Fall der early-onset PE zeigt sich eine reduzierte Expression von Komplementsystem und toll-like Rezeptor sowie eine verringerte Aktivität von Mastzellen und M2 Makrophagen. Diese Veränderung weisen Plazenten von late-onset PE-Patientinnen nicht auf.(16)

1.3 Eklampsie

Bei der Eklampsie handelt es sich um in der Schwangerschaft auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle ohne andere neurologische Ursache.(4) Die Eklampsie wird oft durch Warnzeichen angekündigt. Dazu zählen starke okzipitale oder frontale Kopfschmerzen,

verschwommenes Sehen, Photophobie oder Veränderungen im mentalen Zustand.(19) Warnzeichen können jedoch auch ausbleiben.(20) In 38 % der Fälle tritt ein eklamptischer Anfall ohne vorangegangene Hypertension oder Proteinurie auf. Außerdem hat ein signifikanter Anteil an Frauen keine Zeichen der Präeklampsie vor Auftreten des Anfalls.(21) Eine Eklampsie kann vor, während und nach der Geburt auftreten.(22)

1.4 HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom ist das gemeinsame Auftreten typischer Laborveränderungen in der Schwangerschaft, welche häufig mit einer Präeklampsie assoziiert sind.(4) Das H steht für Hämolyse, das EL für „elevated liver enzymes“ – also eine Erhöhung der Transaminasen Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase (ALT und AST) um mehr als das Zweifache des oberen Grenzwerts – und das LP für „low platelet count“ – also eine Thrombozytopenie mit weniger als 100 G/l Thrombozyten.(4, 5) Es kommt in 10-20 % der Fälle einer schweren Präeklampsie vor.(23) Das HELLP-Syndrom ist primär eine Erkrankung im dritten Trimenon, tritt in 30 % auch erst nach der Geburt auf. Bis zu 15 % der Patientinnen mit HELLP-Syndrom zeigen weder einen Bluthochdruck noch eine Proteinurie.(24) Die typischen klinischen Symptome sind generelles Krankheitsgefühl, epigastrische Schmerzen oder Schmerzen im rechten oberen Quadranten, sowie Übelkeit und Erbrechen.(25)

1.5 Pathogenese

In einer normalen Schwangerschaft werden durch die Plazenta die optimale Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Fetus sichergestellt. Im ersten Trimenon bauen interstitielle und endovaskuläre fetale, extravillöse Throphoblasten, deziduale natürliche Killerzellen und Makrophagen die glatte Muskulatur der Spiralarteriolen ab. Es entstehen vergrößerte Gefäße, die nicht auf vasoaktive Stimuli reagieren und eine hohe Kapazität sowie einen geringen Widerstand haben. So ist ein ausreichender Blutfluss zwischen Mutter und Kind möglich und der Nährstoffbedarf des Kindes wird gesichert.(26) Frauen, die eine Präeklampsie entwickeln, können eine fehlerhafte Modellierung der Spiralarterien aufweisen.(27) Aus diesen Fällen resultieren häufig wachstumsretardierte, frühgeborene Kinder.(28) Durch die Fehlmodellierung kommt es zu einer Minderperfusion, zu hohen Geschwindigkeiten und einem turbulenten Blutfluss in den Arteriolen. Das wiederum führt zu placentarer Ischämie (29) und oxidativem Stress.(30) Außerdem werden die placentaren Villi beschädigt und die angiogenen Faktoren im mütterlichen Blut sind verändert.(31) Die Plazenta zeigt histologisch charakteristische Auffälligkeiten: reduzierte Plazentagröße,

Infarzierung, anomale Entwicklung der Plazentavilli und einen Mangel an Remodellierung der maternalen dezidualen Spiralarteriolen.(26) Die Mechanismen, die zu dieser fehlerhaften Plazentation führen, sind nicht gänzlich geklärt. Im zweiten und dritten Trimenon werden verstärkt antiangiogene Faktoren gebildet. Diese führen zu Inflammation, endothelialer Dysfunktion und systemischer Erkrankung der Mutter.(26) Es gibt mehrere Faktoren, die in einer Präeklampsie-typischen Plazenta vermehrt produziert werden und die endotheliale Dysfunktion begünstigen: proinflammatorische Zytokine, Exosome, extrazelluläre Vesikel und antiangiogene Faktoren wie „soluble fms-like tyrosine kinase-1“ (sFlt-1) und soluble endoglin (sENG). Außerdem wird die Ausschüttung von proangiogenen Faktoren wie dem „placental growth factor“ (PlGF) unterdrückt. sFlt-1 bindet an den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und verhindert dadurch dessen Wirkung einer Vasorelaxation.(32) Es gibt mehrere Hinweise, dass sFlt-1 maßgeblich an der Entstehung und dem Fortschreiten der Präeklampsie beteiligt ist. So sind erhöhte sFlt-1 Spiegel schon Tage bis Wochen vor klinischen Auffälligkeiten im mütterlichen Serum nachweisbar.(33) Eine Studie hat gezeigt, dass das einzige Gen, das mit einer Präeklampsie in Verbindung gesetzt werden konnte, ein Genlocus nahe dem FLT1 Gen auf dem Chromosom 13 ist.(34)

Das höhere Plazentagewicht könnte erklären, warum auch Zwillingsschwangerschaften ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie aufweisen. Frauen über 40, Frauen mit Diabetes und chronischer Hypertension sowie übergewichtige Frauen haben mit höherer Wahrscheinlichkeit bereits eine endotheliale Dysfunktion, wodurch sich hier das erhöhte Risiko erklären könnte.(32)

1.6 Klinische Auffälligkeiten

1.6.1 Vaskuläre Veränderungen

Frauen mit Präeklampsie zeigen nicht die in der Schwangerschaft physiologische Hypervolämie. Es entsteht eine Hämokonzentration. Durch die Interaktion von verschiedenen vasoaktiven Faktoren wie Prostacyclin, Thromboxan A₂, Stickstoffmonoxid (NO) und Endotheline kommt es zu Vasospasmen.(5)

1.6.2 Hämatologische Veränderungen

Thrombozytopenie und Hämolyse treten häufig im Zusammenhang mit einer Präeklampsie auf, vordergründig in schwerer Form beim HELLP-Syndrom. Durch die oben genannte Hämokonzentration bleibt eine Erniedrigung des Hämatokrits trotz Hämolyse

möglicherweise aus. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Lactatdehydrogenase (LDH) auf über 600 IU/L wegweisend.(5)

1.6.3 Veränderung der Leberfunktion

In der Anfangsphase der Präeklampsie ist die AST stärker erhöht als die ALT, im Unterschied zu parenchymalen Lebererkrankungen, bei denen die leberspezifische ALT höher ist als AST. Diese Tatsache kann in der Differenzialdiagnostik eine Hilfestellung sein. LDH ist durch die Leberfunktion und die zuvor erwähnte Hämolyse erhöht. In späteren Krankheitsphasen kommt es durch die Hämolyse zu einer Bilirubin-Erhöhung.(5) Die gestörte Leberfunktion kann durch eine Beeinträchtigung ihrer Syntheseleistung das Gerinnungssystem beeinflussen. Hier zeigen sich veränderte Prothrombinzeit, partielle Prothrombinzeit und Fibrinogen-Werte. Die Betrachtung der Werte scheint aber nur relevant zu sein, wenn eine Thrombozytopenie besteht.(35)

1.6.4 Veränderung der Nierenfunktion

Es handelt sich im Rahmen einer Präeklampsie um eine unselektive Proteinurie. Durch eine erhöhte tubuläre Permeabilität können die meisten großen Proteine durchtreten. Dabei können bei zunehmenden glomerulären Schäden Proteine über einer Größe von 100000 Dalton nicht mehr filtriert werden. Markerproteine im Urin sind Albumin und IgG. Es wird jedoch vermehrt Calcium resorbiert.(5, 36)

Kontraktion des intravaskulären Raumes und Vasospasmen führen zu einer Verschlechterung der Natrium- und Wasserretention.(37)

Harnsäurespiegel steigen in der späten Schwangerschaft häufig an. Als Ursachen werden vermehrte fetale und/oder plazentare Produktion, eine verminderte Bindung an Albumin und eine Verminderung der renalen Clearance vermutet. Patientinnen mit Präeklampsie weisen einen höheren Anstieg auf. Es scheint ein Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und fetalen Outcome zu geben: In perinatalen Todesfällen wurden im dritten Trimenon besonders hohe Spiegel gemessen. Ein rascher Anstieg kann perinatalen Distress vorhersagen. Bei schwerer Präeklampsie wurden in Fällen von fetaler Wachstumsrestriktion und perinatalen Stress ebenfalls höhere Werte gefunden.(38)

Histologisch zeigt die Niere der Präeklampsie-Patientinnen eine „glomeruläre Endotheliose“. Diese nephropathologischen Veränderungen gelten als pathognomisch für die Erkrankung, scheinen aber auch in normalen Schwangerschaften aufzutreten. Diese besteht aus geschwollenen Endothelzellen mit Fibrillen, geschwollenen Mesangialzellen

und subendothelialen Proteinablagerungen. Das geschwollene Endothel verengt das kapilläre Lumen und kann dieses obstruieren.(39)

1.6.5 Fetale Konsequenzen

Wie bereits mehrfach erwähnt, besteht bei der Präeklampsie eine uteroplazentare Hypoperfusion. Diese führt zu fetaler Wachstumsrestriktion, einem Oligohydramnion, der Gefahr einer vorzeitigen Plazentalösung und beunruhigendem fetalen Status in antenatalen Untersuchungen (siehe Kapitel Sonographie). Es besteht ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko.(5)

1.7 sFlt-1/PlGF Quotient

Wie im Pathophysiologie-Kapitel beschrieben, haben die angiogenen Biomarker sFlt-1 und PlGF einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Präeklampsie. Dementsprechend wurde in verschiedenen Studien versucht, sich diese Dysbalance für diagnostische und prognostische Zwecke zunutze zu machen.

In einer Studie von 2004 von Levine et al. wurde der Verlauf der Biomarker in normotensiven und präeklampsischen Schwangerschaften verglichen. Hier zeigte sich auch bei gesunden Frauen eine Erhöhung von sFlt-1 sowie eine Erniedrigung von PlGF in den letzten zwei Monaten der Schwangerschaft. Bei Frauen mit Präeklampsie trat diese Veränderung früher und ausgeprägter auf. Die Werte wurden etwa 5 Wochen vor Eintritt der Erkrankung auffällig.(33)

Verlohren et al. konnte 2010 zeigen, dass nicht nur sFlt-1 und PlGF-Serumspiegel gesunde Schwangere und solche mit Präeklampsie unterscheiden konnte, sondern dass die Verwendung eines aus den beiden Werten gebildeten Quotienten die beste Vorhersagekraft zur Erkennung einer Präeklampsie zeigte. Am besten erwies sich der sFlt-1/PlGF-Quotient in der Identifikation einer early-onset Präeklampsie. Patientinnen in der Präeklampsie-Gruppe zeigten eine mittlere sFlt-1/PlGF-Ratio von 354,5 ($\pm 44,84$) im Vergleich zu 19,43 ($\pm 1,620$) in der Kontrollgruppe. Die Unterscheidung von gesunden und erkrankten Schwangeren konnte sowohl in der Subgruppe early-onset als auch in der Subgruppe late-onset gezeigt werden. Die Bestimmung der Ratio erwies sich als verlässlicher als die Bestimmung der einzelnen Faktoren sFlt-1 und PlGF. In dieser Studie wurde ein Cut-off von 85 vorgeschlagen, weil dieser mit hoher Spezifität und Sensitivität die Early-Onset PE erkannte (97 % bzw. 89 %). Die Aussagekraft des sFlt-1/PlGF-Quotienten war schwächer in Bezug auf die late-onset PE (Sensitivität: 74 % und Spezifität 89 %).(40)

In einer Studie von 2016 von Baltajian et al. wurde gezeigt, dass ein höherer sFlt-1/PlGF-Quotient mit einem größeren Risiko ungünstiger Schwangerschaftsoutcomes assoziiert war.

Frauen mit nachteiligen Outcomes hatten einen Median-Quotienten von 205,9 im Gegensatz zu 47,5 bei Frauen ohne solche. Schwangere mit höheren sFlt-1 Spiegel und niedrigen PlGF-Spiegeln und folglich hohen sFlt-1/PlGF-Quotienten hatten eine geringere Dauer der Restschwangerschaft. Frauen mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten ≥ 85 gebären in 91 % innerhalb von zwei Wochen.(41) Ähnliches konnte schon Rana et al 2012 zeigen: Hier ergab sich vor allem eine starke Assoziation zwischen ungünstigen Outcomes und erhöhten Quotienten vor der 34. SSW. 86 % der Frauen mit sFlt-1/PlGF-Quotient ≥ 85 gebären innerhalb von zwei Wochen. Der sFlt-1/PlGF-Quotient übertraf die Vorhersagekraft anderer Parameter wie systolischer Blutdruck, Harnsäure, AST, und Kreatinin. Am besten eignet sich bei Frauen vor der 34. SSW eine Kombination von Hypertonie, Proteinurie und sFlt-1/PlGF-Quotient zur Prädiktion ungünstiger Outcomes. (42)

Verlohren et al. zeigte außerdem in einer Studie von 2012, dass sich der Quotient dafür eignet, verschiedene hypertensive Schwangerschaftserkrankungen voneinander zu differenzieren. Bei einem Cut-Off von 85 hatten alle Patienten ohne PE oder HELLP-Syndrom eine sFlt-1/PlGF-Ratio, die unter diesem Wert lag. Es wurde zudem erneut die Korrelation von erhöhten Werten und früher Entbindung und die damit verbundene Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung erkannt. Es resultierte daraus eine Reduktion der perinatalen Mortalität und Morbidität um 20 % durch eine frühzeitige Überweisung in ein Kompetenzzentrum prognostiziert.(43)

In der Suche nach akkuraten Cut-Off-Werten schlugen Verlohren et al. 2013 für die Schwangerschaftswochen 20+0 bis 33+6 einen sFlt-1/PlGF-Quotienten ≤ 33 und ≥ 85 (Spezifität von 94 % und 99,5 %, Sensitivität von 95 % und 88 %) sowie ab der 34. SSW Werte ≤ 33 und ≥ 110 (Sensitivität von 89,6 % und 58,2 %, Spezifität von 73,2 % und 95,5 %) vor. Die unteren Grenzwerte zeigten die kleinste Wahrscheinlichkeit für einen negativen Test und die oberen die größte Wahrscheinlichkeit für einen positiven.(44)

Dröge et al. versuchten 2020 die Möglichkeit der Prädiktion ungünstiger Events mithilfe des Quotienten besser zu stratifizieren. Sie kamen zum Schluss, die Patientinnen in drei Risikogruppen einzuteilen: hoch (>85), intermediate (38–85) und niedrig (<38). Frauen in den ersten beiden Gruppen wurden signifikant früher entbunden. Die Vorhersagekraft stieg aber mit der Einbeziehung eines multifaktoriellen Modells. Allerdings war der sFlt-1/PlGF-Quotient aussagekräftiger als Blutdruck und Proteinurie allein.(45)

Hoffman et al. betrachteten die intermediate Gruppe genauer: Diese Frauen gebären auch früher, aber die Frühgeburt fand zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft statt.

Es scheint ein Risiko für ungünstige Outcomes in dieser Gruppe zu bestehen. Viele der Frauen hatten präexistente Erkrankungen.(46)

Bei early-onset FGR mit antegraden A. umbilicalis flow konnte von Quezada et al. gezeigt werden, dass eine sFlt-1/PlGF unter 85 eine Entbindung innerhalb einer Woche unwahrscheinlich machte und eine Verlängerung der Schwangerschaft bis zu 4 Wochen in 72,4 % der Fälle möglich war.(47)

Andrikos et al. zeigte eine Korrelation der biometrischen Messungen, der fetomaternalen Dopplerparameter und der Notwendigkeit einer baldigen Geburt mit dem sFlt-1/PlGF-Quotienten. Der Anstieg der Quotienten ist signifikant assoziiert mit dem Fortschreiten der Erkrankung.(48)

Graupner et al. kam zum Schluss, dass der Quotient einen geeigneten Parameter zur Entscheidung über die Notwendigkeit für ein verstärktes Monitoring und zur Lungenreifeninduktion bietet. Frauen mit sFlt-1/PlGF-Ratio über 655 vor der 34. SSW wurden in 84,6 % innerhalb von 7 Tagen, 53,8 % innerhalb von 48 Stunden entbunden. Bei Werten zwischen 85 und 655 waren nach 7 Tagen noch 61,4 % der Frauen schwanger. Nach der 34. SSW gebaren 66,7 % der Frauen mit Werten >201 innerhalb von 48 Stunden. Keine war nach 7 Tagen noch schwanger. Zwischen 110 und 201 gebaren 40,9 % innerhalb von 48 Stunden und 31,8 % in den nächsten 7 Tagen.(49)

Simon et al. berichtete 2020 von einer fünffach erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Entbindung in den nächsten 48 Stunden, sollte der sFlt/PlGF-Quotient über 655 liegen.(50)

Auch Chang et al. empfiehlt die Kontrolle der Ratio, weil Frauen mit erhöhten Werten ein höheres Risiko für einen intrauterinen Fruchttod (IUFT) oder eine Frühgeburt hatten. Außerdem wiesen die Neugeborenen ein niedrigeres Geburtsgewicht, ein erhöhtes Risiko für ein Respiratory Distress Syndrom und eine bronchopulmonale Dysplasie auf.(51)

Aufgrund dieser vielversprechenden Daten einer prognostischen Aussagekraft des sFlt-1/PlGF-Quotienten scheint eine multifaktorielle Betrachtung in Zusammenschau mit klinischen und anderen labordiagnostischen Parametern interessant und aussagekräftig in der Verlaufskontrolle der Präeklampsie zu sein.

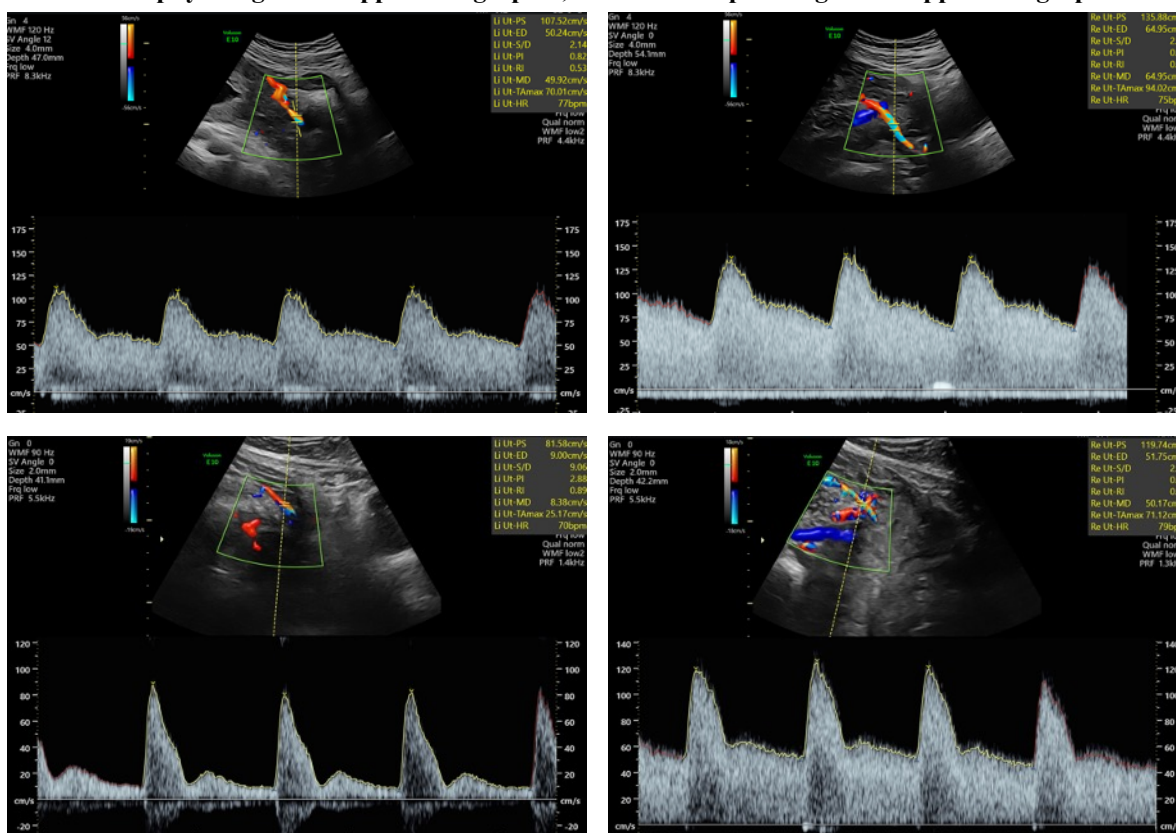
1.8 Sonographie

Der Uterus wird hauptsächlich durch die beiden Aa. uterinae und die Aa. ovaricae versorgt. Die Doppler-Sonographie nutzt den Doppler-Effekt, um den Blutfluss darzustellen und Geschwindigkeiten zu messen. Aus diesen Messungen kann man Rückschlüsse auf die kardiale Kontraktion, die Dichte des Bluts, die Elastizität der Gefäßwand sowie den

peripheren Widerstand ziehen. Letztere stellt den wichtigsten Parameter in diesem Fall dar. Während der ersten 24 Schwangerschaftswochen nimmt der Blutfluss in den Aa. uterinae zu. Bei fehlender Erweiterung der Spiralarterien in der Plazenta steigt der Widerstand folglich in den Aa. uterinae an. Als pathologisch gelten Messungen von Pulsatility Indices (PI) über der 95 Perzentile unabhängig vom Gestationsalter und sogenanntes Notching in der Flussgeschwindigkeitskurve. In vielen Studien konnte eine hohe Impedanz und bilaterales Notching (postsystolische Inzisur) mit einer Early-Onset Präeklampsie in Zusammenhang gebracht werden.(52) Allerdings unterliegt die Beurteilung des Notchings der Subjektivität des Untersuchers, wohingegen der PI hat auch als einzeln betrachteter Wert eine hohe Aussagekraft hat.(53, 54, 55, 56)

Der PI wird aus dem höchsten systolischen Punkt (A), dem enddiastolischen Punkt B und dem Hüllkurvenmittelwert (Fmed) berechnet: $(A-B)/Fmed$. Der Resistance Index (RI) berücksichtigt die Kurvenform nicht und berechnet sich aus $(A-B)/A$. Eine normale Hüllkurve präsentiert sich mit steilem Anstieg in der Systole und einem biphasischen Abfall in der Diastole.(57)

**Abbildung 1: Dopplersonographie Untersuchungen der Aa. uterinae li. und re.:
Obere Zeile: physiologische Dopplersonographie; untere Zeile: pathologische Dopplersonographie**



Abgesehen von den Aa. uterinae können auch die A. umbilicalis, die A. cerebri media und der Ductus venosus des Fetus Doppler-sonographisch beurteilt werden. Dies wird vor allem in Zusammenhang mit einer Wachstumsretardierung durchgeführt.

Der A.umbilicalis-Doppler gibt Hinweise auf die fetoplazentare Versorgung. Im Normalfall hat die Doppler-Kurve der Umbilikalarterie eine sägezahnartige Form. Bei pathologischen Umständen kann sich die Kurve zunehmend verändern: Sie kann reduziert sein (noch positive enddiastolische Geschwindigkeit), verschwinden (fehlende enddiastolische Geschwindigkeit/zero flow) oder sich umkehren (umgekehrte enddiastolische Geschwindigkeit/reversed flow).(58)

Während einer akuten Hypoxie werden im fetalen Kreislauf essenzielle Bereiche wie das Gehirn favorisiert und periphere Versorgungsgebiete wie Darm oder Extremitäten weniger perfundiert. Dieser Effekt wird als „brain-sparing“ bezeichnet.(59) Dieser Effekt kann dopplersonographisch dargestellt werden. Dazu wird die „cerebroplazentäre Ratio“ berechnet. Es wird die Doppler-Kurve der A. umbilicalis und der A. cerebri media analysiert.(60) Es steigt der PI in der A. umbilicalis (>95. Perzentile) und es sinkt der PI in der A. cerebri media (<10. Perzentile).(61) Dies ist auf eine Vasokonstriktion bzw. -dilatation der jeweiligen Gefäße im Rahmen des brain-sparing-Effekts zurückzuführen. Außerdem unterscheiden sich die PI-Werte der A. cerebri media am Ursprung im Vergleich zu distaleren Stellen. Dabei fällt der PI proximal stärker ab als distal.(62)

Im zweiten Trimenon hat der PI, mit oder ohne Einbezug von Notching, eine hohe Sensitivität (bis zu 93 %) bezüglich der Vorhersage einer Präeklampsie.(4)

1.9 Prävention und Management

Da es bisher keine medikamentöse Therapie gibt, die das Fortschreiten der Krankheit verhindert und verlangsamt, besteht das Management aus der Entbindung oder die Schwangerschaft so weit hinauszuzögern, bis ein reiferes Gestationsalter erreicht ist, das ein besseres Outcome für das Kind verspricht. In letzterem Fall muss die Schwangere und das Kind engmaschig kontrolliert werden, um bei Bedarf die Entbindung rechtzeitig einzuleiten. Die einzige Heilung für die Mutter ist die Entbindung und Geburt der Plazenta, welche aber zu einem frühen Zeitpunkt mit einer höheren Mortalität und Morbidität des Kindes einhergeht.(32)

1.9.1 Screening

Das Screening auf Präeklampsie im ersten Trimenon besteht aus maternalen Charakteristika entsprechend der oben angeführten Risikofaktoren und apparativer Diagnostik. Dabei sind vorrangig der Pulsatility Index der Aa. uterinae und der mittlere arterielle Blutdruck entscheidend. Als dritte Säule werden die biochemische Risikomarker, wie das pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), und PlGF verwendet. Mit diesen Tools wird eine individuelle Risikoberechnung für eine Early-Onset Präeklampsie möglich. Der negative Vorhersagewert bezüglich der Entwicklung einer FGR oder Early-Onset PE dieser Methoden ist mit über 97 % besonders hoch. Der Doppler der Aa. uterinae hat besonders hohe Aussagekraft bei der Erkennung einer Early-Onset Präeklampsie, bei der late-onset PE finden sich diese Veränderungen nicht.(4, 53, 54, 56, 63)

In den folgenden beiden Trimenons besteht das Screening primär aus dem regelmäßigen Erheben von Blutdruck und Proteinurie. Die DGGG empfiehlt derzeit kein darüberhinausgehendes Screening im 2. und 3. Trimenon. Bei Verdacht können zusätzlich eine Dopplersonographie der Aa. uterinae und die Bestimmung der Biomarker zur Risikostratifizierung verwendet werden.(1, 4, 55)

Die Bedeutung der Biomarker im Screening und Diagnostikprozess werden im jeweiligen Kapitel ausgeführt.

1.9.2 Aspirin

Ein wichtiges Augenmerk liegt auf der Prävention der Erkrankung. Als einziges Mittel hat sich hier eine low-dose Aspirin-Gabe durchgesetzt. Frauen, die anamnestisch ein erhöhtes Präeklampsie-Risiko zeigen oder bei denen im Erst-Trimester-Screening ein erhöhtes Risiko festgestellt wird, sollen ab der Frühschwangerschaft – möglichst bereits vor der 16.SSW – mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) in der Dosierung 150 mg einmal täglich (möglichst abends) beginnen. Es hat sich etabliert, bis zur abgeschlossenen 34.-36. SSW Aspirin zu verabreichen.(4) Der genaue Wirkmechanismus der ASS-Prophylaxe ist unklar. Er beruht möglicherweise auf einer vasoprotektiven Wirkung durch erniedrigte Plättchenreaktivität, niedrigere Thromboxan-Konzentrationen und eine verstärkte Prostazyklin-Produktion.(64) Bezüglich der Dosierung und der Tageszeit besteht Uneinigkeit und es fehlt an randomisierten Studien, die verschiedene Dosierungen vergleichen.(32) Die meisten Guidelines empfehlen zwischen 75 und 150 mg täglich.(4, 5,

6, 65) Am besten sollte die Aspirin-Gabe vor der 16.SSW begonnen werden. Es besteht aber auch noch ein Vorteil, wenn man bis zur 22. SSW mit der Einnahme beginnt.(66)

1.9.3 Kalzium

Bei Frauen mit einer geringen Kalzium-Aufnahme durch die Nahrung kann eine Kalzium-Substitution mit 1 g Kalzium täglich das Präeklampsie-Risiko senken. Es gibt Hinweise darauf, dass die Kalzium-Gabe auch die Mortalität der Mutter und das Frühgeburtsrisiko senkt. Allerdings scheint das HELLP-Syndrom öfter aufzutreten.(67)

1.9.4 Klinische Betreuung

Die DGGG empfiehlt folgende Punkte für die ambulante Betreuung: Präeklampsie-Patientinnen sollen zu Hause nach Anweisung ein Blutdruckprotokoll führen, regelmäßig ihr Gewicht kontrollieren und auf das Auftreten Präeklampsie-typischer Symptome wie Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, thorakale Schmerzen und Dyspnoe achten. Stressfaktoren sollten reduziert werden. Eine Krankschreibung oder ein individuelles Beschäftigungsverbot kann ausgestellt werden. Vom behandelnden Arzt soll regelmäßig eine fetale Zustandsdiagnostik mit Biometrie, Doppler-Sonographie und eventuell CTG durchgeführt werden. Regelmäßige Laboruntersuchungen mit eventueller Bestimmung der angiogenen Faktoren können sinnvoll sein.(4)

Die DGGG empfiehlt außerdem eine Klinikeinweisung bei Blutdruckwerten über 160/110 mmHg, bei Verdacht auf ein HELLP-Syndrom, vor allem wenn klinische Symptome wie Oberbauchschmerzen bestehen, bei Eklampsie oder Präeklampsie mit schweren Prodromalsymptomen, Dyspnoe oder hypertensiver Krise mit vitaler Bedrohung. Bei vitaler Bedrohung sollte eine prophylaktische Magnesium-Gabe bereits durch den Notarzt verabreicht werden.(4)

1.9.5 Antihypertensive Therapie

Das Hauptziel der Blutdrucksenkung ist die Vermeidung von maternalen Komplikationen wie zerebrale Blutungen. Ein geringer Blutdruckanstieg scheint das Outcome nur gering zu beeinflussen. Hohe Blutdruckwerte können jedoch schwerwiegende Auswirkungen haben.(68)

Man unterscheidet zwischen moderater Hypertonie und schwerer Hypertonie. Ob moderate Hypertonie (systolisch 140 bis 159 mmHg, diastolisch 90 bis 110 mmHg) behandelt werden sollten, ist unklar.(4) Bei antihypertensiver Therapie in Fällen milder/moderater

Hypertension wurde ein schlechteres Outcome mit fetaler Wachstumsretardierung beobachtet.(69)

Steigt der Blutdruck über 155–166 mmHg an, ergibt sich ein erhöhtes Risiko für eine schwere Präeklampsie mit Nierenversagen, Insult und Frühgeburt.(70)

Daher sollen Schwangere mit Blutdruckwerten über 150–160 mmHg systolisch und 100–110 mmHg diastolisch eine medikamentöse antihypertensive Therapie erhalten.(4)

Als Ziel gelten Werte von etwa 135/85 mmHg oder weniger. Eine weniger strenge Einhaltung dieser Grenzwerte, z. B. ein diastolischer Blutdruck von 100 mmHg, bedeutet ein größeres Risiko für schwere hypertensive Episoden.(71)

Das Mittel der ersten Wahl ist laut der DGGG das Alpha-Methyldopa in einer Dosierung von 250-500 mg oral zwei bis vier Mal täglich bis maximal 2 g pro Tag. In Österreich und der Schweiz wird außerdem Labetalol empfohlen. Nifedipin retard ist ebenfalls zur Behandlung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen geeignet. Kontraindiziert sind Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin AT1-Antagonisten.(4)

Die Einnahme von ACE-Hemmern und Angiotensin AT1-Antagonisten während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für Fetopathien. Dabei sind hauptsächlich die Nieren betroffen. Die Einnahme dieser Medikamentengruppen ist mit fetaler Hypotension, verringerter glomerulärer Perfusion, Störung der renalen Tubululentwicklung und folglich reduzierten fetalen Urin bis zur Anurie oder Oligohydramnion assoziiert. Außerdem wird von Lungenhypoplasie und Fehlbildungen im Bewegungsapparat sowie FGR und verminderter plazentarer und umbilikaler Perfusion berichtet.(72, 73)

Was den Einsatz von Diuretika bei der Behandlung der Präeklampsie betrifft, gibt es nicht genügend Daten, die für die Verabreichung sprechen. Jedoch berichten Patientinnen vor allem nach der Einnahme von Thiaziden von starker Übelkeit und Erbrechen. Daher wird die Verwendung von Diuretika in der Schwangerschaft nicht empfohlen.(74)

Als hypertensiver Notfall wird eine „akute, schwere, über 15 min anhaltende Hypertonie mit vitaler Gefährdung durch Organschäden“ (4) definiert. In diesem Fall ist eine sofortige medikamentöse Therapie indiziert. Dazu stehen Urapidil, Nifedipin, Dihydralazin und in Österreich und der Schweiz Labetalol intravenös (i.v.) zur Verfügung.(4) Hydrazalin wird aufgrund häufiger maternaler Nebenwirkungen weniger bevorzugt.(75) Bei der Verabreichung von antihypertensiver i.v.-Medikation sollte ein fetales Monitoring erfolgen, da maternale Hypotension und dadurch verursachte verminderte plazentare Perfusion zu fetaler Bradykardie führen kann.(32) In einer indischen Studie wurde gezeigt, dass auch die einmalige Gabe von oralen Antihypertensiva Nifedipin (10 mg) und Labetalol (100 mg) in

84 % und 77 % zufriedenstellend schwere Hypertension behandeln. Methyldopa schnitt etwas (76 %) schlechter ab.(76)

1.9.6 Antikonvulsive Therapie

Als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung und Prävention einer Eklampsie wird Magnesiumsulfat empfohlen.(4) Magnesiumsulfat kann das Risiko eines eklamptischen Anfalls um 58 % vermindern.(77) Als Dosierung wird eine Initialdosis von 4 bis 6 g i.v. über 15–20 min, verdünnt mittels Perfusor oder Kurzinfusion empfohlen. Nachfolgend wird eine Erhaltungsdosis von 1 bis 2 g stündlich appliziert.(4) Allerdings ist die Dosierung in der Literatur sehr umstritten und auch niedriger Dosierungen könnten Erfolg bringen.(4, 78, 79) Während der antikonvulsiven Therapie soll die Schwangere intensiv monitorisiert werden. Es sollte auf den Reflexstatus, die Atemfrequenz und die Nierenfunktion geachtet werden. Als Antidot steht Kalziumgluconat zur Verfügung. Bei Bedarf kann davon 1 Ampulle (10 ml) 10 % Kalziumgluconat über drei Minuten langsam i.v. gegeben werden. Es sollte immer bereitliegen.(4) Nifedipin und Magnesium können bedenkenlos gemeinsam ohne Verstärkung der magnesiumbedingten Nebenwirkungen verabreicht werden.(80)

1.9.7 Zeitpunkt der Entbindung

Nachdem die Entbindung die einzige kausale Therapie der Präeklampsie darstellt, ist das Timing der Geburt wichtig. Da eine Frühgeburt mit vielen Risiken einhergeht, dient die Verlängerung der Schwangerschaft nur der Vorbeugung dieser und der Gesundheit des Kindes.

