

Aus der Klinik für Geburtsmedizin Campus Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der sFlt-1/PlGF-Quotient als prädiktiver Marker für maternale und
fetale Komplikationen und die verbleibende Zeit bis zur Entbindung
nach der 34. Schwangerschaftswoche

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paula Franziska Kreße-Chludek

aus Köln

Datum der Promotion: 05.03.2021

Vorwort

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in folgenden Kongressbeiträgen:

1. Kreße-Chludek P, Pullankavumkal J, Klöckner N, Henrich W, Verlohren S. Der sFlt-1/PIGF-Quotient als Prädiktor für das Auftreten von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen. Ultraschall in der Medizin 2018. Vortrag 06.05 Interdisziplinärer Kongress Ultraschall 2018 42. Dreiländertreffen SGUM, DEGUM, ÖGUM
2. Kreße-Chludek P, Pullankavumkal J, Klöckner N, Henrich W, Verlohren S. Der sFlt-1/PIGF-Quotient als Prädiktor für die verbleibende Schwangerschaftsdauer in der Spätschwangerschaft. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2018. Poster 446 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018
3. Kreße-Chludek P, Pullankavumkal J, Klöckner N, Henrich W, Verlohren S. Der sFlt-1/PIGF-Quotient als Prädiktor für die verbleibende Schwangerschaftsdauer in der Spätschwangerschaft. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 2017. Poster 05-56 Deutscher Kongress für Perinatale Medizin
4. Kreße-Chludek P, Klöckner N, Pullankavumkal J, Busjahn A, Henrich W, Verlohren S. The sFlt-1/PIGF-ratio and remaining pregnancy duration in patients with suspected preeclampsia >34 weeks of gestation. Pregnancy Hypertension 2017. Poster 59 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy European Congress 2017

Inhaltsverzeichnis	
<u>Tabellenverzeichnis</u>	5
<u>Abbildungsverzeichnis</u>	5
<u>Zusammenfassungen</u>	6
<u>1. Einleitung</u>	9
1.1 Definition der Präeklampsie und anderer hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen	9
1.2 Epidemiologie	11
1.3 Risikofaktoren	11
1.4 Pathophysiologie	12
1.4.1 Plazentäre Ischämie und fehlerhafte Trophoblasteninvasion	13
1.4.2 Zwei-Phasen-Modell der Präeklampsie	14
1.4.3 Angiogene und antiangiogene Faktoren	14
1.4.4 Die Rolle des Immunsystems und Angiotensin II Rezeptor-1 Autoantikörpern	15
1.5 Präeklampsie-assoziierte maternale und fetale Komplikationen	17
1.6 Diagnosestellung	18
1.7 Prädiktion und Risikostratifizierung	19
1.7.1 Prädiktion und Risikostratifizierung im ersten Trimester	20
1.7.2 Prädiktion und Risikostratifizierung im zweiten Trimester	20
1.7.2.1 Bestimmung angiogener und antiangiogener Faktoren	20
1.7 Prävention	22
1.8 Klinische Betreuung und Therapie	22
1.9 Fragestellung	24
<u>2. Patienten und Methoden</u>	24
2.1 Studienentwurf	24
2.2 Einschlusskriterien	25
2.3 Erhebungsbogen	26
2.4 Datenerhebung	29
2.5 Statistische Auswertung	31
2.5.1 Charakterisierung der Studienpopulation	31
2.5.2 sFlt-1/PIGF-Quotient und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	31
2.5.3 sFlt-1/PIGF-Quotient und maternale und fetale Komplikationen	32
2.5.4 sFlt-1/PIGF-Quotient und fetale Komplikationen	33
2.5.5 sFlt-1/PIGF-Quotient und die verbleibende Schwangerschaftsdauer	33

<u>3. Ergebnisse</u>	34
3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	34
3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs	36
3.2.1 Gruppierung des Kollektivs anhand des sFlt-1/PIGF-Quotienten	39
3.2.2 Gruppierung des Kollektivs anhand aufgetretener Komplikationen	45
3.3 sFlt-1/PIGF-Quotient und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	47
3.4 sFlt-1/PIGF-Quotient und maternale und fetale Komplikationen	50
3.5 sFlt-1/PIGF-Quotient und fetale Komplikationen	52
3.6 sFlt-1/PIGF-Quotient und die verbleibende Schwangerschaftsdauer	53
<u>4. Diskussion</u>	60
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	60
4.2 Charakterisierung der Studienpopulation	61
4.2.1 Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss	61
4.2.2 Charakterisierung der Studienpopulation gruppiert anhand eines sFlt-1/PIGF-Quotienten \geq / $<$ 85 bzw. 201	62
4.2.3 Charakterisierung der Studienpopulation gruppiert anhand aufgetretener Komplikationen	65
4.3 sFlt-1/PIGF-Quotient und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	67
4.4 sFlt-1/PIGF-Quotient und maternale und fetale Komplikationen	69
4.5 sFlt-1/PIGF-Quotient und fetale Komplikationen	70
4.6 sFlt-1/PIGF-Quotient und die verbleibende Schwangerschaftsdauer	71
4.7 Limitationen	73
4.8 Fazit und Schlussfolgerung	74
<u>5. Literaturverzeichnis</u>	76
<u>6. Abkürzungsverzeichnis</u>	88
<u>7. Eidesstattliche Erklärung</u>	90
<u>8. Lebenslauf</u>	93
<u>9. Publikationsliste</u>	95
9.1 Kongressvorträge	95
9.2 Kongressposter	95
<u>10. Danksagung</u>	96

