

Diplomarbeit

**Untersuchung des Verlaufs des Biomarkerquotienten
sFlt1/PlGF bei Präeklampsie und des entsprechenden
Schwangerschaftsausgangs
Eine retrospektive Analyse**

eingereicht von

Christina Fastenmeier

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Ioana Lakovschek

Dr. med. univ. Christina Stern

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

Graz, 26.04.2018

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 26.04.2018

Christina Fastenmeier eh

Danksagungen

Besonderer Dank gilt meinen Betreuerinnen Dr. Ioana-Claudia Lakovscek und Dr. Christina Stern. Ich danke euch beiden für die unglaublich gute und kompetente Betreuung, eure Zeit und Geduld, sowie Unterstützung während des gesamten Prozesses und dafür, dass ihr mir das Herangehen an das wissenschaftliche Arbeiten gezeigt habt.

Außerdem möchte ich Frau Prof. Cervar-Zivkovic für die Korrektur und Bewertung meiner Arbeit danken.

Die Statistik der Arbeit konnte mit der Unterstützung von Katharina Eberhard erstellt werden. Vielen Dank für deine Mühe, deine Geduld, deine Zeit und die tolle Zusammenarbeit.

Ich danke Charlotte und Wally für eure Zeit und eure tollen Verbesserungsvorschläge, sowie meinem Freund Nico für deine Zeit und unermüdliche Unterstützung.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Familie, meinen Eltern Iris und Walter, meinen Geschwistern Laura und Julia und meinen Großeltern Ingrid und Ludwig. Ich danke euch dafür, dass ihr mich in den letzten sechs Jahren bedingungslos unterstützt habt. Ihr seid mein Herz und mein Zuhause.

Außerdem danke ich meinen Freunden für eine wunderschöne Zeit in Graz, die ich sehr vermissen werde.

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Präeklampsie, definiert durch Gestationshypertonus und Proteinurie oder systemische endotheliale Dysfunktion, ist im Krankheitsverlauf oft schwer einschätzbar. Der Biomarkerquotient aus sFlt1/PlGF (soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor) spielt im klinischen Alltag eine immer wichtigere Rolle zur Einschätzung und Diagnostik der Präeklampsie. Diese retrospektive Studie untersucht den Verlauf des Biomarkerquotienten ab einem auffälligen Grenzwert, sowie dessen Auswirkung auf den Schwangerschaftsausgang.

Materialien und Methoden:

Diese Analyse inkludiert alle Frauen zwischen 01/2012 bis 11/2016 mit mindestens einem auffälligen Wert des sFlt-1/PlGF-Quotienten (≥ 85 in $<34+0$ SSW bzw. ≥ 110 in $\geq 34+0$ SSW), sowie mindestens zwei Messungen im Schwangerschaftsverlauf an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz. Der Verlauf von sFlt-1/PlGF wurde in den letzten drei Tagen vor Entbindung und in Abhängigkeit vom Auftreten einer frühen oder späten Präeklampsie, eines erstmalig erhöhten Biomarkers vor oder nach der 34+0 SSW und bei kompliziertem Schwangerschaftsausgang untersucht. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

Ergebnisse:

Von 98 untersuchten Schwangerschaften mit einer hohen sFlt-1/PlGF-Ratio im dritten Trimester entwickelten 31 eine frühe (EP), 38 eine späte (LP) und 29 keine eindeutige Präeklampsie. Der Verlauf der mittleren Biomarkerquotienten stieg stetig bis zum Entbindungstermin in allen Gruppen signifikant an. Es fanden sich zu allen verglichenen Messzeitpunkten signifikant höhere Werte von sFlt-1/PlGF bei der EP, bei kompliziertem Schwangerschaftsausgang und bei erstmalig erhöhten Biomarkern vor der 34+0 SSW ($p < 0.001$). Während die EP einen schlechteren neonatalen Schwangerschaftsausgang zeigt, weist die LP mehr maternale Komplikationen auf.

Diskussion und Schlussfolgerung:

Unsere Daten stehen im Konsens mit der bisherigen Studienlage, dass eine erhöhte sFlt-1/PlGF-Ratio mit einer Präeklampsie und anderen plazentaassoziierten Erkrankungen einhergeht und dass es zu einem stetigen Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten im Schwangerschaftsverlauf kommt, welcher sich auch nach auffälligem Grenzwert bis zur Entbindung fortsetzt. Bei seriellen Abnahmen kann es zu kurzzeitigen Schwankungen von

sFlt-1/PIGF, auch unter dem zuvor gemessenen Ausgangswert, kommen. Dies sollte in der klinischen Praxis nicht automatisch als eine Verbesserung der Präeklampsie interpretiert werden. Der rapide Anstieg von sFlt-1/PIGF scheint ein früher Indikator eines schlechten Schwangerschaftsausgangs zu sein. Eine Evaluation des Biomarkerverlaufs in der Behandlungsstrategie der Präeklampsie ist daher zu empfehlen.

Abstract

Introduction:

Pre-eclampsia, defined by gestational hypertension and proteinuria or systemic endothelial dysfunction, is often difficult to predict in its course of disease. In clinical practice the ratio of sFlt1/PlGF (soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor) plays an increasingly important role for the assessment and diagnosis of pre-eclampsia. This retrospective study examines the progression of sFlt-1/PlGF above a conspicuous limit and its effect on the pregnancy outcome.

Materials and Methods:

The analysis included all women between 01/2012 and 11/2016 with at least one conspicuous value of sFlt-1/PlGF (≥ 85 in $<34+0$ weeks of gestation or ≥ 110 in $\geq 34+0$ weeks of gestation) and at least two measurements during pregnancy at the University Hospital for Obstetrics and Gynecology in Graz. The course changes of sFlt-1/PlGF were analyzed in the last three days before delivery, depending on the occurrence of early-onset (EP) or late-onset pre-eclampsia (LP), a first increased biomarker before or after the 34+0 week of gestation and a complicated pregnancy outcome. A p-value of <0.05 was assumed to be statistically significant.

Results:

From 98 analyzed pregnancies with high sFlt-1/PlGF-Ratio in the third trimester 31 developed EP, 38 LP and 29 no distinct pre-eclampsia. In all groups the course of the mean ratio increased steadily until delivery. We found significantly higher values of sFlt-1/PlGF in patients with EP, complicated pregnancy outcome and first increased biomarkers before 34+0 week of gestation ($p < 0.001$). While the EP showed a worse neonatal outcome, the LP had more maternal complications.

Discussion and Conclusion:

Our data correspond with previous studies that increased sFlt-1/PlGF is associated with pre-eclampsia and other placenta-associated diseases and that there is a steady increase of sFlt-1/PlGF during pregnancy, which continues even after a conspicuous limit until delivery. In the case of serial measurements, short-term fluctuations of sFlt-1/PlGF may occur, even below the previously measured value. In clinical practice this should not be automatically equated with an improvement of the disease. The rapid increase of sFlt-1/PlGF seems to be an early indicator for a soon adverse pregnancy outcome. An

evaluation of the biomarker course to support the treatment strategy of preeclampsia is therefore recommended.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis.....	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen.....	1
1.1.1 Präeklampsie.....	2
1.1.2 Pathophysiologie	4
1.1.3 Schwangerschaftsausgang	8
1.1.4 Diagnostik.....	10
1.1.5 Prädiktion	10
1.1.6 Therapie und Management	13
1.1.7 Prävention.....	14
1.1.8 Maternale Spätfolgen der Präeklampsie	14
1.2 Biomarkerquotient sFlt-1/PLGF	15
1.2.1 sFlt-1	15
1.2.2 VEGF und PlGF	16
1.2.3 Biomarkerratio sFlt-1/PlGF	17
2 Material und Methoden	21
2.1 Studienkollektiv.....	21
2.2 Labormethoden.....	22
2.3 Statistische Methoden.....	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Charakteristika.....	24
3.1.1 Gesamtkollektiv und Präeklampsie-Subgruppen.....	24
3.2 Schwangerschaftsausgang	27
3.2.1 Maternaler Schwangerschaftsausgang.....	27
3.2.2 Neonataler Schwangerschaftsausgang.....	28
3.3 Biomarkerverlauf drei Tage vor Entbindung.....	29

3.3.1	Early-Onset Präeklampsie vs. Late-Onset Präeklampsie	29
3.3.2	Komplikationen Ja vs. Nein.....	30
3.3.3	Erstmalig erhöhte Biomarker vor oder nach der 34+0 SSW	31
4	Diskussion	31
4.1	Charakteristika.....	32
4.1.1	Gesamtkollektiv und Präeklampsie-Subgruppen.....	32
4.2	SFlt-1/PlGF und Biomarkerverläufe	34
4.3	Begrenzungen der Studie.....	38
5	Conclusio	39
6	Literaturverzeichnis	41

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AIC	Akaike Information Criterion
ALT	Alanin-Aminotransferase
APS	Antiphospholipidsyndrom
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATII	Angiotensin-2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CO	Kohlenstoffmonoxid
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DIC	Disseminierte Intravasale Koagulopathie
EP	Early-Onset Präeklampsie
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERDS	End-stage Renal Disease
FPR	Falsch-Positiv-Rate
GA	Gestationsalter
HbF	fetales Hämoglobin
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HIF	Hypoxia Induced Factor
HLA	Human Leucocyte Antigen
HO	Hämoxygenase

ICU	Intensive Care Unit
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
KI	Konfidenzintervall
KIR	Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor
LDH	Laktatdehydrogenase
LP	Late-Onset Präeklampsie
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein
PCOS	Polyzystisches Ovar-Syndrom
PIGF	Placental Growth Factor
ROS	Reactive Oxygen Species
RR	Blutdruck
sVEGFR	soluble Vascluar Endothelial Growth Factor Receptor
sENG	soluble Endoglin
sFlt-1	soluble FMS-like tyrosine Kinase receptor-1
SGA	Small for Gestation and Age
St. n.	Status nach
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF	Transforming Growth Factor
UPR	Unfolded Protein Response

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

V. Vena

WHO World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Biomarkerverlauf Early-Onset Präeklampsie vs. Late-Onset Präeklampsie..	29
Abbildung 2 Biomarkerverlauf bei Komplikationen vs. keine Komplikationen.....	30
Abbildung 3 Biomarkerverlauf bei erstmalig erhöhtem Biomarker vor oder nach der 34+0 SSW	31
Abbildung 4 Biomarkerverlauf einer Patientin mit Gestationsdiabetes, Pfropfpräeklampsie, Entbindung nach 31+2 SSW	36
Abbildung 5 Biomarkerverlauf einer Patientin mit fetaler Wachstumsretardierung und leichter Präeklampsie, Entbindung nach 36+1 SSW	36
Abbildung 6 Biomarkerverlauf einer Patientin mit HELLP-Syndrom, Entbindung nach 27+5 SSW	37
Abbildung 7 Biomarkerverlauf einer Patientin mit Pfropfpräeklampsie, Entbindung nach 30+6 SSW.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Komplikationen der Präeklampsie (5).....	9
Tabelle 2 Neonataler Schwangerschaftsausgang bei Präeklampsie in Nulliparen (38)	10
Tabelle 3 Grenzwerte der sFlt-1/PlGF-Ratio für die Prognostik der Entstehung einer Präeklampsie.....	18
Tabelle 4 Entitäten eines komplizierten Schwangerschaftsausgangs.....	22
Tabelle 5 Basischarakteristika, Risikofaktoren und Vorerkrankungen	25
Tabelle 6 Charakteristika von Gesamtkollektiv und Subgruppen	27
Tabelle 7 Maternaler Schwangerschaftsausgang.....	27
Tabelle 8 Peripartaler Schwangerschaftsausgang der Neugeborenen	29
Tabelle 9 prozentueller Anstieg des Mittelwertes von sFlt-1/PlGF	35

1 Einleitung

Die Präeklampsie ist eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung, die circa 5-8% aller Schwangerschaften betrifft. Weltweit führt sie zu mindestens 70.000 mütterlichen Todesfällen pro Jahr (1). Eine Heilung kann nur durch die Schwangerschaftsbeendigung, d.h. durch eine Entbindung des Kindes und der Plazenta erzielt werden (2). Durch die variable klinische Präsentation der Präeklampsie sind für praktizierende Ärzte vor allem der zeitliche Verlauf und die Entwicklung von Komplikationen schwer einzuschätzen. Ein Beispiel hierfür ist die Early-Onset Präeklampsie mit Manifestation vor 34+0 SSW. Bei vorzeitiger Beendigung der Schwangerschaft und damit einhergehender Frühgeburtlichkeit sollte wenn möglich vor 34+0 SSW eine Gabe von Kortikosteroiden zur Lungenreife erfolgen. Dieser Prozess nimmt 48 Stunden in Anspruch und kann durch den Zeitverzug mit einer erhöhten Gefahr mütterlicher und kindlicher Komplikationen einhergehen (3, 4).

Die bisherige Diagnose der Präeklampsie mittels Blutdruckmessung und Eiweißmessung im Harn wurde in den letzten Jahren durch Biomarker aus dem mütterlichen Blut ergänzt. Im klinischen Alltag gewinnen dabei vor allem sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosine Kinase receptor-1) und PlGF (Placental Growth Factor), sowie die Ratio beider Faktoren zunehmend an Bedeutung. Diese Biomarker haben schon Einzug in die deutschen Leitlinien gefunden, nachdem sie jahrelang als prognostischer Faktor für die Entwicklung einer Präeklampsie und deren Diagnostik in einigen Zentren erfolgreich eingesetzt wurden. Inwieweit sFlt-1/PlGF auch nach auffälligen Werten, also im Rahmen der manifesten Erkrankung für den Krankheitsverlauf und das Outcome von Bedeutung ist, wurde bis dato noch nicht ausreichend geklärt. Aussagekräftige Eigenberichte der einzelnen spezialisierten Zentren sind noch ausständig.

Die Ergebnisse unserer Studie sollen den Verlauf des Biomarkerquotienten sFlt-1/PlGF, nach Diagnosestellung einer manifesten Präeklampsie, einige Tage vor der Geburt zeigen.

1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zeigen weltweit einen großen Einfluss auf die mütterliche Mortalität und äußern sich in unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen (5). Die folgenden Klassifikationen orientieren sich an den Leitlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen

Fachgesellschaften (AWMF) und den Leitlinien des „American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) (1, 4).

<u>Chronischer Hypertonus:</u>	erhöhter RR (>140/90 mmHg) in der ersten Schwangerschaftshälfte
<u>Gestationshypertonus:</u>	RR systolisch: >140 mmHg und/oder RR diastolisch: > 90 mmHg erstmaliges Auftreten nach Abschluss der 20. SSW
<u>Präeklampsie:</u>	Gestationshypertonus und Proteinurie oder Zeichen der schweren Präeklampsie
<u>Eklampsie:</u>	tonisch-klonische Krämpfe im Zusammenhang mit einer Präeklampsie
<u>HELLP-Syndrom:</u>	Hämolyse Transaminasenerhöhung um den zweifachen Wert Thrombozytopenie <100.000/ μ l

1.1.1 Präeklampsie

1.1.1.1 Definition

Präeklampsie wird durch einen neu aufgetretenen **Gestationshypertonus** (RR >140/90 mmHg) und eine **Proteinurie** (ab 300mg/dl im 24h-Sammelurin oder >0.3 mg/dl Protein-Kreatinin-Ratio ab der 20. SSW) definiert.

Da der neu aufgetretene oder sich verschlechternde Hypertonus richtungsweisend für die Diagnose ist, kann eine Präeklampsie auch ohne Proteinurie diagnostiziert werden. Hierbei muss mindestens ein zusätzliches Symptom, das für eine Intensivierung der Schwere der Erkrankung spricht, auftreten. Hierzu zählen Thrombozytopenie <100.000/ μ l, renale Insuffizienz, Leberenzymerrhöhung über das Zweifache, epigastrische und abdominale Schmerzen im rechten oberen Quadranten, pulmonales Ödem, sowie zerebrale und visuelle Symptome (Kopfschmerzen, Augenflimmern, Sehstörungen) (1, 4).