Ab der vollendeten 37. SSW gilt das Kind als reif. Tritt eine Präeklampsie danach auf, ist die rasche Entbindung indiziert.(4) Ab diesem Zeitpunkt würde das Abwarten mehr Risiko für die Mutter bedeuten als Vorteile für das Kind.(81)

Zwischen 34+0 und 37+0 ist bei schwerer Präeklampsie, schwerer fetaler Wachstumsrestriktion unter der 5. Perzentile und gleichzeitiger pathologischer, fetaler oder fetoplazentarer Perfusion eine ebenso baldige Entbindung empfohlen. Es gilt dabei, die mütterlichen und fetalen Risiken sorgfältig abzuwägen.(4) In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2019 wurde das abwartende Management mit der Entbindung nach der 34. SSW bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen verglichen. Die sofortige Entbindung bedeutet vorwiegend eine Reduktion der Entwicklung von maternalen Komplikationen wie der Progression in ein HELLP-Syndrom oder einer Eklampsie. Allerdings erhöht sich das Risiko eines Respiratory Distress Syndroms des Neugeborenen vor allem vor 36+0.(82) Dem entgegenzuhalten ist der häufigere intrauterine Fruchttod bei schwerer Präeklampsie:

21 von 1000 Kindern starben vor der Geburt bei Frauen mit schwerer Präeklampsie im Vergleich zu 9/1000 bei milder Präeklampsie.(83) Folglich empfehlen die meisten Leitlinien ein abwartendes Management vor der abgeschlossenen 37. SSW, solange keine Merkmale der schweren Präeklampsie auftreten.(4, 5, 6)

Vor der 34. SSW ist ein abwartendes Management mit einer Reduktion der Morbidität des Kindes assoziiert, wie ein Cochrane Review zeigen konnte.(84) Daher ist in Abhängigkeit vom Schweregrad der mütterlichen Erkrankung ein primär konservatives Vorgehen zu erwägen.(4) Ist die Notwendigkeit einer Entbindung absehbar, hat eine Steroidgabe zur Lungenreife-Induktion ab 24+0 zu erfolgen. Maternale Indikationen zur Entbindung sind: Therapierefraktäre schwere Hypertonie, zunehmende Niereninsuffizienz, kardiale Dekompensation, akutes Lungenödem, disseminierte intravasale Gerinnung, vorzeitige Plazentalösung, IUFT, persistierende schwere Oberbauchschmerzen, neu aufgetretene schwere zentral-nervöse Symptome und Eklampsie.(4)

Im LKH Graz gilt ein interdisziplinäres Versorgungskonzept zum Thema „Frühgeborene an der Grenze zur extrauterinen Lebensfähigkeit. Die beste Prognose bezüglich Mortalität besteht bei einer Einleitung der Lungenreife mittels Steroids (Betamethason) nach 24 Stunden bis 7 Tagen. In individuellen Situationen kann auch eine Gabe ein bis 23 Stunden vor der Geburt verglichen mit keiner Steroidgabe von Vorteil sein. Ab einer Stunde nach der ersten Betamethason-Dosis erfolgt eine fetale Überwachung mittels CTG. Ab dem Gestationsalter SSW 22+5 bis 23+6 und einem geschätzten Geburtsgewicht über 400 g, wird im LKH in Absprache mit den Eltern der Weg „provisional care“ empfohlen. Von SSW 22+0 bis 22+4 wird nur unter dringendem Elternwunsch dieser Weg anstatt des palliativen eingeschlagen. Unter der SSW 22+0 wird immer ein palliatives Vorgehen gewählt. Unter „provisional care“ wird der Beginn einer vorläufigen Intensivtherapie mit kurativem Therapieziel verstanden.(85, 86, 87)

Vor der 24. SSW besteht eine stark eingeschränkte Überlebenschance für die frühgeborenen Kinder. Dementsprechend sollten in einem Beratungsgespräch sowohl der Schwangerschaftsabbruch als auch eine Fortsetzung zum Thema werden, aber auch im Falle, dass eine frühzeitige Entbindung vor 24+0 notwendig werden sollte, ob eine primär lebenserhaltende oder palliative Therapie zu erfolgen hat.(4)

1.9.8 Geburtsmodus

Es ist prinzipiell eine vaginale Geburt möglich. Vor allem in milden Formen, mit höherem Gestationsalter in Abwesenheit anderer Risikofaktoren bleibt sie der bevorzugte Weg. Mit

geringerem Gestationsalter sinkt auch die Wahrscheinlichkeit der vaginalen Geburt, vor allem bei Patientinnen mit schwerer Präeklampsie.(4, 5, 6)

1.10 Studienziel

Das Primärziel der Datenanalyse im Rahmen dieser retrospektiven Studie ist die Darlegung des Schwangerschaftsverlaufs von Patientinnen mit schwerer Präeklampsie und die Indikationen, die schließlich zur Entbindung per Sectio oder Geburtseinleitung geführt haben. Maternale und fetale Parameter im klinischen Verlauf werden mit der Entwicklung der angiogenen Faktoren verglichen. Besonderes Augenmerk wird dabei auf den sFlt-1/PlGF-Quotienten gelegt, ob sich dieser eignet, den Verlauf zufriedenstellend zu verfolgen und eventuell die Absehbarkeit einer notwendigen Intervention ermöglicht. Es stellt sich die Frage, ob ein Anstieg des Quotienten der klinischen Verschlechterung im Sinne einer Blutdruckerhöhung oder Entgleisung der Laborwerte vorangeht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Eingeschlossen wurden die letzten 49 Patientinnen, die sich bis Dezember 2021 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Landeskrankenhaus (LKH) Graz mit einer schweren Präeklampsie vorgestellt und bis Dezember 2021 entbunden haben. Es wurden in einer Suche alle in der Datenbank des elektronischen Geburtshilfeprogramms (PIA, ViewPoint 5.6.22.30 von GE Healthcare) aufscheinenden Patientinnen, die mit der Diagnose schwere Präeklampsie codiert waren, in die Datenanalyse aufgenommen.

Als Kriterien für die Diagnose gelten am LKH Graz die üblichen Diagnosekriterien einer Präeklampsie kombiniert mit wiederholten Blutdruckwerten $> 160/110$ mmHg sowie eine deutliche, rasche Verschlechterung der vorherigen klinischen Symptomatik und eine deutliche Erhöhung der Biomarker.

Weder bestehende Vorerkrankungen wie Hypertonie, Thrombophilie oder Nierenerkrankungen noch schwangerschaftsassozierte Konditionen wie (insulinpflichtiger) Gestationsdiabetes, künstliche Befruchtung oder Mehrlingsschwangerschaften führten zum Ausschluss aus der Analyse.

Ausschlusskriterium war aber eine nur einmalige Erhebung der Biomarker sFlt-1, PlGF und des sFlt-1/PlGF-Quotient. Bei jeder in die Studie aufgenommenen Patientin musste mindestens an 2 unterschiedlichen Tagen jeweils ein sFlt-1/PlGF-Quotient erhoben worden sein.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Daten, die an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Graz im Rahmen der ambulanten und stationären Betreuung erhoben wurden.

Nach Abfrage der Patientinnen mittels PIA wurden die erhobenen Parameter aus dem Krankenhaussystem MEDOCS entnommen und in einer Excel-Tabelle pseudonymisiert verarbeitet. Der Schlüssel dazu war nur mir, der Diplomandin, und meiner Betreuerin Frau Dr. Kirchhoff bekannt.

Aus der Anamnese wurde das Alter der Patientin, der BMI vor der Schwangerschaft, Vorerkrankungen sowie eine regelmäßige Medikamenteneinnahme unabhängig der Schwangerschaft entnommen. Es wurde erfragt, um die wievielte Schwangerschaft es sich handelte und ob eine Präeklampsie-Vorgeschichte bestünde, ob ein Präeklampsie-Screening

stattfind und auf welchen Weg die Konzeption (spontan, IVF oder ICSI) erfolgte, und ob es eine Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft war.

Aus den Entlassungsbriefen, OP-Berichten und Kreißsaal-Protokollen wurde die Entbindungsindikation, der Entbindungsmodus und das Gestationsalter bei der Entbindung sowie das Geburtsgewicht und der APGAR-Score des Neugeborenen entnommen. Auch die postpartale Medikation und Besonderheiten im Wochenbett wurden aus diesen Dokumenten erlangt. In den Befunden der Pathologie fand sich die Plazentahistologie.

Die sonographischen Daten wurden aus den Ambulanzbefunden erhoben. Hier wurden die fetometrische Gewichtsschätzung, die Fruchtwassermenge mit größtem Durchmesser, der Pulsatility Index (PI) der Arteria (A.) umbilicalis, der A. cerebri media, der Arteriae (Aa.) uterinae und des Ductus venosus in die Analyse aufgenommen.

Als mütterliche Parameter wurden der Blutdruck aus den Ambulanzbesuchen und aus den stationär geführten Blutdrucktabellen sowie die Proteinurie in Form von Urinstreifentests ambulant oder stationär durch 24-Stunden Harnsammlung oder quantitative Proteinbestimmung aus dem Spontanharn (Gesamteiweiß/Kreatinin-Ratio) gemessen.

Schließlich wurden alle Laborbefunde ab Beginn der Betreuung an der Klinik in dieser Schwangerschaft gesichtet. Erhoben wurden Thrombozyten, Parameter der Nierenfunktion (Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, eGFR), der Leberfunktion (Bilirubin, AP, γ -GT, AST, ALT), Entzündung (CRP), Zeichen der Hämolyse (CK, LDH) und der Gerinnung (PZ, INR, aPTT, Fibrinogen, Antithrombin) und schließlich das Gesamteiweiß und Albumin.

Nach Sichtung aller zur Verfügung stehender Dokumente aus dem MEDOCS und PIA, sowie in Einzelfällen handgeschriebener Krankengeschichten aus dem Archiv wurde versucht, die Klinik und Therapie im Schwangerschaftsverlauf nachzuverfolgen.

Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie konnte keine Regelmäßigkeit der Untersuchungen erreicht werden. Die Erhebung der Daten fand im klinischen Alltag unter individueller Betrachtung der Umstände statt. Wenn vorhanden, wurde ein Laborbefund mit oben erwähnten Parametern am ersten oder zweiten Tag postpartal einbezogen.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Excel und Python. Die ermittelten Werte wurden zunächst in einer Exceltabelle in einheitlichem Format zusammengefasst. Die statistische Auswertung wurde mit dem Pandas-Package in der Version 1.4.4. in der Programmiersprache Python durchgeführt. Die graphische Darstellung erfolgte mit Matplotlib.

2.4 Ethik

Vor Beginn der Datenauswertung wurde ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Nach positivem Votum der Kommission wurde mit Suche und Durchsicht der Patientinnen begonnen.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Patientinnenkollektiv

Es wurden insgesamt 49 Patientinnen aus dem Programm PIA mit der Diagnose schwere Präeklampsie ausgelesen. Bei der Durchsicht wurden davon 14 Patientinnen ausgeschlossen, da weniger als zwei Datenpunkte des sFlt-1/PlGF-Quotienten vorhanden waren. Von zwei Schwangeren mit Präeklampsie-Vorgeschichte konnte auch eine Vorschwangerschaft dargestellt werden. Daher erfolgte die Auswertung von 37 Schwangerschaften. Dabei handelt es sich um 35 Einlingsschwangerschaften und zwei Zwillingschwangerschaften.

In Tabelle 1 werden die Eckdaten der Studienpopulation hinsichtlich Alter, vorangegangene Schwangerschaften und Geburten, BMI sowie das Gestationsalter bei Entbindung mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Es werden Einlingsschwangerschaften und Zwillingschwangerschaften einzeln aufgeschlüsselt gezeigt. Aufgrund der geringen Datenmenge bei nur zwei eingeschlossenen Zwillingschwangerschaften wird hier auf die Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung verzichtet.

Im Durchschnitt waren die Patientinnen 32,7 Jahre alt. Die meisten waren schon einmal vorher schwanger, aber hatten noch kein lebendes Kind geboren. Im Mittel haben die Patientinnen bei einem Gestationsalter von 226,0 Tagen, das entspricht der 33. Schwangerschaftswoche (SSW 32+2), entbunden. Der BMI bei Einschluss lag im Mittel bei 27,2 kg/m². Dieser Wert ist jedoch mit Vorsicht zu werten, da bei manchen das Gewicht vor der Schwangerschaft und bei manchen das aktuelle Gewicht zum Untersuchungszeitpunkt in den Befunden aufgelistet wurde.

Tabelle 1: Rahmendaten der Studienpopulation einschließlich Mittelwert und Standardabweichung

Parameter	Alle Patientinnen	Einlings- schwangerschaften	Zwillings- schwangerschaften
Anzahl	37	35	2
Alter (Jahre)	32,7 (\pm 4,9)	32,8 (\pm 5,0)	31 und 32
BMI (kg/m²)	27,2 (\pm 7,4)	27,4 (\pm 7,5)	22,6 und nicht bekannt
Gravidität (n)	1,8 (\pm 1,2)	1,9 (\pm 1,3)	1 und 2
Parität (n)	0,6 (\pm 1,1)	0,6 (\pm 1,1)	0 und 1
Gestationsalter bei Entbindung (Tage)	226,0 (\pm 28,6)	225,5 (\pm 29,2)	220 und 246

In Tabelle 2 werden die Vorerkrankungen und die Art der Konzeption (spontan, IVF oder ICSI) der Patientinnen bei Einschluss dargestellt. Auf die Angabe des prozentualen Anteils wird bei den Zwillingschwangerschaften aufgrund der geringen Anzahl verzichtet. Gefiltert wurde nach Präeklampsie-Vorgeschichte und vorbestehendem Hypertonus. Die häufigste Vorerkrankung war eine chronische Hypertonie mit 27 %. Bei den Zwillingschwangerschaften hatten beide Patientinnen keine relevanten Vorerkrankungen. Außerdem wurde ausgewertet, wie viele der Schwangeren ein Präeklampsie-Screening durchlaufen hatten. Hier zeigte sich, dass die Mehrheit der Patientinnen nicht gescreent wurde, beziehungsweise keine Aufzeichnungen darüber auffindbar waren. 12 der Patientinnen, also 34,3 %, wurden gescreent, allerdings keine der Zwillingschwangerschaften. 43,2 % der Patientinnen erhielten eine Prophylaxe mit ASS – davon keine der Zwillingschwangerschaften.

Vier der Patientinnen wiesen einen Gestationsdiabetes auf, davon eine der mit Zwillingen Schwangere. Eine Patientin hatte in der Vergangenheit einen Gestationsdiabetes, woraufhin sie einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelte.

Zudem wurde in unserer Studienpopulation die überwiegende Mehrheit auf spontanem Weg schwanger. 5 Patientinnen wählten den Weg der künstlichen Befruchtung, davon zwei in Form einer In-Vitro-Fertilisation (IVF) und drei in Form einer Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI). Daraus resultierte auch eine der Zwillingschwangerschaften.

Tabelle 2: Vorerkrankungen und Befruchtungsmodus der analysierten Patientinnen einschließlich prozentuellen Anteils

Parameter	Alle Patientinnen	Einlings- schwangerschaften	Zwillings- schwangerschaften
Präeklampsie- Vorgeschichte	4 (10,8 %)	4 (11,4 %)	0
Vorbestehender Hypertonus	10 (27,0 %)	10 (28,6 %)	0
Gestationsdiabetes	4 (10,8 %)	3 (8,6 %)	1
Präeklampsie- Screening	12 (32,4 %)	12 (34,3 %)	0
ASS-Prophylaxe	16 (43,2 %)	16 (45,7 %)	0
IVF	2 (5,4 %)	2 (5,7 %)	0
ICSI	3 (8,1 %)	2 (5,7 %)	1
Spontane Konzeption	32 (86,5 %)	31 (88,6 %)	1

3.2 Einzelverläufe

Im Folgenden werden die einzelnen Patientinnen genau vorgestellt. Aufgrund besserer Übersichtlichkeit werden in den Tabellen nur für die jeweilige Patientin relevante Parameter aufgelistet. Im Anhang sind die vollständigen Tabellen zu finden. In den Tabellen sind systolischer (syst., Grenzwert 140 mmHg) und diastolischer (diast., Grenzwert 90 mmHg) Blutdruck (RR), sFlt-1/PIGF-Quotient (Grenzwert 85 bzw. 110), ALT und AST (Grenzwert 35 U/L), Kreatinin (Krea., Grenzwert 1,1 mg/dl) und Proteinurie in Form von Gesamteiweiß (GE) im 24-Stunden-Harn (Grenzwert 150 mg) oder Gesamteiweiß/Kreatinin-Ratio (GE/Krea, Grenzwert 100mg/mg) dargestellt.

Außerdem werden der Verlauf des sFlt-1/PIGF-Quotienten und gegebenenfalls die Proteinurie graphisch dargestellt. Mittels vertikaler Linie wird der Tag der Entbindung markiert.

3.2.1 Patientin 01

Tabelle 3: Eckdaten der Schwangerschaft der Patientin 01

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	29 Jahre. BMI 30,1
Entbindung	Sectio 26+0
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	670 g (<25. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/ 9/ 9

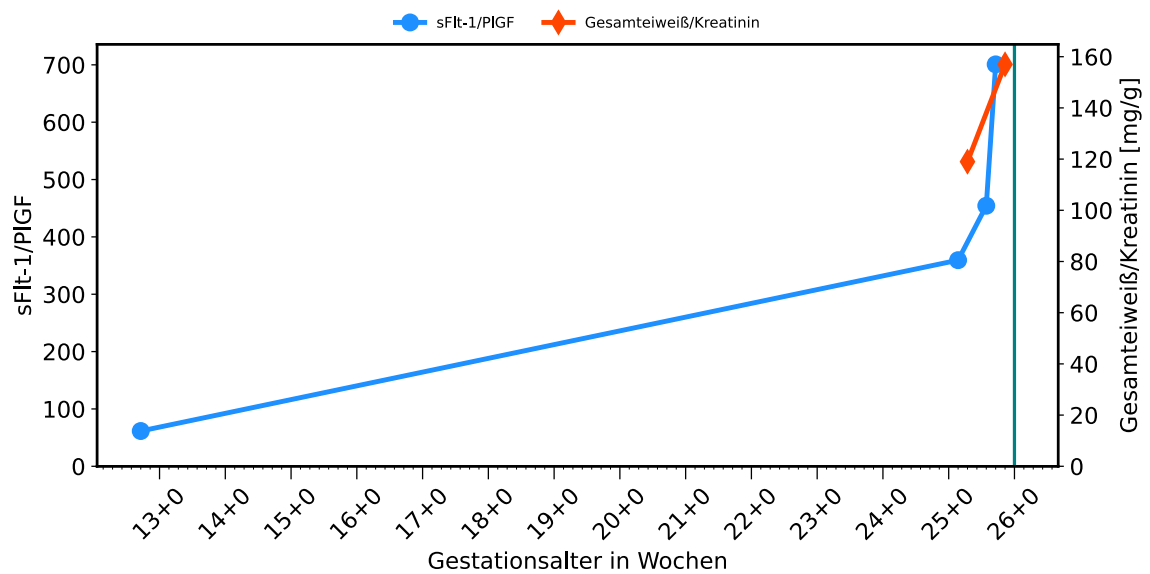
Die Patientin wurde nach auffälligem Präeklampsie-Screening (1:9) engmaschig kontrolliert. Sie erhielt eine ASS-Prophylaxe 150 mg einmal täglich. Anamnestisch wies die Mutter der Patientin in einer Schwangerschaft eine Präeklampsie auf. Es bestanden keine relevanten Vorerkrankungen außer einer 5-maligen Abrasio bei atypischer Hyperplasie. Ab der 24. Woche wurde von einer Zervixinsuffizienz mit 24 mm CK-Länge berichtet. SSW 26+0 berichtet die Patientin von zunehmenden Kopfschmerzen und einem beklemmenden Gefühl in der Brust. Die Entbindung erfolgte am selben Tag bei schwerer Präeklampsie und Wachstumsretardierung per sectionem.

Der sFlt-1/PlGF-Quotient zeigt im Verlauf einen massiven Anstieg auf 700,8 kurz vor der Sectio. Der Gesamteiweiß/Kreatinin-Quotient aus dem Harn weist einen Anstieg um etwa 40 mg/g auf. Außerdem kam es präpartal zu einer leichten Transaminasen-Erhöhung.

Tabelle 4: Verlaufparameter Patientin 01

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PlGF	GE/Krea (mg/g)
12+5	134	88	61,5	-
16+1	146	84	-	-
23+5	142	89	-	-
25+1	156	98	359,4	119
25+4	-	-	454,3	-
25+5	-	-	700,8	157

Abbildung 2: sFlt-1/PlGF-Verlauf der Patientin 01



3.2.2 Patientin 02

Tabelle 5: Eckdaten der Schwangerschaft der Patientin 02

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	ICSI: Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	35 Jahre. BMI 20,7
Entbindung	Sekundäre Sectio 34+1
Letzter Doppler vor Entbindung	33+5: A. umbilicalis PI: 0,68
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	2256 g (47. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH-venös: 7,3. BE venös: -2,3

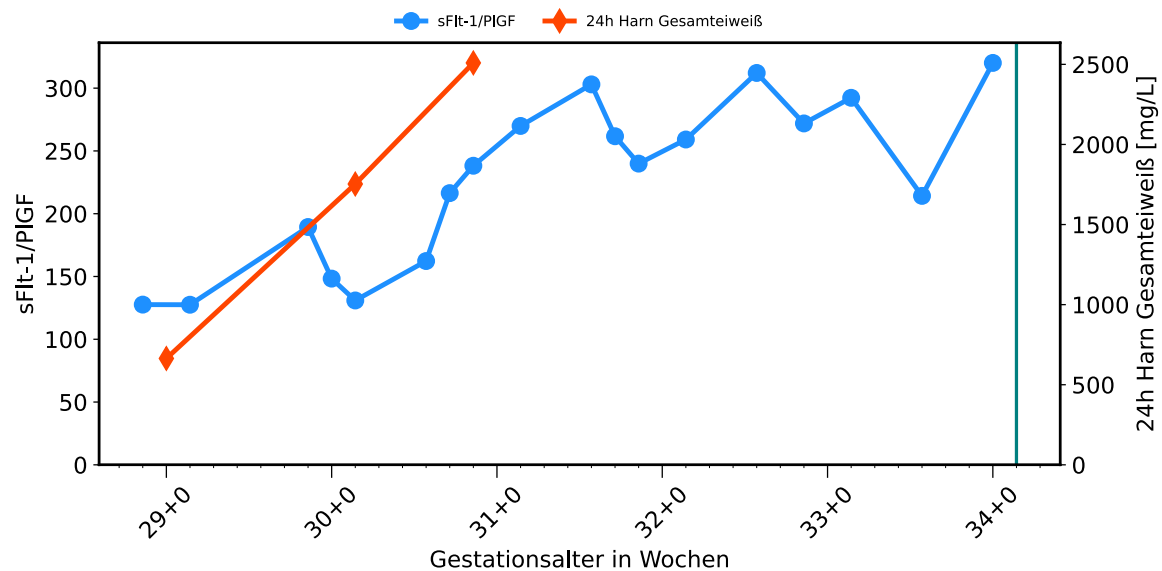
Bei der Patientin wurde kein Präeklampsie-Screening durchgeführt und daher keine ASS-Prophylaxe begonnen. Sie hatte eine Hypothyreose, die mit Euthyrox 75 µg behandelt wurde. Es zeigten sich stark erhöhte Blutdruckwerte mit wiederholten Werten systolisch über 160 mmHg. Sie erhielt Aldometil 500 mg zuerst 1-1-0 und später 3x1. Es zeigte sich auch eine ausgeprägte Proteinurie mit einer Gesamteiweiß/Kreatinin-Ratio am Vortag der Entbindung von 6909 mg/g. Klinisch präsentierte sie sich im Schwangerschaftsverlauf mit Beinödemen und Schmerzen im rechten Oberbauch in der 31. Schwangerschaftswoche. Die Entbindung erfolgte schließlich in der 35. Woche per sekundärer Sectio nach vorzeitigem Blasensprung (PROM), pathologischem CTG und schwerer Präeklampsie. Zuvor wurde frustriert mit Propress eingeleitet. Dabei handelt es sich um ein rückholbares Vaginalpessar mit 10 mg Dinoproston. Es wird konstant Dinoproston, ein Prostaglandin, freigesetzt, um die Reifung des Gebärmutterhalses zu fördern.(88)

Der sFlt-1/PIGF-Quotient zeigt immer erhöhte Werte mit Fluktuationen im fünfwöchigen Verlauf. Der letzte Messwert vor der Geburt zeigt das Maximum mit 320,1. Es wurden insgesamt 18 Werte erhoben. In der Tabelle werden der Übersicht wegen nur zwei Werte pro Woche dargestellt. Die vollständige Tabelle ist im Anhang zu finden. Das Gesamteiweiß aus dem 24-Stunden-Harn weist ebenfalls einen Anstieg auf. Es wurde aber in keiner zeitlichen Nähe zur Geburt gemessen. Gegen Ende der Schwangerschaft ist auch eine leichte Erhöhung der Transaminasen ersichtlich.

Tabelle 6: Verlaufparameter Patientin 02

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	GE mg/L
28+6	162	102	127,6	
29+0	MW 150	MW 98		664
29+1	-	-	127,5	-
29+6	166	101	189,4	-
30+0	156	102	148,4	-
30+1	-	-	130,9	1753
30+6	-	-	238,2	2509
31+4	-	-	303,0	-
31+5	-	-	261,7	-
32+4	-	-	312,1	-
32+6	-	-	271,9	-
33+1	-	-	292,3	-
33+4	-	-	214,2	-
34+0	-	-	320,1	-

Abbildung 3: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 02



3.2.3 Patientin 03

Tabelle 7: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 03

Gravidität, Parität	GII PI
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	34 Jahre. BMI 39,1
Entbindung	Primäre Sectio 32+5
Letzter Doppler vor Entbindung	32+1: A. umbilicalis PI: 0,93 A. cerebri media links PI: 1,9
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	1710 g
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/10/10. pH arteriell 7,33. BE arteriell 1,4

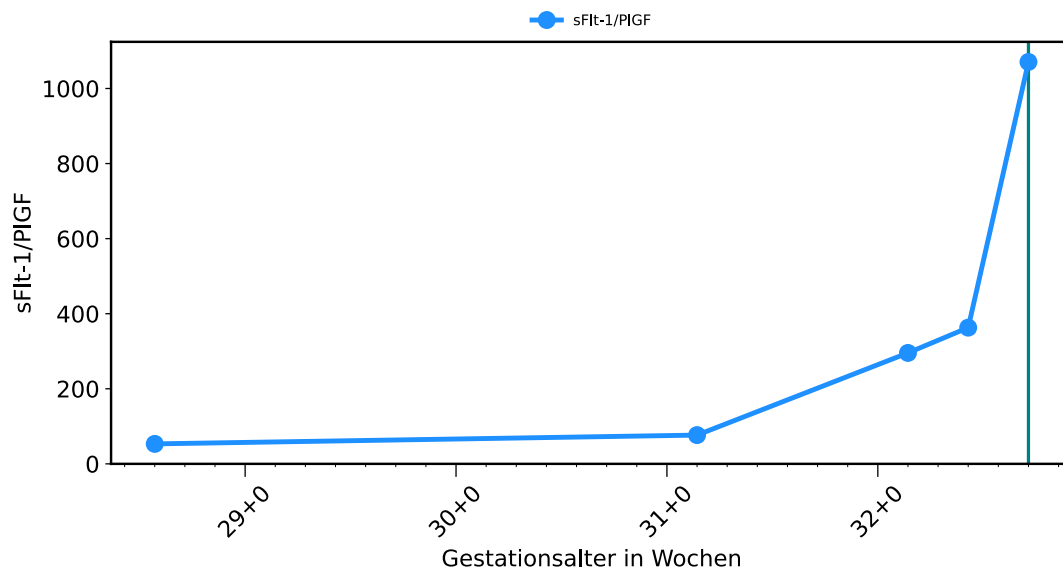
Die Patientin wurde erstmals in der 27. Schwangerschaftswoche aufgrund einer beim Facharzt festgestellten Zervixinsuffizienz vorstellig. Zu diesem Zeitpunkt wurde schon eine Therapie mit Aldometil 500 mg durchgeführt. Anamnestisch litt die Patientin an Multipler Sklerose. Der Blutdruck war unter Therapie leicht erhöht und die Proteinurie zunehmend. In der 29. Woche berichtete sie von ziehenden Unterbauchschmerzen und in der 32. Woche von rezidivierendem Augenflimmern. In der 33. Woche traten Sehstörungen und Ödeme an Händen und Füßen auf. Im weiteren Verlauf verstärkten sich die Beschwerden mit nächtlichen Oberbauchschmerzen, Migräne, zunehmenden Ödeme auch an den Augenlidern, und Kopfschmerzen. Die Entbindung erfolgte schließlich SSW 32+5 per primärer Sectio.

Es zeigt sich ein massiver Anstieg des sFlt-1/PIGF ab der 33. Woche bis auf schließlich 1070,7 am Tag der Entbindung. Es erfolgte eine einmalige Proteinurie-Messung, welche ein erhöhtes Ergebnis lieferte.

Tabelle 8: Verlaufparameter Patientin 03

<i>SSW</i>	<i>RR systolisch</i>	<i>RR diastolisch</i>	<i>sFlt-1 /PIGF</i>	<i>GE mg/L</i>
28+4	-	-	53,2	-
31+1	140	93	76,6	-
32+1	147	102	295,5	-
32+2	-	-	-	302
32+3	-	-	362,9	-
32+5/EB	-	-	1070,7	-

Abbildung 4: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 03



3.2.4 Patientin 04

Tabelle 9: Eckdaten der 2. Schwangerschaft von Patientin 04

Gravidität, Parität	GII PI
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	34 Jahre. BMI 30,9
Entbindung	Primäre Sectio 34+4
Letzter Doppler vor Entbindung	32+5: Fetometrie: <3. Perzentile, Oligohydramnion. A. umbilicalis PI: 0,98. A. cerebri media PI: 1,4. Ductus venosus: a-wave positive, PIV: 0,29.
Plazentahistologie	In Relation zur angegebenen 35. SSW normgewichtige Plazenta mit generalisierter Frühreife. Kleinherdige, chron. Durchblutungsstörungen und geringgradige Zeichen intrauteriner Asphyxie als Hinweise auf eine geringgradiger Einschränkung der Plazentaleistungsfähigkeit. Kein Hinweis auf Infektion.
Geburtsgewicht	1755 g (5. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/10/10. pH: 7,27. BE 1,6

Die Patientin litt an einer chronischen Hypertonie. Nach FGR in der vorangegangenen Schwangerschaft erhielt sie ohne Präeklampsie-Screening eine ASS-Prophylaxe. Weiters wurde der Hypertonus mit Aldometil 500 mg 3x1 täglich behandelt. Der Blutdruck war auch mit der Therapie im Verlauf nur schwer einzustellen. Die Werte lagen fast immer über 140 mmHg systolisch und gegen Ende der Schwangerschaft auch häufig über 160 mmHg. Die Proteinurie war nicht so ausgeprägt. Auffällig war außerdem ein Kaliummangel, der mit Kalioral einmal täglich behandelt wurde. SSW 34+4 wurde sie schließlich per primärer Sectio entbunden. Als Indikationen wurde die starke Wachstumsretardierung und das

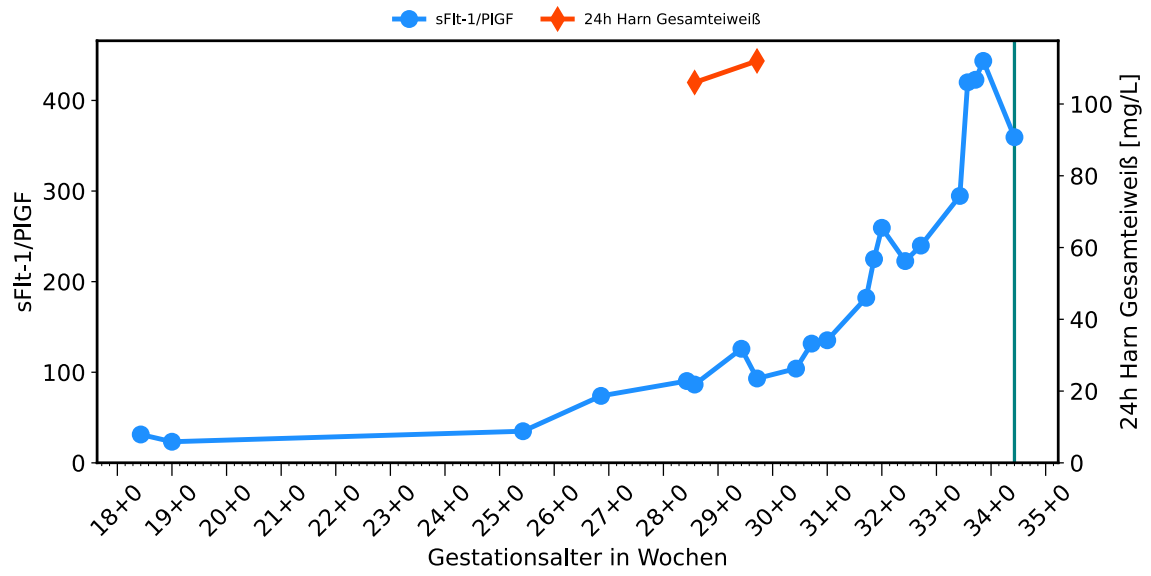
Oligohydramnion sowie die schwere Präeklampsie angeführt. Im Wochenbett bestand eine Wundheilungsstörung der Sectionarbe.