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relatives Risiko für das Auftreten einer PE bei maternalen Prädispositionen und Vorerkrankungen	12
Tabelle 2: Erhobene Parameter	26
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss	37
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation vom Zeitpunkt der Entbindung bis zur Entlassung aus der Klinik	38
Tabelle 5.a: Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss gruppiert anhand eines sFlt-1/PIGF-Quotienten ≤ 85 bzw. 201	40
Tabelle 5.b: Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss gruppiert anhand eines sFlt-1/PIGF-Quotienten > 85 bzw. 201	42
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation im Verlauf gruppiert anhand eines sFlt-1/PIGF-Quotienten ≤ 85 bzw. 201	44
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss und im Verlauf gruppiert anhand aufgetretener Komplikationen	46
Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität der Trennwerte 33 und 110 zur Prädiktion von PE/HELLP	48
Tabelle 9: Anzahl der Entbindungen innerhalb von 48h, 7d und 14d bei einem sFlt-1/PIGF > 85 bzw. 201	55
Tabelle 10: Mediane Schwangerschaftsdauer bei sFlt-1/PIGF > 85 bzw. 201	55
Tabelle 11: Hazard-Ratios zum Risiko einer Entbindung binnen 48h, 7d und 14d bei sFlt-1/PIGF > 85 bzw. 201	57
Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität der Trennwerte > 85 und > 201 für die Vorhersage einer Entbindung binnen 48h, 7d und 14d	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktuell untersuchte Mechanismen, die zur Entstehung der PE, ihrer Komplikationen, Eklampsie und dem HELLP-Syndrom beitragen	17
Abbildung 2: Flowchart zur Zusammensetzung des Patientenkollektivs	35
Abbildung 3: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und PE/HELLP	48
Abbildung 4: sFlt-1/PIGF-Quotient und das Auftreten von HPD insgesamt	49
Abbildung 5: sFlt-1/PIGF-Quotient und das Auftreten verschiedener HPD	49
Abbildung 6: sFlt-1/PIGF-Quotient und maternale und fetale Komplikationen	50
Abbildung 7: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und maternale und fetale Komplikationen	51
Abbildung 8: sFlt-1/PIGF-Quotient und fetale Komplikationen	52
Abbildung 9: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und fetale Komplikationen	53
Abbildung 10: sFlt-1/PIGF-Quotient und die zugehörige Zeit bis zur Entbindung in Tagen	54
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur verbleibenden Zeit zur Entbindung für sFlt-1/PIGF > 85	56
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur verbleibenden Zeit zur Entbindung für sFlt-1/PIGF > 201	57
Abbildung 13: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und Entbindung binnen 48h	59
Abbildung 14: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und Entbindung binnen 7d	59
Abbildung 15: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und Entbindung binnen 14d	60

Zusammenfassung

Fragestellung

Der Quotient der anti-angiogenen Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) und dem angiogenen Plazentären Wachstumsfaktor (PlGF) hat sich als Marker in der Prädiktion und Diagnostik der Präeklampsie (PE) bewährt. Die Relevanz eines erhöhten Quotienten für das Auftreten von PE-bedingten Komplikationen sowie für die verbleibende Schwangerschaftsdauer in der Spätschwangerschaft ist jedoch ungenügend erforscht. Diese Untersuchung soll den prädiktiven Wert des sFlt-1/PlGF-Quotienten hinsichtlich des Auftretens von maternalen und fetalen Komplikationen sowie der verbleibenden Schwangerschaftsdauer untersuchen.

Methodik

176 Frauen mit klinischem Verdacht auf PE, mit einer ersten Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten nach 33^{6/7} Schwangerschaftswochen (SSW), wurden retrospektiv untersucht. Die Fähigkeit des sFlt-1/PlGF-Quotienten maternale und fetale Komplikationen vorherzusagen wurde mittels Man-Whitney U Test und Binär-logistischer Regressionsanalyse überprüft und ein Trennwert zur Vorhersage von Komplikationen wurde mittels ROC-Kurven-Analyse ermittelt. Der Zusammenhang des Quotienten mit der verbleibenden Schwangerschaftsdauer wurde mittels linearer Regression untersucht. Der prognostische Wert der Trennwerte 85 und 201 hinsichtlich der verbleibenden Schwangerschaftsdauer wurde anhand von Kaplan-Meier-Kurven sowie Berechnungen der Hazard-Ratios überprüft. Weiterhin wurden mittels ROC-Kurven-Analyse Trennwerte für eine Entbindung binnen 48 Stunden (h), 7 Tagen (d) und 14d berechnet.

Ergebnisse

Der sFlt-1/PlGF-Quotient war bei aufgetretenen Komplikationen signifikant erhöht (Median 123,5 (IQR 54,3-197,8) bei Komplikationen vs. Median 36 (IQR 10-83) ohne Komplikationen; $p < 0,001$) und der Regressionskoeffizient (r) betrug 1,019 (95% Konfidenzintervall: 1,011-1,028; $p < 0,001$). Der optimale Trennwert zur Vorhersage von Komplikationen war 84,5 mit einer Sensitivität von 47,9% und einer Spezifität von 94,9% (AUC: 0,76; $p < 0,001$). Die verbleibende Schwangerschaftsdauer wurde bei steigendem sFlt-1/PlGF-Quotienten signifikant kürzer ($r = -0,030$; $p < 0,001$). Die berechnete Hazard-Ratio (HR) ergab, dass bei Überschreitung der Trennwerte 85 und 201 zeitnaher entbunden wurde (HR Trennwert 85: 2,49; HR Trennwert 201: 2,51; jeweils $p < 0,001$). Mittels ROC-Kurven-Analyse wurden die Trennwerte 90,5 für eine Entbindung binnen 48h (Sensitivität: 57%, Spezifität: 82%; AUC: 0,74; $p < 0,001$), 63 für 7d

(Sensitivität: 64%, Spezifität: 74%; AUC: 0,73; $p < 0,001$) und 52 für 14d (Sensitivität: 63%, Spezifität: 80%; AUC: 0,77; $p < 0,001$) entwickelt.