1.1.1.2 Schwere Präeklampsie

Eine schwere Präeklampsie ist durch einen RR \geq 160/110 mmHg oder das Bestehen von Thrombozytopenie, renaler Insuffizienz (Kreatinin \geq 0.9 mg/dl oder Oligurie <500 ml/24h),

Leberenzymerrhöhung über das Zweifache, epigastrischen und abdominalen Schmerzen im rechten oberen Quadranten, pulmonalem Ödem, zerebralen und visuellen Symptomen (Kopfschmerzen, Augenflimmern, Sehstörungen) und fetaler Wachstumsretardierung (IUGR) definiert (1).

1.1.1.2.1 HELLP Syndrom

Das HELLP-Syndrom ist eine besondere Form der schwangerschaftsinduzierten Erkrankung und wird durch pathologische Laborwerte definiert. Im Labor zeigen sich eine Hämolyse (erhöhtes LDH und erniedrigtes Haptoglobin), erhöhte Leberparameter (AST >70 IU/L und ALT >600 IU/L oder erhöhtes Bilirubin >1,2mg/dl) und eine Thrombozytopenie ($<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$). Das Syndrom geht nicht bei allen Patientinnen mit einer prodromalen präeklampsischen Phase einher. Die betroffenen Patientinnen zeigen Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, visuelle Symptome (Augenflimmern, Sehstörungen), sowie Schmerzen im Epigastrium oder rechtem Oberbauch. Dieses Syndrom betrifft 0.2-0.8% aller Schwangerschaften und geht in 70-80% der Fälle mit einer Präeklampsie einher. Das Syndrom kann sowohl vor der Geburt als auch postpartal entstehen (6).

1.1.1.3 Early-Onset und Late-Onset Präeklampsie

Eine Präeklampsie kann ab der 20. SSW auftreten und sich auch während der Geburt oder im Wochenbett manifestieren. Abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens einer Präeklampsie wird zwischen einer „Early-Onset“ und einer „Late-Onset“ Präeklampsie unterschieden. Tritt das Krankheitsbild vor 34+0 SSW auf, wird von einer Early-Onset Präeklampsie (EP) gesprochen. Bei Manifestation nach 34+0 SSW liegt eine Late-Onset Präeklampsie (LP) vor, die 80% der Präeklampsie ausmacht. Es gibt Ansätze in der Literatur, die vermuten lassen, dass den beiden Entitäten eine unterschiedliche Ätiologie zu Grunde liegen könnte (7). Im Vergleich der beiden Manifestationsformen wird der Early-Onset Präeklampsie ein schlechterer neonataler Schwangerschaftsausgang zugeschrieben (8). Zusätzlich wird dieser Subtyp mit einem verminderten Plazentavolumen, IUGR (Intrauterine Wachstumsretardierung), sowie einem pathologischen Doppler der Uterusarterien in Verbindung gebracht. Die Late-Onset Präeklampsie wird mit einem meist größeren Plazentavolumen, einem meist normalen Kindeswachstum und meist durchschnittlichen A. Uterina-Dopplerwerten assoziiert (7, 9). Eine pathologische Plazentation verursacht schon

in der Frühschwangerschaft „Stress“ im Plazentagewebe, welches in einer frühen Freisetzung von sFlt-1 aus den Syncytiotrophoblasten und somit zu einer EP führt. Ebenso hat die individuelle mütterliche Empfindlichkeit gegenüber dem antiangiogenen Biomarker einen Einfluss auf die Schwere und den Manifestationszeitpunkt der Erkrankung. Neben einer pathologischen Plazentation können auch Veränderungen der Plazentaperfusion bei physiologischer Plazentaentwicklung zu einer Freisetzung von antiangiogenen Faktoren führen und sich klinisch mit dem Bilde einer Präeklampsie äußern. Der physiologische Anstieg von sFlt-1/PlGF am Ende der Schwangerschaft kann zu einer endothelialen Dysfunktion führen und sich mit einer LP, welche mit einer normalen Plazentaentwicklung in Verbindung gebracht wird, präsentieren. So unterscheidet sich oft die klinische Erscheinung der Präeklampsie in Abhängigkeit von Pathophysiologie und antiangiogenem Status (10).

1.1.1.4 Pfropfpräeklampsie

Frauen mit einem chronischen Hypertonus und/oder Proteinurie vor der 20. SSW können eine Pfropfpräeklampsie entwickeln. Die Symptome äußern sich in einer oft akut auftretenden Verschlechterung der Hypertonie, dem Neuauftreten einer Proteinurie und mit zusätzlichen Zeichen einer schweren Präeklampsie, welche Thrombozytopenie $<100.000/\mu\text{l}$, renale Insuffizienz, Leberenzymhöhung über das Zweifache, epigastrische und abdominale Schmerzen im rechten oberen Quadranten, pulmonales Ödem und zerebrale sowie visuelle Symptome (Kopfschmerzen, Augenflimmern, Sehstörungen) inkludieren (1).

1.1.2 Pathophysiologie

Die grundlegenden Mechanismen der Entstehung einer Präeklampsie sind noch nicht gänzlich geklärt. Eine der führenden Hypothesen zur Pathophysiologie basiert auf einer pathologischen Plazentaentwicklung bedingt durch eine Störung der Trophoblasteninvasion im Bereich der Spiralarterien und einer daraus resultierenden Ischämie und Hypoxie, welche die Differenzierung der invasiven Trophoblasten hemmt (11). Zudem könnte der verminderte Blutfluss in den Spiralarterien und die daraus entstehende Hypoxie eine Freisetzung des antiangiogenen Faktors sFlt-1 aus den Cytotrophoblasten triggern. Nagamatsu et. al. beschreiben, dass Cytotrophoblasten bei erniedrigter Sauerstoffkonzentration kompensatorisch mit einer Produktion des angiogenen

„Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) reagieren. Gleichzeitig konnten sie jedoch zeigen, dass eine erniedrigte Sauerstoffkonzentration zu einer erhöhten Produktion des antiangiogenen Biomarkers sFlt-1 durch Cytotrophoblasten führt. Aus diesem Grund könnte die lokale Sauerstoffkonzentration in der Plazenta eine zentrale Rolle in der Entstehung des Ungleichgewichts der Biomarker bei Frauen mit Präeklampsie spielen (12). Frauen, die eine Präeklampsie entwickelten, zeigten im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Entwicklung einer Präeklampsie höhere Werte von sFlt-1, während die angiogenen Wachstumsfaktoren PlGF und VEGF vermindert waren. Das Ungleichgewicht dieser antiangiogenen und angiogenen Marker kann zu systemischer endothelialer Dysfunktion und den daraus resultierenden Organschäden bzw. der Symptomatik führen. (13–15).

1.1.2.1 Störung der Trophoblasteninvasion

Eine Störung des Umbaus der uterinen Spiralarterien und eine pathologische Trophoblasteninvasion spielen eine Rolle in der Entwicklung der Präeklampsie (16, 17). Bei normaler Entwicklung der Plazenta dringen die extravillösen Cytotrophoblasten sowohl in die Dezidua, als auch in das erste Drittel des Myometriums ein. Dort sorgen die endovaskulären Cytotrophoblasten für den Umbau der maternalen Arteriolen in kaliberstarke Blutgefäße mit geringem Widerstand, um eine adäquate Nähr- und Sauerstoffversorgung für Plazenta und Fetus bereitzustellen. Bei Frauen, die eine Präeklampsie und/oder eine fetale Wachstumsretardierung entwickeln, kann dieser Prozess gestört sein. Hierbei dringen die Cytotrophoblasten weniger in die Dezidua und das Myometrium vor. Durch das Fehlen des „Remodeling“ bleiben die Spiralarterien verengt und können somit keine adäquate Blutversorgung des intervillösen Raums gewährleisten. Der Fetus und die Plazenta werden somit nicht ausreichend versorgt (18, 19). Nach Jauniaux et al. wird die Differenzierung der Trophoblasten in den invasiven Subtyp durch den oxidativen Stress, der bei erstmaliger Blutflutung der plazentaren Lakunen am Ende des ersten Trimesters auftritt, induziert. Zu diesem Zeitpunkt sind die antioxidativen Mechanismen der Schwangeren überlastet und können nicht suffizient eingreifen. Bei Fehlen dieses Triggers findet die Differenzierung nicht statt (20, 21). Cannigia et al. untersuchten die plazentare Produktion des „Hypoxia-inducible-factor“ (HIF-1 α) und „Transforming Growth Factor beta“ (TGF- β), einem hemmenden Molekül der Trophoblastendifferenzierung, im ersten Trimester bei 3% O₂, sowie 20% O₂. Sie beschreiben ein ähnliches Verhalten von HIF-1 α und TGF- β in unterschiedlichen

Sauerstoffkonzentrationen. Beide Moleküle wurden bei steigendem Sauerstoffgehalt weniger exprimiert. Sie zeigten, dass in Plazenten des ersten Trimesters eine Differenzierung des Trophoblasten in den invasiven Subtyp durch Hemmung des HIF-1 α und damit gekoppelter Verminderung von TGF- β möglich ist. Dies könnte bedeuten, dass die erhöhte Expression von TGF- β und HIF-1 α , z.B. durch bestehende Hypoxie nach der 10. bis 12. SSW, die Differenzierung der Trophoblasten in den invasiven Subtyp hemmt (20, 22).

Im Mausversuch führte eine Überproduktion dieses Markers zu Hypertension, Proteinurie, fetaler Wachstumsretardierung, vermindertem Plazentagewicht, plazentaren Anomalien und glomerulärer Endotheliose. Zudem zeigten sich erhöhte Leberenzyme, sowie eine Thrombozytopenie und mikroangiopathische Hämolyse. Zusätzlich waren die sFLT-1- und „soluble Endoglin“ (sENG) Konzentrationen erhöht (23).

Eine weitere Ursache könnte eine Störung des COMT-Gens darstellen. Bei Mäusen zeigte eine Deletion des COMT-Genes, welches die O-Methyltransferase kodiert, den Phänotyp einer Präeklampsie. Das Enzym katalysiert Estradiol zu 2-Methoxyestradiol, welches ein Inhibitor von HIF-1 α und „soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1“ (sVEGFR-1) ist (24). Aufgrund der unterschiedlichen Studienlage konnte diese Theorie bislang nicht belegt werden (20).

1.1.2.2 Autoimmunsystem

Einen weiteren potentiellen Einflussfaktor stellt die fetomaternale Immuninteraktion dar. Während der Plazentation wird das maternale Immunsystem mit fetalen Antigenen konfrontiert. Fetale HLA-C1 und HLA-C2 (Human Leukocyte Antigen) Moleküle auf den Trophoblasten interagieren mit den maternalen NK-Zell-Rezeptoren KIRs (KIR-A und KIR-B). Bei Bindung von KIR-B an HLA-C, setzen die natürlichen Killerzellen Chemokine und angiogene Zytokine frei. Eine Bindung an den Rezeptor KIR-A hemmt die Freisetzung. Es wird vermutet, dass Frauen mit einem HLA-C2 Fetus und dem Genotyp KIR-AA, mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Präeklampsie entwickeln (20, 25).

1.1.2.3 Arteriosklerotische Plaques

Die unveränderten Spiralarterien begünstigen die Entstehung atherotischer Läsionen und damit arteriosklerotischer Plaques. Sowohl immunologische Reaktionen auf fetales

Gewebe, der veränderte Blutfluss der verengten Spiralarterien, als auch systemische Entzündungsreaktionen spielen eine Rolle in der Pathophysiologie der Plaques. Die Plaques reduzieren wiederum ebenso den Blutfluss in den Spiralarterien (26, 20).

1.1.2.4 Oxidativer Stress

Ein weiterer Faktor, der eine Rolle in der Entwicklung der Präeklampsie spielt, ist oxidativer Stress. Dieser induziert die Bildung der reaktiven oxygenen Spezies (ROS), welche zu molekularen Schäden bis hin zum Zelltod führen kann. Eine erhöhte Produktion der ROS kann zu einer Überlastung der antioxidativen Abwehrmechanismen des Körpers und somit zu Zellschäden führen.

Da die Weitstellung der myometrialen Spiralarterien gestört ist, entsteht im Myometrium proximal des Übergangs auf die Dezidua eine Engstelle der Gefäßwand, welche alternierend zu Minderdurchblutung und Reperfusion führt. Durch diesen Prozess und den dadurch entstehenden oxidativen Stress, werden proinflammatorische Zytokine, Chemokine und Trophoblastabschürfungen freigesetzt. Hierdurch wird eine intravaskuläre Entzündungsreaktion impliziert (27).

Aus dem Abbau von Erythrozyten entstehendes freies Häm fördert ebenfalls die Bildung von oxidativ wirkenden freien Radikalen. Das Häm wird physiologisch durch die Hämoxigenase zu Biliverdin abgebaut. Durch die Biliverdinreduktase wird dieses Abbauprodukt anschließend weiter zu Bilirubin metabolisiert. Ein Defekt dieses Enzyms könnte eine Rolle in der Pathophysiologie der Präeklampsie spielen. Bei diesem Prozess wird neben Biliverdin und -rubin auch freies Eisen und CO freigesetzt. CO soll, ähnlich wie NO, als Vasodilatator agieren und die Angiogenese fördern. Bilirubin und Biliverdin haben zusätzlich antioxidative Eigenschaften (28). In einem Mausmodell mit heterozygotem Defekt der HO-1 Unterform der Hämoxigenase, zeigten die heterozygoten Mäuse im Vergleich zum Wildtyp kleinere Plazenten, einen diastolisch erhöhten Blutdruck und erhöhte Level von sVEGFR-1. Die Unterform HO-2 war vermutlich kompensatorisch bedingt erhöht (29). Lash et al. untersuchten die HO-Aktivität in Infarktgebieten pathologischer Plazenten. Infarktareale wiesen eine erniedrigte HO-Aktivität auf. Hier zeigten sich signifikant erniedrigte HO-2 Level in den Plazenten milder Präeklampsie. Immunhistochemisch konnte eine Verringerung von sowohl HO-1, als auch HO-2 gezeigt werden (30).

1.1.2.5 Endoplasmatisches Retikulum

Die Minderdurchblutung und anschließende Reperfusion des Plazentagewebes kann auch zu Stress des endoplasmatischen Retikulums (ER) in den Trophoblasten führen. Sauerstoffmangel oder andere auslösende Faktoren verursachen eine fehlerhafte Proteinfaltung (UPR = Unfolded Protein Response). Durch Aktivierung der UPR-Zellkaskade stoppt das ER die posttranslationale Proteinfaltung, um so Proteindefekten zu entgehen. Schon kleine metabolische Defekte können zu einer Aktivierung dieses Programms führen (31). Diese Signalkaskade könnte eine Apoptose der Trophoblasten bewirken und der dadurch entstandene Zelldetritus in den maternalen Kreislauf abgesondert werden und somit eine vaskuläre Entzündungsreaktion auslösen (26, 20). Die Forschungsgruppe von Burton et al. untersuchte via Kaiserschnitt entwickelte Plazenten von Frauen nach Entwicklung von IUGR und Präeklampsie auf die Aktivität der UPR-Signalkaskade. Im Vergleich zu normal entwickelten Plazenten war die Konzentration an Molekülen der UPR-Signalkaskade bei Frauen mit pathologischen Plazenten höher (26).