Es zeigt sich ein klar ersichtlicher Anstieg des sFlt-1/PlGFs im Schwangerschaftsverlauf. Es wurden insgesamt 21 Werte erhoben, von denen 17 erhöht waren. In der Tabelle werden der Übersicht wegen nur zwei Werte pro Woche dargestellt. Die vollständige Tabelle ist im Anhang zu finden. Der letzte Messwert vor der Entbindung liegt zwar mit 359,4 unter dem Maximum von 443,6, ist aber eindeutig stark erhöht. Die Gesamteiweiß-Bestimmung im 24-Stunden-Harn war nicht erhöht und zwischen den Messungen lagen nur 6 mg/L. Eine präpartale Messung erfolgte nicht.

Tabelle 10: Verlaufparameter Patientin 04

<i>SSW</i>	<i>RR systolisch</i>	<i>RR diastolisch</i>	<i>sFlt-1 /PlGF</i>	<i>GE mg/L</i>
14+5	149	98	-	-
18+3	138	83	31,3	.
23+3	137	83	-	-
25+3	126	79	34,9	-
26+6	145	85	73,9	-
28+3	156	82	90,3	-
28+4	-	-	86,4	106
29+3	140	99	125,9	-
29+5	146	94	93,1	112
30+5	165	100	131,6	-
31+0	155	93	135,3	-
31+5	168	102	182,2	-
32+0	-	-	259,4	-
32+3	158	95	222,7	-
32+5	179	113	239,8	-
33+4	-	-	420,0	-
33+6	-	-	443,6	.
34+3	-	-	359,4	-

Abbildung 5: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 04



3.2.5 Patientin 05

Tabelle 11: Eckdaten der 3. Schwangerschaft von Patientin 04

Gravidität, Parität	GIII PII
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	38 Jahre, BMI 30,1
Entbindung	Primäre Sectio 27+2
Letzter Doppler vor Entbindung	26+2: A. uterina li. PI: 1,77 mit Notching A. uterina re. PI: 2,04 mit Notching. A. umbilicalis PI: 1,28
Plazentahistologie	Für die 27. SSW normgewichtige Plazenta mit vorzeitiger Ausreifung. Kleinherdig Zottenreifungsretardierung. Rezentes retroplazentares Hämatom. Kleinherdig Durchblutungsstörungen. Kein Hinweis auf Insuffizienz. Kein AIS.
Geburtsgewicht	900 g (39. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH: 7,33. BE 3,8

Es handelt sich hier um die dritte Schwangerschaft der Patientin 04. Sie erhielt aufgrund ihrer Vorgeschichte ohne Screening eine ASS-Prophylaxe. Wie bereits beschrieben, bestand eine chronische Hypertonie und ein Kaliummangel (2,3 mmol/L). Außerdem hatte sie einen Uterus myomatosus und einen GDM White A. Im Verlauf stellte sich heraus, dass der Kaliummangel durch Geophagie, also dem Essen von Tonerde verursacht wurde. Die Patientin versuchte, den Konsum zu unterlassen. Es erfolgte die engmaschige Kontrolle der Kaliumspiegel in Zusammenarbeit mit den Nephrologen. Im Verlauf stieg das Kalium trotz p.o. und i.v. Substitution nur gering. Zudem stiegen die Muskelfermente deutlich an. Es wurde von einer durch die Hypokaliämie induzierten Rhabdomyolyse ausgegangen. Die Patientin wurde daher zwischenzeitlich auf der Intensivstation überwacht und Kalium i.v. substituiert. Afrikanische Tonerde kann laut Literatur sehr lange im Körper verbleiben und dadurch die Hypokaliämie prolongieren. Der Blutdruck wurde, wie zuvor, mit Aldometil 500 mg behandelt. Auf der Intensivstation wurde die Blutdrucktherapie mit Nifedipin 20 mg p.o. ergänzt. Schließlich brauchte sie bei Werten von 185/105 auch einen Ebrantilperfusor und Dilatrend 25 mg dreimal täglich zur Blutdrucksenkung. Zusätzlich

bekam sie Gastrozol 20 mg und Kaliumchlorid retard 600 mg. Der Blutdruck ließ sich in dieser Schwangerschaft besser kontrollieren als in der letzten. Die Proteinurie war ausgeprägter. Es bestand aber der Verdacht auf eine chronische Proteinurie. Die Entbindung erfolgte mit 27+2 aufgrund der schweren Präeklampsie und der Hypokaliämie per primärer Sectio.

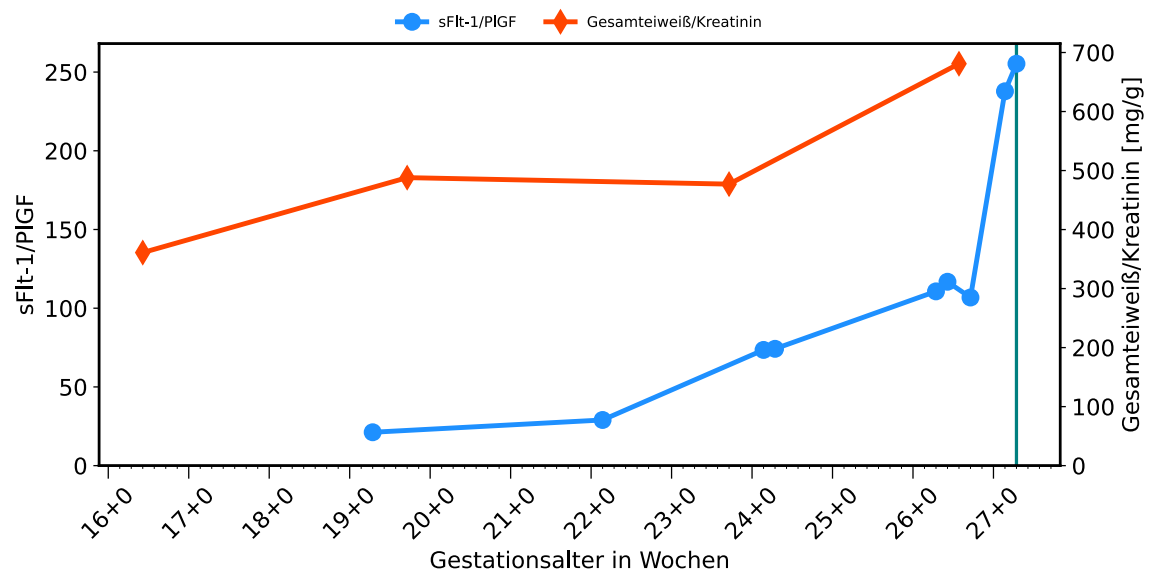
In der Literatur finden sich Aufzeichnungen darüber, dass der Konsum von afrikanischer Tonerde in afrikanischen Kulturen Tradition hat. Gründe dafür sind Behandlung von Morgenübelkeit, Befriedigung von Schwangerschaftsgelüsten, aber auch spirituell/religiöse Absichten. So soll Tonerde eine „Leben-spendende“ Eigenschaft haben. Dabei wird Erde während der Entstehung des Lebens aufgenommen, welche beim Tod wieder zurückgegeben wird. „Leben kommt aus der Erde. [...] Und wenn wir sterben, gehen wir zurück zur Erde[.]“ Es scheint allerdings Auswahlkriterien zu geben, welche Tonerde für den Konsum geeignet ist.(89) Tonerde führt zu erhöhter Kaliumausscheidung im Darm und kann dadurch zu schwerer Hypokaliämie, Eisen- und Zinkmangel und weiter zu hypokaliämischer Myopathie mit Rhabdomyolyse führen. Im Blut finden sich dann erhöhte Muskelenzyme: Kreatinkinase und Transaminasen.(90, 91, 92)

Im Schwangerschaftsverlauf zeigt sich ein deutlicher Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten. Ab der 27. Woche wird der Grenzwert 85 mit 110,7 überschritten. Bis zur Geburt verdoppelt sich der Wert. Auch die Gesamteiweiß/Kreatinin-Ratio zeigt eine deutliche Aufwärtsbewegung. Von der ersten bis zur letzten Messung verdoppelt sich auch dieser Wert. Präpartal stiegen außerdem die Transaminasen an.

Tabelle 12: Verlaufparameter Patientin 05

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	GE/ Krea mg/g
16+3	138	85	-	361
18+4	146	86	-	-
19+2	126	67	21,2	-
19+5	-	-	-	488
22+1	120	72	29,0	-
23+5	139	69	-	477
24+1	-	-	73,5	-
24+3	-	-	74,2	-
26+2	138	77	110,7	-
26+3	-	-	116,8	-
26+4	-	-	-	681
26+5	-	-	106,8	-
27+1	-	-	237,8	-
27+2/EB	-	-	255,3	-

Abbildung 6: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 05



3.2.6 Patientin 06

Tabelle 13: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 06

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	37 Jahre. BMI 33,3
Entbindung	Primäre Sectio 30+2
Letzter Doppler vor Entbindung	28+2: A. uterina li. PI: 1,15 kein Notching, A. uterina re. PI: 1,84 mit Notching.
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	1530 g
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH: 7,22. BE -1,7

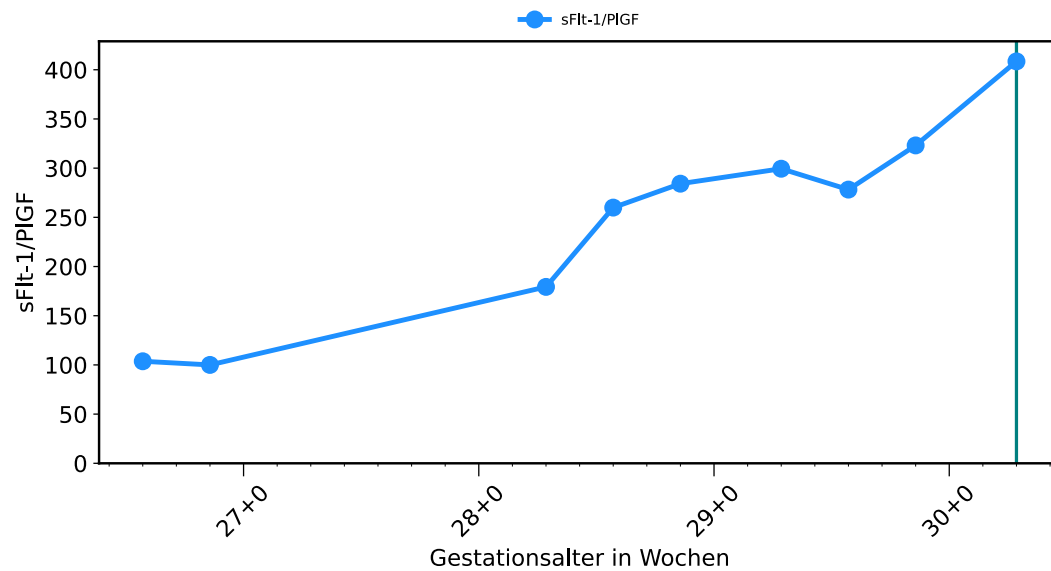
Die Patientin wurde beim Präeklampsie-Screening auffällig und erhielt daher eine ASS-Prophylaxe. Sie litt am polyzystischen Ovarsyndrom und hatte vor 4 Jahren eine tiefe Beinvenenthrombose. Sie erhielt deshalb auch eine Thromboseprophylaxe mit Lovenox 80 mg. Ein auffälliger oGTT, der aber nicht behandelt wurde, lag außerdem vor. Klinisch zeigte sie Ödeme an der unteren Extremität. Die Entbindung erfolgte SSW 30+2 aufgrund der schweren Präeklampsie mittels primärer Sectio.

Im Verlauf zeigte sich ein deutlich erkennbarer Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten: Er vervierfacht sich von der 27 bis zur 31. Woche. Es erfolgte zweimalig eine Messung der Proteinurie. Da diese auf zwei verschiedene Arten bestimmt wurde, ist eine graphische Darstellung des Verlaufs nicht möglich. Beide Messungen ergaben einen erhöhten Wert.

Tabelle 14: Verlaufparameter Patientin 06

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	GE mg/L
26+4	147	105	103,7	-
26+5	-	-	-	122
26+6			100,0	-
28+2	158	105	179,3	-
28+4	-	-	259,9	-
28+6	-	-	284,2	-
29+2	-	-	299,4	-
29+4	-	-	278,2	-
29+6	-	-	323,1	1455 mg/g (GE/Krea)
30+2/EB	-	-	408,5	-

Abbildung 7: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 06



3.2.7 Patientin 07

Tabelle 15: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 07

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	ICSI: Zwillingschwangerschaft (dichorial, diamniot)
Alter und BMI bei Einschluss	31 Jahre. BMI 22,6
Entbindung	Primäre Sectio 31+3
Letzter Doppler vor Entbindung	31+1: A. uterina li. PI: 1,33 kein Notching A.uterina re. PI: 2,04 mit Notching. Fetometrie Fetus 1: <3. Perzentile. Fetus 2: 39. Perz. A umbilicalis PI 1: 1,21 A. umbilicalis PI 2: 1,19
Plazentahistologie	Plazenta 1: vereinzelt Trophoblastenknoten, normgewichtige und geringgradig vorzeitig ausgereifte Plazenta. kein Hinweis auf Infektion, kein Hinweis auf Insuffizienz. Plazenta 2: im unteren Gewichtsbereich und deutlich vorzeitig gereifte Plazenta, kein Hinweis auf Infektion oder Insuffizienz.
Geburtsgewicht	Fetus 1: 1680 g, Fetus 2: 1210 g
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	Fetus 1: 8/8/9. pH: 7,30. BE: -3,0 Fetus 2: 8/8/9. pH: 7,28. BE: -0,8

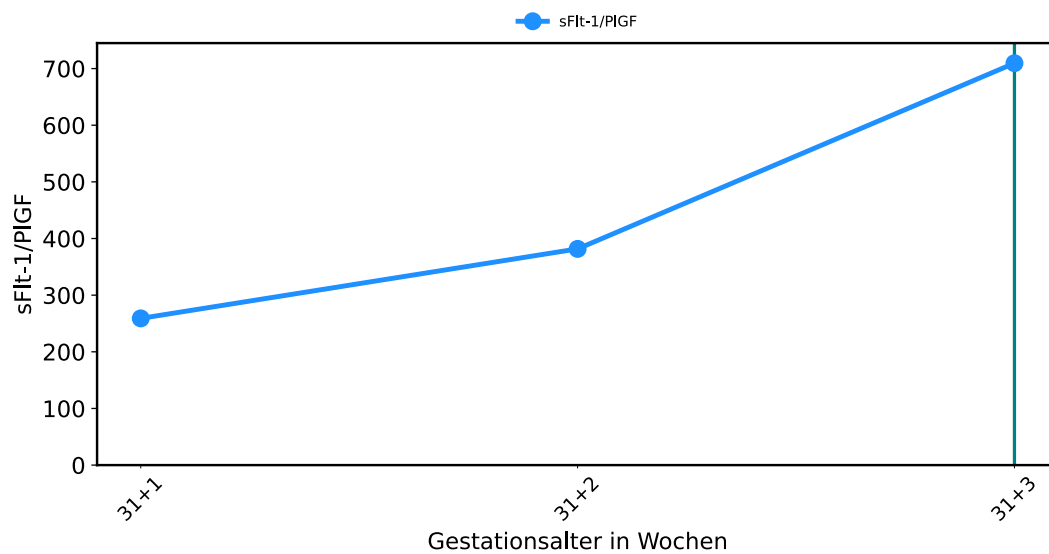
Die Patientin hatte keine Vorerkrankungen und keine relevante Vormedikation. Es gab kein Präeklampsie-Screening und auch keine ASS-Prophylaxe. Eine Gestationshypertonie wurde mit Aldometil behandelt. Der Blutdruck stieg aber trotzdem an. Es bestand auch eine Proteinurie. Die Entbindung fand 31+3 als primäre Sectio statt. Als Indikation wurde eine schwere Präeklampsie angegeben. Klinisch zeigten sich an diesem Tag Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen und Augenblitzen.

Graphisch kann ein deutlicher Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten ab der 32. Woche dargestellt werden. Am Tag der Entbindung lag er bei 709,5. Am Tag vor der Entbindung erfolgte einmalig die Proteinurie-Messung im 24-Stunden-Harn. Der Wert war ebenfalls massiv erhöht.

Tabelle 16: Verlaufparameter Patientin 07

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PlGF	GE mg/L
23+3	125	94	-	-
27+1	144	99	-	-
31+1	166	95	259,0	-
31+2	-	-	381,7	6625
31+3/ EB	-	-	709,5	-

Abbildung 8: sFlt-1/PlGF-Verlauf der Patientin 07



3.2.8 Patientin 08

Tabelle 17: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 08

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	28 Jahre. BMI 32,1
Entbindung	Sekundäre Sectio 34+3
Letzter Doppler vor Entbindung	34+0: A. uterina li. PI: 0,5 kein Notching. A. uterina re. PI: 0,56 kein Notching
Plazentahistologie	normgewichtige, regelrecht ausgereifte Plazenta. Kein Hinweis auf Insuffizienz oder Hypoxie
Geburtsgewicht	2295 g (35. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/10/10. pH: 7,23. BE: -2,1

Bei der Patientin war das Präeklampsie-Screening unauffällig. Bei ihr bestand ein PCO-Syndrom, eine Hypothyreose und eine Insulinresistenz. Außerdem war sie Raucherin. Sie nahm Metformin 1000 mg 2x1, Thyrex 50 µg und Utrogestan 200 mg. Der steigende Blutdruck wurde mit Aldometil behandelt. In der 35. Woche begann sie starken Schwindel und Kopfschmerzen zu empfinden. Abends kam es zu unregelmäßigen Wehen und es wurde ein Ballon zur Geburtseinleitung gelegt. Am nächsten Tag wurde auch ein Propress gegeben. Beide Einleitungsversuche waren erfolglos und daher fand SSW 34+3 eine primäre Sectio statt. Während des Einleitungsversuchs und der Observation im Kreißsaal wurde zuerst von einer Schädellage ausgegangen. Das CTG war anfänglich unauffällig und die Wehentätigkeit regelmäßig. Im Verlauf wurde das CTG suspekt und das Kind tachykard. Eine MBU (Mikroblutuntersuchung) zeigte einen pH von 7,27 bei einem Laktat von 3,4 mmol/L. Die Abnahme gestaltete sich allerdings schwierig. Bei der nächsten vaginalen Untersuchung durch die Hebamme wurde der Verdacht auf Beckenendlage geäußert, welche durch die Sonographie bestätigt wurde. Es folgte die Indikationsstellung für die Sectio und eine Akuttokolyse. Indikationen waren ein pathologisches CTG, Beckenendlage, drohende intrauterine Asphyxie, missfarbiges Fruchtwasser und schwere Präeklampsie.

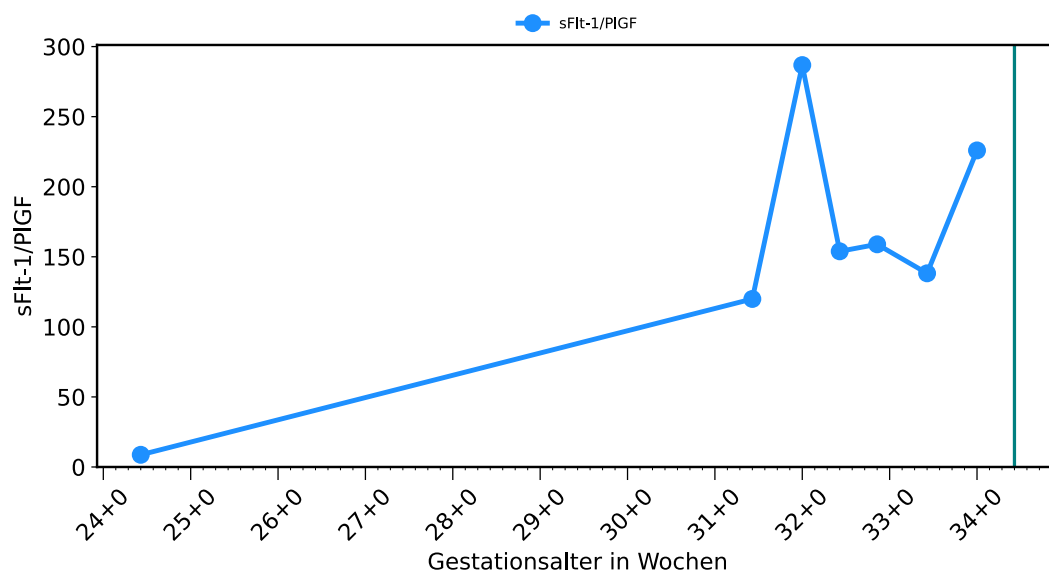
Es zeigt sich ein Anstieg des sFlt-1/PlGFs im Schwangerschaftsverlauf. Präpartal lag der Wert jedoch nicht bei seinem Maximum, da SSW 32+0 der höchste Wert gemessen wurde.

Dann sank er wieder ab, um präpartal erneut anzusteigen. Die Proteinurie wurde einmalig im 24-Stunden-Harn gemessen, der Wert war erhöht.

Tabelle 18: Verlaufparameter Patientin 08

<i>SSW</i>	<i>RR systolisch</i>	<i>RR diastolisch</i>	<i>sFlt-1 /PIGF</i>	<i>GE mg/L</i>
12+6	125	76	-	-
22+3	136	88	8,7	-
31+3	149	78	119,9	-
32+0	148	91	286,8	.
32+3	132	82	153,9	-
32+6	141	86	158,9	-
33+3	128	87	138,2	-
34+0	122	77	225,9	445

Abbildung 9: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 08



3.2.9 Patientin 09

Tabelle 19: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 09

Gravidität, Parität	GII PI
Konzeption	Spontane Zwillingschwangerschaft (dichorial, diamniot)
Alter und BMI bei Einschluss	32 Jahre
Entbindung	Primäre Sectio
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	Fetus 1: 2670 g, Fetus 2: 2850 g
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	Fetus 1: 9/10/10. pH: 7,28. BE: -1,0 Fetus 2: 9/10/10. pH: 7,32. BE: 0,1

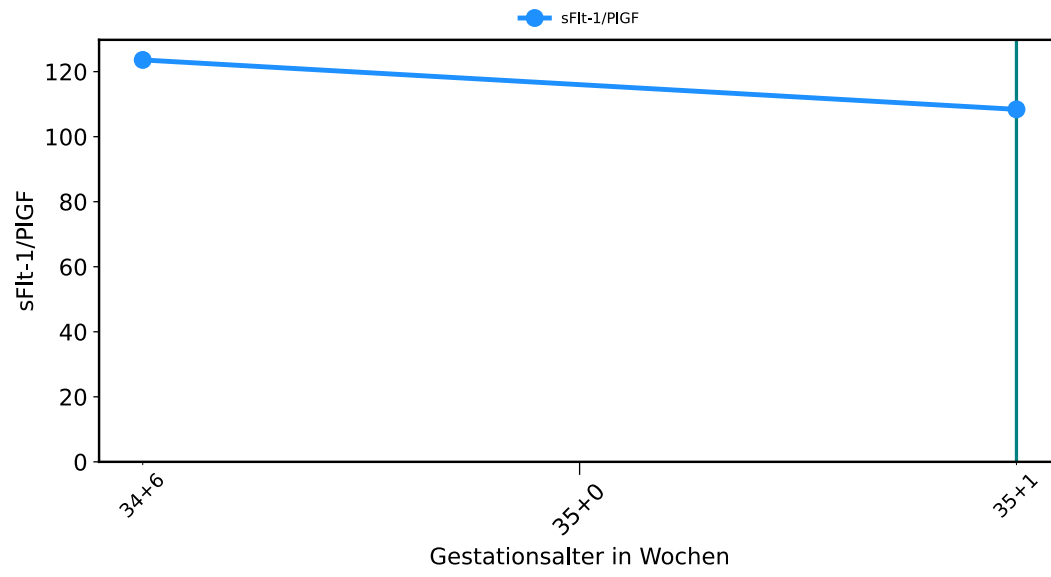
Die Patientin litt an einem Gestationsdiabetes, der mit Metformin 1000 mg behandelt wurde. Die Entbindung fand SSW 35+1 per primärer Sectio statt. Als Indikation wurde eine schwere Präeklampsie geführt. Die Patientin war nur 2 Tage in Behandlung, daher sind nur wenige Daten erhoben worden.

Hier ist ein geringer Abfall des sFlt-1/PlGF-Quotienten erkennbar. Der Grenzwert 110 bei Schwangerschaften über der 34 SSW. wird nur knapp überschritten und am Tag der Entbindung sogar wieder unterschritten. Es lag bei der einmaligen Messung eine deutliche Proteinurie im 24-Stunden-Harn vor.

Tabelle 20: Verlaufparameter Patientin 09

SSW	sFlt-1 /PlGF	GE mg/L
34+6	123,6	-
35+1/EB	108,4	1948

Abbildung 10: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 09



3.2.10 Patientin 10

Tabelle 21: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 10

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	IVF: Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	33 Jahre. BMI 29
Entbindung	Sectio 32+2
Letzter Doppler vor Entbindung	30+2: A. umbilicalis PI: 1,2. A. cerebri media PI: 1,47
Plazentahistologie	velamentöser NS-Ansatz, generalisierte Zottenfrühreife einer für die klinisch angegebene 32. Schwangerschaftswoche normgewichtigen Plazenta mit transmuralen Parenchymdefekten. Kleinherdige Zottenreifungsstörung im bereits vollständig reifen Parenchym. Vermehrte Fibrinablagerungen in intermediär flacheren Plazentaparenchymabschnitten
Geburtsgewicht	1630 g (30. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH: 7,32. BE: 3,0

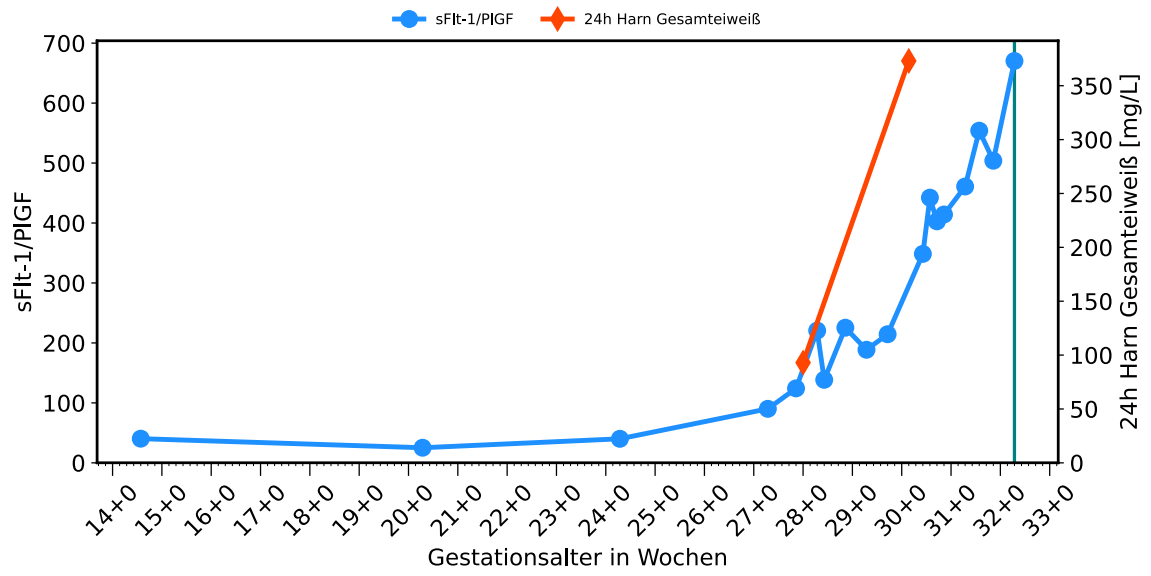
Die Patientin hat ein Turner Syndrom und eine chronische Hypertonie. Diese wurde mit Aldometil 500 mg 3x2 behandelt. Außerdem bekam sie nach einem auffälligen Präeklampsie-Screening (1:4) eine ASS-Prophylaxe. Der Blutdruck war sehr schwer einstellbar und bei den meisten ambulanten Kontrollen erhöht. Die Sectio fand SSW 32+2 aufgrund der schweren Präeklampsie statt.

Graphisch zeigt sich ein starker Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten ab der 28. Woche. Optisch steigt der Quotient exponentiell-anmutend bis auf 670,3 an. Insgesamt wurden bis zur 33. Woche 14 auffällige Werte von insgesamt 18 Messwerten erhoben. Auch die Proteinurie stieg um 100 mg/L an.

Tabelle 22: Verlaufsparemeter Patientin 10

<i>SSW</i>	<i>RR systolisch</i>	<i>RR diastolisch</i>	<i>sFlt-1 /PIGF</i>	<i>GE mg/L</i>
14+4	154	114	40,3	-
20+2	142	100	25,2	-
24+2	145	110	40,1	-
27+2	154	107	90,1	-
27+6	150	105	124,2	-
28+0	-	-	-	269,7
28+2	-	-	220,6	-
28+3	-	-	138,5	-
28+6	142	105	225,4	-
29+2	153	117	188,6	-
29+5	145	104	214,5	-
30+1	-	-	-	373
30+3	-	-	348,5	-
30+4	-	-	442,3	-
30+5	-	-	402,8	-
30+6	-	-	414,2	-
31+2	-	-	460,9	-
31+4	-	-	554,0	-
31+6	-	-	503,9	-
32+2/EB	-	-	670,3	-

Abbildung 11: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 10



3.2.11 Patientin 11

Tabelle 23: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 11

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	33 Jahre. BMI 24,2
Entbindung	Sectio 32+1
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	deutlich untergewichtige Plazenta mit großherdiger chronischen Durchblutungsstörung, kleinherdige akute Durchblutungsstörungen und Zwischenzottenmangel. Zeichen der fetalen Hypoxie. Hochgradig eingeschränkte Perfusionskapazität der Plazenta. Keine Infektion.
Geburtsgewicht	1130 g (4. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	7/9/9. pH: 6,97. BE: -15,9

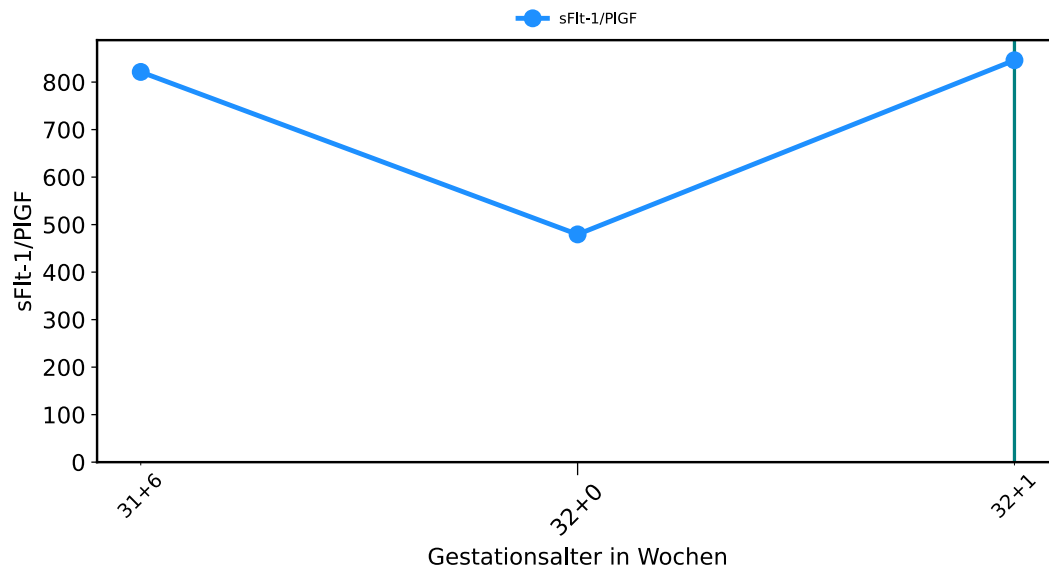
Es fand kein Präeklampsie-Screening statt. Es waren keine Blutdruckmessungen aus den Ambulanzbefunden erhebbbar. Klinisch zeigte sich Schwindel und leichte Kopfschmerzen. Die Entbindung erfolgte SSW 32+1 mittels Sectio aufgrund eines pathologischen CTGs, IUGR sowie schwerer Präeklampsie.