Schlussfolgerung

Wir konnten eine Korrelation zwischen sFlt-1/PlGF-Quotient und aufgetretenen Komplikationen, sowie eine inverse Korrelation mit der verbleibenden Schwangerschaftsdauer zeigen. Der Trennwert 84,5 mit seiner hohen Spezifität von 94,9% erwies sich als sinnvoller Prädiktor zum Ausschluss von PE-bedingten Komplikationen. 85 und 201 konnten als Marker für die verbleibende Schwangerschaftsdauer validiert werden. Vor allem 201 erwies sich mit einer Spezifität von 93% als sinnvoller Prädiktor zur Vorhersage einer Entbindung binnen 48h. Unter den berechneten Trennwerten lieferte 90,5 mit einer Spezifität von 82% die höchste Genauigkeit zur Prädiktion einer Entbindung binnen 48h.

Abstract

Introduction

The ratio of antiangiogenic Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and angiogenic Placental growth factor (PlGF) has proven a valuable marker for the prediction and diagnosis of pre-eclampsia (PE). However its relevance for predicting adverse outcomes and the remaining time to delivery in late pregnancy is not sufficiently evaluated. This study will examine the predictive value of the ratio concerning adverse maternal and fetal outcomes and time to delivery.

Methods

176 women with suspected PE, whose sFlt-1/PlGF-ratio was first measured after 33^{6/7} weeks of gestation, were examined retrospectively. To evaluate the ratio's value for predicting adverse outcomes Mann-Whitney U test and Binary Logistic Regression were applied. A cut-off for predicting adverse outcomes was developed using ROC curve analysis. The correlation between ratio and time until delivery was analyzed with linear regression. To explore the predictive value of the cut-offs 85 and 201 for time to delivery survival analysis (Kaplan-Meier) and hazard ratios were applied. ROC curve analysis was used to develop own cut-offs predicting delivery within 48 hours (h), 7 days (d) and 14d.

Results

The sFlt-1/PlGF-ratio was significantly higher in patients with adverse outcomes (median 123,5 (IQR 54,3-197,8) with adverse outcomes vs. median 36 (IQR 10-83) without adverse outcomes; $p < 0,001$; regression coefficient (r) = 1,019, 95% confidence interval: 1,011-1,028; $p < 0,001$). The ideal cut-off to predict adverse outcomes was 84,5 with a sensitivity of 47,9% and a specificity of 94,9% (AUC: 0,76; $p < 0,001$). Time to delivery became significantly shorter with a rising ratio ($r = -0,030$; $p < 0,001$). Hazard-ratios (HR) showed that an elevated sFlt-1/PlGF beyond 85 and 201 indicated sooner delivery (HR cut-off 85: 2,49; HR cut-off 201: 2,51; each $p < 0,001$). Using ROC curve analysis the cut-off 90,5 was developed to predict delivery within 48h (sensitivity: 57%, specificity 82%; AUC: 0,74; $p < 0,001$), 63 for delivery within 7d (sensitivity: 64%, specificity: 75%; AUC: 0,73; $p < 0,001$) and 52 for delivery within 14d (sensitivity: 63%, specificity: 80%; AUC: 0,77; $p < 0,001$).

Conclusion

We were able to show a correlation between sFlt-1/PlGF-ratio and adverse outcomes and an inverse correlation with time to delivery. The cut-off 84,5 with its high specificity of 94,9% proved to be useful in ruling out adverse outcomes. 85 and 201 as predictors for time to delivery were validated. Especially 201 with its 93% specificity appears to be useful to predict delivery within 48h. Amongst the developed cut-offs 90,5 with a specificity of 82% was most accurate to predict delivery within 48h.

1. Einleitung

1.1 Definition der Präeklampsie und anderer hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Die Präeklampsie (PE, Synonym: Gestose) gehört zur Gruppe der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HPD = hypertensive pregnancy disorders). Sie wird definiert als ein nach der abgeschlossenen 20. SSW aufgetretener Hypertonus mit systolischen Werten von ≥ 140 mmHg und diastolischen Werten ≥ 90 mmHg in Verbindung mit einer Proteinurie von ≥ 300 mg/Tag, einer Protein-Kreatinin-Ratio >30 mg/mmol im Spontanurin oder einem positiven Urinstix von mindestens 2+.¹⁻⁵ Darüber hinaus wurde die Definition der PE 2014 durch die International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) dahingehend erweitert, dass nun auch das Vorliegen einer Hypertonie in Kombination mit einer der folgenden maternalen Organdysfunktionen als PE definiert wird:

- Niereninsuffizienz (Kreatinin $\geq 0,9$ mg/dl)
- Leberbeteiligung (erhöhte Transaminasen und/oder epigastrischer Schmerz oder Schmerz im rechten oberen Quadranten)
- neurologische Symptome (Hyperreflexie in Kombination mit einem klonischen Spasmus oder starken Kopfschmerzen, anhaltende Gesichtsfeldausfälle, Blindheit, Eklampsie, Apoplex oder veränderter Bewusstseinszustand)
- hämatologische Komplikationen (Thrombozytopenie $<150.000/\mu\text{l}$, disseminierte intravasale Koagulation (DIC = disseminated intravascular coagulation), Hämolyse)
- uteroplazentäre Dysfunktion in Form von intrauteriner Wachstumsretardierung.⁵

Weiterhin wird zwischen der sogenannten früh und spät einsetzenden Präeklampsie unterschieden. Eine früh einsetzende PE liegt vor, wenn Hypertonus und Proteinurie vor der abgeschlossenen 34. SSW ($\leq 33^{6/7}$ SSW) auftreten. Treten die Symptome ab $34^{0/7}$ SSW auf, so spricht man von einer spät einsetzenden PE.⁶ Diese Unterscheidung ist von Bedeutung, da die frühe PE häufig einen akutereren Verlauf mit raschem Handlungsbedarf nimmt, als die späte PE. Da eine Entbindung die einzige kausale Therapie einer PE darstellt, resultiert die frühe PE oftmals in iatrogenen Frühgeburten und einem erhöhten perinatalen Risiko für den Fetus. Dieses Risiko wird zusätzlich dadurch erhöht, dass die früh einsetzende PE vermehrt mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR = intrauterine growth restriction) vergesellschaftet ist. Aufgrund dieser unterschiedlichen klinischen Präsentation geht man auch von unterschiedlichen Pathomechanismen aus, die zur frühen bzw. späten PE führen.^{7,8}

Als schwere PE wird die Erkrankung kategorisiert, wenn, zusätzlich zu den PE-definierenden Symptomen, eines der Folgenden Merkmale zutrifft:

- eine Blutdruckerhöhung auf $\geq 160/100$ mmHg
- ein Transaminasenanstieg und/oder anhaltender rechtsseitiger Oberbauchschmerz
- eine Nierenfunktionseinschränkung mit einem Kreatininwert von $\geq 0,9$ mg/dl oder einer Oligurie von < 500 ml/24h
- eine IUGR, das heißt ein Schätzwert < 5 . Wachstumsperzentile und/oder ein pathologischer Dopplerbefund der Arteria umbilicalis
- ein maternales Lungenödem
- neurologische Symptome wie starke Kopfschmerzen oder Augenflimmern
- Störungen des Blutbilds wie eine Thrombozytopenie von $< 100.000/\mu\text{l}$ oder Zeichen einer Hämolyse.^{3,9}

Die PE ist von anderen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen abzugrenzen. Zu ihnen gehört unter anderem die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH, Synonym: Gestationshypertonie). Diese ist definiert als ein nach der abgeschlossenen 20. SSW auftretender Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg ohne vorliegende Proteinurie.¹⁻⁵ Hierbei ist zu beachten, dass sich eine SIH in 46% der Fälle zu einer leichten und in 9,6% zu einer schweren Präeklampsie weiterentwickelt.¹⁰

Eine chronische Hypertonie liegt vor, wenn diese bereits vor der Schwangerschaft bestand oder vor der abgeschlossenen 20. SSW auftritt.¹⁻⁵

Besteht bei einer Patientin bereits ein chronischer Hypertonus und treten zusätzlich nach der abgeschlossenen 20. SSW eine Proteinurie oder eins der oben genannten Merkmale einer PE auf, so spricht man von einer Pfropf-Präeklampsie (Pfropf-PE).⁶

Die beiden wichtigsten Komplikationen einer Präeklampsie sind die Eklampsie und das HELLP-Syndrom. Die Eklampsie ist ein maternaler tonisch-klonischer Krampfanfall, für dessen Genese alle anderen möglichen Ursachen, außer einer PE, ausgeschlossen werden konnten. Diese Krampfanfälle sind sowohl für die Mutter als auch für den Fetus potenziell lebensbedrohlich.^{11,12}

Die Prädiktion einer Eklampsie wird unter anderem dadurch erschwert, dass bis zu ein Drittel der Krampfanfälle erst in den ersten 48 Stunden postnatal auftreten.¹¹ Das HELLP Syndrom tritt in 0,5 bis 0,9% aller Schwangerschaften auf und wird als das Vorliegen der Symptomtrias Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und eine Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$ definiert. Das HELLP Syndrom tritt häufig als Komplikation der PE auf, bei einer schweren PE entwickelt sich in 10 bis 20% der Fälle ein HELLP Syndrom.¹³⁻¹⁵

1.2 Epidemiologie

Die globale Inzidenz von HPD liegt bei 6 bis 8%. Die globale maternale Mortalität durch HPD liegt bei 20-25% und in den Industrieländern bilden sie die häufigste maternale Todesursache.¹⁶ Dabei ist hervorzuheben, dass 99% der maternalen Todesfälle in Entwicklungs- und Schwellenländern verzeichnet werden.¹⁷ In den Industrienationen ist eine steigende Tendenz der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zu beobachten, was unter anderem auf das steigende maternale Alter sowie das ansteigende Durchschnittsgewicht der Mütter in diesen Ländern zurückzuführen ist.¹⁶