Antikörperbildung gegen den AT2-Rezeptor

Eine Studie von Herse et. al. beschreibt, dass 70% der von Präeklampsie betroffenen Frauen Autoantikörper gegen den ATII-Rezeptor-1 aufweisen. Achtzig Prozent der normotensiven Kontrollen zeigten hingegen keine Anwesenheit des Autoantikörpers (32). Die Stimulation des Rezeptors führt zu Hypertension, Proteinurie, glomerulärer Endotheliose (33) und einer Erhöhung von sENG und sVEGFR-1 (34). Zudem unterstützen die Autoantikörper durch Stimulierung der NADPH-Oxidase in glatten Muskelzellen und Trophoblasten die Synthese von ROS. Eine weitere Wirkung der Autoantikörper ist neben einer Stimulierung der Freisetzung von Tissue Factor aus vaskulären glatten Muskelzellen und Monozyten, eine gesteigerte Freisetzung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors aus Trophoblasten und Mesangiumzellen (33, 34, 35).

1.1.3 Schwangerschaftsausgang

1.1.3.1 Maternaler Schwangerschaftsausgang

Eine WHO-Metaanalyse zur weltweiten maternalen Mortalität im Rahmen einer Schwangerschaft reiht hypertensive Erkrankungen in Industrienationen auf Platz zwei der mütterlichen Todesursachen, kurz gefolgt von Blutungskomplikationen. In Lateinamerika und der Karibik liegt der Tod durch hypertensive Erkrankungen mit 25% der mütterlichen

Todesursachen auf Platz 1 (5). Tabelle 1 zeigt die möglichen maternalen Komplikationen der Präeklampsie.

Maternale Komplikationen

- **Eklampsie**
 - **HELLP-Syndrom**
 - **Leberblutung; -ruptur**
 - **Pulmonales Ödem**
 - **Retinale Ablösungen**
 - **kortikale Erblindung**
 - **Vorzeitige Plazentalösung**
 - **Insult**
 - **Akutes Nierenversagen**
 - **DIC**
 - **Postpartale Hämorrhagie**
-

Tabelle 1 Komplikationen der Präeklampsie (5)

1.1.3.1.1 Eklampsie

Die Eklampsie wird definiert als Neuauftreten von Grand-mal-Anfällen bei bestehender Präeklampsie bzw. ohne Erkrankungen oder Ursachen die andererseits zu einem Krampfanfall führen könnten. Die Eklampsie tritt in der westlichen Welt mit einer Inzidenz von 2 bis 3 pro 10.000 Geburten selten auf. In Entwicklungsländern stellt sie mit einem Vorkommen bei 16 bis 69 pro 100.000 Geburten jedoch eine häufige Komplikation der Präeklampsie dar (36). Vorzeichen von Grand-Mal-Anfällen können okzipitale oder frontale Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände, Photophobie und verschwommenes Sehen sein. Die Eklampsie kann während der Schwangerschaft oder peripartal auftreten und stellt eine akute Gefahrensituation für Mutter und Fetus dar. Sie führt meist zu einem schlechteren fetalen und maternalen Schwangerschaftsausgang (37).

1.1.3.2 Fetaler Schwangerschaftsausgang

Hauth et al. nutzen die Daten der „Calcium for Preeclampsia Prevention“ Studie zu einer Evaluierung des fetalen und maternalen Schwangerschaftsausgangs bei Präeklampsie in Nulliparen. Die folgende Grafik beschreibt den fetalen Schwangerschaftsausgang der betroffenen Frauen (38). Der fetale Schwangerschaftsausgang ist schlechter, je früher eine Präeklampsie auftritt und je schwerer diese ausfällt.

	Milde Präeklampsie (%) n = 217	Schwere Präeklampsie (%) n=109
Geburt vor 34+0 SSW	1,9	18,5*
Fetale Wachstumsretardierung	10,2*	18,5*
NICU-Aufnahme	27,3*	42,6*
Atemnotsyndrom	3,2	15,7*
Intrazerebrale Blutung	0,5	0
Neonataler Tod	0,5	0,9

Tabelle 2 Neonataler Schwangerschaftsausgang bei Präeklampsie in Nulliparen (38)

*p<0,01, SSW= Schwangerschaftswoche, NICU= Neonatal Intensive Care Unit

1.1.4 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine Präeklampsie sollten Blutdruck, Labor inklusive Blutbild, Nierenwerte und Leberparameter, sowie Protein im Urin bestimmt werden. Der Nachweis einer Proteinurie erfolgt primär durch Harn-Stix und kann durch Kreatininratio oder 24h-Sammelurin quantifiziert werden. Obwohl sie noch nicht überall zur Standarddiagnostik zählt, wird in vielen Instituten ebenso die sFlt-1/PlGF-Ratio als diagnostischer und prognostischer Marker bestimmt (Kap. 1.2) (4).

1.1.5 Prädiktion

Die deutsche Leitlinie zu hypertensiven Erkrankungen führt an, dass „ein aussagekräftiger, alleiniger Test zur sicheren Früherkennung der Präeklampsie [...] bislang nicht zur Verfügung“ steht. (1) Zur Evaluierung des Erkrankungsrisikos können im ersten und

zweiten Trimenon Screeningverfahren angewendet werden. Zwischen der 11. und 13. SSW kann ein Algorithmus aus maternalen Faktoren zur Berechnung des Risikos für eine Präeklampsie erfolgen. Als Bewertungsparameter dieser Berechnungen können eine Anamnese der Risikofaktoren, Messungen des mittleren arteriellen Blutdrucks, Biomarkermessung (siehe Kap. 1.2) und Dopplersonographie herangezogen werden (1). Die Erfassungsrate der Entwicklung einer Early-Onset Präeklampsie liegt bei 90% und der Late-Onset-Präeklampsie bei 60,9%. Die falsch positive Rate beträgt 10% (39). Im zweiten Trimenon besteht die Möglichkeit der Biomarkerbestimmung (siehe Kap. 1.2) und der Messung des mittleren Pulsatilitätsindex der Aa. Uterinae (1). Trotz der bisherigen Forschung bezüglich der Prädiktion der Präeklampsie in der Schwangerschaft, gibt es noch keinen hochsensitiven Test, der die Entwicklung vorhersagen kann.

1.1.5.1 Risikofaktoren

Einige Erkrankungen können zur Entstehung der Präeklampsie beitragen. Frauen mit Präeklampsie in einer vorherigen Schwangerschaft, haben ein relatives Risiko von 8.4 (7.1 bis 9.9) erneut an einer Präeklampsie zu erkranken. Hierbei scheint auch die Schwere der Erkrankung eine Rolle zu spielen. Das Vorhandensein eines Antiphospholipidsyndrom birgt das größte Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln, 17.3% (95% KI, 6.8% bis 31.4%) der Frauen mit APS erkranken daran. Eine Schwangere mit chronischem Hypertonus hat ein Risiko von 16.0% (12.6% bis 19.7%) und ein relatives Risiko von 5.1 (4.0 bis 6.5) eine Pfropfpräeklampsie zu entwickeln.

Weitere Risikofaktoren sind Diabetes Mellitus mit einem Risiko von 11.0%, (8.4% bis 13.8%) ein erhöhter BMI (Body Mass Index) >30 kg/m², chronische Nierenerkrankungen, sowie assistierte Reproduktion. Andere prädisponierende Faktoren sind Nulliparität, Geminigravidität und ein erhöhtes Alter der Mutter (40–42).

1.1.5.2 Dopplersonographie

Bei der Dopplersonographie werden Wellenform, Pulsatilitätsindex und diastolisches Notching der Aa. Uterinae beurteilt. Die Vorhersagekraft des dopplersonographischen Screenings ist im zweiten Trimenon aussagekräftiger als im ersten Trimenon.

Die Sensitivität für die Prädiktion einer Präeklampsie bei der Messung eines erhöhten Pulsatilitätsindex der Aa. Uterinae, bei Werten über der 95. Perzentile im zweiten

Trimenon beträgt 41%. Für die Vorhersage einer Präeklampsie mit Wachstumsrestriktion ist die Sensitivität 69%. Die Sensitivität des Screenings einer reinen Wachstumsrestriktion liegt bei 16%. Der prädiktive Wert bei beidseitigem Notching der Aa. Uterinae zeigt ähnliche Sensitivitätswerte. Diese Pathologie tritt jedoch häufiger auf.

Daraus lässt sich schließen, dass abnormale Dopplerphänomene eine bessere Vorhersagekraft für die Präeklampsie als für die Entwicklung einer Wachstumsrestriktion bieten. Der größte prädiktive Wert ist durch die Vereinigung der Messung des diastolischen Notching und des Pulsatilitätsindex gegeben. Da diese Tests singulär angewendet gering aussagekräftig sind, sollten sie mit anderen Methoden des Screenings vereint werden (43–45).

1.1.5.3 Biomarker

Für das Screening der Präeklampsie können verschiedene Biomarker bestimmt werden. Hierzu zählen PAPP-A, sENG, Placental Protein 13, sFlt-1/PlGF, fetales Hämoglobin und α 1-Microglobulin. Auf die sFlt-1/PlGF-Ratio wird in Kapitel 1.2 eingegangen.

„Pregnancy Associated Plasma Protein“ (PAPP-A) Werte unter der 10. Perzentile werden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie, IUGR und vorzeitige Plazentalösung in Verbindung gebracht. Außerdem spielt dieser Faktor eine wichtige Rolle in der Prädiktion von chromosomalen Aberrationen (46).

Das Protein Endoglin wird von Endothelzellen und Syncytiotrophoblasten exprimiert. Dieses Protein bindet als Co-Rezeptor an TGF- β , welcher den villösen Turnover der Cythrophoblasten zu Syncytiotrophoblasten in vitro vermindert. Dieses Protein und seine lösliche Form sENG sind bei Frauen, die eine Präeklampsie entwickeln, erhöht. Aus diesem Grund wird sENG als Parameter zur Prädiktion der Präeklampsie diskutiert (47).

Das Placental Protein 13 (PP-13) wird von plazentaren Syncytiotrophoblasten exprimiert und mit Gefäßentstehung und Spiralarterienremodeling in Verbindung gebracht. Bei Frauen mit einer Präeklampsie ist dieses Protein im Vergleich zu gesunden Schwangerschaften erniedrigt. Im Tierversuch mit schwangeren Ratten löst dieses Protein eine Vasodilatation und konsekutive Hypotonie aus. In Kombination mit der Dopplersonographie kann PP-13 als Screening angewendet werden (47–49).

Dem Fetalen Hämoglobin (HbF) wurde ebenfalls eine Rolle in der Entstehung der Präeklampsie zugeschrieben. Bei Präeklampsie wurde eine Erhöhung von HbF und α 1-Microglobulin, sowie eine Verminderung von Hemopexin beobachtet. In Kombination mit

Dopplersonographie und Risikofaktorevaluierung könnten diese Marker zur Prädiktion verwendet werden (48, 50).

1.1.6 Therapie und Management

Die einzige bislang bestehende kausale Therapie der Präeklampsie ist die Entbindung. Ein Zuwarten, um die weitere Reifung des Fetus bei früh in der Schwangerschaft auftretender Präeklampsie zu ermöglichen, muss individuell mit der Möglichkeit des Auftretens von fetalen sowie maternalen Komplikationen abgewogen werden. Entscheidungshilfe bieten die Richtlinien für Hypertensive Erkrankungen verschiedener gynäkologischer Gesellschaften. Die folgenden Angaben sind den Empfehlungen des ACOG entnommen.

Empfehlungen für Gestationshypertonus und milde Präeklampsie

Bei Diagnosestellung ab 37+0 SSW ist eine baldige Entbindung indiziert. Ab 34+0 SSW wird bei gleichzeitigem Blasensprung, fetalem Gewicht unter der 5. Perzentile, Oligohydramnion oder biophysikalischem Profil von $\leq 6/10$ Punkten ebenfalls die Entbindung des Kindes empfohlen.

Ein Gestationshypertonus kann sich innerhalb von 1-3 Wochen zu einer schweren Präeklampsie entwickeln. Die milde Präeklampsie kann innerhalb von zwei Tagen zu einer schweren Präeklampsie voranschreiten. Deshalb sollte ein Zuwarten unter engmaschigen Kontrollen erfolgen. Hierzu zählen wöchentliche sonographische Kontrollen des Amnionindexes, dreiwöchentliche Evaluierungen des fetalen Wachstums, Blutdruckkontrollen alle zwei Wochen, sowie regelmäßige Abklärung einer Proteinurie. Blutbild, Kreatinin und Leberwerte sollten zudem einmal wöchentlich kontrolliert werden. Sollte eine fetale Wachstumsrestriktion festgestellt werden, wird zusätzlich eine Messung der Flussgeschwindigkeit der A. umbilicalis angeraten. Die Patientinnen sollten bei jedem ambulanten Besuch darauf hingewiesen werden bei Kopfschmerzen, Augenflimmern, Sehstörungen, Oberbauchschmerzen, Wehen, Blasensprung oder einer Verringerung fetaler Bewegungen eine gynäkologische Einrichtung aufzusuchen. Eine antihypertensive Therapie ist laut Leitlinie bei Blutdruckwerten $\geq 160/100$ indiziert (4).

Empfehlungen für die schwere Präeklampsie

Bei Auftreten einer schweren Präeklampsie ist eine Entbindung nach Stabilisierung des mütterlichen Zustandes indiziert. Ein zuwartendes Management sollte nur in Fachzentren

durchgeführt werden. Bei Schwangerschaften vor 34+0 SSW sollten Kortikosteroide zur fetalen Lungenreifung verabreicht werden. Zur Überwachung der Schwangeren wird empfohlen alle acht Stunden Vitalparameter, Harnausscheidung, Flüssigkeitsbilanzierung, Symptome der schweren Präeklampsie, Wehentätigkeit, Blutungen und Amnionvollständigkeit zu evaluieren. Zusätzlich sollten tägliche Laborkontrollen, sowie Cardiotokographiekontrollen durchgeführt werden. Alle zwei Wochen sind Wachstumsmessungen und eine Doppleruntersuchung des fetalen Kreislaufes zu erheben. Um einer Eklampsie vorzubeugen, sollte den betroffenen Frauen intravenöses Magnesiumsulfat verabreicht werden. Ab Blutdruckwerten von $\geq 160/110$ wird zudem eine hypertensive Therapie empfohlen (4).

1.1.7 Prävention

In diesem Abschnitt soll die nach AWMF-Leitlinie „einzige effektive Prävention der Präeklampsie bei Frauen mit Risikofaktoren“ (1) mit Thrombozytenaggregationshemmern erörtert werden. 1985 untersuchten Walsh et al. Plazenten mittels Radioimmunoassay auf Thromboxan- und Prostacyclin-Konzentrationen. Sie beschrieben, dass bei Frauen mit Präeklampsie siebenmal mehr Thromboxan als Prostacyclin produziert wird und somit ein Missverhältnis besteht. Der Einsatz des vorwiegend genutzten Aspirins dient der Hemmung der Produktion von Thromboxan B₂ (51, 52). Die Einnahme von Acetylsalicylsäure (100mg/Tag) bewirkt eine signifikante Senkung des Risikos eine Präeklampsie vor der 37. SSW zu entwickeln (1).

1.1.8 Maternale Spätfolgen der Präeklampsie

Die Präeklampsie birgt nicht nur ein erhöhtes Erkrankungsrisiko in Folgeschwangerschaften. Auch die Wahrscheinlichkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln, steigt. In einer Metaanalyse von Wu et al. liegt das relative Risiko nach vorangegangener Präeklampsie an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben, bei einem relativen Risiko von 2.50 (95% KI, 1.43–4.37) (53). Die Inzidenzen von Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung und Insult sind erhöht. (3, 53) Nach McDonald et al. hat auch der Schweregrad der Präeklampsie einen Einfluss auf die Langzeitentwicklung. Die milde Verlaufsform zeigt ein relatives Risiko von 2.00 (1.83-

2.19) für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung, während die schwere Form der Präeklampsie ein relatives Risiko von 5.36 aufweist (3.96-7.27, $P < .0001$) (54).