Während des kurzen Krankheitsverlaufs wurden drei Messungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Der erste und der dritte Wert lagen ca. auf demselben Niveau, dazwischen liegt ein Messpunkt mit ca. dem halben Zahlenwert der anderen beiden. Eine am Vortag der Entbindung durchgeführte Messung der Proteinurie zeigte ein stark erhöhtes Ergebnis im 24-Stunden-Harn. Auch die Transaminasen waren erhöht.

Tabelle 24: Verlaufparameter Patientin 11

SSW	sFlt-1 /PIGF	GE mg/L
31+6	821,4	-
32+0	479,4	4277
32+1/EB	846,0	-

Abbildung 12: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 11



3.2.12 Patientin 12

Tabelle 25: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 12

Gravidität, Parität	GIV PIII
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	35 Jahre. BMI 36,2
Entbindung	Sectio 34+0
Letzter Doppler vor Entbindung	30+1: A. uterine li. PI: 1,91 mit Notching A. uterina re. PI: 2 mit Notching
Plazentahistologie	Eingeschränkte Perfusionskapazität einer für die klinisch angegebene 34. SSW grenzwertig untergewichtigen Plazenta durch mittelgradige rezidivierende Durchblutungsstörungen und mittelgradige Zottenreifungsstörung sowie rezente Plazentarandblutung. Geringgradige Zeichen intrauteriner Hypoxie. Keine Plazentainsuffizienz
Geburtsgewicht	1900 g (20. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	5/8/10. pH: 7,25. BE: 0,9

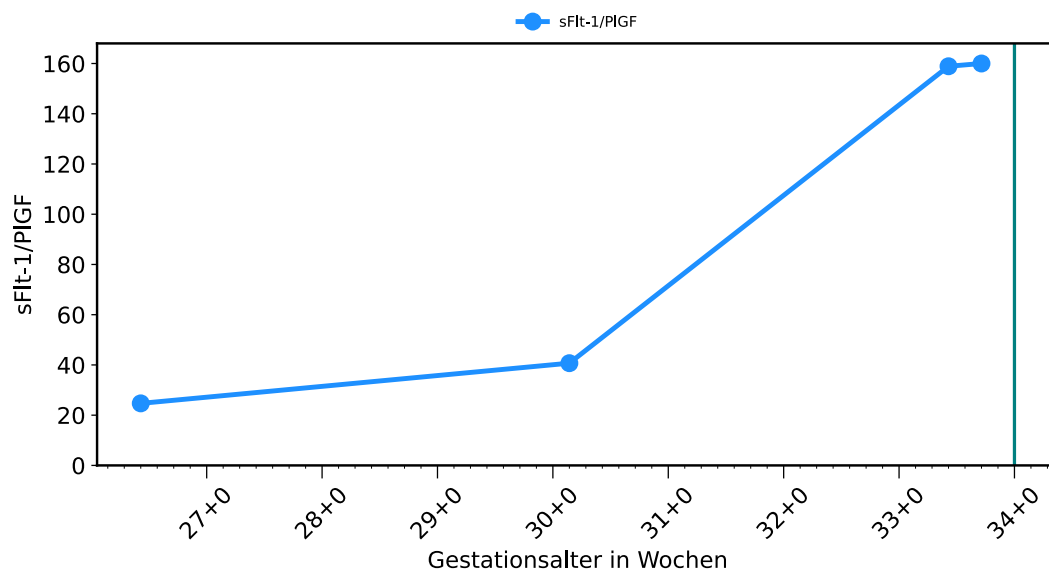
Die Patientin litt an einer präexistenten Hypertonie. In der Vergangenheit bestand ein Gestationsdiabetes. Daraufhin wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Neben einem auffälligen Präeklampsie-Screening (1:18) zeigte sich auch ein erhöhtes Risiko für eine Trisomie 21 im Combined-Test. Die Patientin bekam eine ASS-Prophylaxe und Insulin. Die Hypertonie wurde mit Aldometil 500mg 1x1 behandelt. Klinisch wurde sie mit Kopfschmerzen auffällig. Der Blutdruck war schwer einzustellen und die Medikation wurde auf 3x2 gesteigert und es erfolgte ab SSW 33+5 eine Lungenreifung. Die Entbindung fand SSW 34+0 mittels Sectio aufgrund der schweren Präeklampsie statt.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient stieg ab der 34. Woche deutlich an. Der Maximalwert lag bei 160. Bis zur 34. SSW lag der Quotient unter dem Grenzwert von 85. Die einmalige Proteinurie-Messung im 24-Stunden-Harn war deutlich erhöht. Am Tag der Entbindung zeigte sich außerdem eine Transaminasen-Erhöhung.

Tabelle 26: Verlaufparameter Patientin 12

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	GE mg/L
20+4	135	98	-	-
22+3	136	93	-	-
26+3	154	110	24,7	-
30+1	140	100	40,7	-
33+3	-	-	158,9	418,1
33+5	-	-	160,0	-

Abbildung 13: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 12



3.2.13 Patientin 13

Tabelle 27: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 13

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	28 Jahre. BMI 20,2
Entbindung	Primäre Sectio 32+3
Letzter Doppler vor Entbindung	32+0: A. uterina li. PI: 0,79 kein Notching. A. uterina re. PI: 0,54 kein Notching.
Plazentahistologie	Eingeschränkte Perfusionskapazität einer für die klinisch angegebene 32. SSW untergewichtigen Plazenta mit vermehrten Mikrofibrinablagerungen und generalisierter Zottenfrühreife. Die Frühgeburt ist plazentogen ausgelöst. Kein Hinweis auf Infektion. Nebenbefundlich kleinherdige Zottenreifungsstörung, wie sie gehäuft bei mütterlichen Hormon- oder Stoffwechselstörungen auftritt.
Geburtsgewicht	1720 g (36. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. BE venös: 5,3

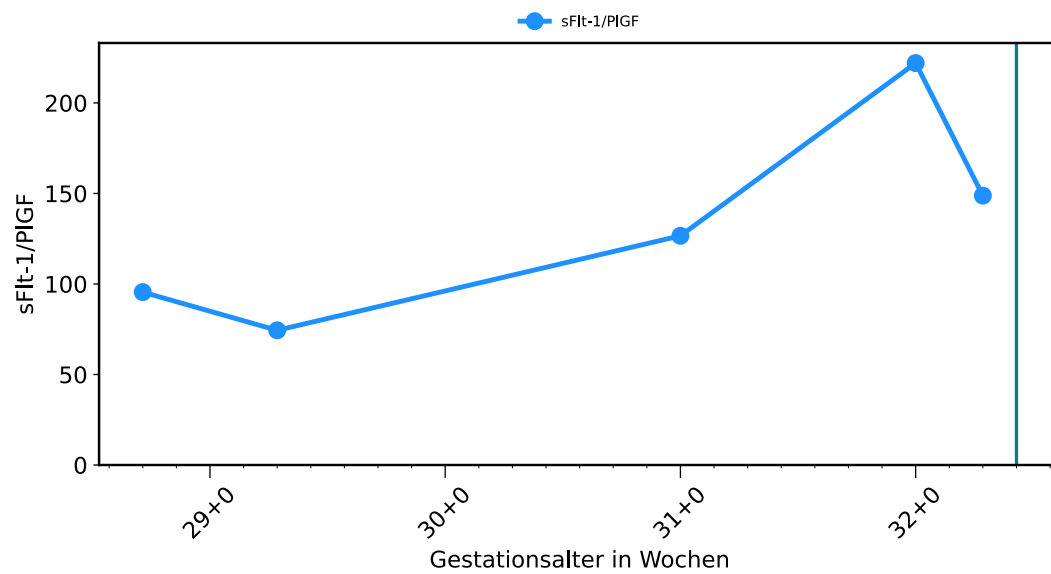
Die Patientin hatte eine ITP (Immunthrombozytopenie). Das Präeklampsie-Screening war auffällig und sie erhielt eine ASS-Prophylaxe. In der 33. Woche gab sie Kopfschmerzen und ein Hitzegefühl an, zwei Tage später starke Oberbauchschmerzen und Übelkeit. Die Entbindung erfolgte SSW 32+3 mit primärer Sectio aufgrund schwerer Präeklampsie und HELLP-Syndrom. Sie musste nach der Sectio auf der Intensivstation überwacht werden.

Der sFlt-1/PlGF-Quotient stieg zuerst deutlich auf 222,0 an, fiel aber präpartal wieder auf 148,8 ab. Die zwei Tage vor der Entbindung durchgeführte Messung der Proteinurie im 24-Stunden-Harn zeigte keinen erhöhten Wert. Am Tag der Entbindung präsentierte sich ein deutlicher Transaminasenanstieg.

Tabelle 28: Verlaufparameter Patientin 13

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	GE mg/L
28+5	139	94	95,5	-
29+2	144	87	74,4	-
30+2	137	102	126,6	-
31+0	145	102	222,0	-
32+1	-	-	-	109
32+2	-	-	148,8	-

Abbildung 14: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 13



3.2.14 Patientin 14

Tabelle 29: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 14

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	30 Jahre
Entbindung	Sectio 31+4
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	Für die klinisch angegebene 31. SSW normgewichtige Plazenta mit generalisiert vermehrten Mikrofibrinablagerungen und zumindest kleinherdigen chron. Durchblutungsstörungen (bei transmuralen Parenchymdefekten) Vorzeitige Ausreifung der Plazenta und Zeichen intrauteriner Hypoxie. Kein Hinweis auf Plazentainsuffizienz oder Infektion
Geburtsgewicht	1740 g (47. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/9/9. pH: 7,32. BE: 0,8

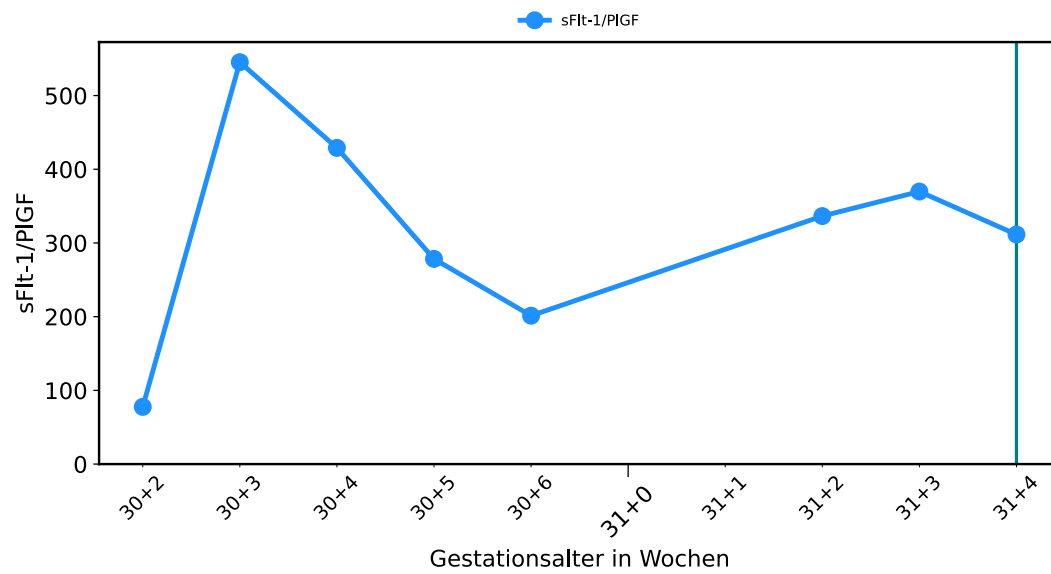
Die Patientin lies kein Präeklampsie-Screening durchführen. In der 31. Woche berichtete sie 5 kg zugenommen zu haben und vor allem in den Beinen starke Ödeme zu haben. Außerdem klagte sie über starke Oberbauchschmerzen. Der Druck im Oberbauch blieb über die nächsten Tage bestehen. Außerdem klagte sie über Harnverhalt. In der 32. Woche hatte sie weiterhin Übelkeit. Zusätzlich berichtete sie über Kopfschmerzen und Flackern beim Sehen. Die Ödeme verschlimmerten sich im Laufe der Schwangerschaftswoche. Mittlerweile hatte sie auch an den Labien und Armen Ödeme. Die Entbindung erfolgte SSW 31+4 per sectionem aufgrund der schweren Präeklampsie. Die Plazenta adhärens musste manuell gelöst werden.

Der sFlt-1/PlGF-Quotient stieg initial rasch von 77,6 auf 545,3 an und sank dann wieder etwas ab. Schließlich stieg er wieder leicht an und sank präpartal wieder leicht. Am Tag der Entbindung lag der Quotient schließlich bei 311,5. 30+1 erfolgte einmal die Gesamteiweiß im 24-Stunden-Harn. Dieser Wert war stark erhöht.

Tabelle 30: Verlaufparameter Patientin 14

SSW	sFlt-1 /PIGF	GE mg/L
30+1	-	5906
30+2	77,6	-
30+3	545,3	-
30+4	429,0	-
30+5	278,4	-
30+6	201,3	-
31+2	336,5	-
31+3	369,8	-
31+4/EB	311,5	-

Abbildung 15: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 14



3.2.15 Patientin 15

Tabelle 31: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 15

Gravidität, Parität	GII PI
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	29 Jahre
Entbindung	Primäre Sectio 28+1
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	Fokale akute Entzündung der Dezidua in Umgebung eines Gitterinfarktes. Normgewichtige Plazenta mit unregelmäßiger vorzeitiger Ausreifung mit kleinherdiger Zottenreifungsarretierung. Mittelgradige chronische Durchblutungsstörung. Kein Hinweis auf Insuffizienz.
Geburtsgewicht	1010 g (40. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH venös: 7,41. BE: 1,6

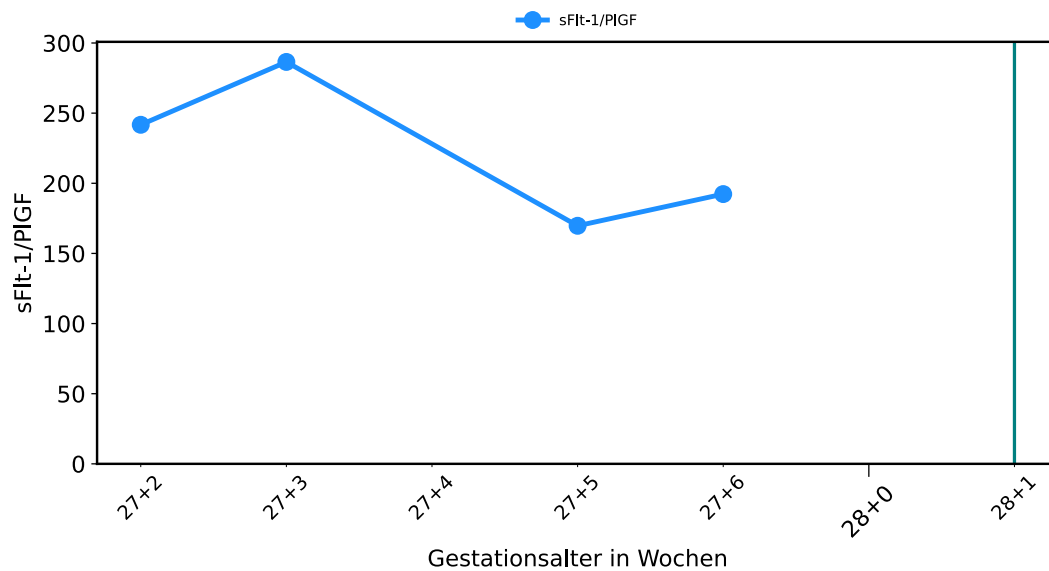
Bei der Patientin wurde kein Präeklampsie-Screening durchgeführt. SSW 27+3: Die Patientin berichtete über leichten Druck im Oberbauch. SSW 27+5 kam Augenflimmern und leichte Kopfschmerzen dazu. SSW 27+6: Sie berichtete weiterhin über Kopfschmerzen und Oberbauchschmerzen. Sie klagte außerdem über ein Druckgefühl in der Brust und starke Übelkeit. Der Blutdruck war stark erhöht. Die Entbindung erfolgte SSW 28+1 per primärer Sectio aufgrund der schweren Präeklampsie, einem suspekten CTG und der Oberbauchschmerzen bei HELLP Syndrom.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient stieg zwar zuerst an, sank dann aber wieder deutlich ab. Alle Werte waren ab der 28. Woche auffällig. Die Ratio erhöhte sich präpartal zwar wieder, blieb aber mit 192,3 deutlich unter dem Maximum SSW 27+3 (286,5). Es zeigte sich im 24-Stunden-Harn eine deutliche Proteinurie. Außerdem zeigte sich eine zunehmende Thrombozytopenie und Transaminasen-Erhöhung.

Tabelle 32: Verlaufparameter Patientin 15

SSW	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L	GE mg/L
27+2	241,7	149	19	10	-
27+3	286,5	155	14	11	1694
27+5	169,7	155	14	11	-
27+6	192,3	157	14	11	-
28+0	-	133	67	45	-
28+1/EB	-	75	140	83	-

Abbildung 16: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 15



3.2.16 Patientin 16

Tabelle 33: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 16

Gravidität, Parität	GV P0
Konzeption	IVF: Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	46 Jahre. BMI: 40,1
Entbindung	Primäre Sectio 38+6
Letzter Doppler vor Entbindung	37+5: A. umbilicalis PI: 0,77. A. cerebri media PI: 1,38
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	3750 g (85. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/10/10. pH: 7,19. BE: 0,6

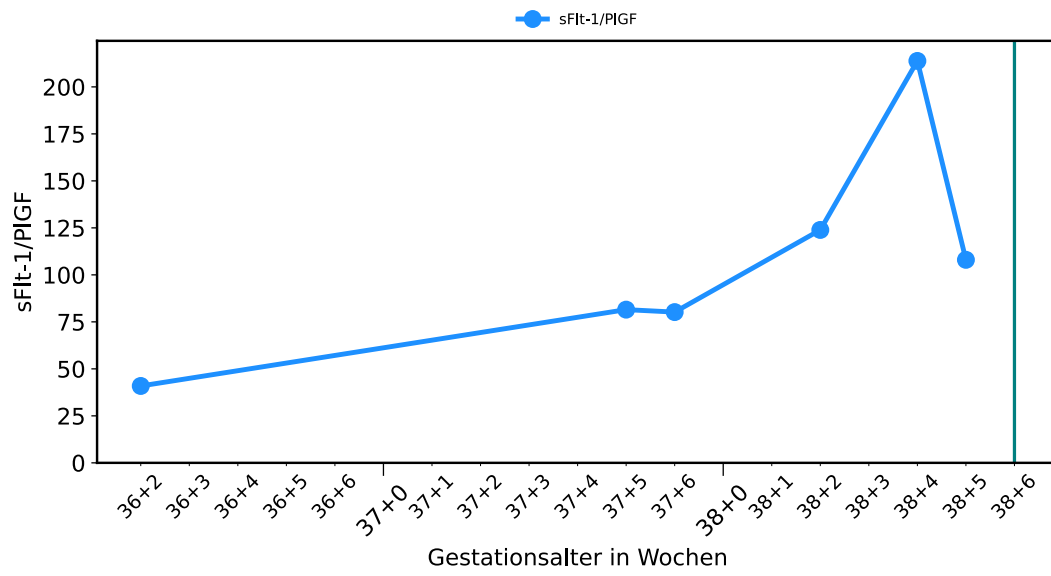
Die Patientin litt an einer kryptogenen Epilepsie. Dagegen nahm sie Lamotrigin 200mg 1-0-1. Gegen die erhöhten Blutdrücke wurde Aldometil 500 mg bis 3x1 gegeben. Klinisch zeigten sich Ödeme. Die Entbindung erfolgte SSW 38+6 mittels sekundärer Sectio nach frustrierender Einleitung mit Propress und Ballon.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient stieg ab der 39. Woche deutlich an. Am Tag vor der Entbindung (SSW 38+5) lag er mit 108 jedoch wieder deutlich unter dem Maximum von SSW 38+4 (213,8). Es erfolgte keine quantitative Proteinurie-Bestimmung.

Tabelle 34: Verlaufparameter Patientin 16

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF
36+2	135	92	40,9
37+5	151	98	81,5
37+6	140	74	80,2
38+2	-	-	123,9
38+4	-	-	213,8
38+5	144	98	108,0

Abbildung 17: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 16



3.2.17 Patientin 17

Tabelle 35: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 17

Gravidität, Parität	GII P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	40 Jahre, BMI: 27,9
Entbindung	Primäre Sectio 35+2
Letzter Doppler vor Entbindung	34+6: A. uterina li. PI: 0,8 kein Notching. A. uterina re. PI: 1,1 kein Notching
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	2740 g (64. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/8/10. pH: 7,28. BE: 0,9

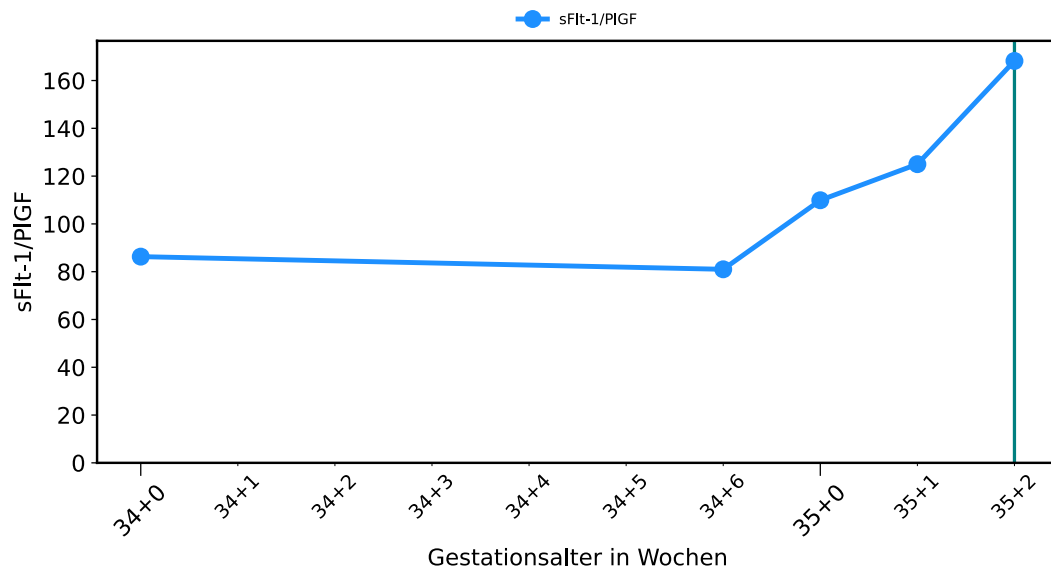
Die Patientin litt an einem Gestationsdiabetes, welcher diätisch behandelt wurde. Es wurde kein Präeklampsie-Screening durchgeführt. Die Entbindung erfolgte SSW 35+2 per primärer Sectio wegen der schweren Präeklampsie und dem Gestationsdiabetes.

Ab Ende der 35. Schwangerschaftswoche stieg der sFlt-1/PlGF-Quotient deutlich an. Bis zur Entbindung verdoppelte sich der Wert. Die einmalig zwei Tage vor der Entbindung durchgeführte Proteinurie-Messung, zeigte ein deutlich erhöhtes Ergebnis.

Tabelle 36: Verlaufparameter Patientin 17

<i>SSW</i>	<i>RR systolisch</i>	<i>RR diastolisch</i>	<i>sFlt-1 /PlGF</i>	<i>GE mg/L</i>
34+0	-	-	86,3	-
34+6	158	116	81,0	-
35+0	-	-	109,9	1921
35+1	-	-	125,0	-
35+2	-	-	168,2	-

Abbildung 18: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 17



3.2.18 Patientin 18

Tabelle 37: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 18

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	28 Jahre. BMI: 24,5
Entbindung	Primäre Sectio 33+2
Letzter Doppler vor Entbindung	32+4: A. uterina li. PI: 0,91 kein Notching. A. uterina re. PI: 0,72 kein Notching.
Plazentahistologie	Für die 33. SSW normgewichtige und gering vorzeitig ausgereifte Plazenta bilobata. Zahlreiche chronische Durchblutungsstörungen. Der Nebenlappen nahezu vollständig obliteriert. Kein Hinweis auf Infektion
Geburtsgewicht	1990 g (43. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH: 7,26. BE: 0,7

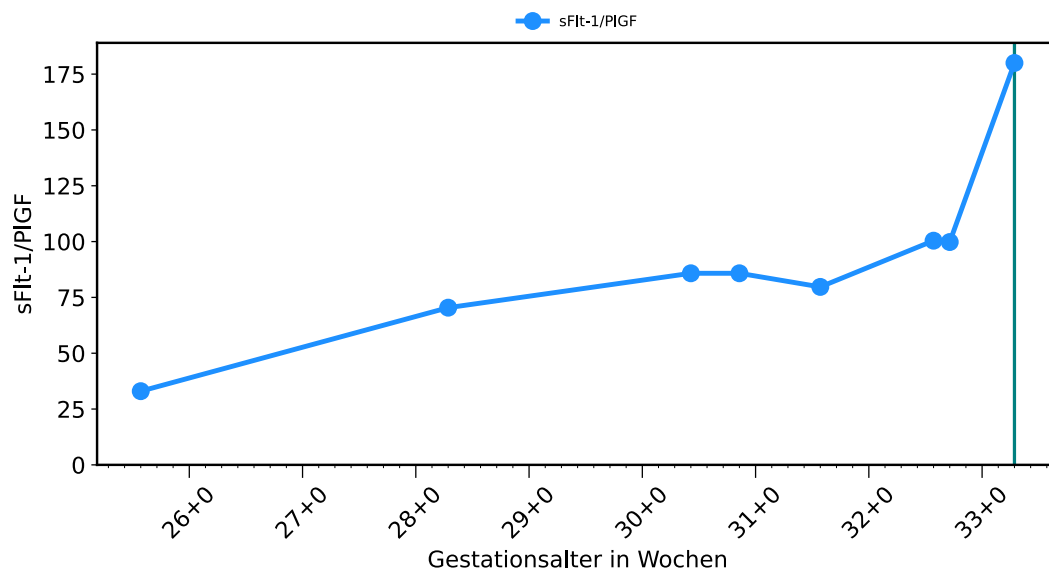
Bei der Patientin wurde kein Präeklampsie-Screening durchgeführt. Sie litt an einer Hypothyreose, die mit Euthyrex 50 µg behandelt wurde. In der 33. Woche erhielt die Patientin die Lungenreifung mittels Betamethason. Die Hypertonie wurde mit Aldometil 500 mg 2-1-2 behandelt. Die Entbindung erfolgte SSW 33+2 per primärer Sectio bei schwerer Präeklampsie und HELLP-Syndrom. Im Wochenbett entstand eine Netzhautablösung mit Papillenödem.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient war ab der 31. Woche erhöht. In der 34. Woche kam es noch einmal zu einer deutlichen Steigerung. Es erfolgte keine quantitative Proteinurie-Messung. Im Verlauf zeigte sich außerdem eine zunehmende Thrombozytopenie und Transaminasen-Erhöhung.

Tabelle 38: Verlaufparameter Patientin 18

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L
28+2	162	116	70,4	220	23	16
30+3	154	110	85,8	216	27	21
30+6	154	106	85,8	213	34	31
31+4	160	107	79,7	176	36	43
32+4	142	102	100,4	155	50	58
32+5	-	-	99,8	169	49	60
33+2	-	-	180,0	102	421	601
EB+1	-	-	-	103	256	542

Abbildung 19: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 18



3.2.19 Patientin 19

Tabelle 39: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 19

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	37 Jahre. BMI: 26,4
Entbindung	Primäre Sectio 32+5
Letzter Doppler vor Entbindung	31+2: A. uterina li. PI: 0,87 kein Notching. A. uterina re. PI: 1,95 mit Notching
Plazentahistologie	Marginaler Nabelschnuransatz bei Plazenta bipartita! Für die 32. SSW normgewichtige Plazenta mit generalisiert vermehrten Mikrofibrinablagerungen mit vorzeitiger generalisierter Zottenfrühreife und kleinherdiger Chorangiome Typ II. Geringgradige Zeichen intrauteriner Hypoxie. Die Plazentamorphologie im Einklang mit der klinisch angegebenen Präeklampsie, aber noch ohne Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Kein Hinweis auf Infektion.
Geburtsgewicht	2050 g (52. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH: 7,29. BE: -3,1

Die Patientin wurde beim Präeklampsie-Screening auffällig und erhielt eine ASS-Prophylaxe. Die Hypertonie wurde mit Aldometil behandelt. SSW 32+3 berichtet sie über geschwollene Beine, Hände und Augen. SSW 32+5 zeigte sich die Patientin nervös und unruhig. Sie klagte über vermehrte Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Die Entbindung erfolgte SSW 32+5 per primärer Sectio bei schwerer Präeklampsie und HELLP-Syndrom.

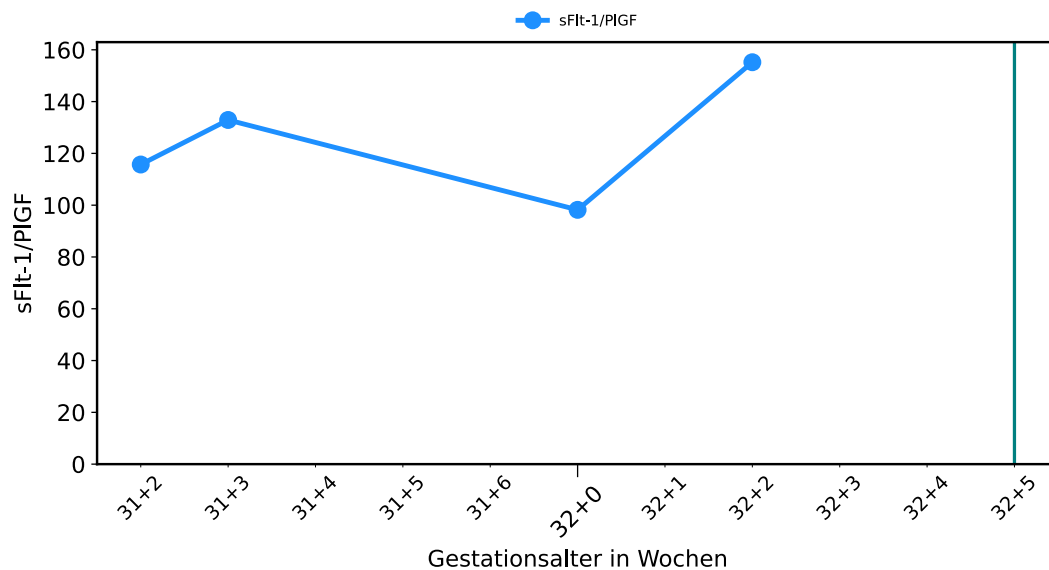
Der sFlt-1/PlGF-Quotient stieg präpartal an. Er fiel zwischenzeitlich (SSW 32+0) zwar auf unter 100 ab, stieg dann aber wieder auf 155,2 an. SSW 31+3 war im 24-Stunden-Harn keine Proteinurie zu erkennen. Im Verlauf zeigte sich eine zunehmende Thrombozytopenie und

ein starker Anstieg der Transaminasen. Am ersten Tag nach der Entbindung begannen sich die Werte zu erholen, lagen aber immer noch deutlich außerhalb der Normwerte.

Tabelle 40: Verlaufparameter Patientin 19

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L	GE mg/L
31+2	157	98	115,7	172	18	14	-
31+3	-	-	132,9	155	17	13	54
31+4	-	-	-	126	17	11	-
32+0	-	-	98,2	135	15	10	-
32+2	-	-	155,2	139	13	12	-
32+4	-	-	-	139	58	66	-
32+5/ EB	-	-	-	79	299	216	-
EB+1	-	-	-	121	89	139	-

Abbildung 20: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 19



3.2.20 Patientin 20

Tabelle 41: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 20

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	31 Jahre. BMI: 22,1
Entbindung	Primäre Sectio 35+4
Letzter Doppler vor Entbindung	34+5: A. uterina li. PI: 0,43 kein Notching. A. uterina re. PI: 0,48 kein Notching
Plazentahistologie	Für die 35. SSW normgewichtige Plazenta mit Zottenreifungsstörung (dissoziierte Zottenreifung), fokale Perivillitis. Mittelgradige chron. Durchblutungsstörungen. Kein Hinweis auf Insuffizienz
Geburtsgewicht	2400 g (28. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/10. pH: 7,36. BE: 1,5

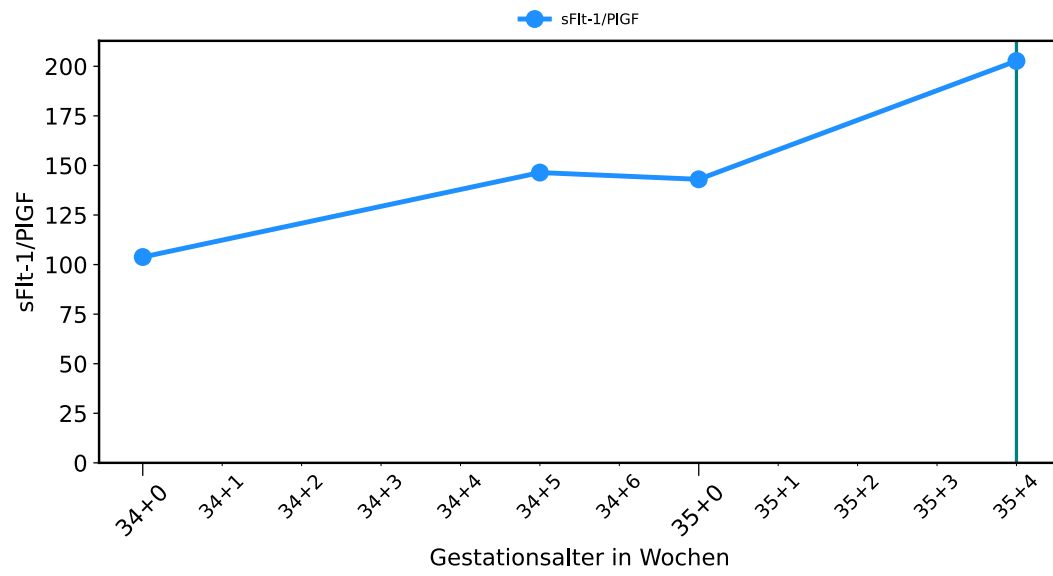
Die Patientin hatte ein auffälliges Präeklampsie-Screening und erhielt eine ASS-Prophylaxe. Klinisch zeigten sich Ödeme. Anamnestisch bestand eine Endometriose und eine Hüftoperation bei Hüftdysplasie. SSW 35+4 erfolgte aufgrund der schweren Präeklampsie eine Sectio.