Die PE tritt weltweit mit einer Inzidenz von 2-8% auf.¹⁷ Die Inzidenz der früh einsetzenden PE in Westeuropa und den USA wird laut aktueller Studien mit 0,3 bis 0,6% angegeben. Die der spät einsetzenden PE beträgt ihnen zufolge 1,9 bis 3,8%.^{18,19} Die PE ist für die wissenschaftliche Forschung von besonderer Bedeutung, da 12% der weltweiten maternalen Todesfälle nach wie vor mit einer PE oder Eklampsie zusammenhängen.¹⁶ Darüber hinaus sind auch in Europa >90% der maternalen Todesfälle durch PE/Eklampsie noch immer potenziell vermeidbar.²⁰⁻²²

Auch für die fetale Mortalität spielt die PE eine entscheidende Rolle. Da die einzige kausale Therapie der PE die Entbindung ist, ist sie die Ursache für 20% aller iatrogenen Frühgeburten und für 20-25% der gesamten perinatalen fetalen Mortalität.^{17,23}

1.3 Risikofaktoren

Durch verschiedene maternale Vorerkrankungen oder Prädispositionen ist das Risiko, in der Schwangerschaft an einer PE zu erkranken, signifikant erhöht. Die folgende Tabelle zeigt die entsprechenden Risikofaktoren:

Tabelle 1: Relatives Risiko für das Auftreten einer PE bei maternalen Prädispositionen und Vorerkrankungen^{4,24-26}

Risikofaktoren	Relatives Risiko
Antiphospholipid-Syndrom	9
Z.n. PE	7
BMI >30	3-5
Vorbestehender Diabetes mellitus	3,5
Familiäre Belastung	3
Vorbestehende Nierenerkrankung	3
Erstparität	2,5-3
Maternales Alter > 40 J	2
Chronische Hypertonie	erhöht
<i>Mit einem zusätzlichen Risikofaktor</i>	1,55
<i>Mit zwei zusätzlichen Risikofaktoren</i>	3
<i>RR diastolisch >110mmHG (< 20 SSW)</i>	3,2
Autoimmunerkrankungen	7-9,7
Afroamerikanische Ethnizität	2

PE= Präeklampsie, BMI= Body Mass Index, J= Jahre, RR= Blutdruck, SSW= Schwangerschaftswochen

1.4 Pathophysiologie

Die Frage nach der Entstehung der PE ist nach wie vor nicht eindeutig zu beantworten. In den letzten Jahrzehnten hat die intensive Forschung auf diesem Gebiet jedoch mehrere Erklärungsansätze hervorgebracht. Im Folgenden werden lediglich die zentralen Thesen beschrieben. Eine entscheidende Hypothese resultiert aus der Beobachtung des sehr unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildes der früh und der spät einsetzenden PE. Wie bereits beschrieben, ist die frühe PE häufig mit einer plazentären Dysfunktion, IUGR und einer akuten Progredienz der Erkrankung mit einem dementsprechend schlechteren maternalen und fetalen Verlauf vergesellschaftet, was bei der späten PE eher nicht der Fall ist. Aus den daraus

resultierenden Untersuchungen ergab sich die Annahme, dass den beiden Krankheitsbildern unterschiedliche Pathophysiologien zu Grunde liegen. Der Ursprung der früh einsetzenden PE liegt in einer Störung der Plazenta, weswegen sie auch plazentäre PE genannt wird.^{8,27} Die spät einsetzende oder maternale PE hingegen scheint eher aufgrund von maternalen Prädispositionen, wie einem chronischen Hypertonus, Diabetes mellitus oder genetischen Prädispositionen zu entstehen, die eine endotheliale Dysfunktion, wie sie im Rahmen einer PE entsteht, begünstigen.²⁸ Hierbei ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass die Unterscheidung zwischen plazentärer und maternaler PE nicht immer klar zu treffen ist und sich Merkmale der beiden Entitäten teilweise überschneiden.²⁷

1.4.1 Plazentäre Ischämie und fehlerhafte Trophoblasteninvasion

Als unumstritten gilt die Grundannahme, dass die fehlerhafte Invasion des Trophoblasten in der Implantationsphase als Ursprung für eine plazentäre Ischämie, die daraus resultierende Dysfunktion und somit für die Entstehung der früh einsetzenden PE verantwortlich ist.

Im normalen Verlauf der Frühschwangerschaft nistet sich der Trophoblast in die Dezidua und das darunterliegende Myometrium ein.⁸ Hier wandern Teile des Trophoblasten, sogenannte extravillöse Trophoblastenzellen, in die uteroplazentären Arterien, die sogenannten Spiralarterien, ein und induzieren in diesen einen strukturellen Umbau. Dieser umfasst eine Reduktion der Endothelschicht, sowie der Glattmuskelzellen und elastischen Fasern der Tunica media, die durch Fibrinmaterial ersetzt werden. Somit wird das Lumen der Spiralarterien um ein Vielfaches des ursprünglichen Durchmessers erweitert und die Arterien verlieren jegliche Elastizität und vasomotorische Kontrolle. Auf diesem Weg wird die uneingeschränkte Versorgung der Plazenta gesichert, unabhängig von Regulationsmechanismen, die im maternalen Organismus aktiv werden.^{8,29} Plazenten von Frauen mit PE weisen jedoch eine veränderte Trophoblasteninvasion auf. Der Trophoblast wandert in diesen Fällen offenbar nur unzureichend in Dezidua und Myometrium ein und somit finden auch Umbau und Weitstellung der Spiralarterien nicht suffizient statt. Dadurch kommt es in den Plazenten von Frauen mit PE zu hypoxischen und ischämischen Zuständen.²⁹⁻³¹