Lykke et al. erörtern, dass Frauen, die in zwei Schwangerschaften eine Präeklampsie entwickeln, eine 6-fach größere Wahrscheinlichkeit besitzen, im weiteren Lebensverlauf an einer arteriellen Hypertonie zu erkranken. Außerdem weisen betroffene Frauen eine erhöhte Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung eines Diabetes mellitus auf (3).

Auch Feig et al. untersuchten in ihrer Kohortenstudie den Zusammenhang von Gestationshypertonus oder Präeklampsie mit einem erhöhten Lebenszeiterkrankungsrisiko für Diabetes mellitus. Sowohl Gestationshypertonus als auch Präeklampsie zeigen eine erhöhte Inzidenz für Diabeteserkrankungen. Das höchste Risiko äußerte sich bei Frauen mit Gestationsdiabetes und zusätzlichem Gestationshypertonus oder Präeklampsie (42).

Neben Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen, haben auch renale Schädigungen einen Einfluss auf die Langzeitprognose. Vikse et. al. untersuchten die Verbindung von Präeklampsie und renalen Erkrankungen im Endstadium. Das absolute Risiko für die Ausbildung eines ERDS (End-stage Renal Disease) war niedrig. Dennoch konnte ein erhöhtes relatives Risiko für das Vorkommen eines ERDS aufgezeigt werden. Ein besonders großes Risiko bestand bei Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht. (55)

1.2 Biomarkerquotient sFlt-1/PLGF

1.2.1 sFlt-1

Schon 1989 berichteten Roberts et al. über die Freisetzung von endothelschädlichen Komponenten verursacht durch eine verminderte Plazentaperfusion (56).

In den letzten Jahren rückte der antiangiogene Labormarker „soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1“ (sFlt-1) immer mehr in den Vordergrund. sFlt-1-Transkripte konnten via Polymerase-Kettenreaktion in Plazenta, Lunge, Niere, Leber und Uterus gefunden werden (57). sFlt-1 ist eine Genesplivevariante des VEGF-Rezeptors Flt-1 und interagiert als bindender Antagonist zu den angiogenen Faktoren VEGF und PlGF.

In diesem Zusammenhang zeigten Maynard et. al, dass Frauen mit einer Präeklampsie im Vergleich zu normotensiven Kontrollen einen niedrigeren Pegel von ungebundenem VEGF und PlGF aufwiesen. Zudem fanden sie in Serum und Amnionflüssigkeit erhöhte Werte von sFlt-1. Zusätzlich untersuchten sie die *in vitro* Tubenformation unter Zugabe von sFlt-1, VEGF und PlGF. Die Seren der Frauen der Kontrollgruppe induzierten eine regelrechte

endotheliale Tubenstruktur. Bei Zugabe der Seren der erkrankten Patientinnen fand diese Bildung nicht statt. Durch Beifügung von sFlt-1 zu den normotensiven Kontrollseren, konnte eine Inhibition der Tubenformation bewirkt werden. Das Hinzufügen von PlGF und VEGF reaktivierte die Tubenbildung daraufhin.

Im Rattenmodell verursachte die Zugabe von sFlt-1 eine Hypertonie, eine Proteinurie und Alterationen des glomerulären Endothel (13). Eine ähnliche Entwicklung zeigte sich bei Tumorpatienten, die eine antiangiogene Chemotherapie erhielten (58).

Die Ursache der endothelialen Dysfunktion unter erhöhten sFlt-1-Serumleveln wurde bislang nicht gefunden. Ein Ansatz ist, dass durch den Antagonismus gegen autokrines VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor A) eine Sensitivierung der Endothelzellen für proinflammatorische Zytokine verursacht wird (59).

1.2.2 VEGF und PlGF

VEGF ist ein mitogenes Protein, welches unter anderem in der Plazenta von villösen Cytotrophoblasten gebildet wird. Es nimmt eine zentrale Rolle in der Angiogenese und in der Verzweigung der Gefäße der Plazenta in der frühen Schwangerschaft ein (60).

VEGF spielt eine wichtige Rolle in der Funktion von fenestriertem Endothel, welches in Plexus Choroideus, Leber und Glomeruli vorkommt (61, 62). Im Mausmodell führte eine Haploinsuffizienz des VEGF-A-Allels von Podozyten zu blutleeren Glomeruli und renaler Endotheliose. Nach neun Tagen präsentierte sich eine schwere Glomerulosklerose, mit einem Verlust von differenzierten Podozyten und Endothelzellen (61).

Des Weiteren initiiert VEGF die Freisetzung von NO und vasodilatativ wirksamen Prostazyklinen in den Endothelzellen (63). Durch eine Inaktivierung des Faktors mit sFlt-1 konnte eine Abnahme des vasodilatativen Effekts gezeigt werden (13).

Eine Unterform der VEGF-Familie ist PlGF. Dieser wird von villösen Synzytiotrophoblasten und der Media villöser Gefäße exprimiert. Der Biomarker spielt eine Rolle im „Non-Branching“ der Angiogenese in der späten Schwangerschaft. PlGF wird zudem in glatten Muskelzellen und Endothelzellen gesunder Erwachsener exprimiert (60).

Eine Studie von Maynard et. al. mit schwangeren Ratten zeigt, dass bei Zugabe eines reinen VEGF-affinen, antiangiogenen Moleküls keine Hypertonie induziert werden kann. Bei nicht-schwangeren Ratten gelang die Initiierung eines Hypertonus durch Zugabe dieses

Markers. Hiermit kann die hohe Wertigkeit von PlGF in der Balance der angiogenen und antiangiogenen Faktoren während der Schwangerschaft belegt werden (13).

Bezüglich der VEGF-Messung unterscheidet sich die Studienlage. In einer Studie von Chen et al. wurde kein Unterschied zwischen der VEGF-Konzentration in Serum und Urin von Frauen mit Präeklampsie/Gestationshypertonus im Vergleich zu normotensiven Kontrollpatientinnen festgestellt. PlGF-Konzentrationen waren im Gegensatz dazu bei Frauen mit Präeklampsie oder Gestationshypertonus signifikant vermindert (64). Andere Studien stellten höhere Konzentrationen oder keinen Konzentrationsunterschied von VEGF fest. Verlohren et al. begründet dies mit einer unterschiedlichen Messung des Biomarkers. Erniedrigte Messungen von VEGF zeigen sich nur bei Messungen des ungebundenen VEGF, während eine Erhöhung durch Messung des absoluten gebundenen und freien VEGF begründet werden kann (65). Da VEGF als überwiegend autokrines Hormon interagiert, besitzt es als Marker jedoch keine hohe diagnostische Wertigkeit. PlGF besitzt mit einer annähernd spezifischen Sekretion aus der Plazenta eine höhere diagnostische Aussagekraft (65).

1.2.3 Biomarkerratio sFlt-1/PlGF

Die Berechnung der Biomarkerratio sFlt-1/PlGF hat eine höhere Aussagekraft als die alleinige Orientierung an den Einzelwerten von sFlt-1 und PlGF (66). Erhöhte Werte der Ratio von sFlt-1/PlGF können schon vor klinischer Manifestation Schwangerschaftspathologien demaskieren. Im Kontext mit anderen Diagnostiken und klinischen Symptomen kann sFlt-1/PlGF eine Unterstützung in der Diagnostik und Behandlung der Präeklampsie bieten. Als alleiniges prognostisches und diagnostisches Parameter ist die sFlt-1/PlGF-Ratio jedoch unzureichend (67). So zeigt die Ratio in einer aktuellen Metaanalyse mit Inkludierung von 15 Studien über die prädiktive Aussagekraft von sFlt-1/PlGF sowohl bei Hochrisikopatientinnen, als auch bei Patientinnen mit niedrigem Erkrankungsrisiko, eine Sensitivität von 80%, sowie eine Spezifität von 92% für die Prädiktion der Präeklampsie (68).

In einer Studie von Klein et. al. wurde der Einfluss der sFlt-1/PlGF-Ratio auf das klinische Management von Patientinnen mit Anzeichen einer Präeklampsie untersucht. Hier sollten behandelnde ÄrzteInnen vor Bekanntgabe der sFlt-1/PlGF-Ratio eine Entscheidung über das weitere Management treffen. Anschließend erfuhren die Verantwortlichen den Wert

der sFlt1/PIGF-Ratio. In 16.9% der Fälle wurde die Entscheidung zur stationären Aufnahme nach Bekanntgabe des Ergebnisses reevaluiert (69).

1.2.3.1 Definition und Grenzwerte

In Studien über die Anwendung der Ratio im 1. Trimester unterscheiden sich die Meinungen in der Literatur (65). Als Screening bietet die zusätzliche Integration der sFlt-1/PIGF-Ratio in Risikoalgorithmen, bestehend aus biophysikalischen und maternalen Charakteristika, keinen Vorteil (70).

Für die Anwendung ab dem 2. Trimester zeigt die Ratio prädiktives Potential. Um den Schwangerschaftsausgang von Frauen mit Anzeichen einer Präeklampsie einschätzen zu können, wurden die in Tabelle 3 angegebenen Grenzwerte festgelegt. Die angeführten Werte haben vor allem bei Frauen mit Symptomen einer Präeklampsie und Frauen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie prädiktive Wertigkeit (67). Die angegebenen Grenzwerte sind für Einlingsschwangerschaften definiert worden (71).

Präeklampsie	„Early Onset“	„Late Onset“
Suspekter Grenzwert	38	38
Diagnostischer Grenzwert	85	110
Grenzwert für eine wahrscheinliche Entbindung innerhalb von 48h	201	655

Tabelle 3 Grenzwerte der sFlt-1/PIGF-Ratio für die Prognostik der Entstehung einer Präeklampsie

Grenzwertbestimmung ohne klinische Symptome:

Bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie und Frauen mit einem auffälligen Dopplerscreening kann die Ermittlung der Ratio in der 24. bis 26. SSW hilfreich sein. Bei unauffälligen Messungen sollten weiterhin regelmäßige Kontrollen erfolgen. Auffällige Grenzwerte in dieser Gruppe sollten aufgrund des hohen Verdachts einer Präeklampsie eine Kontrolle und etwaige Behandlung nach sich ziehen.

Grenzwertbestimmung bei klinischen Symptomen:

Nach Zeisler et. al. ist bei einer Ratio kleiner 38 die Entwicklung einer Präeklampsie im Zeitraum von einer Woche unwahrscheinlich (72). Eine Studie von Dragan et al. empfiehlt allerdings keinen fixierten Grenzwert, um eine Präeklampsie ein- oder auszuschließen. Grund hierfür ist der natürliche Anstieg des sFlt-1 und der natürliche Abfall des PIGF in der 30. bis 40. SSW. In dieser Studie führte ein Vergleich der falsch positiven Rate (FPR) zwischen Gruppen der 31. bis 34. SSW und 35. bis 37. SSW zu einem fünffachen Anstieg der FPR in der Letzteren (73). Hinzugefügt werden muss, dass diese Studie ein Screening der allgemeinen Population durchführte. Zeisler et al. berücksichtigten in ihrer Studie nur Frauen mit Zeichen einer Präeklampsie.

Eine Ratio zwischen suspektem und diagnostischem Grenzwert birgt für die Entwicklung einer Präeklampsie innerhalb von 4 Wochen ein Risiko von 36,7%. Die Sensitivität hierbei beträgt 66,2%, die Spezifität 83,1% (1, 72).

Bei einer Ratio über dem diagnostischen Grenzwert und entsprechenden klinischen Symptomen gilt eine Präeklampsie als gesichert. In diesem Fall sollte nach Leitlinie verfahren werden und eine Reevaluierung in zwei bis vier Tagen erfolgen.

Diagnostizierte Präeklampsie:

Bei Frauen mit einer bereits diagnostizierten Präeklampsie kann die Ratio eine Aussagekraft über die Schwere der Erkrankung liefern. Bei einer Ratio über einem Grenzwert von 201 (LP) bzw. 655 (EP) wird mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Entbindung innerhalb der nächsten 48 Stunden notwendig sein (67).

1.2.3.2 Verlauf und Schwangerschaftsausgang

Die alleinige Auswertung von Blutdruck und Proteinurie zeigt keine ausreichende Vorhersagekraft des Schwangerschaftsausgangs (74). Somit steht im Interesse der Forschung nicht nur die Frage ab welchem Wert von sFlt-1/PIGF eine Präeklampsie auftreten kann, sondern auch welcher Schwangerschaftsausgang ab bestimmten Werten der Ratio zu erwarten ist.

Levine et al. zeigten in ihrer „Nested Case Controll Study“, dass bei Frauen mit Präeklampsie im Vergleich zur normotensiven Kontrollgruppe höhere Plasmawerte von sFlt-1 und niedrigere Werte von PIGF auftraten. In beiden Studiengruppen erfolgten im Schwangerschaftsverlauf ein Anstieg des sFlt-1 und ein Abfall des PIGF. Bei der

Präeklampsiegruppe trat diese Entwicklung jedoch früher in Erscheinung. Eine Erhöhung der sFlt-1 Level trat fünf Wochen vor klinischer Manifestation der Präeklampsie auf. Beginnend mit der 13. bis 16. Schwangerschaftswoche zeigte sich bei diesen Frauen zudem eine signifikante Erniedrigung der PlGF-Level (15).

Die Studie einer Hochrisikokohorte von Saleh et. al. beschreibt eine umgekehrt korrelierende Beziehung zwischen der Verlängerung der Schwangerschaft um zehn Tage und sFlt-1/PlGF. Zudem zeigte eine Ratio über 85 ein signifikant höheres Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen. Interessanterweise entwickelten auch Patientinnen mit einer Ratio >85 ohne Einschlusskriterien für eine Präeklampsie vermehrt Schwangerschaftskomplikationen. Zudem korrelierte die sFlt-1/PlGF Ratio positiv mit Blutdruck, Harnsäurekonzentrationen und Intensivstationsaufenthalten (75). Die Forschungsgruppe von Rana et al. konnte ebenso eine Verbindung zwischen erhöhter Ratio und Komplikationen herstellen (76).

Die im November 2017 veröffentlichte prospektive, multizentrische Kohortenstudie von Saleh et al. sieht von den aktuell verwendeten Grenzwerten ab und rät eine kontinuierliche Evaluierung von sFlt-1 und PlGF, um eine Abschätzung des fetalen und maternalen Schwangerschaftsausgangs treffen zu können (77).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Entwicklung eines auffälligen Biomarkers und dessen Auswirkung auf den Schwangerschaftsausgang bislang noch nicht ausreichend untersucht wurde, dieser jedoch einen bedeutenden Beitrag in der klinischen Entscheidungsfindung bieten kann (66,67). Diese Arbeit soll die Untersuchung des Verlaufs unterstützen.

1.2.3.2.1 Early-Onset vs. Late-Onset Präeklampsie

Einige Studien zeigen, dass die EP mit einer höheren sFlt-1/PlGF-Ratio assoziiert ist (76, 78, 79). Nach Rana et. al. geht eine höhere Ratio außerdem mit einer höheren Komplikationsrate einher. Die laborchemische Messung der Parameter erwies sich in dieser Studie als effektivste Maßnahme zur Prädiktion des Schwangerschaftsausgangs (76, 78, 79).

Eine retrospektive Studie von Schaarschmidt et. al. verglich den klinischen Verlauf der Biomarker von EP zu LP. Die EP verzeichnete pro Tag einen stärkeren Anstieg von sFlt-1 bei gleichzeitig stärkerem Abfall von PlGF. Somit zeigte sich mit 23% ein signifikant

stärkerer Anstieg der sFlt-1/PIGF-Ratio der EP im Gegensatz zu einem Anstieg von 8% in der LP (80).

1.2.3.2.2 Wachstumsrestriktion

Die unterschiedliche Studienlage zur Wachstumsrestriktion begründen Verlohren et. al. mit einer Vermischung von SGA und IUGR-Feten. „Small for Gestation and Age“ steht für eine inhomogene Gruppe von Feten mit einem Körpergewicht unter der 10. Perzentile. Diese Gruppe vereinigt unterschiedliche Ätiologien in einer Kategorie. IUGR-Feten hingegen können ihre volle körperliche Entwicklung durch eine verminderte Plazentaperfusion nicht erreichen (65).