Graphisch lässt sich ein deutlicher Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotient darstellen. Vom ersten zum letzten Messpunkt fand eine Verdoppelung statt. Eine quantitative Bestimmung der Proteinurie erfolgte nicht.

Tabelle 42: Verlaufparameter Patientin 20

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF
34+0	-	-	103,8
34+5	118	90	146,4
35+0	139	93	143,0
35+4/EB	140	84	202,7

Abbildung 21: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 20



3.2.21 Patientin 21

Tabelle 43: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 21

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	26 Jahre. BMI: 39 (zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung)
Entbindung	Primäre Sectio 38+2
Letzter Doppler vor Entbindung	38+1: A. umbilicalis PI: 0,73. A. cerebri media li. PI: 1,09
Plazentahistologie	Für die 38. SSW leicht untergewichtige (Normgewicht 375-605g) Placenta mit Zottenreifungsstörung (Hypoplasie der Endzotten und Zottenreifungsarretierung). Kein Hinweis auf Insuffizienz. Kein Hinweis auf Infektion.
Geburtsgewicht	2524 g (<3. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/10/10. pH: 7,25. BE: -0,9

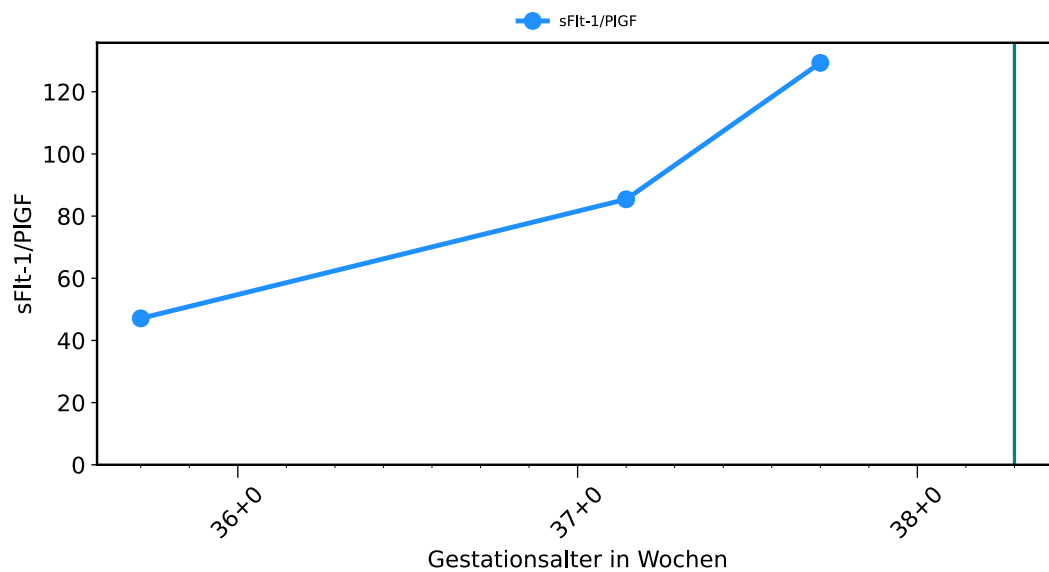
Die sehr adipöse Patientin hatte keine weiteren relevanten Vorerkrankungen. Es wurde kein Präeklampsie-Screening durchgeführt. Zur Behandlung der Hypertonie bekam sie Aldometil 500 mg 3x1/2. Allerdings blieben die diastolischen Werte erhöht. Damit war der systolische Blutdruck gut eingestellt. Klinisch zeigten sich leichte Beinödeme und zunehmende Kopfschmerzen. SSW 38+1 wurde ein Ballon zur Geburtseinleitung gelegt. SSW 38+2 wurde aufgrund eines suspekten CTGs eine Sectio durchgeführt.

Es ist ein mäßiger Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der 38. Woche erkennbar. Innerhalb von 2 Wochen verdreifachte sich der Wert beinahe. Es erfolgte keine quantitative Messung der Proteinurie.

Tabelle 44: Verlaufparameter Patientin 21

<i>SSW</i>	<i>RR systolisch</i>	<i>RR diastolisch</i>	<i>sFlt-1 /PIGF</i>
35+5	126	101	47,1
37+1	128	94	85,3
37+5	135	112	129,3
38+1	118	88	-

Abbildung 22: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 21



3.2.22 Patientin 22

Tabelle 45: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 22

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	25 Jahre. BMI: 21
Entbindung	Primäre Sectio 38+1
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	Für die 38. SSW geringfügig untergewichtige und nicht vollständig ausgereifte Placenta. Keine plazentogene Ursache der kindlichen Hypotrophie. Die vorliegende Morphologie spricht für eine harmonische Hypotrophie von Plazenta und Kind.
Geburtsgewicht	2180 g (<3. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/10/10. pH: 7,34. BE: -3,3

Es wurde kein Präeklampsie-Screening durchgeführt. Die Patientin litt an einer Hydronephrose. Da die Biomarker unauffällig waren, erfolgte die nephrologische Vorstellung bei Proteinurie unklarer Genese, Beinödemen, starker Übelkeit und Oberbauchschmerzen. Dort bekam sie Furosemid 40 mg und eine antiemetische Therapie verordnet. Es erfolgte die Lungenreifung in der 31. Schwangerschaftswoche. Außerdem wurde bei einer nephrologischen Kontrolle aufgrund der Hypoalbuminurie Lovenox (Enoxaparin) 40 mg verordnet. Bei erhöhten Blutdruckwerten wurde laut nephrologischem Befund eine antihypertensive Therapie mit Aldometil empfohlen, jedoch nicht etabliert.

SSW 38+0 kam es als Zeichen eines Geburtsbeginns zu einer leichten Schmierblutung und zum Abgang des Schleimpfropfes. Die Patientin klagte über Übelkeit, Erbrechen und beidseitige Flankenschmerzen (links mehr als rechts) sowie ziehende Unterbauchschmerzen. Ein gelegter Ballon musste nach einigen Stunden wieder entfernt werden, weil die Patientin ihn nicht tolerierte. SSW 38+1 erfolgte aufgrund der FGR, der schweren Präeklampsie, einem suspekten CTG und Zustand nach frustranter Einleitung mit Propress und Ballon die Entbindung per Sectio.

Die schwere Präeklampsie ist in diesem Zusammenhang eine umstrittene Diagnose, da die Biomarker die gesamte Schwangerschaft unauffällig blieben und eine nephrologische Ursache der Symptomatik nicht ausgeschlossen werden konnte. Eine Folgeschwangerschaft blieb ohne Präeklampsiezeichen.

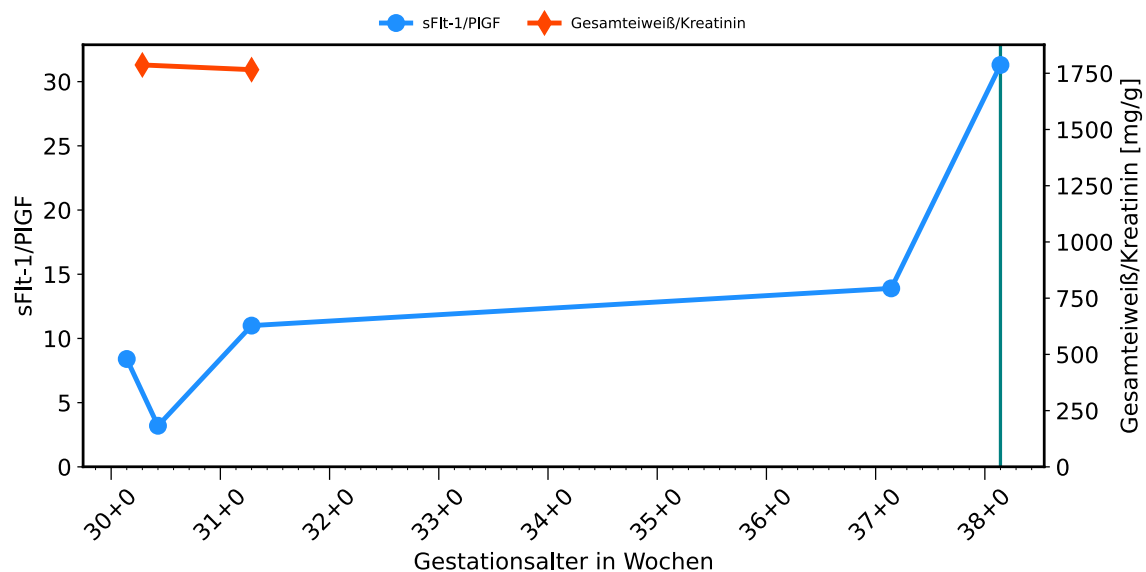
Aufgrund der unklaren Proteinurie wurde eine weitere nephrologische Betreuung und eventuelle Nierenbiopsie 3 Monate postpartal empfohlen. Diese Termine wurden allerdings nicht wahrgenommen.

Es ist zwar graphisch ein Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten erkennbar, jedoch steigt er nie über 31,3 an. Die Proteinurie bleibt im Verlauf auf gleichbleibendem Niveau deutlich erhöht. Die graphische Darstellung zeigt durch die Achsenbeschriftung einen Abfall, der jedoch nur ca. 20 mg/g bedeutet.

Tabelle 46: Verlaufparameter Patientin 22

SSW	sFlt-1 /PIGF	GE/Krea mg/g
30+1	8,4	-
30+2	-	1787
30+3	3,2	-
31+2	11,0	1766
37+1	13,9	.
38+1/EB	31,3	-

Abbildung 23: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 22



3.2.23 Patientin 23

Tabelle 47: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 23

Gravidität, Parität	GII PI
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	34 Jahre. BMI: 19,7
Entbindung	Sekundäre Sectio 34+5
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	Generalisierte Zottenfrühreife einer Plazenta der klinisch 35. SSW mit mehreren transmuralen und oberflächlichen Parenchymdefekten. Vermehrte Mikrofibrinablagerung und Ausbildung von Gitterinfarkten. Zeichen intrauteriner Hypoxie. Die Morphologie der Plazenta im Einklang mit einer mütterlichen Präeklampsie. Sie wäre vereinbar mit einer eingeschränkten Perfusionskapazität. Kein Hinweis auf Infektion.
Geburtsgewicht	1738 g (5. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/9/10. pH: 7,31. BE: 4,3

Die Patientin litt an einer Hypothyreose, die mit Euthyrox behandelt wurde. Ein auffälliger oGTT wurde nicht näher verfolgt. SSW 34+0 synkopierte die Patientin und stürzte. Sie beschrieb aufgestanden zu sein, um frische Luft zu schnappen. Dabei wurde ihr schwindlig und dann konnte sie sich an nichts mehr erinnern, bis die Schwester zu ihr kam. Dies wurde als Kreislaufsymptomatik und nicht als eklamptischer Krampfanfall gewertet. Danach bestand eine deutliche Schwellung am Hinterkopf durch den Sturz. Sie verneinte allerdings Kopfschmerzen, Augenflimmern oder Oberbauchschmerzen. Zur Blutdruckeinstellung bekam sie Aldometil 500 mg 3x2. SSW 34+5 fand die Entbindung nach dreifacher frustraner Einleitung mit Propress wegen der erhöhten Blutdruckwerte, der Wachstumsretardierung und der schweren Präeklampsie per sekundärer Sectio statt. Postoperativ wurde sie auf der

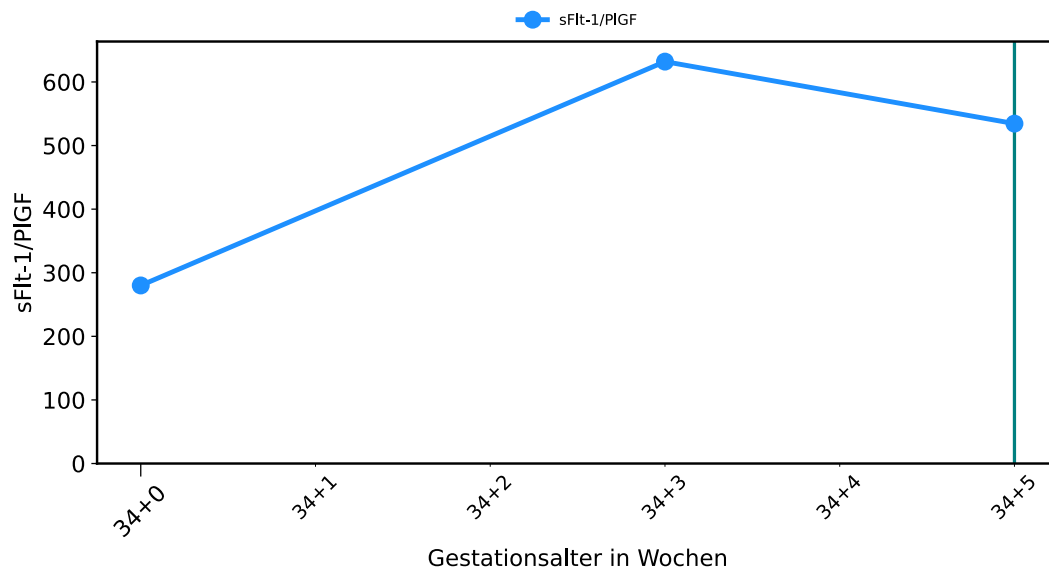
Intensivstation nachbeobachtet und bekam dort Magnesium substituiert. Die Patientin hatte ein gesichtsbetontes Erythem, eine enorale Schwellung und war in ihrer Vigilanz gemindert.

Alle erhobenen sFlt-1/PlGF-Quotienten waren erhöht und zeigen einen deutlichen Anstieg innerhalb von 3 Tagen. Die Ratio sank präpartal wieder von 632 auf 534,5 ab. Eine einmalige Messung der Proteinurie zeigt einen erhöhten Wert.

Tabelle 48: Verlaufparameter Patientin 23

<i>SSW</i>	<i>RR systolisch</i>	<i>RR diastolisch</i>	<i>sFlt-1 /PlGF</i>	<i>GE mg/L</i>
34+0	170	120	280,0	-
34+1	-	-	-	690
34+3	-	-	632,0	-
34+5/EB	-	-	534,5	-

Abbildung 24: sFlt-1/PlGF-Verlauf der Patientin 23



3.2.24 Patientin 24

Tabelle 49: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 24

Gravidität, Parität	GIII PII
Konzeption	ICSI: Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	39 Jahre. BMI: 29,7
Entbindung	Primäre Sectio 29+2
Letzter Doppler vor Entbindung	27+5: A. umbilicalis PI: 1,07. A. cerebri media li. PI: 1,24. Ductus venosus PIV: 0,69 positive a-wave. A. uterina li. PI: 1,8 kein Notching. A. uterina re. PI: 1,08 kein Notching.
Plazentahistologie	Unregelmäßige dissoziierte und generalisierte Zottenfrühreife einer für die 29. SSW normgewichtige Plazenta mit vermehrten Mikrofibrinablagerungen und kleinherdigen chron. Durchblutungsstörungen. Die Morphologie der Plazenta im Einklang mit der klinischen Diagnose einer mütterlichen Präeklampsie. Kein Hinweis auf Infektion. Ein Abstoßungsinfiltrat ist nicht sichtbar. Keine malignen Tumorzellen.
Geburtsgewicht	1050 g (26. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH: 7,26. BE: -0,1

Die Patientin hatte sieben Jahre zuvor ein Mamma-Karzinom. Es bestand eine bekannte chronische Hypertonie. Der Combined-Test wies ein erhöhtes Trisomie-21-Risiko auf, die anschließende Chromosomenanalyse blieb aber unauffällig. Es gab ein auffälliges Präeklampsie-Screening und die Patientin erhielt daher eine ASS-Prophylaxe. Eine Therapie mit Aldometil 500 mg 3x1,5 wurde zur Blutdruckeinstellung eingeleitet. Die Werte blieben jedoch erhöht. In der 30. Woche klagte die Patientin über Kopfschmerzen und Ödemen an Händen und Füßen. Diese besserten sich am nächsten Tag. SSW 29+2 wurde aufgrund der

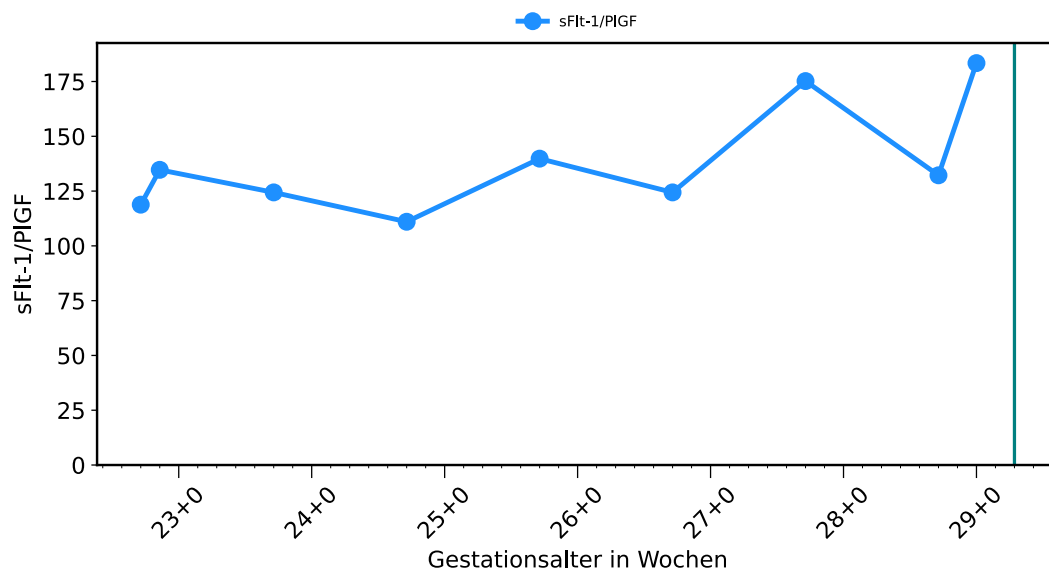
schweren Präeklampsie und einer drohenden intrauterinen Asphyxie bei IUGR (Stage I) eine Sectio durchgeführt.

Alle erhobenen sFlt-1/PlGF-Quotienten waren ab der 23. Woche erhöht. Es zeigte sich eine Fluktuation zwischen 118,8 und 183,4. Die quantitative Messung der Proteinurie zeigt einen stark erhöhten Wert mit 7758 mg/L.

Tabelle 50: Verlaufparameter Patientin 24

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PlGF	GE mg/L
22+5	155	98	118,8	-
22+6	154	96	134,7	-
23+5	180	100	124,4	-
24+5	158	102	111,0	-
25+5	-	-	139,8	-
26+5	172	102	124,4	-
27+5	186	102	175,2	-
28+5	-	-	132,2	-
29+0	-	-	183,4	-
29+1	-	-	-	7758

Abbildung 25: sFlt-1/PlGF-Verlauf der Patientin 24



3.2.25 Patientin 25

Tabelle 51: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 25

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	36 Jahre. BMI: 20,3
Entbindung	Primäre Sectio 36+0
Letzter Doppler vor Entbindung	35+2: A. umbilicalis PI: 1,01. A. cerebri media li. PI:1,58. Ductus venosus PIV: 0,49 a-wave positiv.
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	2080 g (6. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/10. pH: 7,33. BE: -1,4

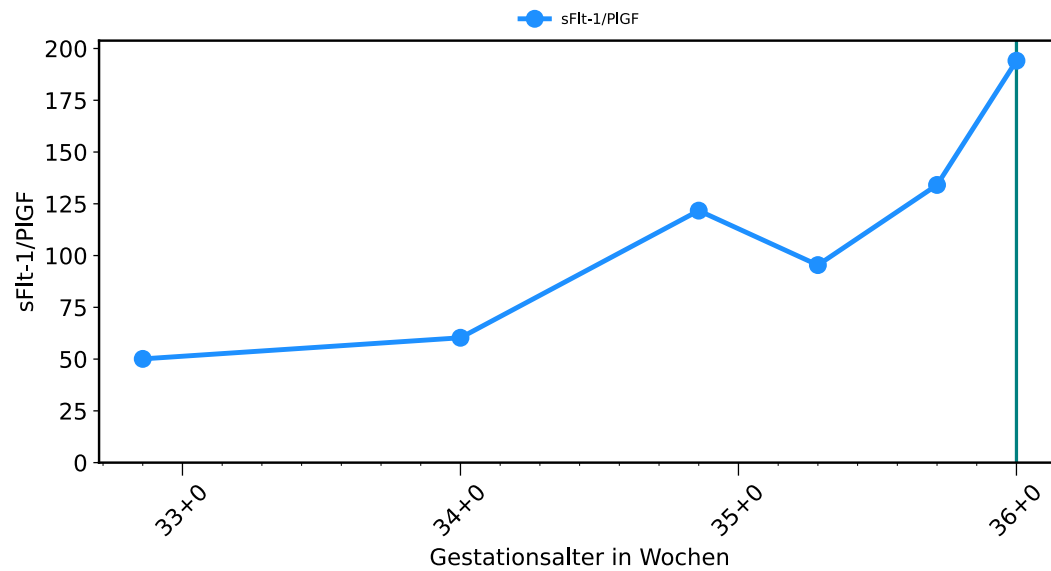
Nach auffälligen Präeklampsie-Screening bekam die Patientin eine ASS-Prophylaxe. Der Blutdruck wurde mit Aldometil 500 mg 3x1 behandelt. Es entwickelte sich zudem eine intrahepatische Cholestase, wobei die Patientin klagte über Juckreiz. Dieser wurde mit Fenistil und Ursafalk behandelt. Die Entbindung erfolgte SSW 36+0 aufgrund einer Wachstumsretardierung, der schweren Präeklampsie und der intrahepatischen Cholestase per primärer Sectio.

Graphisch zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten bis auf 194,1. Eine quantitative Messung der Proteinurie erfolgte nicht.

Tabelle 52: Verlaufparameter Patientin 25

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreat mg/dl
32+6	150	102	50,1	57	91	0,84
34-0	-	-	60,3	53	64	0,85
34+6	143	82	121,7	51	60	1,11
35+2	-	-	95,4	32	30	1,08
35+5	-	-	134,1	27	24	1,28
36+0/EB	-	-	194,1	33	23	1,33

Abbildung 26: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 25



3.2.26 Patientin 26

Tabelle 53: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 26

Gravidität, Parität	GII P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	24 Jahre. BMI: 46,9
Entbindung	Primäre Sectio 26+2
Letzter Doppler vor Entbindung	26+2: A. uterina li. PI: 2,28 mit Notching. A. uterina re. PI: 2,48 mit Notching. A. umbilicalis PI: 3,01 reverse flow. A. cerebri media li. PI: 1,61. Ductus venosus PIV: 0,65 a-wave positive.
Plazentahistologie	Solitäre Nabelschnurarterie und marginaler Nabelschnuransatz! Hochgradig eingeschränkte Perfusionskapazität einer für die 27. SSW grenzwertig untergewichtigen Plazenta durch mittelgradige chron. Durchblutungsstörungen, kleinherdige Zottenreifungsstörung und dissoziierte und generalisierte Zottenfrühreife. Die Morphologie der Plazenta im Einklang mit der klinischen Angabe einer schweren mütterlichen Präeklampsie. Die Plazenta steht knapp vor der Plazentainsuffizienz. Kein Hinweis auf Infektion
Geburtsgewicht	652 g (10. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH: 7,29

Bei der Patientin wurden vor der 20. SSW keine Ultraschall-Kontrollen durchgeführt. Das Gestationsalter war somit nicht gesichert. Dementsprechend fand auch kein Screening statt. Sie war Raucherin. Sie erhielt Aldometil 500 mg 2x1 zur Blutdruckeinstellung. SSW 25+3 bestanden Frühgeburtsbestrebungen bei einer Cervixlänge von 19 mm. Eine Lungenreifung

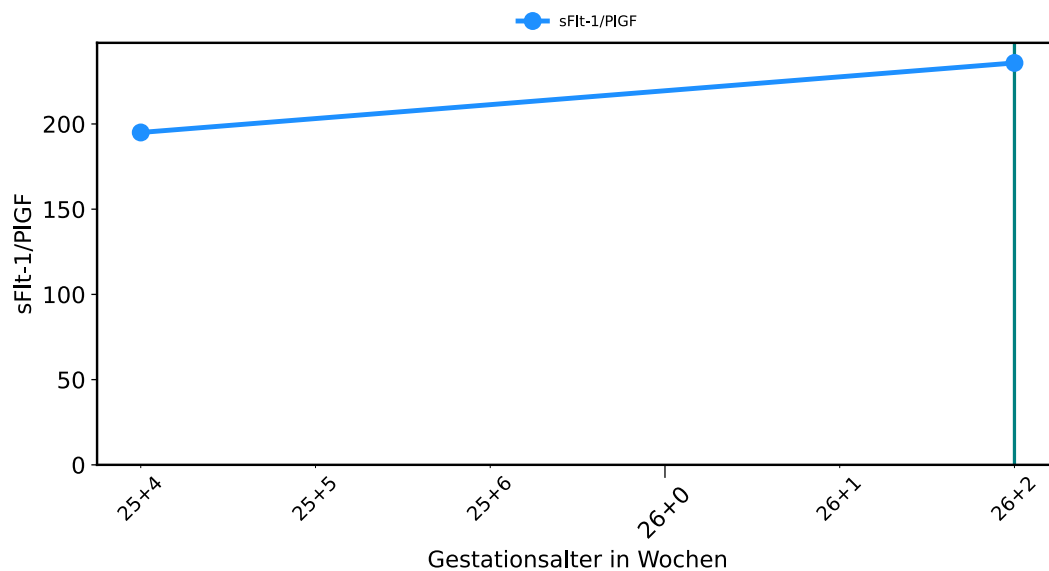
wurde durchgeführt. SSW 26+2 wurde bei schwerer Präeklampsie und Wachstumsretardierung (Fetometrie <3. Perzentile) eine primäre Sectio durchgeführt.

Es erfolgten nur zwei Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten, zwischen welchen ein Anstieg von etwa 40 liegt. Eine quantitative Messung der Proteinurie erfolgte nicht.

Tabelle 54: Verlaufparameter Patientin 26

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF
25+4	-	-	195,0
26+2/EB	146	94	235,8

Abbildung 27: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 26



3.2.27 Patientin 27

Tabelle 55: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 27

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	22 Jahre
Entbindung	Primäre Sectio 24+4
Letzter Doppler vor Entbindung	24+4: A. umbilicalis PI: 3,8 reverse flow. A. cerebri media li. PI: 1,16. Ductus venosus PIV: 3,8 reverse flow. A. uterina li. PI: 1,6 mit Notching. A. uterina re. PI: 1,77 mit Notching
Plazentahistologie	Chron. Plazentainsuffizienz einer Plazenta mit transmuralen Parenchymdefekten. Für die 25. SSW untergewichtige oder grenzwertig untergewichtige Plazenta mit großflächigen chron. und subakuten Durchblutungsstörungen generalisierter Zottenfrühreife und ausgeprägten Hypoxiezeichen. Die Veränderungen führen zu einer chron. intermittierenden Plazentainsuffizienz. Auch die intrauterine Wachstumsretardierung des Kindes ist auf die Plazenta zurückzuführen. Kein Hinweis auf Infektion.
Geburtsgewicht	380 g (<3. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	2/3/4. pH: 7,15. BE: -8,6

Die Patientin litt an einem Alport-Syndrom und wurde mit 7 Jahren nierentransplantiert. Beim Alport-Syndrom handelt es sich um eine genetische Erkrankung, die zu glomerulären, cochleären und okulären Basalmembran-Veränderungen führt. Betroffene Patient*innen haben ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen.(93)

Es gab kein Präeklampsie-Screening. Als regelmäßige Medikation nahm sie Magnesium, Aldometil, Advagraf und Aprednisolon ein. In der 25. Woche wurde eine bereits eingeleitete

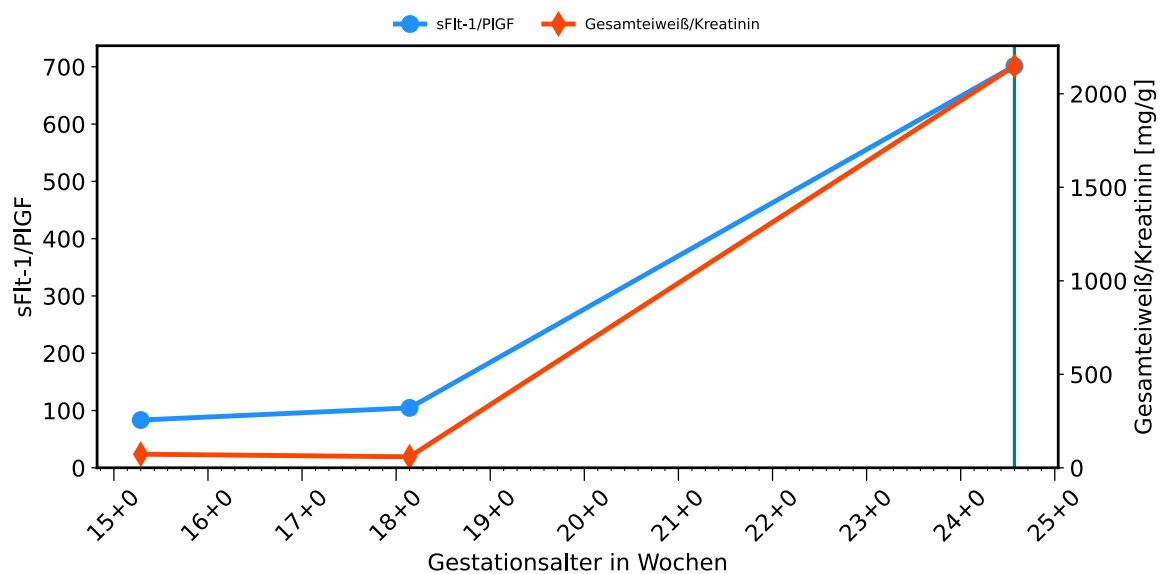
Lungenreifung weitergeführt. Der Zeitpunkt des Beginns dieser ist nicht mehr eruierbar. Klinisch hatte sie SSW 24+3 Kopfschmerzen. SSW 24+4 fand die Entbindung mittels primärer Sectio statt. Indikationen waren die schwere Präeklampsie, Wachstumsretardierung, ein pathologisches CTG (silentes CTG bei IUGR Stage IV) und missfarbiges Fruchtwasser. Leider verstarb das Kind zwei Tage nach der Entbindung.

Es zeigt sich präpartal ein massiver Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten auf 701,5. Auch die Proteinurie, welche vor der 20. SSW nicht vorhanden war, stieg massiv auf 2149 mg/L an. Außerdem fiel die Zahl der Thrombozyten im Schwangerschaftsverlauf deutlich ab.

Tabelle 56: Verlaufparameter Patientin 27

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombozyten	GE/Krea mg/g
15+2	-	-	83,4	266	73
18+1	-	-	104,6	242	59
24+2	-	-	-	118	-
24+3	-	-	-	114	-
24+4/	-	-	701,5	120	2149
EB	-	-	-	-	-
EB+1	-	-	-	90	-

Abbildung 28: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 27



3.2.28 Patientin 28

Tabelle 57: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 28

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	32 Jahre. BMI: 17,4
Entbindung	Primäre Sectio 23+2
Letzter Doppler vor Entbindung	22+3: A. uterina li. PI: 1,11 kein Notching. A. uterina re. PI: 1,42 angedeutetes Notching.
Plazentahistologie	Für die 23. SSW normgewichtige Plazenta mit dissoziierter Zottenfrühreife und Zeichen intrauteriner Hypoxie. Kein Hinweis auf Infektion
Geburtsgewicht	502 g (8. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	6/8/9. pH: 7,39. BE: 10,2

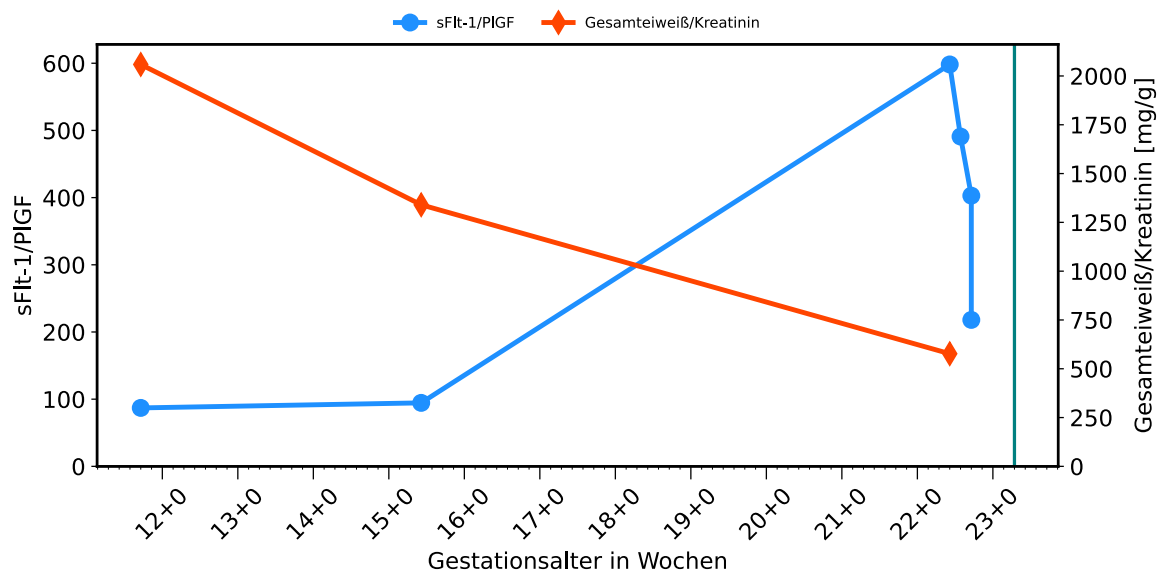
Die Patientin litt an einer Granulomatose mit Polyangiitis und erhielt deshalb eine Nierentransplantation. Sie hatte eine rasch progrediente Glomerulonephritis und eine chronische Hypertonie. Das Präeklampsie-Screening war auffällig und sie erhielt eine ASS-Prophylaxe. Sie nahm außerdem regelmäßig Aprednisolon, Aldometil, Nifedipin und Lovenox. Die Entbindung erfolgte SSW 23+2 aufgrund der schweren Präeklampsie, einem HELLP-Syndrom und der chronischen Nephropathie per sectionem.