Eine weitere Annahme bezüglich der plazentären Ischämie ist, dass eine Hypoxie der Plazenta bei schwangeren Frauen zur Ausbildung eines generalisierten Hypertonus führt. Dieser Schluss basiert unter anderem auf den Ergebnissen der Studie von Ogden et al., in der bereits 1940

gezeigt werden konnte, dass das Abklemmen der Aorta bei schwangeren Hündinnen, welches die plazentare Perfusion um 50% reduzierte, zu einer Hypertonie in der trächtigen Hündin führte, die sich nach Entfernung der Abklemmung wieder auflöste. Die Hypothese, dass es sich hierbei um ein Phänomen uteroplazentären Ursprungs handelt, begründet sich in den Beobachtungen, dass sich zum einen in Hündinnen, bei denen keine Schwangerschaft vorlag, nach Abklemmen der Aorta kein Hypertonus bildete und dass die Hypertonie bei bestehender Abklemmung, aber Entfernung des schwangeren Uterus, ebenfalls verschwand.³² Auch neuere Publikationen unterstützen die These der Begünstigung der PE-Entstehung durch Hypoxie. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) in den Plazenten von Frauen mit PE erhöht vorliegt und eine Überexpression von HIF-1 α zu Hypertonie, Proteinurie und IUGR in Mäusen führt.³³

1.4.2 Zwei-Phasen-Modell der Präeklampsie

Das Zwei-Phasen-Modell der Präeklampsie erklärt den Zusammenhang zwischen der oben beschriebenen fehlerhaften Trophoblasteninvasion und dem daraus resultierenden maternalen Syndrom aus Hypertonie, Proteinurie und ggf. weiterer Organbeteiligung von Leber oder Gehirn. Die erste Phase der Implantation des Trophoblasten findet im ersten und frühen zweiten Trimenon der Schwangerschaft statt. Symptome einer Präeklampsie treten jedoch definitionsgemäß erst ab der 20. SSW auf. Das Element, das beide Ereignisse verbindet, bilden antiangiogene Faktoren, die von der, aufgrund des unzureichenden Spiralarterienumbaus, ischämischen Plazenta sezerniert werden. Diese führen dann zu einer generalisierten endothelialen Dysfunktion.³⁴ Die möglichen Folgen sind Hypertonie, glomeruläre Endotheliose und dadurch verursachte Proteinurie, Störung der Leberfunktion mit Entstehung eines HELLP-Syndroms, kapilläre Leckage mit Ödembildung, generalisierte Gerinnungsaktivierung mit Thrombozytopenie und DIC, sowie Endothelschädigung intrakranieller Gefäße und darauf folgende zentralnervöse Symptome bis hin zum eklamptischen Anfall.²⁷

1.4.3 Angiogene und antiangiogene Faktoren

Sowohl in der Plazenta, als auch im Serum schwangerer Frauen mit PE wurde eine erhöhte Konzentration des sFlt-1 festgestellt.³⁵ sFlt-1 ist die nicht membrangebundene Variante des

Rezeptors, der den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und den in der Schwangerschaft vermehrt gebildeten PlGF bindet. Der membrangebundene VEGF-Rezeptor-1 induziert nach Bindung des Wachstumsfaktors eine intrazelluläre Signalkaskade und VEGF und PlGF können so ihre angiogene Wirkung entfalten. Der nicht membrangebundene sFlt-1 bindet die Wachstumsfaktoren jedoch lediglich und induziert keinen angiogenen Signalweg. Das bedeutet, sFlt-1 besetzt die Wachstumsfaktoren, erniedrigt ihre biologisch wirksame Konzentration im Serum und wirkt somit antiangiogen. Bei erhöhter sFlt-1-Konzentration ist die PlGF-Konzentration bei Frauen mit PE dementsprechend erniedrigt. Und tatsächlich konnte am Rattenmodell gezeigt werden, dass sich nach Injektion von sFlt-1 eine Hypertonie, Albuminurie und zur PE passende histologische Veränderungen der Glomerula in den Tieren herausbildeten.³⁵ Im Gegensatz dazu wurde im in-vivo-Versuch dargestellt, dass VEGF über eine Verstärkung der endothelialen Stickstoff (NO)- und Prostazyklin (PGI₂)-Expression einen vasorelaxierenden und folglich blutdrucksenkenden Effekt hat.³⁶ Die vermehrte Sezernierung von sFlt-1 scheint demnach eine Schlüsselrolle im Entstehungsprozess der PE zu spielen und der Quotient der sFlt-1 zur PlGF-Konzentration im Blut kann helfen, die Entstehung einer PE und damit assoziierte maternale oder fetale Komplikationen zu präzisieren.³⁷

Der zweite antiangiogene Faktor, der in der Entstehung der PE von Bedeutung ist, ist das lösliche Endoglin (sEng). Dieser von der Plazenta gebildete Korezeptor vom Transforming Growth Factor β (TGF- β) ist im Serum von Frauen, die an PE erkrankt sind, ebenfalls erhöht. sEng antagonisiert den angiogenen TGF β in der selben Weise, wie sFlt-1 VEGF und PlGF antagonisiert und entfaltet so seine antiangiogene Wirkung.³⁸