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Die Patientinnen unseres Kollektivs wurden an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz im Zeitraum von 01/2012 bis 11/2016 behandelt. Das Kollektiv besteht aus 98 Frauen mit mindestens einem auffälligen Wert der sFlt-1/PIGF-Ratio über 85 (bis 34 SSW) bzw. 110 (ab 34 SSW), sowie mindestens zwei Messungen im Schwangerschaftsverlauf. Eingeschlossen wurden Werte des Biomarkerquotienten ab 20+0 SSW. Die Recherche der Patientinnen erfolgte primär über den Biomarkerquotienten, sodass alle Patientinnen in dem genannten Zeitraum mit auffälligen Biomarkerquotienten aus dem MEDOCS System herausgefiltert wurden. Ausschlusskriterien dieser Studie waren Mehrlingsschwangerschaften, eine einmalige Biomarkermessung, insuffiziente Datenqualität und eine lückenhafte Krankengeschichte. Das Studienkollektiv wurde in verschiedene Studiensubgruppen unterteilt und der zugehörige Verlauf der Biomarker drei Tage vor Geburt analysiert.

Die benötigten Daten des Kollektivs wurden sowohl aus der geburtshilflichen Datenbank (PIA, View Point), als auch aus Open MEDOCS gesammelt. Eine Einverständniserklärung der Patientinnen musste nicht eingeholt werden, da es sich um eine retrospektive Studie handelt. Die Informationen wurden streng vertraulich behandelt und im Rahmen der Auswertung anonymisiert.

Aus den Datensätzen wurden Basisdaten gesammelt. Hierunter werteten wir Alter, BMI, Parität, Gravidität, Pathologien in vorherigen Schwangerschaften und Vorerkrankungen aus. Des Weiteren wurde die Krankengeschichte der Patientinnen genauestens untersucht und der Verlauf der Erkrankung nachverfolgt, um den Zeitpunkt der ersten Pathologie bzw. Diagnose, die zur Krankenhauseinweisung bzw. zur Abnahme des Biomarkerquotienten geführt hat, zu dokumentieren. Weitere Parameter wie Geburtsdatum des Kindes, perinatale und neonatale Daten sowie eventuell auftretende Komplikationen, die Notwendigkeit zur Aufnahme auf einer Intensivstation oder sonstige Auffälligkeiten im Verlauf wurden ebenso berücksichtigt und ausgewertet. In Tabelle 4 sind die ausgewerteten Komplikationen aufgelistet.

Komplikationen:

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| – Thrombose/Embolie | – Leberversagen oder Leberblutung |
| – vorzeitige Plazentalösung | – Akutes Nierenversagen |
| – DIC | – Insult oder Hirnblutung |
| – Gabe von Blutprodukten | – Tod |
| – Postpartale Hämorrhagie | – Aufnahme ICU |
| – Lungenödem, Pleuraerguss | – Revision |
-

Tabelle 4 Entitäten eines komplizierten Schwangerschaftsausgangs

DIC=disseminierte intravasale Koagulopathie, ICU= Intensive Care Unit

Die angeführten Punkte wurden bei namentlicher Dokumentation in der Krankengeschichte ausgewertet

2.2 Labormethoden

Die Biomarkermessungen aus dem Serum der Patientinnen wurden durch das endokrinologische Labor der Gynäkologie des Universitätsklinikums Graz vorgenommen. Hierfür wurde der automatisierte Elecsys®-Test der Firma Roche Diagnostics verwendet. Für die Auswertung der Testparameter sFlt-1 und PlGF wurde den Probandinnen venöses Blut abgenommen. Die Proben wurden gekühlt gelagert und innerhalb von acht Stunden mit dem Elecsys®-Test ausgewertet. Sie bleiben bei gekühlter Lagerung bis zu 24 Stunden stabil. An Wochenenden wurde das Blut eingefroren und am nächsten Arbeitstag ausgewertet.

2.3 Statistische Methoden

Für unsere deskriptive Statistik wurden quantitative Daten mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilks-Test auf eine Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Daten wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Nicht normalverteilte Daten sind mittels Median, sowie Minimum und Maximum beschrieben. Häufigkeiten sind in absoluten Zahlen, sowie in Prozenten angegeben. Für den Datenvergleich von normalverteilten Stichproben wurden T-Tests für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei mehr als zwei Stichproben wurde hierfür die einfaktorielle Varianzanalyse verwendet. Nicht parametrische Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Ab zwei Stichproben und nicht parametrischen Daten wurde der Kruskal-Willis-Test angewendet. Qualitative Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Ein erwarteter Wert ≤ 5 trat in unseren Berechnungen nicht auf. P-Werte unter 0.05 wurden als signifikant definiert.

Kontinuierliche Daten (sIFt-1/PIGF Ratio) wurden auf eine Normalverteilung unter Verwendung von Shapiro-Wilks-Tests mit Lilliefors-Signifikanzkorrektur, sowie durch visuelle Dateninspektion unter Verwendung von Q-Q-Plots untersucht. Unterschiede zwischen Gruppierungseffekten (Early-Onset Präeklampsie versus Late-Onset Präeklampsie; erstmals erhöhte Biomarker vor oder nach der 34+0 SSW; Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen versus komplikationsloser Verlauf), Zeiteffekten (die letzten drei Tage bis zum Tag der Geburt), Interaktionseffekten, sowie Zeiteffekten der jeweiligen Gruppierung wurden in generalisierte lineare gemischte Modelle (GLMM) mit logarithmischer Normalverteilung für longitudinale nicht-Gaußsche Daten eingeschlossen. Der Modellauswahlprozess zum Definieren der geeigneten Kovarianzstruktur (autoregressive Klasse erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie, diagonal oder unstrukturiert) basierte auf Akaikes Informationskriterium (AIC), einem Index relativer Anpassungsgüte um die Subjektvariation zu modellieren. Je kleiner der Wert der Informationskriterien ist, desto besser passt das Modell. Dies bedeutet, dass das Modell das AIC minimiert, vorzuziehen ist. Um verschiedene Kovarianzstrukturen für das gleiche Fixed-Effects-Modell zu vergleichen, haben wir zusätzlich die Änderung in 2 REML logL für einen näherungsweisen Likelihood-Ratio-Chi-Quadrat-Test verwendet. Alle Analysen basierten nur auf verfügbaren Daten ohne Imputation. Resultierende p-Werte von weniger als 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Alle statistischen Tests wurden mit SPSS Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) und GraphPad Prism Version 6.05 (GraphPad Software, San Diego, USA) für Visualisierungen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika

3.1.1 Gesamtkollektiv und Präeklampsie-Subgruppen

Unser Gesamtkollektiv bestand aus 98 Patientinnen. In Tabelle 6 sind die Basischarakteristika, sowie Risikofaktoren und Vorerkrankungen zusammengefasst. 22,5% der Probandinnen verzeichneten einen Abort in der Krankengeschichte. 5,1% der Patientinnen erlitten bereits zuvor eine Präeklampsie. Insgesamt bestand bei 20,8% der Patientinnen eine Schilddrüsenerkrankung, wovon 17,7% Hypothyreosen waren.

Basischarakteristika	N=98
Alter (MW \pm StA)	31,03 \pm 6,09
BMI (M, SpW)	24,10 (17,4-45,73)
Parität n(%)	
0	74 (75,5%)
1	20 (20,4%)
2	2 (2%)
3	2 (2%)
GA Auftreten einer ersten Pathologie (M, SpW)	33+0 (12+4-40+5)
GA bei Entbindung (M, SpW)	35+6 (26+2-41+0)
Risikofaktoren und Vorerkrankungen	n(%)
Nikotinabusus während Schwangerschaft	6 (7,2%)
St.n. Abortgeschehen	22 (22,5%)
St.n. Präeklampsie	5 (5,1%)
St.n. HELLP	2 (2%)
St.n. Geburt vor 34+0 SSW	8 (8,2%)
St.n. IUGR	5(5,1%)

IUFT	2 (2%)
Diabetes mellitus	
Typ 1	2 (2,1%)
Typ 2	2 (2,1%)
PCOS	1 (1%)
Schilddrüsenerkrankungen	
Hypothyreose	17 (17,7%)
Hyperthyreose	1 (1%)
Immunthyreopathie	2 (2,1%)
APLS	2 (2,1%)
chronische Nephropathie	2 (2,1%)

Tabelle 5 Basischarakteristika, Risikofaktoren und Vorerkrankungen

MW= Mittelwert, StA= Standardabweichung, M= Median, SpW= Spannweite
GA= Gestationsalter, BMI= Body-Mass-Index, St.n.= Status nach, SSW= Schwangerschaftswoche,
IUGR=Intrauterine Growth Restriction, IUFT= Intrauteriner Fruchttod, PCOS= Polyzystisches
Ovarialsyndrom, APLS= Antiphospholipidsyndrom

Alle Patientinnen erhielten mehrfache sFlt-1/PlGF-Messungen, von denen mindestens ein Wert über dem in der Literatur definierten Grenzwert lag. Die Subgruppe Early Präeklampsie „EP“ fasste 31 Probandinnen und bestand aus allen Patientinnen des Kollektivs, die im Verlauf eine Early-Onset Präeklampsie entwickelten. Die Subgruppe Late-Präeklampsie „LP“ bestand aus 39 Patientinnen. Die Gruppe Andere „AN“ umfasst 29 Patientinnen des Gesamtkollektivs, welche keine eindeutige Präeklampsie entwickelten. Bei einigen dieser Patientinnen wurden aufgrund einer laufenden Studie der Universitätsfrauenklinik Graz wiederholte Abnahmen des Biomarkerquotienten, auch ohne dringenden Verdacht einer Präeklampsie, durchgeführt. Diese Patientinnen wiesen mindestens einen Wert über dem diagnostischen Grenzwert auf. In der Gruppe AN aufgetretene Pathologien sind fetales Wachstum unter der 10. Perzentile, schwangerschaftsinduzierter Hypertonus und präexistenter Hypertonus. Zudem zeigte sich in dieser Gruppe ein Fall mit Einleitung zur Geburt aufgrund erhöhter Biomarker. Eine Studienpatientin, bei der keine eindeutige Pathologie dokumentiert wurde, zeigte einen auffälligen Biomarkerquotienten, ein positives Präeklampsiescreening und auffällige dopplersonographische A.Uterina-Werte.

Die Charakteristika des Gesamtkollektivs und der unterschiedlichen Subgruppen EP, LP und AN sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Das Alter, der Body-Mass-Index und die

Anzahl der Entbindungen unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander. Die Parität der Patientinnen zeigte in allen Gruppen keine deutlichen Abweichungen. Erstgebärende machten den größten Anteil des Kollektivs aus. Ein signifikanter Unterschied bestand in Bezug auf Gestationsalter bei Geburt und bei Diagnose der ersten Pathologie. Da sich die Early-Onset Präeklampsie früher manifestiert, zeigte diese Gruppe auch eine vorzeitigere Geburt und eine frühzeitigere Diagnose der Erkrankung. Auch die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, sowie die Proteinurie unterschieden sich signifikant voneinander. Die Gruppe EP zeigt hier den höchsten systolischen und diastolischen Blutdruckwert. Die Gruppe AN präsentiert hier die niedrigsten Werte. Eine Proteinurie trat mit 80,6% in der EP am häufigsten auf. In der Gruppe LP fielen in 40,5% der Fälle Proteine im Harnbefund auf.

	Gesamtkollektiv	EP	LP	AN	<i>p</i>
N	98	31	38	29	
Alter (MW ± StA)	31,03 ± 6,09	31,9 ± 6,74	30,65 ± 5,55	30,62 ± 6,28	0,611
BMI (M, SpW)	24,10 (17,4-45,73)	23,9 (18,3-42)	24,7 (17,4-45,73)	24,15 (18,40-45,40)	0,646
Parität n(%)					0,603
0	74 (75,5%)	20 (64,5%)	31 (81,6%)	23 (79,3%)	
1	20 (20,4%)	9 (29,0%)	6 (15,8%)	5 (17,2%)	
2	2 (2%)	1 (3,2%)	1 (2,6%)	0	
3	2 (2%)	1 (3,2%)	0	1 (3,4%)	
GA bei Auftreten einer ersten Pathologie (M, SpW)	33+0 (12+4-40+5)	27+6 (12+5-33+6)	35+4 (12+6-40+5)	33+0 (12+4-40+0)	<0,001
GA bei Entbindung (M, SpW)	35+6 (26+2-41+0)	31+2 (26+2-34+6)	37+2 (34+6-40+5)	37+0 (27+3-41+0)	<0,001
höchster RR (MW ± StA)					
systolisch	154,63 ± 19,27	162,62 ± 17,19	152,31 ± 17,70	148,23 ± 21,58	0,011
diastolisch	92,07 ± 14,22	98,03 ± 12,87	89,18 ± 15,81	88,81 ± 11,93	0,016

Proteinurie n(%)	44 (44,9%)	25 (80,6%)	15 (40,5%)	4 (13,8%)	<0,001
-------------------------	------------	------------	------------	-----------	--------

Tabelle 6 Charakteristika von Gesamtkollektiv und Subgruppen

MW= Mittelwert, StA= Standardabweichung, M= Median, SpW= Spannweite

GA= Gestationsalter, RR= Blutdruck, BMI= Body-Mass-Index

3.2 Schwangerschaftsausgang

3.2.1 Maternaler Schwangerschaftsausgang

Die folgende Tabelle veranschaulicht den maternalen Schwangerschaftsausgang unseres Gesamtkollektivs, sowie der untersuchten Krankheitsbilder. Die höchste absolute Anzahl an maternalen Komplikationen zeigte die LP. In dieser Gruppe kam es in 10,5% der Fälle zu einer postpartalen Hämorrhagie, sowie in einem Fall zu einer disseminierten intravasalen Koagulopathie. Diese Patientin entwickelte zusätzlich ein Lungenödem und eine postpartale Hämorrhagie, wurde einem erneuten operativen Eingriff unterzogen und musste auf die Intensivstation transferiert werden.

Maternaler Schwangerschaftsausgang	Gesamtkollektiv n=98	EP n=31	LP n=38	AN n=29
Thrombose/Embolie n(%)	0	0	0	0
vorzeitige Plazentalösung n(%)	0	0	0	0
DIC n(%)	1 (1%)	0	1 (2,6%)	0
Gabe von Blutprodukten n(%)	3 (3,1%)	0	2 (5,3%)	1 (3,4%)
Postpartale Hämorrhagie n(%)	5 (5,1%)	0	4 (10,5%)	1 (3,4%)
Lungenödem, Pleuraerguß n(%)	2 (2%)	1 (3,2%)	1 (2,6%)	0
Leberversagen/-blutung n(%)	0	0	0	0
Akutes Nierenversagen n(%)	0	0	0	0
Insult oder Hirnblutung n(%)	0	0	0	0
Tod n(%)	0	0	0	0
Aufnahme ICU n(%)	4 (4,1%)	2 (6,5%)	2 (5,3%)	0
Revision n(%)	2 (2%)	0	1 (2,6%)	1 (3,4%)

Tabelle 7 Maternaler Schwangerschaftsausgang

DIC= disseminierte intravasale Koagulopathie, ICU= Intensive Care Unit

3.2.2 Neonataler Schwangerschaftsausgang

Da die Early-Onset Präeklampsie meist mit einer Geburt vor 34+0 SSW einhergeht, traten in dieser Subgruppe deutlich mehr Entbindungen, Lungenreifeinduktionen und Aufnahmen auf die Neugeborenen-Intensivstation (NICU) auf. Auch das Geburtsgewicht war mit durchschnittlich 1241 Gramm deutlich niedriger als in den anderen Gruppen. Der APGAR-Score der EP zeigte zu allen Messzeitpunkten eine Differenz von einem Punkt. Außer dem venösen PH der LP findet man bei den Werten der arteriellen und venösen Nabelschnur-PHs vergleichbare Werte. In Tabelle 7 findet sich der neonatale peripartale Schwangerschaftsausgang der Gesamtgruppe und der Subgruppen EP, LP und AN zusammengefasst.