Die besondere Form des Graphens ergibt sich aus zwei Messungen von 22+5. Der sFlt-1/PIGF-Quotient stieg zuerst deutlich an und fiel dann wieder etwas ab, am Tag 22+5 sogar innerhalb von einer Stunde um 200 Einheiten. Die Proteinurie sank präpartal ebenfalls ab. Außerdem zeigte sich laborchemisch ab der 23. Woche ein HELLP-Syndrom. Die Thrombozyten fielen zwischenzeitlich auf 69 G/L ab. Die Transaminasen stiegen auf Werte über 300 U/L an. Präpartal besserten sich die Werte, blieben aber pathologisch.

Tabelle 58: Verlaufparameter Patientin 28

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thromb ozyten	AST U/L	ALT U/L	Krea mg/dl	GE/ Krea mg/g
11+5	153	100	87,0	186	20	24	1,34	2059
15+3	142	100	94,5	196	27	25	1,36	1340
22+3	118	90	598,2	125	68	312	1,57	577
22+4	-	-	490,9	99	57	208	1,33	-
22+5	-	-	402,9 218,0 (nach 1h)	109	54	135	1,47	GE 281 mg/L
22+6	-	-	-	67	384	396	1,52	-
23+0	-	-	-	68	71	133	1,43	.
23+1	-	-	-	83	73	137	1,44	-
23+2	-	-	-	135	84	167	1,35	-

Abbildung 29: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 28



3.2.29 Patientin 29

Tabelle 59: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 29

Gravidität, Parität	GIII P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	42 Jahre. BMI: 21,3
Entbindung	Sekundäre Sectio 37+4
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	Eingeschränkte Perfusionskapazität einer formanormalen, für die 37. SSW normgewichtigen Plazenta durch mittelgradige chronische Durchblutungsstörungen und flache verödetete Parenchymausläufer, sowie mit transmuralen Parenchymdefekten. Die Durchblutungsstörungen im Einklang mit der klinischen Diagnose einer mütterlichen Präeklampsie. Keine Plazentainsuffizienz. Kein Hinweis auf Infektion.
Geburtsgewicht	2466 g (7. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/10/10. pH: 7,38. BE: 1,6

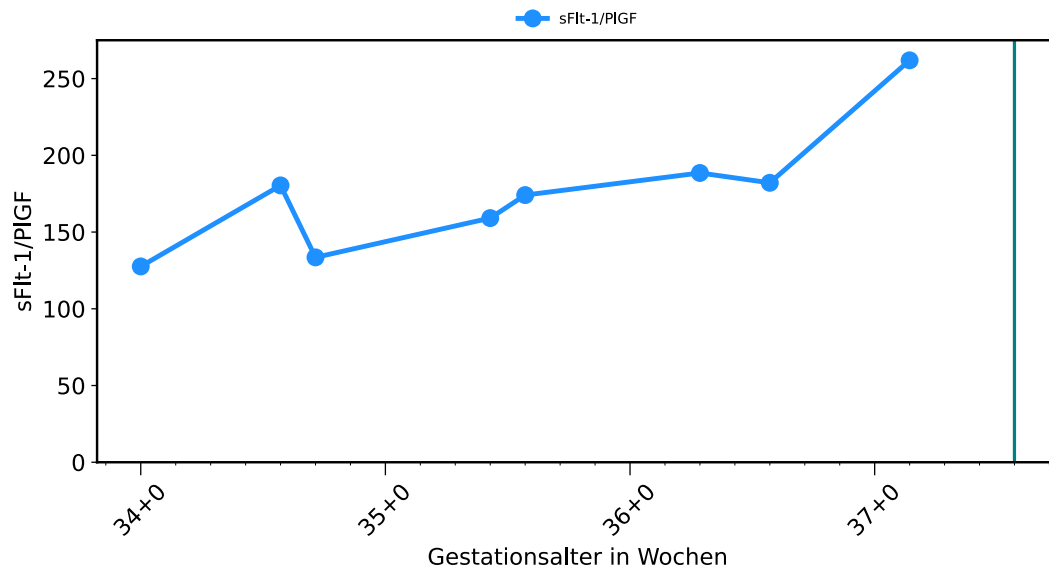
Die Patientin hatte bereits eine Konisation und eine Salpingektomie rechts nach einer Extrauterin gravidität. Es fand kein PE-Screening statt. Die Hypertonie wurde mit Aldometil 500 mg 3x1 behandelt. SSW 37+1 wurden aufeinanderfolgend ein Ballon und ein Propress gelegt. SSW 37+4 fand allerdings aufgrund der schweren PE und nach frustraner Einleitung eine Sectio statt.

Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten ab der 35. Woche. Der höchste gemessene Wert lag drei Tage vor der Entbindung bei 261,9. Es erfolgte keine quantitative Messung der Proteinurie.

Tabelle 60: Verlaufparameter Patientin 29

SSW	sFlt-1 /PIGF
34+0	127,6
34+4	180,4
34+5	133,5
35+3	159,1
35+4	174,1
36+2	188,5
36+4	182,1
37+1	261,9

Abbildung 30: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 29



3.2.30 Patientin 30

Tabelle 61: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 30

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	29 Jahre.
Entbindung	Primäre Sectio 24+5
Letzter Doppler vor Entbindung	24+4: A. umbilicalis PI: 1,28. A. cerebri media li. PI: 1,67. A. uterina li. PI: 2,2 mit Notching. A. uterina re. PI: 2,47 mit Notching.
Plazentahistologie	Für die 24. SSW normgewichtige Plazenta mit vorzeitiger Ausreifung. Zeichen der fetalen Hypoxie. Chronische Durchblutungsstörungen. Keine Hinweise auf Insuffizienz, kein Hinweis auf Infektion.
Geburtsgewicht	606 g (14. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	7/7/9. pH: 7,32. BE: -1,1

Die Patientin hatte eine mit Euthyrox behandelte Hypothyreose. Es wurde im LKH Graz kein PE-Screening durchgeführt. Vom niedergelassenen Facharzt wurde jedoch eine ASS-Prophylaxe mit 75 mg eingeleitet. Sie erhielt zur Therapie der Hypertonie Aldometil 500 mg 1x1 und Adalat retard (Nifedepin) 20 mg 1x1. SSW 24+0 wurde T-ASS von der Patientin abgesetzt. In der 25. Woche hatte die Patientin Blutdruckwerte von 200/100 mmHg. Es wurde eine Therapie mit CorMagnesinperfusor und Ebranilperfusor eingeleitet. SSW 24+5 wurde aufgrund der schweren Präeklampsie, HELLP-Syndrom, erneut hohen Blutdruckwerten (168/98 mmHg), zunehmenden Ödemen, Erbrechen sowie Kopfschmerzen eine Sectio durchgeführt. Leider verstarb das Kind nach 31 Tagen.

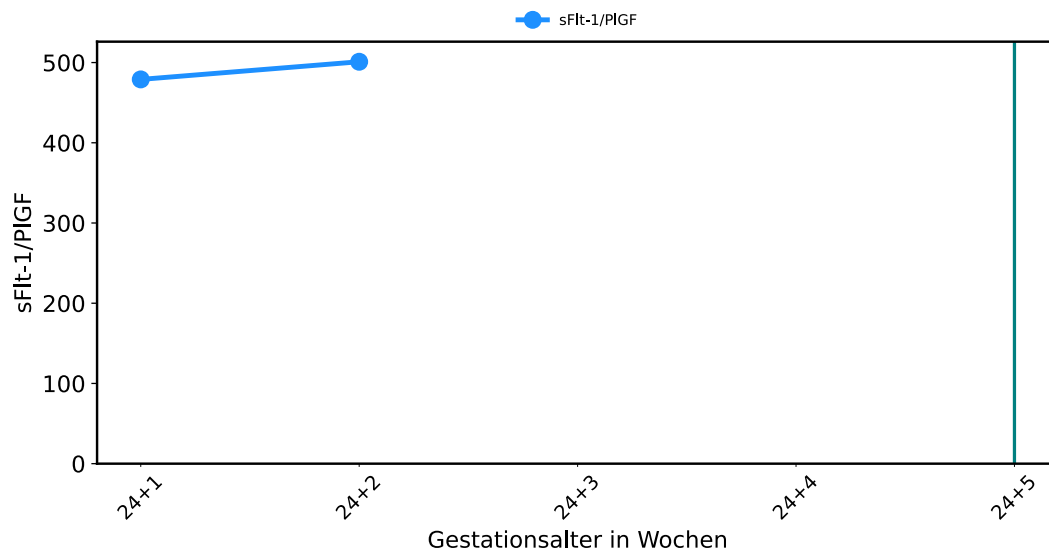
Es erfolgten nur zwei Bestimmungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten am Beginn der 25. Woche. Wobei hier der erste schon mit 479 sehr hoch lag und dann noch weiter auf 501 anstieg. Eine quantitative Bestimmung der Proteinurie erfolgte nicht. Es zeigte sich außerdem ein

deutlicher Abfall der Thrombozyten und Anstieg der Transaminasen. Die Werte normalisierten sich postpartal wieder.

Tabelle 62: Verlaufparameter Patientin 30

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L
24+1	-	-	479,0	68	214	246
24+2	-	-	501,0	75	113	186
24+3	-	-	-	95	48	107
24+4	200	100	-	96	76	126
24+5/EB	-	-	-	102	84	134

Abbildung 31: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 30



3.2.31 Patientin 31

Tabelle 63: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 31

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	36 Jahre.
Entbindung	Primäre Sectio 32+3
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	Eingeschränkte Perfusionskapazität einer für die 32. SSW untergewichtigen Plazenta durch dissoziierte und generalisierte Zottenfrühreife. Zeichen intrauteriner Hypoxie. Transmurale artifizielle Parenchymdefekte. Die Morphologie der Plazenta im Einklang mit hypotrophem Kind. Kein Hinweis auf Infektion.
Geburtsgewicht	1620 g (27. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH: 7,3. BE: 2,5

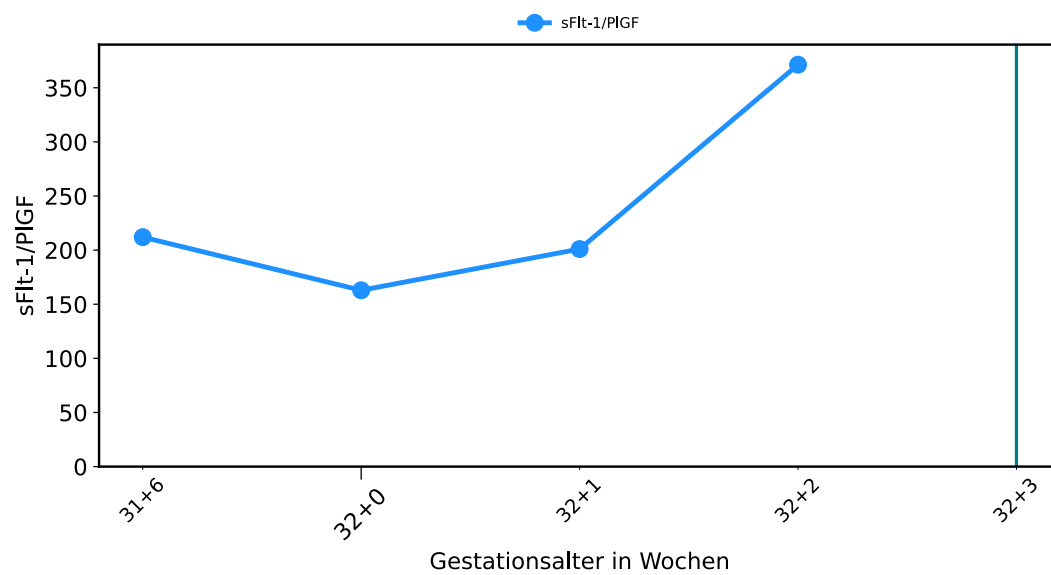
Die Patientin hatte keine relevanten Vorerkrankungen. Auch wenn es keine Aufzeichnungen über ein PE-Screening gab, erhielt sie eine ASS-Prophylaxe. Die Entbindung erfolgte SSW 32+3 aufgrund der schweren Präeklampsie, SGA und Ödemen an Händen und Beinen per sectionem.

Der sFlt-1/PlGF-Quotient stieg im Verlauf deutlich an. Alle Werte waren ab der 32. Woche erhöht. Zwischen erster und letzter Messung liegen ca. 160 Einheiten. Eine quantitative Bestimmung der Proteinurie erfolgte nicht.

Tabelle 64: Verlaufparameter Patientin 31

<i>SSW</i>	<i>sFlt-1 /PIGF</i>	<i>AST U/L</i>	<i>ALT U/L</i>
31+6	212,0	30	34
32+0	162,9	31	39
32+1	201,0	26	38
32+2	371,3	23	38
EB+1	-	70	112

Abbildung 32: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 31



3.2.32 Patientin 32

Tabelle 65: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 32

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	33 Jahre. BMI: 18,6
Entbindung	Primäre Sectio 34+1
Letzter Doppler vor Entbindung	33+6: A. umbilicalis PI: 1,09. A. cerebri media li. PI: 1,04. Ductus venosus PIV: 0,43 positive a-wave. A. uterina li. PI: 0,5 kein Notching. A. uterina re. PI: 0,67 kein Notching.
Plazentahistologie	Für die 37. SSW untergewichtige und reife Plazenta mit großflächig chron. Durchblutungsstörungen. Die Morphologie entspricht einer Plazentainsuffizienz. Kein Hinweis auf Amnioninfektionssyndrom. Es zeigen sich ungewöhnlich massive Durchblutungsstörungen, sind mütterliche Vorerkrankungen wie z.B. ein Antiphospholipidsyndrom, eine Präeklampsie bekannt, theoretisch könnte es sich auch um einen ungewöhnlichen Plazentasitz handeln.
Geburtsgewicht	1722g (6. Perzentile)
APGAR, Nabelschnurblut: BE, pH	10/10/10, pH: 7,3; BE: 1,2

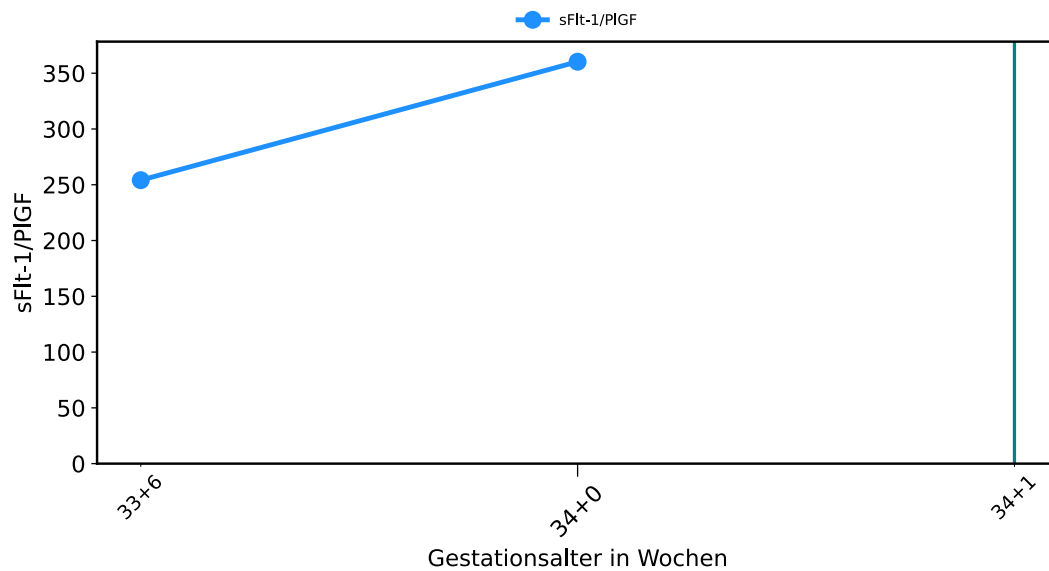
Die Patientin hatte eine mit Thyrex behandelte Hypothyreose. Es gab kein PE-Screening. SSW 33+6 wurde eine IUGR (<3. Perzentile) mit beginnendem brain-sparing im Ultraschall diagnostiziert. Die Entbindung fand SSW 34+1 per primärer Sectio statt. Indikation war die schwere Präeklampsie und die schwere Wachstumsretardierung.

Innerhalb der zweitägigen stationären Behandlung stieg der ohnehin schon pathologische sFlt-1/PlGF-Quotient noch einmal massiv an. Eine quantitative Messung der Proteinurie wurde in der kurzen Zeit nicht durchgeführt.

Tabelle 66: Verlaufparameter Patientin 32

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PlGF
33+6	140	90	254,1
34+0	125	73	360,3

Abbildung 33: sFlt-1/PlGF-Verlauf der Patientin 32



3.2.33 Patientin 33

Tabelle 67: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 33

Gravidität, Parität	GIII PI
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	34 Jahre. BMI: 25,4
Entbindung	Primäre Sectio 27+4
Letzter Doppler vor Entbindung	27+1: A. umbilicalis li. PI: 1,23. A. cerebri media li. PI: 1,84. Ductus venosus PIV: 0,5 positive a-wave. A. uterina li. PI: 1,95 mit Notching. A. uterina re. PI: 1,59 mit Notching.
Plazentahistologie	Mäßiggradig eingeschränkte Perfusionskapazität einer für die 27. SSW normgewichtigen Plazenta mit mittelgradig rez. Durchblutungsstörungen und Mikrofibrinablagerungen, generalisierte Zottenfrühreife und Zeichen intrauteriner Hypoxie. Die Morphologie der Plazenta im Einklang mit der klinisch angegebenen Präeklampsie. Es liegt noch keine Plazentainsuffizienz vor. Kein Hinweis auf AIS.
Geburtsgewicht	790 g (13. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	8/9/9. pH: 7,34. BE: 0

Die Patientin hatte keine relevanten Vorerkrankungen. Es gab kein PE-Screening. Die Hypertonie wurde mit Aldometil 500 mg 1x1 behandelt. Die Entbindung fand SSW 27+4 per primärer Sectio aufgrund der schweren Präeklampsie und der Wachstumsretardierung statt.

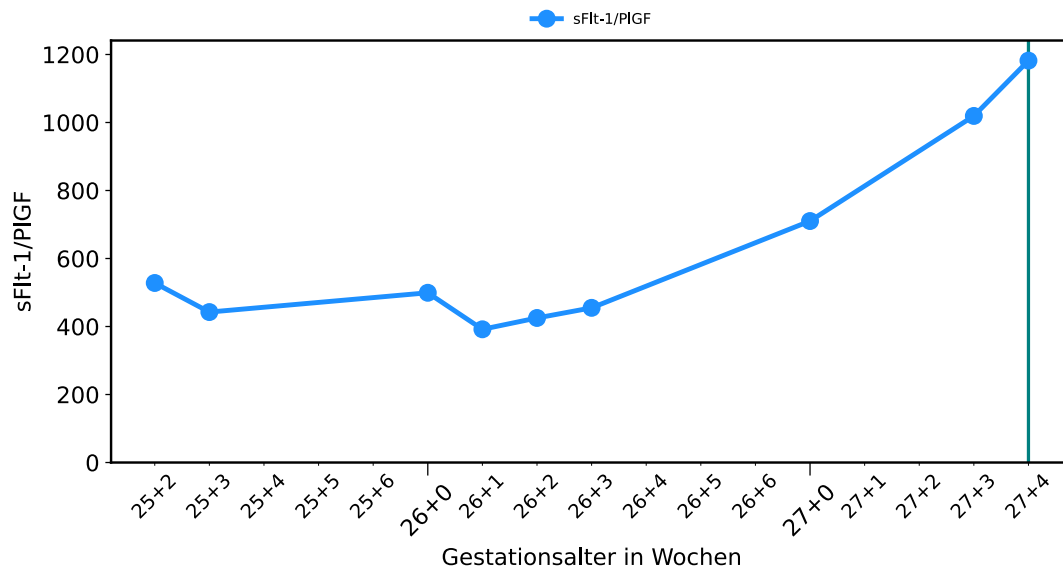
Alle Werte des sFlt-1/PIGF-Quotienten waren erhöht. Graphisch zeigt sich ein massiver Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotient. Die erste Messung lag zwar schon bei 528, am Tag der Entbindung lag die Ratio jedoch bei 1182. Es erfolgte eine einmalige Messung der

Proteinurie, welche mit 239 mg/g Gesamteiweiß/Kreatinin-Ratio im Sinne einer Mikroalbuminurie erhöht war.

Tabelle 68: Verlaufparameter Patientin 33

SSW	sFlt-1 /PIGF	GE mg/L
25+2	528,0	-
25+3	442,5	239
26+0	499,2	-
26+1	391,8	-
26+2	425,1	-
26+3	454,9	-
27+0	710,2	-
27+3	1019,3	-
27+4	1182	-

Abbildung 34: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 33



3.2.34 Patientin 34

Tabelle 69: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 34

Gravidität, Parität	GV PIV
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	31 Jahre.
Entbindung	Primäre Sectio 30+1
Letzter Doppler vor Entbindung	29+6: A. umbilicalis PI: 1,31. A. cerebri media li. PI: 2,21. Ductus venosus PIV: 0,6 positive a-wave. A. uterina li. PI: 2,21 mit Notching. A. uterina re. PI: 1,72 mit Notching.
Plazentahistologie	Generalisierte Zottenfrühreife einer für die 30. SSW knapp normgewichtigen Plazenta bilobata. Rezenter Plazentaeinriss bis zur Nabelschnurinsertion mit subamniotischer Blutung. Sogenannte Atherosklerose der Spiralarterie, wie sie charakteristischerweise bei präeklampsischen Veränderungen auftritt. Es liegt noch keine Einschränkung der Plazentaleistungsfähigkeit vor, aber die Frühgeburt ist plazentogen bedingt (keine Reserve der Plazenta mehr und die Veränderungen sind charakteristisch für eine mütterliche Erkrankung aus der Präeklampsie. Die Morphologie der Plazenta ist vollständig analog zur Plazenta aus der SS 3 Jahre zuvor.
Geburtsgewicht	1096 g (18. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	7/8/9

Die Patientin hatte einen präexistenten Hypertonus. Sie wurde beim PE-Screening auffällig und erhielt eine ASS-Prophylaxe. Die Hypertonie wurde mit Aldometil 500 mg 2-1-1

behandelt. Die letzte Schwangerschaft wurde aufgrund einer schweren Präeklampsie in der 32. Schwangerschaftswoche beendet. Die drei vorangegangenen Schwangerschaften verliefen unauffällig mit spontaner Entbindung. Bei der Erstvorstellung in der Frauenklinik in der 12. Woche bestanden Blutdruckwerte von 220/130. Die Einstellung des Blutdrucks gestaltete sich aufgrund der schwankenden Werte sehr schwierig. Aufgrund teilweise hypotoner Werte wurde die Aldometil-Dosis auf 3x1 reduziert. Bei weiterhin hypotonen häuslichen Blutdruckwerten erfolgte die weitere Reduktion auf 3x ½. Darunter war der Blutdruck vorläufig zufriedenstellend eingestellt. 26+4 zeigte sich sonographisch eine IUGR, mit biometrischen Messungen an der dritten Perzentile. Die Dopplerwerte der A. umbilicalis, A. cerebri media und des Ductus venosus waren unauffällig. Die Fruchtwassermenge war normal. Im Verlauf lag die Gewichtsschätzung in der 29. Woche bei 1152 g (11. Perzentile).

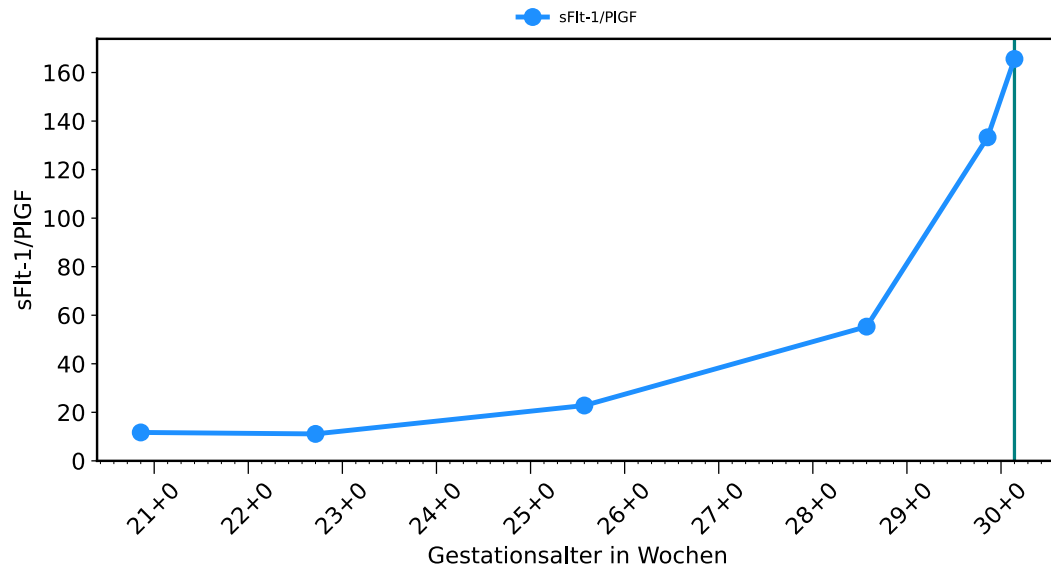
Die Patientin wurde in der 31. Woche in der Notaufnahme vorstellig, weil sie mit einer Halbseitensymptomatik aufgewacht war. Sie hatte schließlich eine Stammganglienblutung rechts im loco typico im Ausmaß von 3x2 cm bei hypertensiver Krise. Es wurde sofort bei SSW 30+1 eine Sectio durchgeführt. Während des stationären Verlaufs bildete sich die Halbseitensymptomatik innerhalb von einer Woche vollständig zurück.

Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten. Das Maximum liegt bei 165,6 am Tag der Entbindung. Eine quantitative Bestimmung der Proteinurie erfolgte einmalig in der 12. Schwangerschaftswoche.

Tabelle 70: Verlaufparameter Patientin 34

<i>SSW</i>	<i>RR syst.</i>	<i>RR diast.</i>	<i>sFlt-1 /PlGF</i>	<i>GE/Krea mg/g</i>
11+6	220	130	-	233
20+6	150	99	11,7	-
22+5	138	100	11,1	-
25+6	143	98	-	-
28+4	146	99	55,3	-
29+6	167	98	133,3	-
30+1/EB	-	-	165,6	-

Abbildung 35: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 34



3.2.35 Patientin 35

Tabelle 71: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 35

Gravidität, Parität	GV PIV
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	35 Jahre.
Entbindung	Primäre Sectio 30+4
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden.
Plazentahistologie	Eingeschränkte Perfusionskapazität einer für die 30. SSW normgewichtigen (unteres Normgewicht) Plazenta durch kleine chron. Durchblutungsstörungen und dissoziierter und generalisierter Zottenfrühreife. Geringgradige Zeichen intrauteriner Hypoxie des Kindes. Kein Hinweis auf AIS.
Geburtsgewicht	1370 g (29. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	5/7/9. NA-pH: 7,31. BE: -0,1

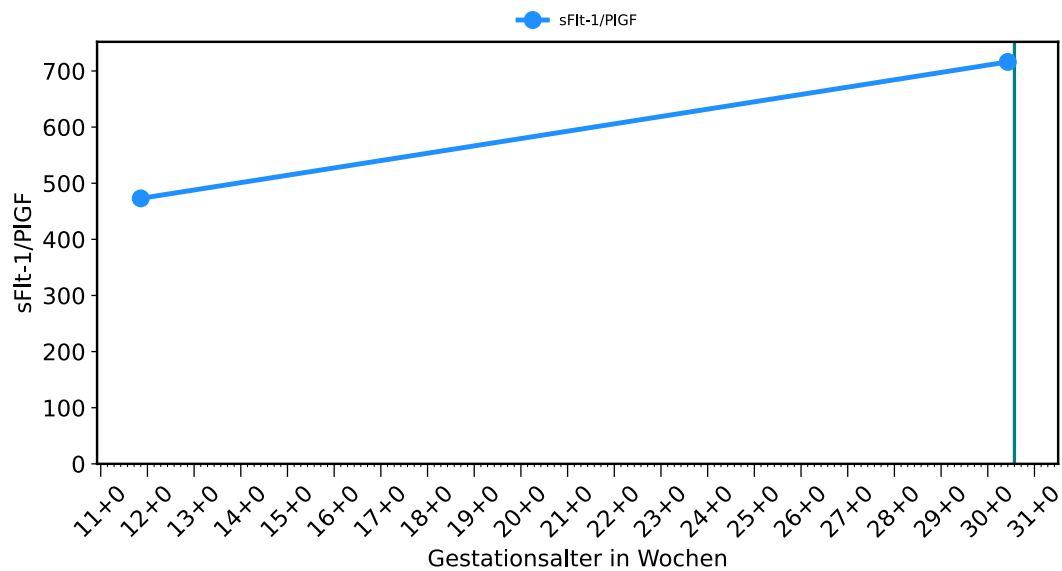
Die Patientin litt an einer präexistenten Hypertonie, war aber in deren Behandlung non-compliant. Es wurde das Gestationsalter korrigiert. Die Untersuchung SSW 12+0 fand nach neuer Berechnung SSW 11+3 statt. Es erfolgte kein PE-Screening, da das Risiko bereits bekannt war und die ASS-Prophylaxe bereits eingenommen wurde. In einer vorangegangenen Schwangerschaft wurde in der 31. SSW aufgrund einer schweren PE per Notsectio beendet. Die Hypertonie wurde mit Aldometil 500 mg 1x1 und Nifedipin behandelt, die Medikation wurde aber nicht regelmäßig eingenommen. SSW 30+4 wurde aufgrund der Wachstumsretardierung und der schweren Präeklampsie eine Sectio durchgeführt.

Es erfolgten nur zwei Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten. Dabei wurde die erste Messung schon in der 12. Schwangerschaftswoche durchgeführt und lag bereits bei 473. Die zweite Messung am Tag vor der Entbindung lag bei 716,1. Eine quantitative Bestimmung der Proteinurie erfolgte nicht. Präpartal zeigte sich außerdem ein leichter Abfall der Thrombozyten und ein beginnender Anstieg der Transaminasen.

Tabelle 72: Verlaufparameter Patientin 35

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L
12+0 (Korr. 11+3)	190	121	-	196	23	16
11+6	-	-	473,0	152	50	34
30+3	-	-	716,1	124	38	28
30+4	-	-	-	130	45	31

Abbildung 36: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 35



3.2.36 Patientin 36

Tabelle 73: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 36

Gravidität, Parität	GI P0
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	31 Jahre. BMI: 20
Entbindung	Spontangeburt nach Einleitung mit Ballon 36+3
Letzter Doppler vor Entbindung	Nicht vorhanden
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	2610 g (21. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/1/8. NA-pH: 7,14. BE: -4,8

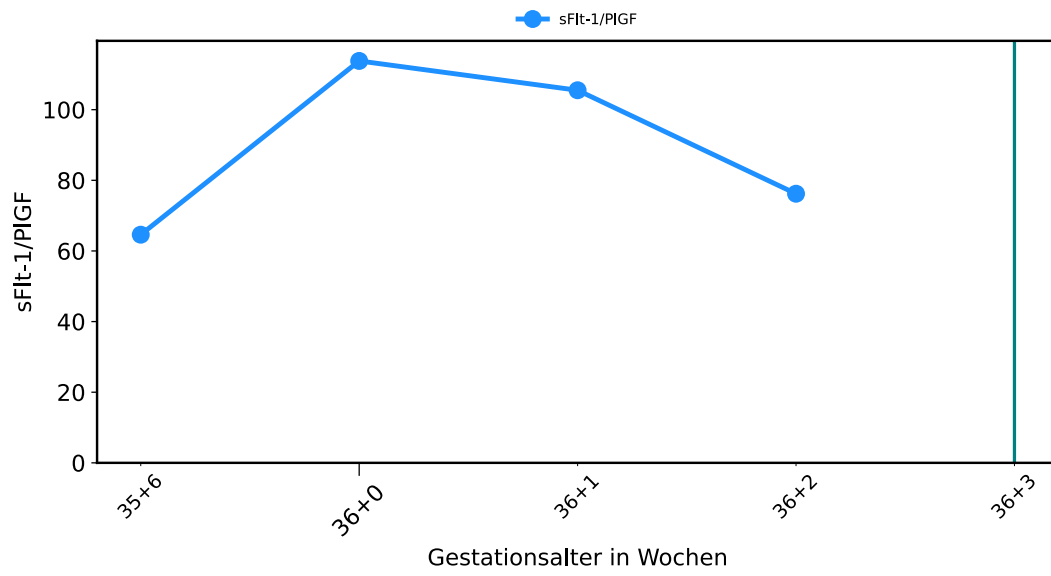
Die Patientin hatte keine relevanten Vorerkrankungen und kein PE-Screening. In der 37. Schwangerschaftswoche hatte sie geschwollene Augenlider und klagte über Übelkeit und Kopfschmerzen. Sie erbrach zwei Mal. Daraufhin wurde ein Ballon zur Geburtseinleitung gelegt. SSW 36+3 wurden die Wehen stärker. Die Übelkeit blieb weiter bestehen und sie klagte über starke Schmerzen. Das Kind wurde am selben Tag spontan geboren. Allerdings wurde ein respiratory distress syndrom festgestellt.