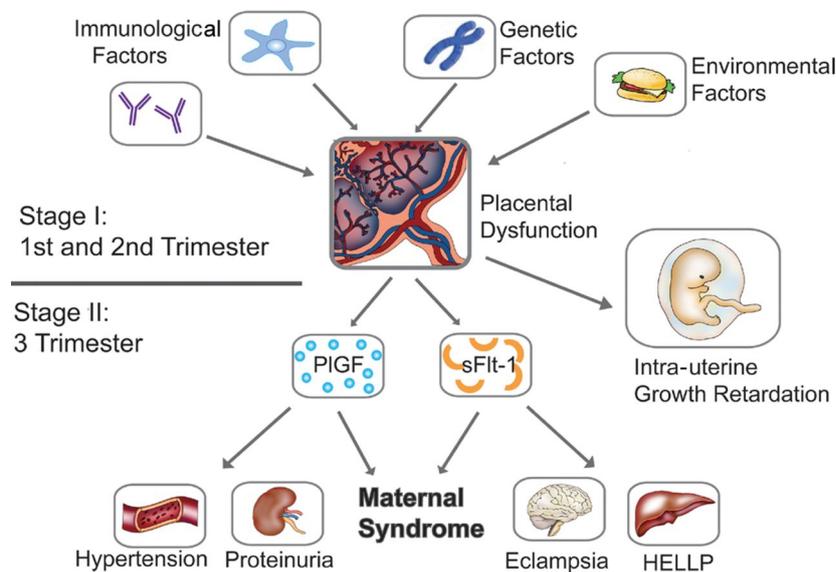
1.4.4 Die Rolle des Immunsystems und Angiotensin II Rezeptor-1 Autoantikörpern

Eine erfolgreiche Plazentation erfordert eine immunologische Toleranz des mütterlichen Gewebes gegenüber dem Trophoblasten. Diese Toleranz wird in der normalen Schwangerschaft durch die Interaktion von HLA-C Molekülen auf der Oberfläche des Trophoblasten mit den sogenannten KIRs (killer cell immunoglobulin-like receptors) auf den Natürlichen Killerzellen der Mutter vermittelt. Diese Zellen sezernieren angiogene Faktoren, Chemokine und Zytokine, welche die Trophoblasteninvasion unterstützen. Binden HLA-C Moleküle an die stimulierenden KIRs vom Haplotyp B wird diese Sekretion aus den Killerzellen erhöht. Werden KIRs vom Haplotyp A gebunden, dann wird die Sekretion reduziert. Das bedeutet, dass Mütter mit einem KIR BB Genotyp, die einen HLA-C1 Fetus austragen, die besten Voraussetzungen für eine

gelungene Plazentation und damit die Vermeidung einer PE haben. Während Mütter mit einem KIR AA Genotyp, die mit einem HLA-C2 Fetus schwanger sind, ein erhöhtes Risiko haben, eine PE zu entwickeln. Folglich ist davon auszugehen, dass es auch eine genetische Komponente in der Entstehung der PE gibt.³³

Ein weiterer immunologischer Einflussfaktor auf die Krankheitsentstehung ist die Bildung von Angiotensin II Rezeptor-1 Autoantikörpern (AT1-AA) bei Frauen mit PE.³⁹ Im Verlauf einer normalen Schwangerschaft wird der totale periphere Gefäßwiderstand reduziert um eine optimale Blutversorgung zu garantieren. Dies wird dadurch erreicht, dass zwar die Hormone des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in der Schwangerschaft in erhöhten Konzentrationen im Blut zirkulieren, die periphere Sensibilität für diese Hormone jedoch sinkt.⁴⁰ In der Dezidua schwangerer Frauen mit PE sind zum einen die Angiotensin II-Rezeptoren 1 (AT1) verstärkt exprimiert, zum anderen finden sich im Serum von Frauen mit PE AT1-AA.³⁹ Diese können die AT1 zusätzlich aktivieren und es resultiert eine starke Erhöhung der Angiotensin II-Sensitivität in Frauen mit PE.⁴¹ In schwangeren Mäusen löst die Injektion von AT1-AA Hypertonie, Proteinurie und glomeruläre Endotheliose aus.⁴² Darüber hinaus rufen AT1-AA nicht nur direkte Symptome der PE hervor, sondern AT1-AA beeinflussen auch das angiogene-antiangiogene Ungleichgewicht bei PE. So induzierten die AT1-AA in schwangeren Ratten ebenfalls eine erhöhte Sekretion von sFlt-1 und sEng.⁴³ Warum es zur Bildung der AT1-AA kommt konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. In einigen Arbeiten wurde jedoch die Hypothese aufgestellt, dass eine Parvovirus B19-Infektion für die Bildung von AT1-AA prädisponiert. Das AT1-Rezeptor-Epitop, das von AT1-AA erkannt wird, weist eine starke Ähnlichkeit zu dem Capsidprotein VP2 des Parvovirus-B19 auf, wodurch eine Bildung von AT1-AA als Reaktion auf eine Parvovirus-Infektion erklärt werden könnte.⁴⁴ Stepan et al. konnten jedoch zeigen, dass eine abgelaufene Parvovirus-B19-Infektion (also bei vorhandenen IgG Antikörpern gegen Parvovirus-B19) nicht mit dem Vorhandensein von AT1-AA korreliert.⁴⁵

Abbildung 1: Aktuell untersuchte Mechanismen, die zur Entstehung der PE, ihrer Komplikationen, Eklampsie und dem HELLP-Syndrom beitragen (Abbildung aus Verlohren et al.)⁴⁶



1.5 Präeklampsie-assoziierte maternale und fetale Komplikationen

Die wichtigsten PE-assoziierten maternalen Komplikationen sind die Eklampsie und das HELLP-Syndrom, die bereits in 1.1 als hypertensive Schwangerschaftserkrankungen beschrieben wurden.¹¹⁻¹⁵ Weitere maternale Komplikationen der PE können eine DIC, ein Lungenödem⁴⁷, eine zerebrale Blutung oder ein akutes Nierenversagen darstellen. Diese Komplikationen oder ihre Summe können zum Tod der Schwangeren führen. Langfristig liegt für an PE erkrankte Frauen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Hypertonus, einer koronaren Herzkrankheit, eines Apoplexes und venöser Thrombembolien vor.⁴⁸