Neonataler Schwangerschaftsausgang	Gesamtkollektiv n=98	EP n=31	LP n=38	AN n=29	<i>p</i>
Frühgeburt	31	26	0	5	<0,001
< 34+0 SSW n(%)	(31,6%)	(83,9%)		(17,2%)	
Frühgeburt	33	5	18	10	0,024
34+0-37+0 SSW n(%)	(33,7%)	(16,1%)	(47,4%)	(35,4%)	
Geburtsmodus n(%)					0,004
Spontangeburt	20	2	13	5	
	(20,4%)	(6,5%)	(34,2%)	(17,2%)	
Prim. Sectio caesarea	55	26	16	13	
	(56,1%)	(83,9%)	(42,1%)	(44,8%)	
Sek. Sectio caesarea	14	3	5	6	
	(14,3%)	(9,7%)	(13,2%)	(20,7%)	
Vakuumentraktion	9	0	4	5	
	(9,2%)		(10,5%)	(17,2%)	
Lungenreifeinduktion n(%)	49	29	8	12	<0,001
	(50%)	(93,5%)	(21,1%)	(41,4%)	
APGAR-Score (M, SpW)					
1	9	8	9	9	<0,001
	(3-9)	(5-9)	(5-9)	(3-9)	
5	10	9	10	10	<0,001
	(7-10)	(7-10)	(7-10)	(8-10)	
10	10	9	10	10	<0,001
	(8-10)	(8-10)	(9-10)	(8-10)	
Neonatale ICU n(%)	50	29	9	12	<0,001

	(51%)	(93,5%)	(23,7%)	(41,4%)	
Geburtsgewicht	2135,31	1362,23	2603,68	2321,31	<0,001
(MW, StA)	± 825,45	± 429,93	± 594,06	± 839,62	
arterieller Nabelschnur-PH (M, SpW)	7,29	7,30	7,28	7,26	0,036
	(7,03-7,42)	(7,16-7,37)	(7,03-7,42)	(7,14-7,35)	
venöser Nabelschnur-PH (M,SpW)	7,33	7,35	7,43	7,32	0,022
	(7,04-7,43)	(7,21-7,40)	(7,04-7,43)	(7,26-7,37)	

Tabelle 8 Peripartaler Schwangerschaftsausgang der Neugeborenen

MW= Mittelwert, StA= Standardabweichung, M= Median, SpW= Spannweite
SSW=Schwangerschaftswoche, ICU= Intensive Care Unit

3.3 Biomarkerverlauf drei Tage vor Entbindung

3.3.1 Early-Onset Präeklampsie vs. Late-Onset Präeklampsie

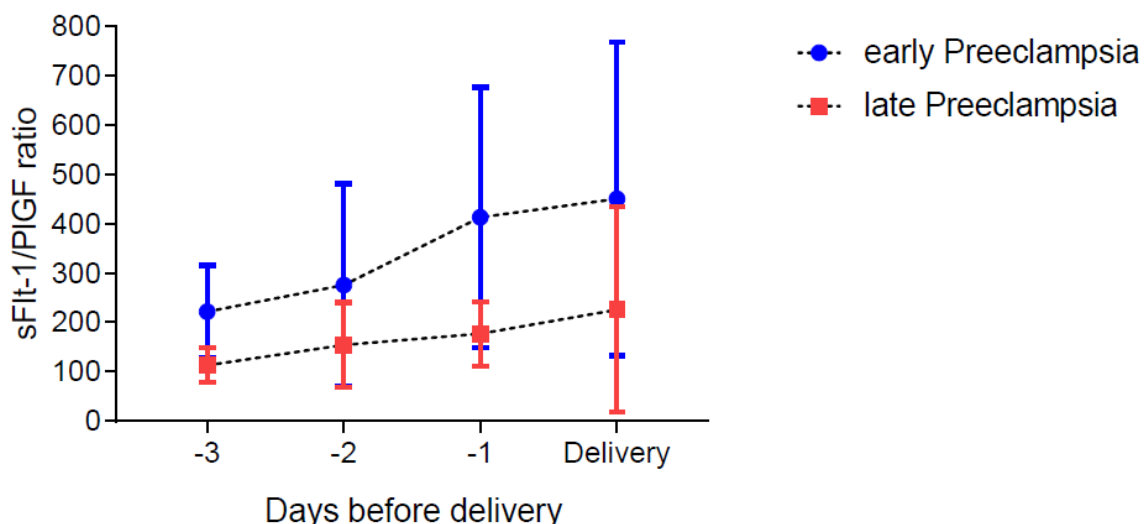


Abbildung 1 Biomarkerverlauf Early-Onset Präeklampsie vs. Late-Onset Präeklampsie

In Abbildung 1 sind die Biomarkerverläufe der Early-Onset, sowie Late-Onset Präeklampsie im Zeitraum von drei Tagen bis zur Entbindung dargestellt. Die sFlt-1/PlGF-Werte der beiden Gruppen unterschieden sich zu allen Messzeitpunkten signifikant voneinander ($p < 0.001$). Hier wies die EP stets höhere Werte von sFlt-1/PlGF auf. Zusätzlich zeigten die Werte der Early-Onset Präeklampsie eine höhere Standardabweichung und damit auch eine höhere Schwankungsbreite. Der mittlere Biomarkerwert beider Gruppen stieg bis zu der Geburt signifikant an ($p < 0.001$). In den hier erhobenen Daten war kein signifikanter Interaktionseffekt nachweisbar. Dieser beschreibt „die Wirkung eines Faktors in Abhängigkeit eines anderen Faktors“ (81). Aus

diesem Grund werden in diesem Modell die Haupteffekte *Gruppe* und *Tag* bewertet. Somit sind Unterschiede der Werte von sFlt-1/PlGF auf die Zeit und auf die Gruppenzugehörigkeit zurückzuführen, nicht aber auf die Wechselwirkung zwischen den beiden Effekten. Das bedeutet für die Auswertung, dass die gesamte Tendenz des Biomarkerverlaufs und nicht die einzelnen Messzeitpunkte pro Gruppe und Tag beurteilt werden.

3.3.2 Komplikationen Ja vs. Nein

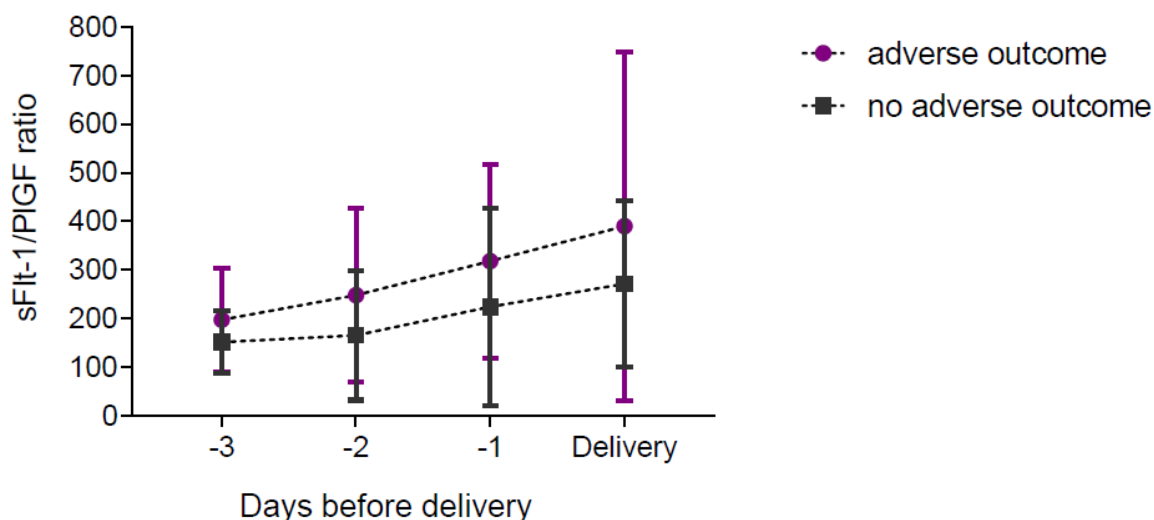


Abbildung 2 Biomarkerverlauf bei Komplikationen vs. keine Komplikationen

Abbildung 2 beschreibt die Biomarkerverläufe der sFlt-1/PlGF-Ratio unterteilt in zwei Gruppen. In der violetten Gruppe trat mindestens eine der in Abschnitt 2.1 beschriebenen Komplikationen auf. Die graue Gruppe entwickelte keine der oben genannten Komplikationen. Die Biomarkerwerte der beiden Gruppen unterschieden sich zu allen Messzeitpunkten signifikant voneinander ($p=0.027$). Bei Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen ließen sich höhere Werte von sFlt-1/PlGF feststellen. Zudem konnte in beiden Gruppen bis zur Geburt ein signifikant zunehmender Anstieg der Ratio beobachtet werden ($p<0.001$). Es zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt, daher dürfen nur die Haupteffekte und nicht die Wechselwirkungen interpretiert werden.

3.3.3 Erstmalig erhöhte Biomarker vor oder nach der 34+0 SSW

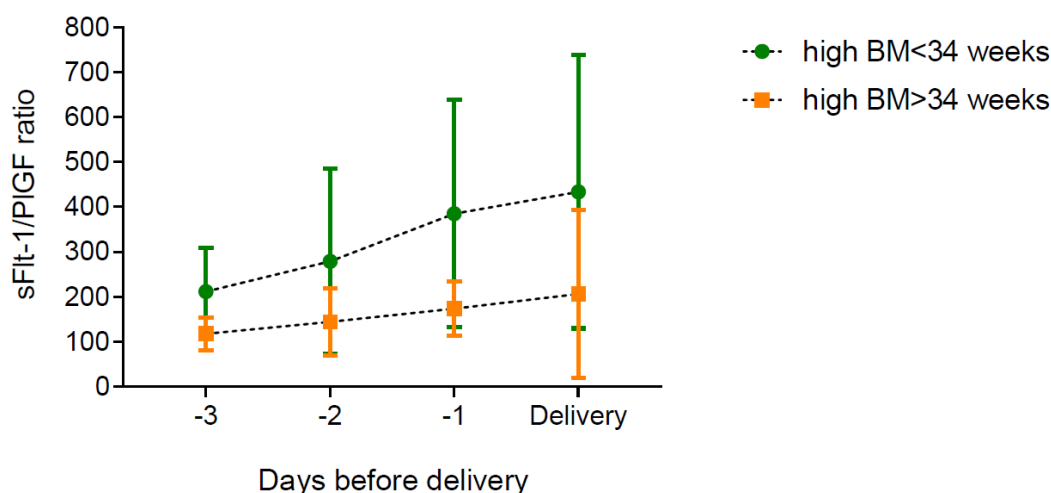


Abbildung 3 Biomarkerverlauf bei erstmalig erhöhtem Biomarker vor oder nach der 34+0 SSW

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Gesamtgruppe abhängig von einem auffällig erhöhten Biomarkerquotienten und der SSW unterteilt. Die Gruppe mit erstmalig erhöhten Biomarkern vor der 34+0 SSW (diagnostischer Grenzwert ≥ 85) umfasste 44 Patientinnen. 54 Patientinnen zeigten einen erstmalig auffälligen Wert nach der 34+0 SSW (diagnostischer Grenzwert ≥ 110). In Abbildung 3 ist der Verlauf des Biomarkerquotienten drei Tage vor Geburt dargestellt. Es zeigt sich, dass sich beide Gruppen zu allen Messzeitpunkten signifikant voneinander unterscheiden ($p < 0.000$). Hier wies die Gruppe mit auffälligen Werten vor der 34+0 SSW höhere Werte auf. Auch in diesen beiden Gruppen stieg die Biomarkerratio bis zur Geburt hin an ($p < 0.001$). In dieser Berechnung konnte ebenso kein Interaktionseffekt aufgezeigt werden.

4 Diskussion

Die erhobenen Daten dienen der Darstellung des Zusammenhangs des Verlaufs der Biomarkerratio sFlt-1/PIGF und dem dazugehörigen Schwangerschaftsausgang. Von 98 Patientinnen entwickelten 31 Patientinnen eine Early-Onset Präeklampsie und 38 Patientinnen eine Late-Onset Präeklampsie. 29 Patientinnen bildeten die Gruppe AN. Sie zeigten fetale Wachstumsretardierungen und SGA-Feten unter der 10. Perzentile, schwangerschaftsinduzierten Hypertonus oder wiesen keine eindeutige Pathologie auf. Hierbei muss hinzugefügt werden, dass bei der Auswahl des Kollektivs neben einem Wert

über dem diagnostischen Grenzwert, ein weiterer Wert zur Beurteilung des Verlaufs vorausgesetzt wurde. Messungen von sFlt-1/PlGF erfolgen nicht als Screening, finden jedoch vor allem bei Risikopatientinnen und klinisch auffälligen Patientinnen Anwendung in der Diagnostik. Einige Patientinnen nahmen an einer longitudinalen Studie mit seriellen Messungen des Biomarkerquotienten in der Schwangerschaft teil, sodass auch zwei Fälle ohne eine eindeutige Pathologie bzw. ohne sonstige Symptomatik und diagnostischen Kriterien einer Präeklampsie zu erklären sind.

Die Ergebnisse spiegeln die aktuelle Studienlage wider, welche besagt, dass erhöhte Werte von sFlt-1/PlGF mit einer Präeklampsie und anderen plazentaassoziierten Erkrankungen einhergehen (67, 75).

4.1 Charakteristika

4.1.1 Gesamtkollektiv und Präeklampsie-Subgruppen

Im Vergleich der Subgruppen untereinander fanden sich keine signifikanten Unterschiede von Alter, BMI und Gravidität. Die Auswertungen der Studie bestätigen, dass Nulliparität einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie darstellt (40). Mit den höchsten Blutdruckwerten und dem häufigsten Auftreten einer Proteinurie tritt in unseren Daten die EP hervor. In dieser Gruppe erfolgte die früheste Diagnosestellung einer Pathologie im Schwangerschaftsverlauf (27+0 SSW), sowie eine vorzeitige Entbindung. Eine Studie von Saleh et. al. beschreibt, dass ein erhöhter Wert von sFlt-1/PlGF indirekt mit dem Gestationsalter bei Geburt korreliert. Auch in dieser Studie zeigten Patientinnen mit Early-Onset Präeklampsie und Patientinnen mit erstmalig erhöhten Biomarkern vor der 34+0 SSW bei höheren Werten von sFlt-1/PlGF ein niedrigeres Gestationsalter (75).

Wie schon in anderen Veröffentlichungen beschrieben (8, 9), zeigt die EP-Gruppe auch in unseren Ergebnissen den schlechtesten neonatalen Schwangerschaftsausgang. Die Kinder wurden vorwiegend per sectionem entbunden und in 83,9% der Fälle der EP-Gruppe vor 34+0 SSW. Diese Gruppe zeigte im Vergleich zu den Gruppen LP und AN mehr Aufnahmen auf eine neonatale Intensivstation, ein niedrigeres Geburtsgewicht und schlechtere APGAR-Werte. Die aktuelle Datenlage bringt die EP zusätzlich mit einem schlechteren maternalen Schwangerschaftsausgang in Verbindung (9). In unseren Daten traten postpartale Komplikationen jedoch am häufigsten in der LP-Gruppe auf. Hieraus ist vor allem das hohe Auftreten der postpartalen Hämorrhagie mit 10,5 % hervorzuheben,

deren Vorkommen auch in der Literatur als Komplikation der Präeklampsie beschrieben wird (82, 83).