Es zeigte nur ein erhöhter Wert des sFlt-1/PIGF-Quotienten in der 37. Schwangerschaftswoche. Eine einmalige Bestimmung der Proteinurie zeigte SSW 35+6 eine erhöhte Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Harn. Außerdem zeigte sich eine Thrombozytopenie.

Tabelle 74: Verlaufsparemeter Patientin 36

SSW	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L	GE mg/L
35+6	64,9	98	28	28	566
36+0	113,8	123	33	28	-
36+1	105,5	120	30	30	-
36+2	76,2	133	35	34	-
EB+3	-	127	47	43	-

Abbildung 37: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 36



3.2.37 Patientin 37

Tabelle 75: Eckdaten der Schwangerschaft von Patientin 37

Gravidität, Parität,	GII PI
Konzeption	Spontane Einlingsschwangerschaft
Alter und BMI bei Einschluss	32 Jahre. BMI: 19,4
Entbindung	Spontangeburt nach Einleitung mit Propress 38+0
Letzter Doppler vor Entbindung	37+2: A. umbilicalis PI: 0,86. A. uterina li. PI: 0,34. A. uterina re. PI: 0,46.
Plazentahistologie	Nicht vorhanden
Geburtsgewicht	2810 g (12. Perzentile)
APGAR. Nabelschnurblut: pH, BE	9/10/10. NA-pH: 7,19. BE: -4,2

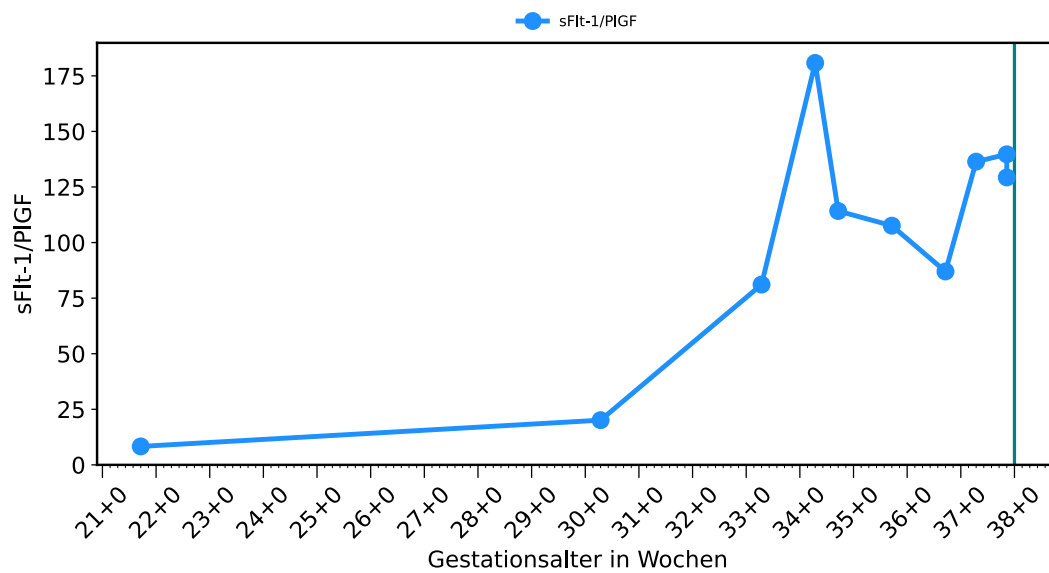
Es handelt sich um die Folgeschwangerschaft der Patientin 36. Sie erhielt aufgrund der Präeklampsie-Vorgeschichte eine ASS-Prophylaxe. Die Entbindung erfolgte SSW 38+0 spontan nach Einleitung mit Propress.

Der sFlt-1/PlGF-Quotient blieb zunächst in einem niedrigen Niveau, stieg dann in der 35. Schwangerschaftswoche deutlich an, um dann wieder abzusinken. Zwischenzeitlich lag der Wert bei 87, präpartal bei 139,7.

Tabelle 76: Verlaufparameter Patientin 37

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF
21+5	-	-	8,3
30+2	126	82	20,1
33+2	123	90	81,1
34+2	133	91	180,8
34+5	135	90	114,2
35+5	135	95	107,6
36+5	145	105	87,0
37+2	138	98	136,4
37+6	162	110	139,7

Abbildung 38: sFlt-1/PIGF-Verlauf der Patientin 37



3.3 Verläufe einzelner Parameter des Studienkollektivs.

3.3.1 sFlt-1/PIGF-Quotient

Abbildung 39 zeigt den Verlauf des sFlt-1/PIGF-Quotienten für das ganze Studienkollektiv in Bezug auf die Entbindung. Abbildung 40 stellt die letzten 15 Tage vor der Entbindung noch einmal genauer dar.

Es ist ein deutlicher Anstieg bei dem Großteil der Patientinnen (75,7 %) erkennbar. Bei 10 Patientinnen (27,0 %) ist ein Abfall der s-Flt-1/PIGF-Quotienten kurz vor der Entbindung festzustellen. Es imponiert ein über-exponentieller Anstieg. Die Graphen verdeutlichen die große Spannweite der letzten Messwerte: zwischen 31,8 und 1182,0. Patientinnen 03 und 33 zeigten besonders eindrückliche Verläufe mit hohen Endwerten über 1000 am Entbindungstag. In 19 Fällen (51,4 %) wurde am Entbindungstag der Quotient bestimmt. Durchschnittlich lag ein Tag zwischen letzter Bestimmung und Entbindung. Bei zwei Patientinnen waren es 4 und bei dreien 3 Tage.

Abbildung 39: Gesamtdarstellung der Einzelverläufe des sFlt-1/PIGF-Quotienten in Bezug auf die letzten 80 Tage vor der Entbindung (Tag 0)

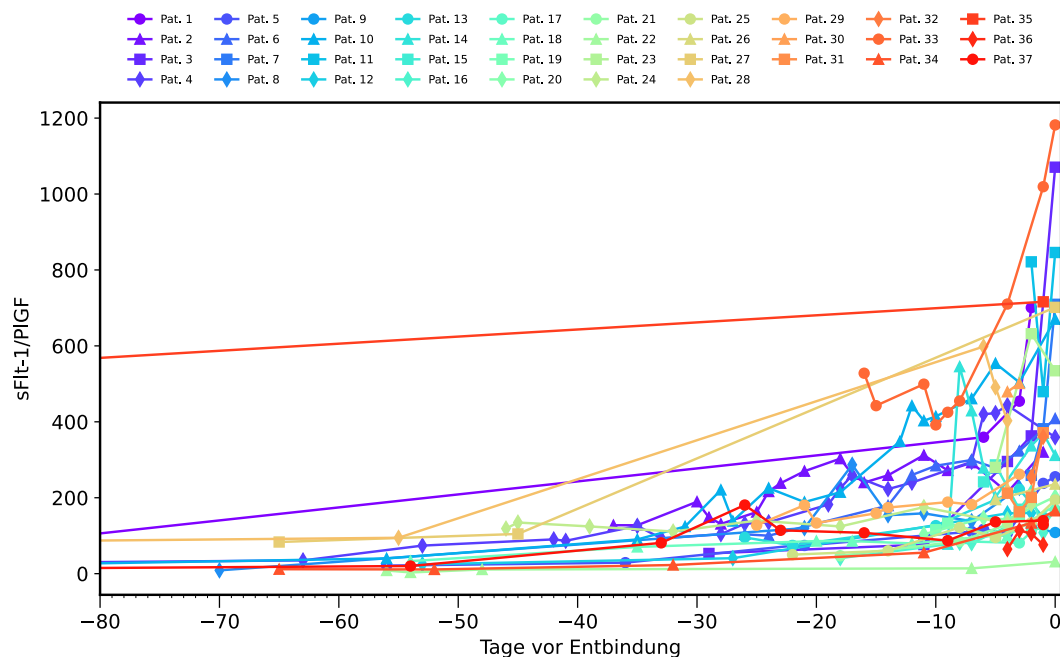
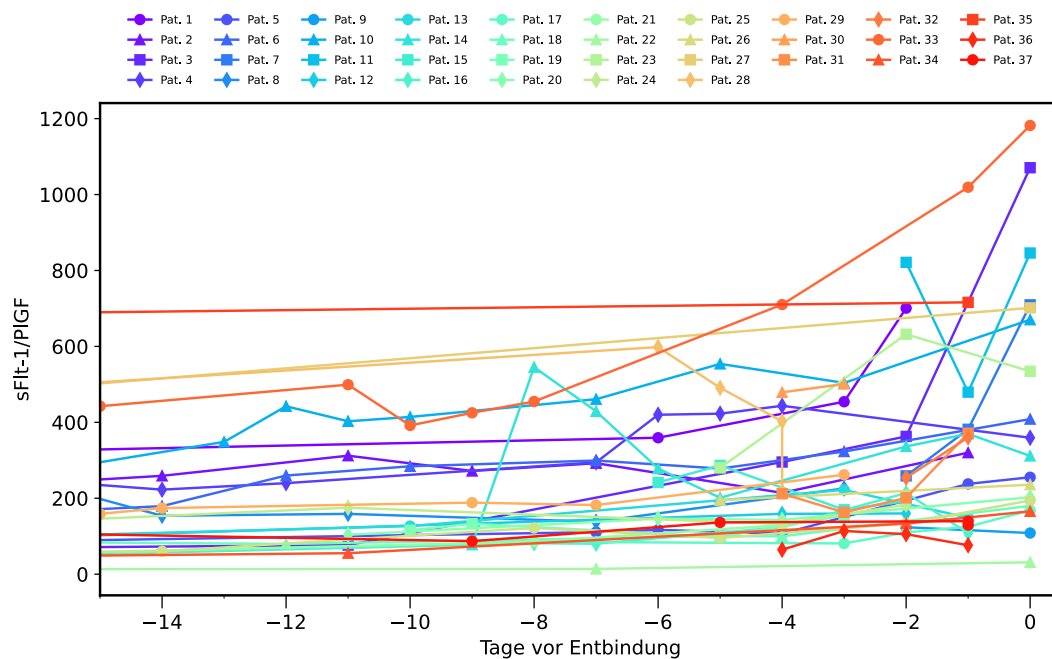


Abbildung 40: Gesamtdarstellung der Einzelverläufe des sFlt-1/PIGF-Quotienten in Bezug auf die letzten 15 Tage vor der Entbindung (Tag 0)



Tabellen 77 bis 79 zeigen Mittelwerte, Minima, Maxima und Mediane des sFlt-1/PIGF-Quotienten, aufgeschlüsselt in: alle Patientinnen, Einlingsschwangerschaften und Zwillingschwangerschaften. Hier finden sich sehr unterschiedliche Erst- und Letztmessungen, was durch die großen Standardabweichungen verdeutlicht wird. In jedem Fall liegt aber der Wert der Letztmessung über dem der ersten Messung.

Abbildung 41 zeigt diese statistischen Kennzahlen in Form eines Boxplots. Auch hier kann man die große Streuung erkennen. Als Ausreißer mit besonders hohen Werten (über 1000) werden die Letztmessungen der Patientinnen 03 und 33 ersichtlich.

Die Aussagekraft der statistischen Kennzahlen ist bei der geringen Datenmenge eingeschränkt.

Abbildung 41: Darstellung der statistischen Kennzahlen des letzten gemessenen sFlt-1/PIGF-Quotienten im Boxplot

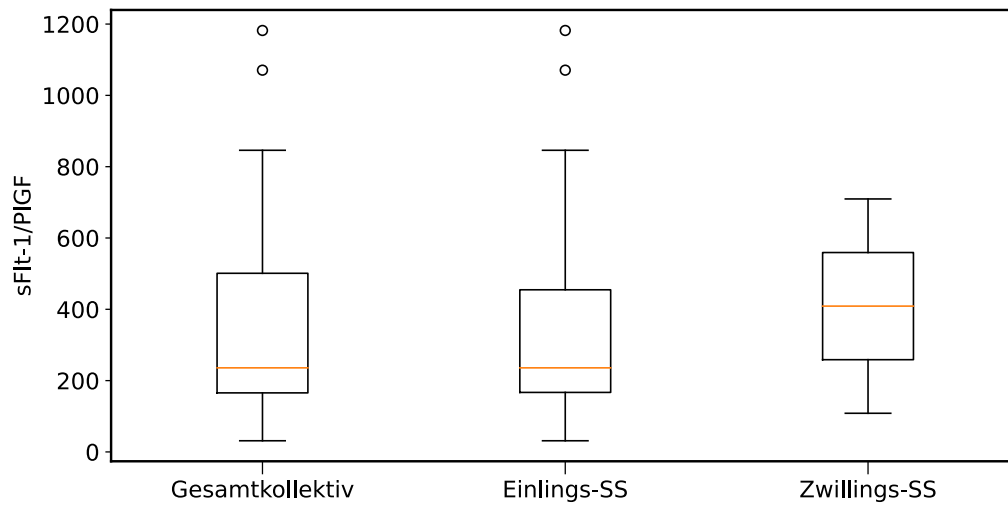


Tabelle 77: Mittelwert, Median und Maximum des sFlt-1/PIGF-Quotienten aller Patientinnen

	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>
<i>Erster Messwert</i>	148,6 (±172,2)	8,3	87	821,4
<i>Letzter Messwert</i>	359,3 (±279,6)	31,3	235	1182,0

Tabelle 78: Mittelwert, Median und Maximum des sFlt-1/PIGF-Quotienten der Einlingsschwangerschaften

	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>
<i>Erster Messwert</i>	146,2 (±176)	8,3	86,3	821,4
<i>Letzter Messwert</i>	356,4 (±278,1)	31,3	235,8	1182,0

Tabelle 79: Mittelwert, Median und Maximum des sFlt-1/PIGF-Quotienten der Zwillingschwangerschaften

	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Median</i>	<i>Maximum</i>
<i>Erster</i>	191,2 ($\pm 67,7$)	123,6	191,3	259
<i>Messwert</i>	259 und 123,6			
<i>Letzter</i>	409 ($\pm 300,6$)	108,4	408,95	709,5
<i>Messwert</i>	709,5 und 108,4			

Von den 37 Patientinnen wiesen 36 erhöhte Quotienten auf. In drei Fällen wurden 18 bis 21 Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten in einem Zeitraum von 5-6 Wochen durchgeführt.

In der Literatur wird ein Cut-off Wert von 655 für Early-Onset Präeklampsie beschrieben. Ab dem Erreichen dieses Werts entbindet ein Großteil der Frauen innerhalb von 2 Tagen. (49, 50)

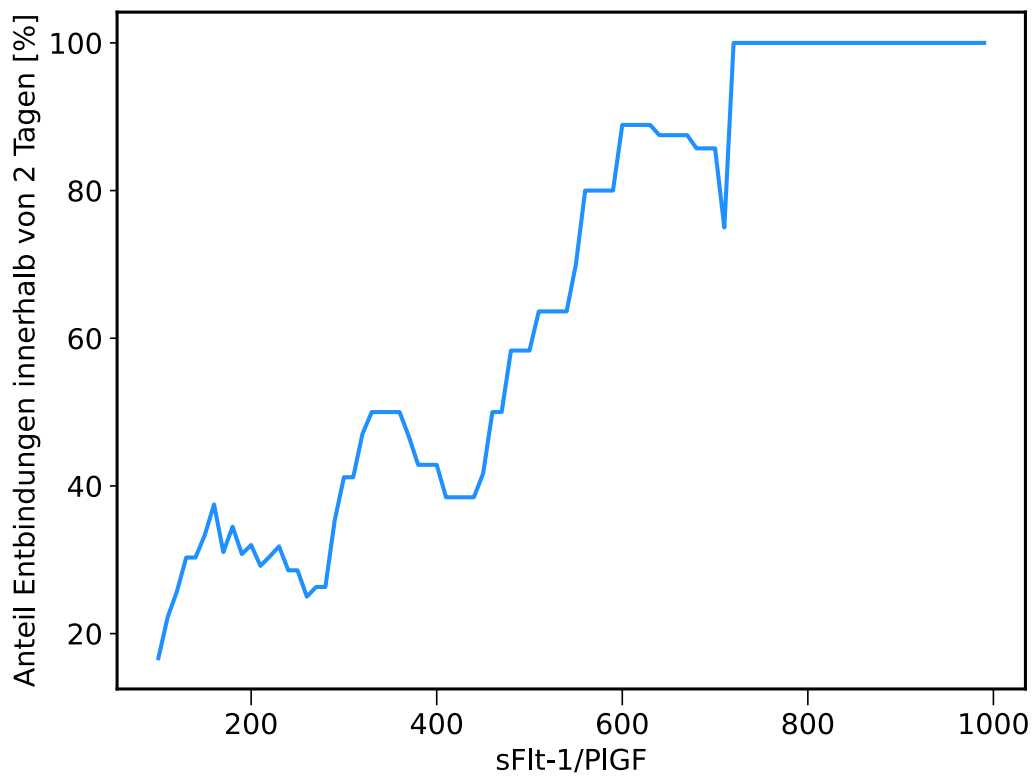
Wendet man diesen Grenzwert auf unsere Stichprobe an, wurden 87,5 % (7/8) Schwangere innerhalb von 2 Tagen nach Überschreiten von 655 entbunden. Davon 50 % (4/8) am selben Tag und 25 % (2/8) in den nächsten 2 Tagen.

In unserer Stichprobe überschreiten 9 von 37 Patientinnen (24,3 %) den Grenzwert von 632. Davon wurden 44,4 % (4/9) noch am selben Tag und 44,4 % (4/9) in den nächsten 2 Tagen entbunden. Eine Patientin (Patientin 33) war nach Überschreiten des Wertes noch 4 Tage schwanger. Diese war auch die Patientin mit den eindrücklichsten Werten bis über 1100. Das bedeutet bei 88,9 % erfolgte die Entbindung innerhalb von 2 Tagen nach Überschreiten des Grenzwerts.

11 (29,7 %) Patientinnen überschritten einen Grenzwert von 479. Davon wurden 6 Patientinnen (54,5 %) innerhalb von 2 Tagen entbunden, 3 (27,3 %) noch am selben Tag. 4 Patientinnen (36,4 %) wurden zwischen 2 und 7 Tagen nach Überschreitung des Werts, entbunden. 2 Patientinnen waren nach 7 Tagen noch schwanger.

Abbildung 42 zeigt den prozentuellen Anteil der Schwangerschaften, die beim Überschreiten des jeweiligen sFlt-1/PIGF-Quotienten innerhalb von 2 Tagen beendet wurden. Hier fällt auf, je höher der Wert desto höher der prozentuelle Anteil der Entbindungen in diesem Zeitraum. Das zwischenzeitliche Absinken ist durch die sinkende Anzahl der verbleibenden Schwangerschaften zu erklären.

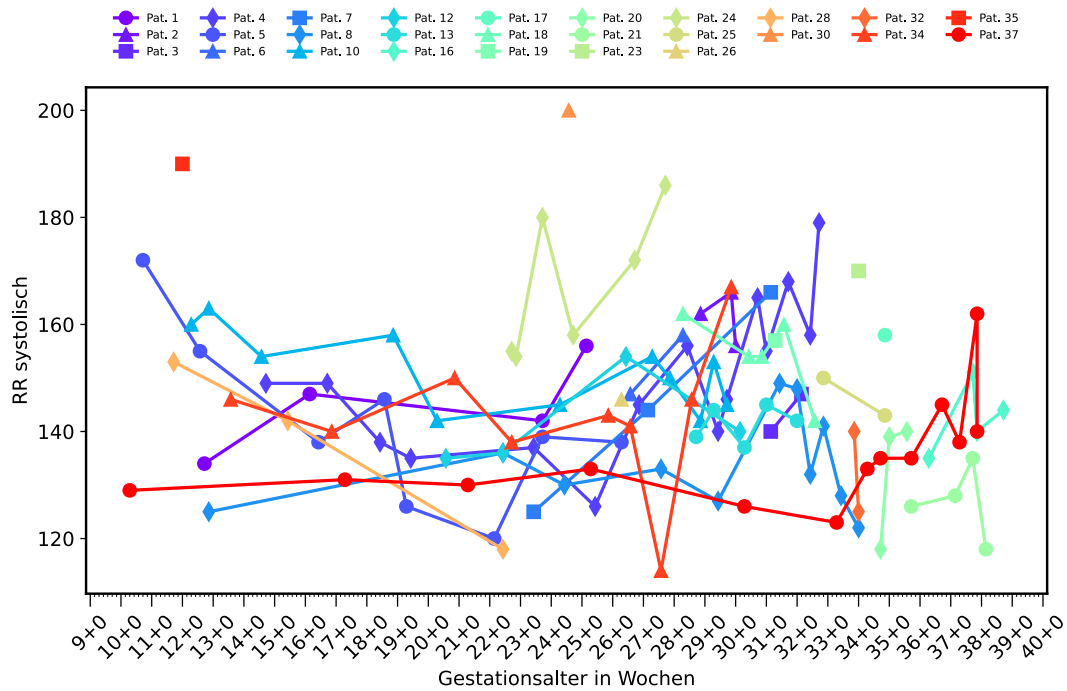
Abbildung 42: prozentueller Anteil der Frauen, die beim Überschreiten des jeweiligen sFlt-1/PIGF-Quotienten innerhalb von 2 Tagen entbinden



3.3.2 Systolischer Blutdruck

Abbildung 43 stellt den Verlauf des systolischen Blutdrucks des gesamten Studienkollektivs dar. Die Interpretation der Graphik ist durch die mangelnden Daten stark eingeschränkt. Ein eindeutiger Trend, ob aufwärts oder abwärts, ist nicht zu erkennen. Die meisten Werte befinden sich allerdings über 140 mmHg.

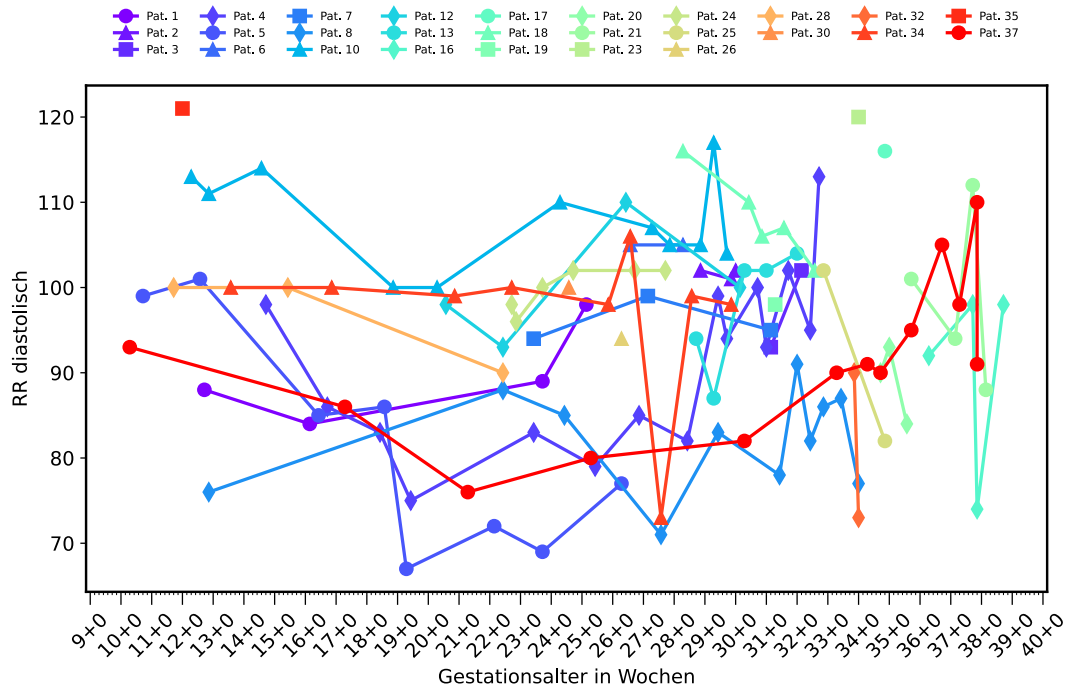
Abbildung 43: systolischer Blutdruck-Verlauf des gesamten Studienkollektivs



3.3.3 Diastolischer Blutdruck

In Abbildung 44 sind die diastolischen Blutdruckwerte des gesamten Studienkollektivs dargestellt. Hier verhält es sich ähnlich wie bei den systolischen Werten. Es scheint ein Aufwärtstrend erkennbar.

Abbildung 44: diastolischer Blutdruck-Verlauf des gesamten Studienkollektivs



3.3.4 Entbindungsindikation

Bei allen Schwangerschaften wurde als Entbindungsindikation die schwere Präeklampsie angeführt. Bei 6 Patientinnen (16,2 %) konnte aus den Befunden keine konkretere Ursache (Blutdruckentgleisung, Klinik, Labor, ...) ermittelt werden. In 20 Fällen (54,0 %) wurde keine fetale Komponente in den Indikationen erwähnt. Sechs (16,2 %) Patientinnen hatten zusätzlich ein HELLP-Syndrom. In acht Fällen (21,6 %) wurde ein suspektes bzw. pathologisches CTG im OP-Bericht angeführt. In elf Fällen (29,7 %) wurde die Wachstumsretardierung explizit als Sectioindikation angegeben. Fast alle Frauen wurden per Sectio entbunden (35/37, 94,6 %).

4 Diskussion

In der klinischen Betreuung von Schwangeren mit einer (schweren) Präeklampsie zeigt sich das Problem einer fehlenden Prädiktabilität für einen Interventionsbedarf. Das Fortschreiten der Erkrankung wird bisher in Zusammenschau herkömmlicher Parameter wie Laborwerten, Blutdruckwerten, Proteinurie und fetaler Merkmale in Ultraschall hinsichtlich Wachstum und Durchblutung sowie Auffälligkeiten im CTG beurteilt. Im individuellen Fall weist dieses Vorgehen oft Schwierigkeiten für die Entscheidungsfindung auf.

Daher stellt sich als Frage dieser Arbeit, ob man den bisher als Diagnoseparameter verwendeten sFlt-1/PlGF-Quotienten auch zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und zur Indikationsstellung für eine notwendigen Entbindung nutzen könne.

Im Rahmen der Literaturrecherche zeigte sich die Bedeutung des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der Prädiktion der Präeklampsie (33, 43, 44). Außerdem konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass sehr hohe Werte mit einer Entbindung in nächster Zukunft (ca. 48 h) einhergehen (45, 49, 50). Allerdings gibt es bisher kaum Daten zur Entwicklung des Quotienten im Krankheitsverlauf. Nachdem im Zuge einer Dissertation von Dr. med. Hannah Maria Arndt an der Medizinischen Fakultät Heidelberg in Form einer prospektiven Studie (94) dieser Fragestellung nachgegangen wurde, haben wir nun in Graz in Form einer retrospektiven Studie unsere Daten der letzten Jahre verwertet. Dabei wurde der klinische Verlauf mit dem Verlauf des sFlt-1/PlGF Quotienten verglichen, um einen möglichen vorangehenden Anstieg des Biomarkers vor einer klinischen Exazerbation zu detektieren.

4.1 Beobachtungen

Bei den meisten Patientinnen konnte ein präpartaler Anstieg der erfassten Parameter vor der Entbindung dargestellt werden. Im vorliegenden Patientinnenkollektiv handelt es sich vor allem um eine Präeklampsie, die vor 34+0 SSW diagnostiziert wurde, also eine Early-Onset Präeklampsie. In dieser Gruppe hat der sFlt-1/PlGF-Quotient gemäß bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen auch die höchste Aussagekraft.

Die meisten Patientinnen durchliefen kein Präeklampsie-Screening, oder es konnten keine Aufzeichnungen darüber gefunden werden. Eine ASS-Prophylaxe erhielten dementsprechend nur wenige vor der Erstvorstellung im Klinikum. In der vorliegenden Stichprobe bekamen 16 Patientinnen eine ASS-Prophylaxe, das sind etwa 43 %. Davon erhielten zehn die Prophylaxe nach auffälligem Screening, vier aufgrund einer Präeklampsie bzw. FGR oder Hypertonie-Vorgeschichte. Bei zwei Patientinnen war bereits bei Erstvorstellung ein ASS eingeleitet worden. Es ist davon auszugehen, dass diese

Patientinnen bisher im niedergelassenen Bereich behandelt wurden. Die Daten dazu fehlen aber in den Aufzeichnungen. Dies wurde vielleicht anamnestisch erhoben, jedoch in keinem Dokument verzeichnet. Wenn in einer Gruppe von 37 Patientinnen mit der Diagnose schwere Präeklampsie nur 10 Patientinnen sicher ein Präeklampsie-Screening durchliefen und eine entsprechende Therapie eingeleitet wurde, stellt sich die Frage, inwieweit das Screening für Schwangere verfügbar ist bzw. von ihnen angenommen wird.

Dabei ist zu beachten, dass das Präeklampsie-Screening in Österreich eine privat zu zahlende Leistung und auch die Verlaufskontrollen der Biomarker im niedergelassenen Bereich teilweise privat zu zahlen sind. Eine flächendeckende Verfügbarkeit ist dadurch für viele Frauen nicht gegeben.

Zu Beginn der Studie bestand außerdem die Idee, die Proteinurie im Vergleich zum sFlt-1/PLGF-Quotienten graphisch darzustellen und deren Verlauf miteinander zu vergleichen. Dabei präsentierte sich die Schwierigkeit, dass bisher keine einheitliche Proteinurie-Messung am LKH-Graz durchgeführt wurde. Bei einzelnen Patientinnen erfolgte die Messung im 24-Stunden Harn und bei manchen in Form der Gesamteiweiß/Kreatinin-Ratio im Mittelstrahlharn. Bei manchen Patientinnen wurden wiederum zu verschiedenen Zeitpunkten beide Methoden angewandt. Meist erfolgte lediglich eine Messung zur Bestätigung des Vorliegens einer Proteinurie. Eine Vergleichbarkeit gestaltete sich dadurch schwierig. Bei den wenigen Patientinnen, bei denen mehrere Werte erhoben wurden, konnte ein ähnlicher Anstieg der Proteinurie wie beim sFlt-1/PIGF-Quotienten dargestellt werden. In acht Fällen konnte mehr als ein Wert dargestellt werden, davon zeigten die meisten einen ähnlich steilen, teilweise exponentiell anmutenden Anstieg wie der Quotient. Zwei zeigten einen im Niveau bleibenden Verlauf – das Ausmaß der Proteinurie blieb im Schwangerschaftsverlauf in etwa gleich. Im Fall der Patientin 28 zeigte sich ein gegenläufiger Graph für die Proteinurie. Diese nahm im Verlauf stark ab.

Zur weiteren Analyse der Vergleichbarkeit von Proteinurie und sFlt-1/PIGF-Quotient braucht es allerdings einen großen Datensatz mit regelmäßigen Messungen beider Parameter am möglichst gleichen Tag. In diesem Fall waren die Messungen häufig nicht im zeitlichen Zusammenhang. In Geburtsnähe wurde oft keine Eiweißmessung mehr durchgeführt. Das liegt unter anderem daran, dass die Proteinurie-Messung vor allem zur Diagnosesicherung verwendet wird und nach der einmaligen pathologischen Messung die PE als diagnostiziert gilt. Eine weitere Messung ist demnach derzeit im LKH Graz nicht vorgesehen.

Die uneinheitliche Regelmäßigkeit der Bestimmung setzt sich bei der Betrachtung des sFlt-1/PlGF-Quotienten fort. Bei manchen Patientinnen konnten nur zwei Messwerte erhoben werden, bei anderen wieder sehr viele.

Bei der Patientin 02 wurden beispielsweise 18 Messpunkte erhoben, teilweise erfolgten diese 3 oder 4 Tage in Folge. Hier zeigte sich die tägliche Varianz des Werts mit zwischenzeitlichem Absinken und dann wieder Ansteigen. Zwischen 30+5 und 33+4 bewegte sich der Wert zwischen 214,2 und 312,1. 33+4 war der Wert auf einem zwischenzeitlichen Minimum von 214,2 angelangt, um präpartal wieder auf das Maximum von 320 am Tag vor der Entbindung 34+0 anzugelangen. Verläufe wie diese stellen die zu häufige Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten infrage.

Bei den meisten Patientinnen fand sich graphisch ein starker bis exponentiell anmutender Anstieg wieder.

Bei einigen Patientinnen präsentierte sich allerdings nach einem initialen Anstieg ein im Niveau bleibender Verlauf (Pat. 09, 14, 15, 19, 23, 24, 27, 29, 30, 32, 35, 37) oder teilweise sogar ein sinkender Graph (Pat. 04, 13, 16, 28, 36). Jedoch zeigte sich bei den seitwärts verlaufenden Graphen auch ein Aufwärtstrend. Teilweise sank der Graph zwischenzeitlich etwas ab, um dann präpartal wieder steil anzusteigen (Pat. 08, 11, 22, 27, 37). Auffällig war Patientin 28, bei dieser sank der sFlt-1/PlGF-Quotient nach anfänglichem Anstieg steil ab. Zusammenfassend lässt sich über den Verlauf sagen, dass der Großteil der Patientinnen einen präpartalen Anstieg zeigt. Die zwischenzeitliche Stabilisierung könnte sich durch die Einleitung medikamentöser Therapie, stationäre Aufnahme und relative Bettruhe sowie durch die Lungenreifung erklären.