Klinisch erfolgt ab auffälligen Werten von sFlt-1/PIGF eine stationäre Aufnahme mit genauer Observanz, Lungenreifeinduktion in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche, gegebenenfalls symptomatischer Therapie (z.B. Hypertonus) und wiederholten Biomarkermessungen. Während bei der EP die Grenze des Biomarkerquotienten auf 85 festgesetzt ist, liegt die Grenze bei der LP erst bei 110. Laut Literatur kommt es jedoch erst bei Werten von 655 (EP) und 201 (LP) zu einem Anlass, der in den nächsten 48 Stunden zu einer Entbindung führt (67). Da diese Grenzwerte im Rahmen von prospektiven Studien unter Berücksichtigung der Sensitivität bei besonders hoher Spezifität statistisch erarbeitet wurden, stellt sich die Frage, ob diese Grenzen immer und für jede Frau zutreffen. Ebenso endet eine Imbalance der antiangiogenen und angiogenen Marker nicht immer in einer Präeklampsie, was möglicherweise mit einer individuell abweichenden Grenze der Marker begründet sein kann (10, 66). Des Weiteren ist die Spannweite des Biomarkerquotienten bei der EP mit (85-655) viel größer, als bei der LP (101-201). Daher erscheint ein Zuwarten und Beobachten in der EP, je nach klinischem Zustandsbild und Höhe des Biomarkerquotienten, eher sinnvoll als bei der LP. Auch die kindliche Unreife der EP ist hier wesentlich. Neben einem steileren Verlauf von sFlt-1/PIGF in der EP-Gruppe, sind auch der Biomarkerquotient bzw. dessen Grenzwerte bei der EP verlässlicher als bei der LP. Die Diagnose der EP ab einem Grenzwert von 85 zeigt eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 97%, während die LP mit einem Grenzwert von 110 eine Sensitivität von 58.2% und eine Spezifität von 95.5% aufweist (80, 66, 84). Dies hängt eventuell auch mit der Ursache der Präeklampsie zusammen. Während in frühen Schwangerschaftswochen die Ursache eher im Rahmen der gestörten Plazentafunktion liegt, spielt in den späten Schwangerschaftswochen die maternale Komponente eine wichtige Rolle, die eventuell auch vermehrt zu postpartalen Komplikationen z.B. Hämorrhagien führt. Eine niederländische Studie untersuchte den Zusammenhang von Präeklampsie und postpartaler Hämorrhagie. Bei Präeklampsie war das postpartale Blutungsrisiko um das 1,8-fache erhöht (KI 1,74 bis 1,89). Zudem beschreibt die niederländische Forschungsgruppe ein erhöhtes Risiko für postpartale Hämorrhagien bei Frauen mit Präeklampsie, die mittels nicht eingeleiteter Spontangeburt entbinden (OR 2,29, 95% KI 2,06 bis 2,55) oder eine milde Verlaufsform der Präeklampsie zeigen (OR 1,67, 95% KI 1,58 bis 1,77) (85).

4.2 sFlt-1/PlGF und Biomarkerverläufe

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, einen besseren Überblick über den Verlauf der Ratio von sFlt-1/PlGF zu schaffen. Als Grenzwert für einen auffälligen Biomarkerwert und somit Einschlusskriterium für diese Studie wählten wir den diagnostischen Grenzwert. (≥ 85 in $<34+0$ SSW bzw. ≥ 110 in $\geq 34+0$ SSW) (72).

Levine et al. beobachteten in ihrer Studie über die Verläufe der Biomarker sFlt-1 und PlGF, sowohl in der Gruppe von Frauen mit Präeklampsie als auch in der Gruppe normotensiver Frauen ein Anstieg des sFlt-1 bei gleichzeitigem Abfall des PlGF. Im Rahmen der Präeklampsie trat diese Entwicklung jedoch früher in Erscheinung (15). Auch in unseren Berechnungen zeigten alle untersuchten Gruppen in einem Intervall von drei Tagen vor Geburt einen kontinuierlichen Anstieg von sFlt-1/PlGF. Dieses Ergebnis ist zudem vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie von Schaarschmidt et. al., die eine ähnliche retrospektive Untersuchung des Verlaufs von sFlt-1/PlGF publizierten (80).

In einigen Studien wurde ein erhöhter Biomarkerwert mit einem verschlechterten Schwangerschaftsausgang in Verbindung gebracht. Diese Entwicklung zeigte sich auch bei Patientinnen mit einer Ratio >85 ohne bestehende klinische Diagnose einer Präeklampsie (75, 76). Auch Frauen mit der Klinik einer Präeklampsie und einem Biomarkerquotienten unter 85 zeigten im Gegensatz zu Frauen mit Präeklampsie und erhöhtem Biomarker einen besseren Schwangerschaftsausgang (86). In dieser Analyse präsentierten Frauen mit einem komplikationsreichen Schwangerschaftsausgang drei Tage vor Geburt ebenfalls einen höheren Wert von sFlt-1/PlGF. In diese Gruppe fallen sowohl Frauen mit Early- oder Late-Onset Präeklampsie, als auch die Patientinnen der Gruppe AN. Bei einer Messung über dem diagnostischen Grenzwert empfehlen Stepan et. al. nach zwei bis vier Tagen eine Kontrollmessung von sFlt-1/PlGF, um so den weiteren Verlauf und das Auftreten eventueller Komplikationen einschätzen zu können (67).

Diese Datenanalyse beschreibt einen Vergleich der Verläufe von sFlt-1/PlGF bei Early-Onset Präeklampsie und Late-Onset Präeklampsie. Der Unterteilung nach dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation wird in manchen Publikationen nicht nur ein zeitlicher Unterschied, sondern auch eine unterschiedliche Pathogenese zugeschrieben (9, 8). Zusätzlich zeigt die Early-Onset Präeklampsie höhere Werte von sFlt-1 (11, 79). Auch in

dieser Studie gingen mit einer EP, verglichen mit einer LP, höhere Werte von sFlt-1/PlGF einher. Da beide Gruppen eine hohe Standardabweichung besitzen und somit eine hohe Variabilität von sFlt-1/PlGF bei Manifestation der Krankheit auftritt, ist eine Evaluation des Verlaufs einer reinen Orientierung an Grenzwerten vorzuziehen. Auch Saleh et. al. empfiehlt dieses Vorgehen (77).

Insgesamt stieg der Biomarker im hier vorliegenden Messintervall bei der EP um 102,78%. Bei der LP betrug dieser Anstieg 99,77%. Die Einzelwerte der Steigung zwischen den Tagen sind in Tabelle 14 abgebildet.

Tag	EOP (%)	LOP (%)
-3 bis -2	24	37
-2 bis -1	50	16
-1 bis Geburt	9	28

Tabelle 9 prozentueller Anstieg des Mittelwertes von sFlt-1/PlGF

Eine ähnliche Untersuchung führten Schaarschmidt et. al. mit ihrer Studie über den Biomarkerverlauf von sFlt-1/PlGF durch. In dieser Studie verzeichnete die Early-Onset Präeklampsie einen Anstieg von sFlt-1/PlGF um täglich 23%. Dieser Anstieg war signifikant höher als die Steigung des Quotienten in der Late-Onset Präeklampsie mit täglich 8% (80). Neben dem diagnostischen Grenzwert, wurde ein Wert für eine mögliche Entbindung innerhalb von 24 Stunden definiert. Dieser beträgt bei Schwangerschaften vor der 34+0 SSW den Wert 655. Ab der 34+0 SSW beträgt dieser Wert 201 (67). Im hier beobachteten Kollektiv zeigten die Frauen sowohl in der EP als auch in der LP einen Anstieg von sFlt-1/PlGF um 100 Prozent. Somit könnte nicht nur das reine Überschreiten eines bestimmten Grenzwertes, sondern auch der rapide Anstieg von sFlt-1/PlGF als Indikator für eine baldige Verschlechterung der Situation und daher für die Indikationsstellung zur Entbindung dienen (87).

Neben einem Anstieg der Parameter drei Tage vor Geburt, konnte in dieser Studie in einzelnen Verläufen ein intermittierender Anstieg von sFlt-1/PlGF festgestellt werden. Beispiel 1 stellt den Verlauf einer Patientin mit Gestationsdiabetes, Pfropfpräeklampsie und Entbindung nach 31+2 SSW in den letzten 30 Tagen vor Geburt dar. Eine sich

verschlechternde Pfropfpräeklampsie und ein Anstieg der Biomarker indizierten eine zeitnahe Entbindung. In einem Zeitraum von fünf Tagen vor Geburt kam es zu einem Anstieg von sFlt-1/PIGF um 92,63%. Außerdem kann von Tag dreizehn bis acht vor Geburt ein intermediärer Anstieg von sFlt-1/PIGF nachvollzogen werden.

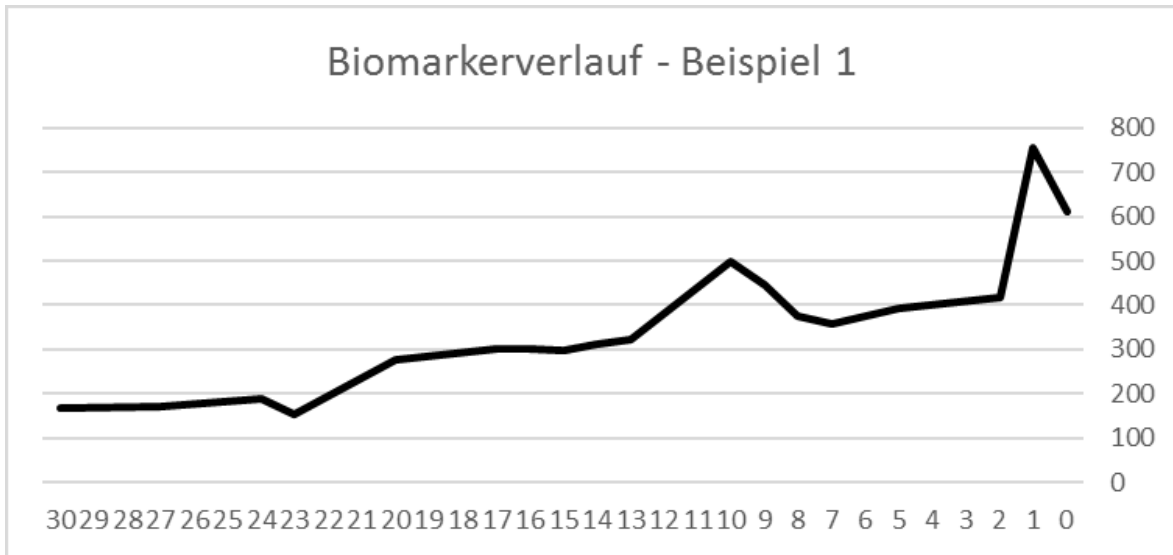


Abbildung 4 Biomarkerverlauf einer Patientin mit Gestationsdiabetes, Pfropfpräeklampsie, Entbindung nach 31+2 SSW

Ein weiteres Beispiel für einen abweichenden Verlauf stellt Beispiel 2 dar. Hier ist der Verlauf von sFlt-1/PIGF bei einer Patientin mit fetaler Wachstumsretardierung und leichter Präeklampsie veranschaulicht. Die Indikation zur Entbindung wurde nach 36+1 SSW gestellt. Erstmals auffällig war die Schwangerschaft in der 30. SSW.

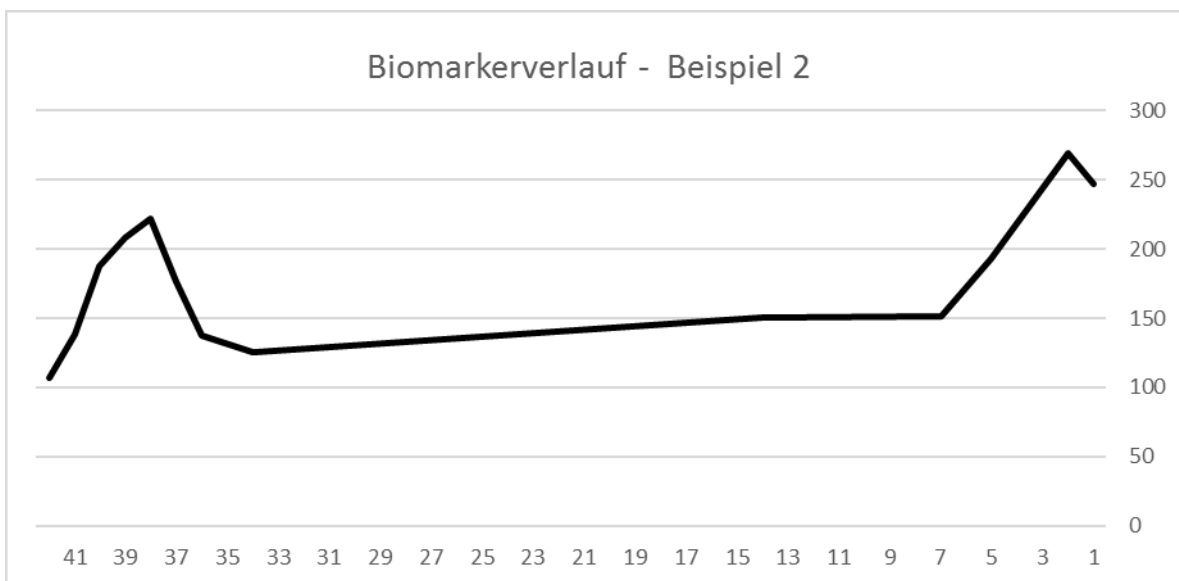


Abbildung 5 Biomarkerverlauf einer Patientin mit fetaler Wachstumsretardierung und leichter Präeklampsie, Entbindung nach 36+1 SSW

In Beispiel 3 werden die Werte von SFlt-1/PlGF mit einem Anstieg von 48% innerhalb eines Tages gezeigt. In diesem Beispiel handelt es sich um eine Patientin in der 27+5 SSW mit IUGR, schwerer Präeklampsie und HELLP-Syndrom. Nach Zusammenschau der Befunde erfolgte die Entbindung am selben Tag.

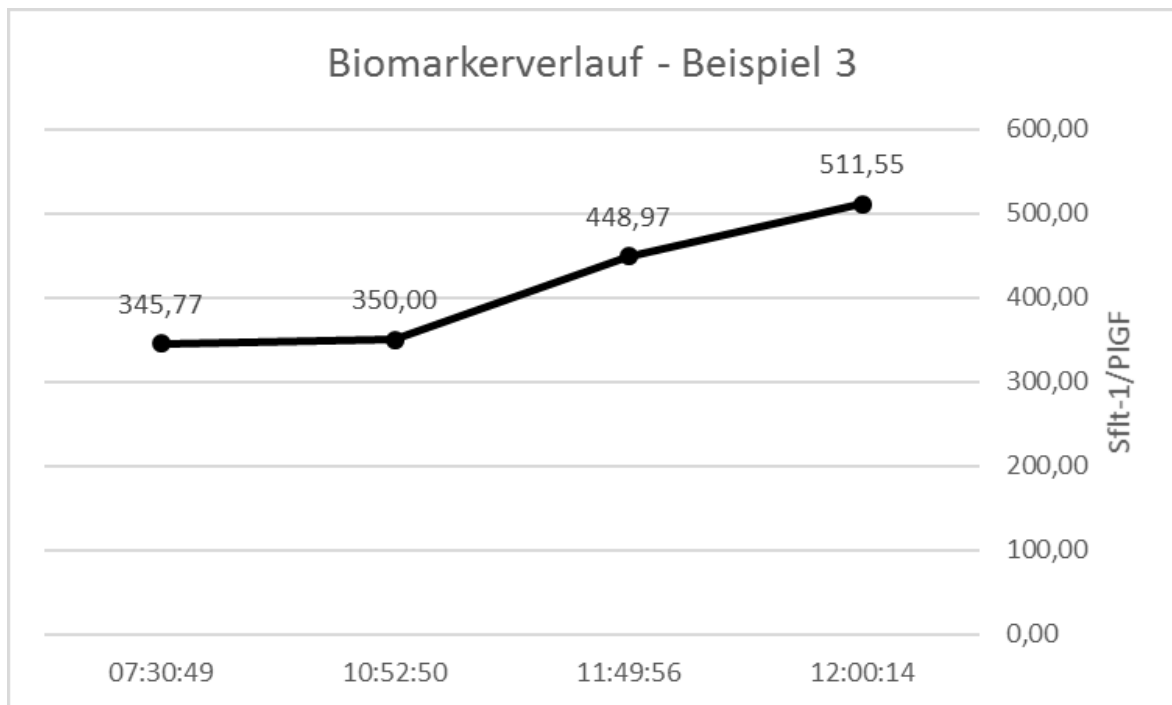


Abbildung 6 Biomarkerverlauf einer Patientin mit HELLP-Syndrom, Entbindung nach 27+5 SSW

Ein weiteres Beispiel für einen nicht linearen Verlauf, ist in Beispiel 4 dargestellt. Die Patientin zeigte mit 24+0 SSW eine Pfropfpräeklampsie. Die Entbindung erfolgte mit 30+6 SSW. Indikationen zur Entbindung waren eine Pfropfpräeklampsie, ein suspektes Cardiotokogramm, sowie eine pathologische Dopplermessung.

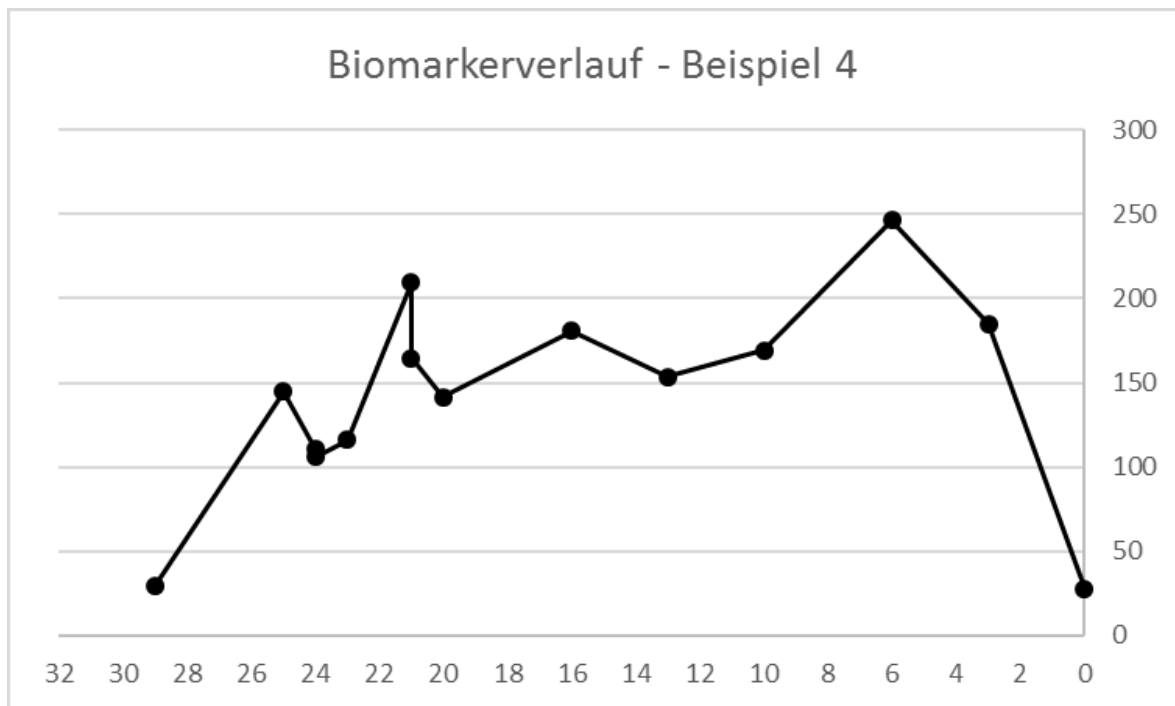


Abbildung 7 Biomarkerverlauf einer Patientin mit Pfropfpräeklampsie, Entbindung nach 30+6 SSW

Die obigen Abbildungen zeigen, dass der Trend von sFlt-1/PlGF im gesamten Verlauf steigend ist, jedoch auch ein intermittierender Abfall des sFlt-1/PlGF-Quotienten auftreten kann. Hieraus resultiert die Schlussfolgerung, dass regelmäßige Kontrollen des Verlaufs eine Unterstützung in der Behandlungsstrategie bieten können. Da auch fallende Werte auftreten können, sollten die Kontrollen vor allem zur zusätzlichen Orientierung und Beurteilung der Erkrankung eingesetzt werden. Ein kurzfristiger Rückgang der Werte des Biomarkerquotienten sollte daher nicht sofort mit einer Verbesserung der Situation gleichgesetzt werden. Hierbei spielt das klinische Zustandsbild der Mutter und des Kindes eine wichtigere Rolle.

4.3 Begrenzungen der Studie

Die Berechnungen dieser Arbeit beschränken sich auf eine relativ kleine Stichprobenzahl. Da im untersuchten Kollektiv hohe Standardabweichungen auftraten, führten diese bei relativ kleiner Stichprobenzahl selbst bei stark unterschiedlichen Mittelwerten zu Schwierigkeiten in der Berechnung signifikanter Ergebnisse.

Die Leser der Studie sollen darauf hingewiesen werden, dass es sich in dieser Arbeit um retrospektive Daten handelt. Die Patientinnen dieser Studie wurden in verschiedenen Abschnitten ihrer Schwangerschaft betreut. So wurde meist bei Risikopatientinnen mit entsprechender Anamnese frühzeitig und mehrfach eine Bestimmung von sFlt-1/PlGF

durchgeführt, wobei sich andere Patientinnen bereits mit Symptomen einer Präeklampsie vorstellten. Daraus resultiert eine hohe Anzahl an fehlenden Werten, die eine signifikante Verlaufsdarstellung über drei Tage vor Entbindung leider verhinderten. Aus demselben Grund kann keine Darstellung des Verlaufs der Gruppe AN erfolgen. Für prospektive Studien sind daher regelmäßige Messungen von sFlt-1/PlGF in vorbestimmten Intervallen zu empfehlen.

5 Conclusio

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Verlauf der Ratio von sFlt-1/PlGF ab mindestens einem auffälligen Wert über den diagnostischen Grenzwerten kontinuierlich im Intervall von drei Tagen vor Geburt ansteigt. In der Betrachtung des Langzeitverlaufs zeigen die vorliegenden Daten jedoch auch auf, dass der Biomarkerquotient im Verlauf nicht zwingend steigend sein muss, sondern dass auch stabile oder sogar fallende Verläufe möglich sind.

Ein mindestens einmalig erhöhter Wert über dem diagnostischen Grenzwert, führte im untersuchten Kollektiv bei 96 von 98 Patientinnen zu einer Präeklampsie oder plazentaassoziierten Erkrankungen. Ein erhöhter Biomarker ist also nicht immer mit einer Präeklampsie vergesellschaftet, sondern spiegelt viel mehr eine Plazentapathologie wider, die sich auch in Form einer reinen fetalen Wachstumsretardierung äußern kann.

Die Analyse bestätigt die bisherige Datenlage, dass ein erhöhter sFlt1/PlGF-Quotient einen Marker für eine baldige Entbindung darstellt. Patientinnen mit Early-Onset Präeklampsie zeigten signifikant höhere Mittelwerte von sFlt-1/PlGF als Patientinnen mit Late-Onset Präeklampsie. Patientinnen, die postpartale Komplikationen entwickelten, zeigten ebenso wie Frauen ohne postpartale Komplikationen einen höheren Wert von sFlt-1/PlGF. Frauen mit erhöhten Biomarkern vor 34+0 SSW zeigten im untersuchten Intervall gleichermaßen höhere Werte von sFlt-1/PlGF wie Frauen, die erst nach 34+0 SSW hohe Werte aufzeigten.

Die Evaluierung der Stärke des Anstiegs von sFlt-1/PlGF, sowie eine prospektive Untersuchung des Verlaufs über die gesamte Schwangerschaft und deren Auswirkung auf

den Schwangerschaftsausgang wären interessante Fragestellungen für weitere Untersuchungen dieser Art.

6 Literaturverzeichnis

1. AWMF. S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Available from: URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html> abgerufen.
2. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010; 5:173–92.
3. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009; 53(6):944–51.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013.
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461):785–99.
6. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103(5 Pt 1):981–91.
7. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: Challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51(4):970–5.
8. 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.e1-544.e12.
9. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(8):497–506.
10. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43(2):81–9.
11. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6):1541-7; discussion 1547-50.
12. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: An implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004; 145(11):4838–45.
13. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111(5):649–58.
14. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J-i, Mammoto T, Kim YM et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12(6):642–9.
15. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350(7):672–83.
16. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69(1):1–7.

17. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: Facts and controversies. *Placenta* 2006; 27(9-10):939–58.
18. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(8):669–74.
19. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun SH et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151(6):1809–18.
20. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(8):466–80.
21. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000; 157(6):2111–22.
22. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest* 2000; 105(5):577–87.
23. Tal R, Shaish A, Barshack I, Polak-Charcon S, Afek A, Volkov A et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1alpha overexpression in pregnant mice: Possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2010; 177(6):2950–62.
24. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature* 2008; 453(7198):1117–21.
25. Redman CWG, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(6):534–43.
26. Burton GJ, Yung H-W, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta* 2009; 30 Suppl A:S43-8.
27. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(3):287–99.
28. George EM, Granger JP. Heme oxygenase in pregnancy and preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22(2):156–62.
29. Zhao H, Wong RJ, Kalish FS, Nayak NR, Stevenson DK. Effect of heme oxygenase-1 deficiency on placental development. *Placenta* 2009; 30(10):861–8.
30. Lash GE, McLaughlin BE, MacDonald-Goodfellow SK, Smith GN, Brien JF, Marks GS et al. Relationship between tissue damage and heme oxygenase expression in chorionic villi of term human placenta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284(1):H160-7.
31. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008; 454(7203):455–62.
32. Herse F, Verlohren S, Wenzel K, Pape J, Muller DN, Modrow S et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension* 2009; 53(2):393–8.

33. Xia Y, Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: Preeclampsia and beyond. *Circ Res* 2013; 113(1):78–87.
34. Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, Wallace K, Wenzel K, Wallukat G et al. The effect of immune factors, tumor necrosis factor-alpha, and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *Am J Hypertens* 2010; 23(8):911–6.
35. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 1999; 103(7):945–52.
36. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009 [cited 2018 Jan 21]; 33(3):130–7.
37. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2):402–10.
38. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95(1):24–8.
39. 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.
40. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.
41. Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol* 2017; 37(4):337–46.
42. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2013; 10(4):e1001425.
43. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178(6):701–11.
44. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5):441–9.
45. Phupong V, Dejthevaporn T. Predicting risks of preeclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy* 2008; 27(4):387–95.
46. Gomes MS, Carlos-Alves M, Trocado V, Arteiro D, Pinheiro P. Prediction of adverse pregnancy outcomes by extreme values of first trimester screening markers. *Obstet Med* 2017; 10(3):132–7.
47. Gauster M, Moser G, Orendi K, Huppertz B. Factors involved in regulating trophoblast fusion: Potential role in the development of preeclampsia. *Placenta* 2009; 30 Suppl A:S49–54.

48. Huppertz B. Maternal-fetal interactions, predictive markers for preeclampsia, and programming. *J Reprod Immunol* 2015; 108:26–32.
49. Gizurarson S, Huppertz B, Osol G, Skarphedinsson JO, Mandala M, Meiri H. Effects of placental protein 13 on the cardiovascular system in gravid and non-gravid rodents. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33(4):257–64.
50. Anderson UD, Gram M, Ranstam J, Thilaganathan B, Kerström B, Hansson SR. Fetal hemoglobin, α 1-microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2016; 6(2):103–9.
51. Walsh SW. Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152(3):335–40.
52. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Korzeniewski SJ, Yeo L, Romero R. Preeclampsia part 2: Prediction, prevention and management. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(9):531–40.
53. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(2).
54. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156(5):918–30.
55. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359(8):800–9.
56. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(5):1200–4.
57. He Y, Smith SK, Day KA, Clark DE, Licence DR, Charnock-Jones DS. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Mol Endocrinol* 1999; 13(4):537–45.
58. Vigneau C, Lorcy N, Dolley-Hitze T, Jouan F, Arlot-Bonnemains Y, Laguerre B et al. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': A RARE study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2):325–32.
59. Cindrova-Davies T, Sanders DA, Burton GJ, Charnock-Jones DS. Soluble FLT1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling. *Cardiovasc Res* 2011; 89(3):671–9.
60. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9(6):669–76.
61. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111(5):707–16.
62. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol* 1998; 140(4):947–59.
63. He H, Venema VJ, Gu X, Venema RC, Marrero MB, Caldwell RB. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem* 1999; 274(35):25130–5.

64. Chen G, Zhang L, Jin X, Zhou Y, Niu J, Chen J et al. Effects of angiogenic factors, antagonists, and podocyte injury on development of proteinuria in preeclampsia. *Reprod Sci* 2013; 20(5):579–88.
65. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci* 2012; 122(2):43–52.
66. 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.e1-161.e11.
67. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: Implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3):241–6.
68. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension* 2018; 71(2):306–16.
69. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S et al. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS ONE* 2016; 11(5):e0156013.
70. Giguère Y, Massé J, Thériault S, Bujold E, Lafond J, Rousseau F et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: Performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG* 2015; 122(3):402–10.
71. Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, Schlembach D, Stepan H, Küssel L et al. Maternal serum sFlt-1/PlGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3):286–93.
72. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374(1):13–22.
73. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio 38: Comparison of performance at 31-34 vs 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(2):209–12.
74. Zhang J. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97(2):261–7.
75. Saleh L, Verdonk K, Jan Danser AH, Steegers EAP, Russcher H, van den Meiracker AH et al. The sFlt-1/PlGF ratio associates with prolongation and adverse outcome of pregnancy in women with (suspected) preeclampsia: Analysis of a high-risk cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 199:121–6.
76. 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.
77. Saleh L, Vergouwe Y, van den Meiracker AH, Verdonk K, Russcher H, Bremer HA et al. Angiogenic Markers Predict Pregnancy Complications and Prolongation in Preeclampsia: Continuous Versus Cutoff Values. *Hypertension* 2017; 70(5):1025–33.

78. Villa PM, Hämäläinen E, Mäki A, Räikkönen K, Pesonen A-K, Taipale P et al. Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:110.
79. Wikström A-K, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Nordén-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6):1368–74.
80. Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of angiogenic factors in early- vs. late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2013; 41(5):511–6.
81. TU Dresden. Methoden der Psychologie; 2017. Available from: URL: <http://versuch.file2.wcms.tu-dresden.de/w/index.php/Interaktionseffekte>.
82. Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: A population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(3):149–54.
83. Mhyre JM, Shilkrut A, Kuklina EV, Callaghan WM, Creanga AA, Kaminsky S et al. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998-2007. *Obstet Gynecol* 2013; 122(6):1288–94.
84. 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.
85. Schmidt auf Altenstadt JF von, Hukkelhoven CWPM, van Roosmalen J, Bloemenkamp KWM. Pre-eclampsia increases the risk of postpartum haemorrhage: A nationwide cohort study in the Netherlands. *PLoS ONE* 2013; 8(12):e81959.
86. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013; 32(2):189–201.
87. Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med* 2014; 42(1):61–8.