Die finalen Absolutwerte unterscheiden sich stark. Der durchschnittliche letzte Messwert lag bei 359,28, mit einer Standardabweichung von 276,1. Der Anstieg des sFlt-1/PlGF scheint mit der klinischen Verschlechterung einherzugehen, nicht jedoch voranzugehen.

Der in der Literatur beschriebene Grenzwert von 655 ließ sich an unserer Studie anwenden. Hierbei zeigte sich, dass 87,5 % der Patientinnen, die diesen Grenzwert überschritten, innerhalb von 2 Tagen entbunden wurden. 50% davon sogar am selben Tag. Allerdings überschritten diesen Wert nur 8 von unseren 37 Patientinnen, das sind 21,6 %. Wir konnten in unserer Stichprobe den Grenzwert etwas absenken auf 632. Von 9 Patientinnen, die diesen Wert erreichten, entbanden 88,8 % innerhalb von 2 Tagen.

Im Versuch eine Prognose auf die nächste Woche darzustellen, wurde der Wert 479 ermittelt. 11 Patientinnen (29,7 %) überschritten diesen Wert. Nach 7 Tagen waren noch zwei Patientinnen schwanger.

Der Eindruck, dass sehr hohe sFlt-1/PIGF-Quotienten mit einer baldigen Entbindung einhergehen, bestätigen sich augenscheinlich. Trotzdem konnte bei der Patientin mit den eindrucksvollsten Werten die Schwangerschaft noch vier Tage nach einer Messung von 710,2 verlängert werden. Ihr finaler Wert lag schließlich 27+4 bei 1182.

Der Großteil unserer Patientinnen hatten eine Early-Onset Präeklampsie (29/37). Die meisten Schwangerschaften, die sich erst nach der 34. SSW im LKH Graz vorstellten, erreichten nie so hohe Werte. Nur Patientin 23, die sich 34+0 mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten von 280 vorstellte, überschritt den Wert von 632. Hier stellt sich allerdings die Frage, ob man diese Schwangerschaft als Late-Onset bezeichnen kann oder die Bestimmung des ersten erhöhten Werts nur zufällig erst bei 34+0 erfolgte und nicht schon vorher eine Präeklampsie vorlag.

Der Ausschluss von Patientin 23 aus oben berechneten Werten wirkt sich folgendermaßen aus: 8 von 29 Patientinnen (27,6 %) überschreiten 632. Davon wurden 87,5 % innerhalb von 2 Tagen entbunden. Damit ist der Wert dem Grenzwert 655 nicht mehr überlegen.

Der Wert 479 wird von 10/29 Patientinnen (34,5 %) überschritten. Davon wurden 50% innerhalb von 2 Tagen entbunden.

4.2 Limitationen der Studie

Eine wesentliche Limitation der Studie liegt in ihrem retrospektiven Charakter. Wie bereits besprochen, handelt es sich im Zusammenhang mit der Präeklampsie um höchst individuell angepasste Behandlungsstrategien. Ähnlich verhält es sich mit den Kontrollen der Patientinnen. Dementsprechend waren die erhobenen Daten sehr unterschiedlich. Es gibt kein klares Konzept dafür, in welcher Regelmäßigkeit Patientinnen in der Klinik zu Kontrollterminen erscheinen sollten und welche Untersuchungen durchgeführt werden. Daher variieren die Abstände der Parameter-Bestimmung sehr.

Auch die sonographischen Untersuchungen aus den Ambulanzbefunden zu extrahieren, gestaltete sich nicht einfach. Nicht bei jedem Besuch der Patientin erfolgte eine vollständige sonographische Untersuchung. Oft fand sich dann nur eine Aa. uterinae Doppler-Messung. Außerdem hatte ich keinen Zugriff auf die Doppler-Sonographiedaten während der stationären Betreuung, falls diese nicht in einem Ambulanzbefund festgehalten wurden.

Es ist auch nicht auszuschließen, dass die Patientinnen bei niedergelassenen Frauenärzten weitere Untersuchungen und Behandlungen durchführen ließen. Eventuell durchgeführte Präeklampsie-Screenings oder eine bereits eingeleitete ASS-Prophylaxe konnten deshalb nicht nachvollzogen werden. Diese sind in der retrospektiven Analyse nicht zu erheben.

Weiters behinderte die Existenz der analogen Fieberkurven die Datenerfassung. Blutdruckwerte, 24h-Blutdruckmessungen, Beginn der Lungenreifung und weitere Medikamentengaben konnten daher nicht erhoben werden. Die klinische Symptomatik wurde aus dem interdisziplinären Dekurs im MEDOCS entnommen. Bei ambulanten Patientinnen konnte im Nachhinein die Klinik nicht immer erfasst werden.

Die Compliance der Patientinnen bezüglich der ASS-Prophylaxe und der Blutdruckmedikation kann aus den Befunden bis auf eindeutige Fälle der mangelnden Compliance nicht beurteilt werden. Dementsprechend sind auch die wenigen erhobenen Blutdruckwerte mit Vorsicht zu werten.

Als zweite Limitation stellt sich die geringe Fallzahl dar. Es wurde versucht, die letzten 50 Patientinnen mit der Diagnose schwerer Präeklampsie zu analysieren. Davon konnten schließlich 37 Schwangerschaften ausgewertet werden. Wobei hier bereits einzelne Patientinnen mit zwei verschiedenen Schwangerschaften einbezogen wurden.

Obwohl beispielhafte Verläufe erkennbar sind, die eine nähere Betrachtung verdienen, ist es nicht möglich eine generelle Aussage abzuleiten.

4.3 Fazit

Die Studie zeigt keinen Vorteil des sFlt-1/PlGF-Quotienten gegenüber den herkömmlichen Parametern zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und zur Indikationsstellung der Entbindung. Noch immer ist die Klinik der wichtigste Faktor zur Entbindungsindikationsstellung aus maternaler Sicht. Erhöhte Werte des Quotienten sind aber eine Indikation für eine engmaschige Überwachung und optimierte Therapie. Bei steilem Anstieg wird meist mit der Entbindung am selben Tag reagiert. Die Überschreitung des in der Literatur beschriebenen Cut-Off-Werts von 655 führte auch in unserer Stichprobe in 87,5 % zur Entbindung innerhalb von 2 Tagen.

Die Entwicklung eines standardisierten Kontrollschemas zur Betreuung von Patientinnen mit einer Präeklampsie würde allerdings der Qualität der Dokumentation und Datenanalyse sowie der Versorgung zugutekommen.

Weitere Studien müssen zeigen, ob zumindest ein Risikofaktor-basiertes Screening im ersten Trimenon in die Routineschwangerschaftsbetreuung eingeführt werden sollte.

Insgesamt kann gesagt werden, dass es sich bei der Präeklampsie um ein sehr komplexes Krankheitsbild handelt, welches eine individuelle Betreuung durch Experten erfordert und die Vergleichbarkeit der verschiedenen Patientinnen nur begrenzt gegeben ist. Es wird weiterhin notwendig sein, jeden Fall in Zusammenschau all seiner Komponenten, diverser

Laborparameter, sonographischer Untersuchungsdaten und des klinischen Bildes zu betrachten und in die Entscheidungsfindung bezüglich der Entbindung einfließen zu lassen. Die Begrenzung auf einen Laborparameter wie den sFlt-1/PlGF-Quotienten zur Verlaufsbeurteilung reicht zumindest mit derzeitigem Wissenstand nicht aus.

Literaturverzeichnis

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323-33.
3. WHO. International Classification of Diseases and Related Health Problems. Geneva: World Health Organisation. 1992.
4. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2019 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html>].
5. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e60.
6. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. London 2019.
7. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):359-72.
8. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;338:b2255.
9. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):55 e1-7.
10. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(8):497-506.
11. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001;323(7323):1213-7.
12. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):575-83.
13. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):66-74.
14. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol.* 2019;134-135:1-10.
15. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1-e12.
16. Broekhuizen M, Hitzerd E, van den Bosch TPP, Dumas J, Verdijk RM, van Rijn BB, et al. The Placental Innate Immune System Is Altered in Early-Onset Preeclampsia, but Not in Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol.* 2021;12:780043.
17. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355(10):992-1005.
18. Zardoya-Laguardia P, Blaschitz A, Hirschmugl B, Lang I, Herzog SA, Nikitina L, et al. Endothelial indoleamine 2,3-dioxygenase-1 regulates the placental vascular tone and is deficient in intrauterine growth restriction and pre-eclampsia. *Sci Rep.* 2018;8(1):5488.
19. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):402-10.

20. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):995-9.
21. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ.* 1994;309(6966):1395-400.
22. Noraihan MN, Sharda P, Jammal AB. Report of 50 cases of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(4):302-9.
23. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:8.
24. Martin JN, Jr., Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(6 Pt 1):1373-84.
25. Padden MO. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. *Am Fam Physician.* 1999;60(3):829-36, 39.
26. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS.* 2018;126(7):551-60.
27. Wright E, Audette MC, Ye XY, Keating S, Hoffman B, Lye SJ, et al. Maternal Vascular Malperfusion and Adverse Perinatal Outcomes in Low-Risk Nulliparous Women. *Obstet Gynecol.* 2017;130(5):1112-20.
28. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, et al. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol.* 2017;34(5):451-7.
29. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473-82.
30. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112.
31. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):81-98.
32. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2021;398(10297):341-54.
33. 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;350(7):672-83.
34. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet.* 2017;49(8):1255-60.
35. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1992;79(1):14-8.
36. 4.5 Proteinurie. 2007 2014/02/19. In: *Urologische Differenzialdiagnose [Internet].* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2. Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-41117>.
37. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, Buhl KB, Moller Frederiksen B, Andersen H, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(3):536-45.
38. Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63(1):71-5.
39. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(2):134-43.

40. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):161 e1- e11.
41. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):89 e1- e10.
42. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012;125(7):911-9.
43. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58 e1-8.
44. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63(2):346-52.
45. Droge LA, Perschel FH, Stutz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension.* 2021;77(2):461-71.
46. Hoffmann J, Ossada V, Weber M, Stepan H. An intermediate sFlt-1/PlGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:165-70.
47. Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Villalain C, Gomez-Arriaga PI, Galindo A, Herraiz I. sFlt-1/PlGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(4):549-56.
48. Andrikos A, Andrikos D, Schmidt B, Birdir C, Kimmig R, Gellhaus A, et al. Course of the sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction and correlation with biometric measurements, fetomaternal Doppler parameters and time to delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(3):597-605.
49. Graupner O, Lobmaier SM, Ortiz JU, Karge A, Kuschel B. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of the time of delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(3):567-77.
50. Simon E, Permuy C, Sacristan L, Zamoro-Lorenci MJ, Villalain C, Galindo A, et al. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;22:17-23.
51. Chang YS, Chen CN, Jeng SF, Su YN, Chen CY, Chou HC, et al. The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):529-33.
52. Stampalija T, Gyte GM, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(9):CD008363.
53. Bahado-Singh RO, Jodicke C. Uterine artery Doppler in first-trimester pregnancy screening. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(4):879-87.
54. Carbillon L. First trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia and foetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):877-83.
55. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2008;12(6):iii-iv, 1-270.

56. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):133-7.
57. Christoph Sohn KOK, Herbert Fluhr, Klaus Vetter. *Kursbuch Dopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe.*: Thieme Verlag KG; 2018.
58. Rocha AS, Andrade ARA, Moleiro ML, Guedes-Martins L. Doppler Ultrasound of the Umbilical Artery: Clinical Application. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(5):519-31.
59. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol.* 2016;594(5):1215-30.
60. Steller JG, Gumina D, Driver C, Peek E, Galan HL, Reeves S, et al. Patterns of Brain Sparing in a Fetal Growth Restriction Cohort. *J Clin Med.* 2022;11(15).
61. Uhl B. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact: Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung.* 6. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, New York Georg Thieme Verlag; 2018.
62. Locci M, Nazzaro G, De Placido G, Montemagno U. Fetal cerebral haemodynamic adaptation: a progressive mechanism? Pulsed and color Doppler evaluation. *J Perinat Med.* 1992;20(5):337-43.
63. Carter EB, Goetzinger K, Tuuli MG, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, et al. Evaluating the Optimal Definition of Abnormal First-Trimester Uterine Artery Doppler Parameters to Predict Adverse Pregnancy Outcomes. *J Ultrasound Med.* 2015;34(7):1265-9.
64. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):254-6.
65. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.
66. Tong S, Mol BW, Walker SP. Preventing preeclampsia with aspirin: does dose or timing matter? *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):95-7.
67. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD001059.
68. Solomon CG, Greene MF. Control of hypertension in pregnancy--if some is good, is more worse? *N Engl J Med.* 2015;372(5):475-6.
69. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2000;355(9198):87-92.
70. Martin JN, Jr., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):246-54.
71. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(5):407-17.
72. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(8):576-98.
73. Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, Goulis DG, Kotsis V. Pregnancy-Induced hypertension. *Hormones (Athens).* 2015;14(2):211-23.
74. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):Cd004451.

75. Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(9):1906-16.
76. Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10203):1011-21.
77. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9321):1877-90.
78. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(8):Cd007388.
79. Pratt JJ, Niedle PS, Vogel JP, Oladapo OT, Bohren M, Tunçalp Ö, et al. Alternative regimens of magnesium sulfate for treatment of preeclampsia and eclampsia: a systematic review of non-randomized studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(2):144-56.
80. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):153-63.
81. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9694):979-88.
82. Bernardes TP, Zwertbroek EF, Broekhuijsen K, Koopmans C, Boers K, Owens M, et al. Delivery or expectant management for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(4):443-53.
83. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol.* 2002;26(1):42-50.
84. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(7):CD003106.
85. Leitline A. Prävention und Therapie der Frühgeburt. 2020;RegNr 015-025.
86. Norberg H, Kowalski J, Marsal K, Norman M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG.* 2017;124(10):1567-74.
87. Urlesberger B. SB, Fluhr H. Interdisziplinäres Versorgungskonzept: „Frühgeborene an der Grenze zur extrauterinen Lebensfähigkeit.“ 2023.
88. Shirley M. Dinoprostone Vaginal Insert: A Review in Cervical Ripening. *Drugs.* 2018;78(15):1615-24.
89. Madziva C, Chinouya MJ. Clay Ingestion During Pregnancy Among Black African Women in a North London Borough: Understanding Cultural Meanings, Integrating Indigenous and Biomedical Knowledge Systems. *Front Sociol.* 2020;5:20.
90. Gonzalez JJ, Owens W, Ungaro PC, Werk EE, Wentz PW. Clay ingestion: a rare cause of hypokalemia. *Ann Intern Med.* 1982;97(1):65-6.
91. Ukaonu C, Hill DA, Christensen F. Hypokalemic myopathy in pregnancy caused by clay ingestion. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5 Pt 2):1169-71.
92. Setime MA, Sesay S, Cainelli F, Vento S. A case of severe hypokalemic myopathy due to clay ingestion. *Isr Med Assoc J.* 2013;15(9):524-5.

93. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(2):272-9.
94. Arndt H. Der sFlt-1/PlGF-Quotient im Serum als möglicher Verlaufsparemeter der Präeklampsie. 2021.

Anhang

Tabelle 80: Verlaufparameter Patientin 01

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß/ Kreatinin mg/d
12+5	134	88	61,5	32	50	0,56	-
16+1	146	84	-	-	-	-	-
23+5	142	89	-	-	-	-	-
25+1	156	98	359,4	34	67	0,61	119
25+4	-	-	454,3				
25+5	-	-	700,8	40	31	0,51	157
26+0/ /EB	-	-	-	34	26	0,63	-

Tabelle 81: Verlaufparameter Patientin 02

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
28+6	162	102	127,6			0,72	
29+0	MW 150	MW 98					664
29+1	-	-	127,5	27	23	0,83	-
29+6	166	101	189,4	35	34	0,73	-
30+0	156	102	148,4	29	29	0,84	-
30+1	-	-	130,9	24	25	0,8	1753
30+4	-	-	162,3	29	23	0,83	-
30+5	-	-	216,4	26	26	0,74	-
30+6	-	-	238,2	25	22	0,79	2509
31+1	-	-	269,9	29	22	0,76	-
31+4	-	-	303	27	18	0,82	-
31+5	-	-	261,7	25	19	0,81	-
31+6	-	-	239,9	26	18	0,79	-
32+1	-	-	259,1	14	20	0,94	-
32+2	-	-	-	29	16	0,84	-
32+4	-	-	312,1	34	20	0,94	-
32+6	-	-	271,9	30	19	0,95	-
33+1	-	-	292,3	36	20	0,87	-
33+2	-	-	-	-	-	-	-
33+4	-	-	214,2	35	22	0,9	-
33+5	-	-	-	-	-	-	-
34+0	-	-	320,1	45	24	0,9	-

Tabelle 82: Verlaufparameter Patientin 03

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
28+3	-	-	-	32	33	0,75	-
28+4	-	-	53,2	30	35	0,64	-

31+1	140	93	76,6	26	20	0,73	-
32+1	147	102	295,5	26	20	0,73	-
32+2	-	-	-	-	-	-	302
32+3	-	-	362,9	29	24	0,76	-
32+5/ EB	-	-	1070,7	23	21	0,76	-

Tabelle 83: Verlaufparameter Patientin 04

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
14+5	149	98	-	16	17	0,63	-
18+3	138	83	31,3	23	22	0,66	.
19+0	-	-	23,3	-	-	-	-
23+3	137	83	-	30	22	0,64	-
24+3	-	-	-	22	18	0,65	-
25+3	126	79	34,9	23	16	0,59	-
26+6	145	85	73,9	24	18	0,67	-
28+3	156	82	90,3	25	17	0,66	-
28+4	-	-	86,4	20	15	0,65	106
29+3	140	99	125,9	18	17	0,76	-
29+5	146	94	93,1	-	-	-	112
30+3	-	-	104	21	12	0,66	-
30+5	165	100	131,6	24	15	0,62	-
31+0	155	93	135,3	20	11	0,60	-
31+5	168	102	182,2	25	15	0,73	-
31+6	-	-	224,9	23	13	0,68	.
32+0	-	-	259,4	23	14	0,68	-
32+3	158	95	222,7	25	13	0,81	-
32+5	179	113	239,8	31	21	0,77	-
33+3	-	-	294,6	30	25	0,76	-
33+4	-	-	420	36	24	0,64	-
33+5	-	-	422,8	28	21	0,76	-
33+6	-	-	443,6	29	19	0,86	.
34+1	-	-	-	27	20	0,74	-
34+2	-	-	-	27	22	0,92	-
34+3	-	-	359,4	29	21	0,88	-

Tabelle 84: Verlaufsparemeter Patientin 05

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- Eiweiß/ Kreatinin mg/g
16+3	138	85	-	-	-	-	361
18+4	146	86	-	33	29	0,75	-
19+2	126	67	21,2	27	25	0,68	-
19+5	-	-	-	28	25	0,6	488
22+1	120	72	29	25	18	0,78	-
23+5	139	69	-	34	23	0,77	477
23+6	-	-	-	37	24	0,61	-
24+0	-	-	-	35	24	0,71	-
24+1	-	-	73,5	33	22	0,72	-
24+3	-	-	74,2	34	23	0,64	-
26+2	138	77	110,7	38	31	0,74	-
26+3	-	-	116,8	38	32	0,74	-
26+4	-	-	-	45	33	0,71	681
26+5	-	-	106,8	48	27	0,6	-
27+1	-	-	237,8	44	37	0,56	-
27+2/EB	-	-	255,3	37	37	0,59	-
EB+1	-	-	-	33	26	0,69	-

Tabelle 85: Verlaufsparemeter Patientin 06

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
26+4	147	105	103,7	21	13	0,59	-
26+5	-	-	-	-	-	-	122
26+6	-	-	100	18	16	0,63	-
28+2	158	105	179,3	23	20	0,61	-
28+4	-	-	259,9	26	23	0,68	-
28+6	-	-	284,2	26	22	0,7	-
29+2	-	-	299,4	20	19	0,72	-
29+4	-	-	278,2	16	13	0,57	-
29+6	-	-	323,1	13	10	0,63	1455 mg/g (GE/Krea)
30+2/EB	-	-	408,5	18	11	0,8	-

Tabelle 86: Verlaufsparemeter Patientin 07

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
23+3	125	94	-	-	-	-	-
27+1	144	99	-	-	-	-	-
31+1	166	95	259	22	11	0,7	-
31+2	-	-	381,7	32	13	0,79	6625
31+3/EB	-	-	709,5	20	13	0,97	-

Tabelle 87: Verlaufparameter Patientin 08

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
12+6	125	76	-	-	-	-	-
22+3	136	88	8,7	10	12	0,6	-
31+3	149	78	119,9	13	11	0,7	-
32+0	148	91	286,8	14	11	0,75	.
32+3	132	82	153,9	12	10	0,71	-
32+6	141	86	158,9	23	17	0,75	-
33+3	128	87	138,2	29	26	0,75	-
34+0	122	77	225,9	29	33	0,86	445
34+2	-	-	-	28	27	0,72	-

Tabelle 88: Verlaufparameter Patientin 09

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
34+6	-	-	123,6	21	12	0,7	-
35+0	-	-	-	20	10	0,69	-
35+1/ EB	-	-	108,4	14	8	0,65	1948

Tabelle 89: Verlaufparameter Patientin 10

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
14+4	154	114	40,3	32	63	0,62	-
20+2	142	100	25,2	20	22	0,63	-
24+2	145	110	40,1	18	17	0,64	-
27+2	154	107	90,1	17	21	0,73	-
27+6	150	105	124,2	16	16	0,58	-
28+0	-	-	-	14	14	0,61	269,7
28+2	-	-	220,6	19	16	0,62	-
28+3	-	-	138,5	18	15	0,86	-
28+6	142	105	225,4	17	17	0,86	-
29+2	153	117	188,6	18	16	0,65	-
29+5	145	104	214,5	19	20	0,78	-
30+1	-	-	-	15	14	0,72	373
30+3	-	-	348,5	19	15	0,7	-
30+4	-	-	442,3	19	13	0,76	-
30+5	-	-	402,8	18	12	0,71	-
30+6	-	-	414,2	16	13	0,74	-
31+2	-	-	460,9	15	12	0,76	-
31+4	-	-	554,0	18	16	0,75	-
31+6	-	-	503,9	59	15	0,79	-
32+2	-	-	670,3	26	17	0,81	-

Tabelle 90: Verlaufparameter Patientin 11

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
31+6	-	-	821,4	62	33	0,66	-
32+0	-	-	479,4	31	26	0,59	4277
32+1/EB	-	-	846	42	32	0,62	-
EB+1	-	-	-	83	60	0,63	-

Tabelle 91: Verlaufparameter Patientin 12

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
20+4	135	98	-	-	-	-	-
22+3	136	93	-	-	-	-	-
26+3	154	110	24,7	19	23	0,51	-
30+1	140	100	40,7	21	20	0,42	-
33+2	-	-	-	24	27	0,54	-
33+3	-	-	158,9	24	23	0,5	418,1
33+5	-	-	160	19	22	0,56	-
34+0	-	-	-	54	69	0,61	-

Tabelle 92: Verlaufparameter Patientin 13

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
28+5	139	94	95,5	19	20	0,71	-
29+2	144	87	74,4	30	38	0,63	-
30+2	137	102	126,6	24	19	0,64	-
31+0	145	102	222	27	29	0,68	-
32+0	-	-	-	23	20	0,82	-
32+1	-	-	-	24	18	1,02	109
32+2	-	-	148,8	22	17	0,63	-
32+3/ EB	-	-	-	130	132	0,67	-

Tabelle 93: Verlaufparameter Patientin 14

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
30+1	-	-	-	22	19	0,95	5906
30+2	-	-	77,6	18	13	0,94	-
30+3	-	-	545,3	22	16	0,85	-
30+4	-	-	429	24	15	0,96	-
30+5	-	-	278,4	15	15	0,91	-
30+6	-	-	201,3	15	12	0,8	-
31+2	-	-	336,5	14	8	0,88	-
31+3	-	-	369,8	16	11	0,94	-
31+4/EB	-	-	311,5	16	13	0,96	-

Tabelle 94: Verlaufparameter Patientin 15

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
27+2	-	-	241,7	149	19	10	0,75	-
27+3	-	-	286,5	155	14	11	0,76	1694
27+5	-	-	169,7	155	14	11	0,76	-
27+6	-	-	192,3	157	14	11	0,63	-
28+0	-	-	-	133	67	45	0,73	-
28+1	-	-	-	75	140	83	0,65	-

Tabelle 95: Verlaufparameter Patientin 16

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
36+2	135	92	40,9	14	9	0,7	-
37+5	151	98	81,5	17	9	0,77	-
37+6	140	74	80,2	14	9	0,69	-
38+2	-	-	123,9	12	11	0,71	-
38+4	-	-	213,8	14	8	0,71	-
38+5	144	98	108	14	9	0,77	-

Tabelle 96: Verlaufparameter Patientin 17

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
34+0	-	-	86,3	-	-	-	-
34+6	158	116	81	18	17	0,56	-
35+0	-	-	109,9	20	17	0,48	1921
35+1	-	-	125	23	25	0,6	-
35+2	-	-	168,2	-	-	-	-

Tabelle 97: Verlaufparameter Patientin 18

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
28+2	162	116	70,4	220	23	16	0,76	-
30+3	154	110	85,8	216	27	21	0,91	-
30+6	154	106	85,8	213	34	31	0,89	-
31+4	160	107	79,7	176	36	43	0,78	-
32+4	142	102	100,4	155	50	58	0,97	-
32+5	-	-	99,8	169	49	60	0,97	-
33+2	-	-	180	102	421	601	1,08	-
EB+1	-	-	-	103	256	542	1,34	-

Tabelle 98: Verlaufparameter Patientin 19

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
31+2	157	98	115,7	172	18	14	0,74	-
31+3	-	-	132,9	155	17	13	0,67	54
31+4	-	-	-	126	17	11	0,72	-
32+0	-	-	98,2	135	15	10	0,61	-
32+2	-	-	155,2	139	13	12	0,73	-
32+4	-	-	-	139	58	66	0,73	-
32+5/ EB	-	-	-	79	299	216	0,68	-
EB+1	-	-	-	121	89	139	0,88	-

Tabelle 99: Verlaufparameter Patientin 20

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
34+0	-	-	103,8	22	19	0,65	-
34+5	118	90	146,4	17	14	0,74	-
35+0	139	93	143,0	28	16	0,71	-
35+4/ EB	140	84	202,7	18	13	0,69	-

Tabelle 100: Verlaufparameter Patientin 21

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
35+5	126	101	47,1	15	11	0,48	-
37+1	128	94	85,3	14	9	0,56	-
37+5	135	112	129,3	10	10	0,54	-
38+1	118	88	-	6	20	1,0	-

Tabelle 101: Verlaufparameter Patientin 22

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- Eiweiß/Kreatinin mg/g
30+1	-	-	8,4	13	11	0,62	-
30+2	-	-	-	-	-	-	1787
30+3	-	-	3,2	15	14	0,77	-
31+2	-	-	11	19	12	0,74	1766
37+1	-	-	13,9	10	9	0,56	.
38+1/ EB	-	-	31,3	9	8	0,71	-
EB	-	-	-	14	8	0,79	-

Tabelle 102: Verlaufparameter Patientin 23

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
34+0	170	120	280	43	20	0,79	-
34+1	-	-	-	28	16	0,71	690
34+3	-	-	632	25	17	0,75	-
34+5/ EB	-	-	534,5	36	34	0,66	-

Tabelle 103: Verlaufparameter Patientin 24

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
22+5	155	98	118,8	30	26	0,57	-
22+6	154	96	134,7	11	-	0,59	-
23+5	180	100	124,4	25	19	0,54	-
24+5	158	102	111	22	15	0,59	-
25+5	-	-	139,8	19	13	0,63	-
26+5	172	102	124,4	20	11	0,58	-
27+5	186	102	175,2	25	16	0,65	-
28+5	-	-	132,2	21	14	0,65	-
29+0	-	-	183,4	22	12	0,68	-
29+1	-	-	-	27	12	0,69	7758
29+2	-	-	-	25	13	0,78	-

Tabelle 104: Verlaufparameter Patientin 25

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
32+6	150	102	50,1	57	91	0,84	-
34-0	-	-	60,3	53	64	0,85	-
34+6	143	82	121,7	51	60	1,11	-
35+2	-	-	95,4	32	30	1,08	-
35+5	-	-	134,1	27	24	1,28	-
36+0/ EB	-	-	194,1	33	23	1,33	-

Tabelle 105: Verlaufparameter Patientin 26

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
25+4	-	-	195	14	12	0,56	-
26+2/ EB	146	94	235,8	11	11	0,52	-

Tabelle 106: Verlaufparameter Patientin 27

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombo- zyten	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- Eiweiß/ Kreatinin mg/g
15+2	-	-	83,4	266	27	19	0,64	73
18+1	-	-	104,6	242	16	6	0,65	59
24+2	-	-	-	118	19	7	0,97	-
24+3	-	-	-	114	18	4	0,91	-
24+4/ EB	-	-	701,5	120	19	9	0,83	2149
EB+1	-	-	-	90	24	6	0,7	-

Tabelle 107: Verlaufparameter Patientin 28

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombozyten	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamteiweiß/ Kreatinin mg/g
11+5	153	100	87	186	20	24	1,34	2059
15+3	142	100	94,5	196	27	25	1,36	1340
22+3	118	90	598,2	125	68	312	1,57	577
22+4	-	-	490,9	99	57	208	1,33	-
22+5	-	-	402,9 218 (nach 1h)	109	54	135	1,47	GE 281 mg/L
22+6	-	-	-	67	384	396	1,52	-
23+0	-	-	-	68	71	133	1,43	.
23+1	-	-	-	83	73	137	1,44	-
23+2	-	-	-	135	84	167	1,35	-
EB+1	-	-	-	216	35	105	1,36	-

Tabelle 108: Verlaufparameter Patientin 29

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamteiweiß mg/L
34+0	-	-	127,6	27	-	0,65	-
34+4	-	-	180,4	22	12	0,64	-
34+5	-	-	133,5	20	13	0,66	-
35+3	-	-	159,1	19	15	0,69	-
35+4	-	-	174,1	18	13	0,73	-
36+2	-	-	188,5	16	10	0,67	-
36+4	-	-	182,1	17	9	0,68	-
37+1	-	-	261,9	13	8	0,82	-
37+4/ EB	-	-	-	24	5	0,68	-

Tabelle 109: Verlaufparameter Patientin 30

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombozyten	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamteiweiß mg/L
24+1	-	-	479	68	214	246	0,69	-
24+2	-	-	501	75	113	186	0,76	-
24+3	-	-	-	95	48	107	0,55	-
24+4	200	100	-	96	76	126	0,54	-
24+5/ EB	-	-	-	102	84	134	0,62	-
EB+2	-	-	-	138	36	36	0,69	-

Tabelle 110: Verlaufsparemeter Patientin 31

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
31+6	-	-	212	30	34	0,72	-
32+0	-	-	162,9	31	39	0,77	-
32+1	-	-	201	26	38	0,79	-
32+2	-	-	371,3	23	38	0,56	-
EB+1	-	-	-	70	112	0,75	-

Tabelle 111: Verlaufsparemeter Patientin 32

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
33+6	140	90	254,1	22	10	0,67	-
34+0	125	73	360,3	22	9	0,71	-
34+1/ EB	-	-	-	31	12	0,7	-

Tabelle 112: Verlaufsparemeter Patientin 33

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- eiweiß mg/L
25+2	-	-	528	25	27	0,53	-
25+3	-	-	442,5	28	26	0,51	239
26+0	-	-	499,2	21	18	0,54	-
26+1	-	-	391,8	34	16	0,71	-
26+2	-	-	425,1	20	17	0,66	-
26+3	-	-	454,9	23	18	0,59	-
27+0	-	-	710,2	20	19	0,64	-
27+3	-	-	1019,3	26	-	0,68	-
27+4	-	-	1182	23	19	0,6	-

Tabelle 113: Verlaufsparemeter Patientin 34

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamt- Eiweiß/Kreatinin mg/g
11+6	220	130	-	-	-	0,81	233
20+6	150	99	11,7	41	23	0,9	-
22+5	138	100	11,1	14	12	0,84	-
25+6	143	98	-	14	9	0,79	-
28+4	146	99	55,3	15	6	0,88	-
29+6	167	98	133,3	18	6	0,84	-
30+1/ EB	-	-	165,6	15	8	0,76	-

Tabelle 114: Verlaufparameter Patientin 35

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombozyten	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamteiweiß mg/L
12+0 (Korr. 11+3)	190	121	-	196	23	16	0,62	-
11+6	-	-	473	152	50	34	0,84	-
30+3	-	-	716,1	124	38	28	0,88	-
30+4	-	-	-	130	45	31	0,73	-

Tabelle 115: Verlaufparameter Patientin 36

SSW	RR syst.	RR diast.	sFlt-1 /PIGF	Thrombozyten	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamteiweiß mg/L
35+6	-	-	64,9	98	28	28	0,64	566
36+0	-	-	113,8	123	33	28	0,64	-
36+1	-	-	105,5	120	30	30	0,71	-
36+2	-	-	76,2	133	35	34	0,63	-
EB+3	-	-	-	127	47	43	0,61	-

Tabelle 116: Verlaufparameter Patientin 37

SSW	RR systolisch	RR diastolisch	sFlt-1 /PIGF	AST U/L	ALT U/L	Kreatinin mg/dl	Gesamteiweiß mg/L
21+5	-	-	8,3	15	13	0,58	-
30+2	126	82	20,1	23	15	0,52	-
33+2	123	90	81,1	28	37	0,55	-
34+2	133	91	180,8	-	-	-	-
34+5	135	90	114,2	22	20	0,6	-
35+5	135	95	107,6	19	12	0,64	-
36+5	145	105	87	22	13	0,64	-
37+2	138	98	136,4	22	11	0,7	-
37+6	162	110	139,7	23	11	0,69	-