Als Folge der plazentären Dysfunktion kann es außerdem zu diversen perinatalen und fetalen Komplikationen kommen. Die vorzeitige Plazentalösung beispielsweise stellt ein unmittelbar lebensbedrohliches Ereignis für Mutter und Fetus dar.⁴⁷ Durch die schlechte Versorgungslage des Fetus kann es in der Schwangerschaft zu einer IUGR⁴⁹ und infolgedessen zu einem erniedrigten Geburtsgewicht des Kindes (SGA= small for gestational age) kommen.⁵⁰ Daneben existiert ein erhöhtes Risiko für iatrogene Frühgeburtlichkeit als Resultat einer vorzeitigen Entbindung als einzige kausale Therapie bei lebensbedrohlichen fetalen oder maternalen Komplikationen.⁴⁷ Dies kann in Folge unter anderem die typischen akuten Erkrankungen der Frühgeburtlichkeit wie das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (IRDS= Infant respiratory

distress syndrome), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC= Necrotizing enterocolitis), intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) und auch das Versterben des Säuglings nach sich ziehen.⁵¹⁻⁵³

1.6 Diagnosestellung

Die Diagnose Präeklampsie wird nach wie vor auf Grundlage von Blutdruckmessung und Proteinnachweis im Urin gestellt. Das genaue Vorgehen zur Diagnosestellung wurde in Leitlinien und Veröffentlichungen vielfach beschrieben:^{1,3,4,54}

Ein neu aufgetretener Hypertonus gilt als solcher, wenn nach der abgeschlossenen 20. SSW in zwei aufeinanderfolgenden Blutdruckmessungen ein Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg vorliegt. Hierbei ist es eigentlich erforderlich, dass vor der Schwangerschaft oder spätestens in der Frühschwangerschaft ein normotoner Blutdruck nachgewiesen wurde, um die Unterscheidung zur chronischen Hypertonie machen zu können. Sollte die Messung nach der 20. SSW die erste dokumentierte sein, so ist ein möglicher Hypertonus jedoch wie eine SIH bzw. eine PE zu behandeln. Bei der Messung des Blutdrucks ist es von Bedeutung, dass sie nach einer Ruhephase von zwei bis drei Minuten, im Sitzen erfolgen sollte. Die Messung sollte mit einem manuellen Blutdruckmessgerät und einer an die Oberarme angepassten Manschette an beiden Armen durchgeführt werden. Als Wert für den diastolischen Blutdruck ist der Korotkoff 5 Ton zu verwenden. Eine 24h-Blutdruckmessung ist zur Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich, sie kann jedoch zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung sinnvoll sein.^{1,3,4,54}

Der Goldstandard zum Nachweis einer Proteinurie ist nach wie vor die Abklärung mittels 24h-Sammelurin (SU). Hier liegt definitionsgemäß eine pathologische Proteinurie bei einem Proteingehalt von ≥ 300 mg/Tag vor. Da sich die Durchführung eines SU in der Praxis jedoch häufig problematisch und zeitaufwändig gestaltet, kann eine Proteinurie alternativ auch mittels Protein-Kreatinin-Quotienten aus dem Spontanurin nachgewiesen werden. Hier liegt eine signifikante Proteinurie bei einem Wert von >30 mg/mmol vor. Sind beide Untersuchungsmethoden keine Option oder ist bei der Diagnosestellung Eile geboten, so kann auch ein eindeutig positiver Urinstix, vor allem bei einem angezeigten Proteingehalt von 2+ oder größer, eine Proteinurie bestätigen.^{1,3,4,54}

Des Weiteren sollten mögliche Komplikationen der Präeklampsie, wie das HELLP-Syndrom, Nierenschädigung und neurologische Folgen bis zur Eklampsie differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Folglich sollte die Blutuntersuchung Nierenfunktionsparameter (Harnsäure-

und Kreatininwert), Hämolyseparameter (Hämoglobin, Haptoglobin, Hämatokrit und LDH), die Thrombozytenzahl sowie Leberfunktionsparameter (indirektes Bilirubin, GOT, GPT) beinhalten. Bei Anamnese und Untersuchung der Patientinnen sollte ein besonderes Augenmerk auf Ödembildung oder starke Gewichtszunahme, epigastrische Schmerzen, insbesondere im rechten oberen Quadranten, sowie auf neurologische Symptome wie Kopfschmerz, Augenflimmern oder Hyperreflexie gelegt werden.^{1,3,4,54}

1.7 Prädiktion und Risikostratifizierung

Es ist nicht abschließend geklärt, ob die oben beschriebene Erfassung der klinischen Symptome allein für die Diagnose atypischer PE-Formen und für die Prädiktion PE-assoziiierter Komplikationen ausreichend ist.^{11,55} So stellten beispielsweise Zhang et al. fest, dass der positive prädiktive Wert von Hypertonus bzw. Proteinurie für das Auftreten maternaler und perinataler Komplikationen mit 20% extrem niedrig ausfiel.⁵⁵ Weiterhin erhielten nur 54% der Schwangeren mit der durch eine Nierenbiopsie gesicherten Diagnose PE auch die entsprechende klinische Diagnose.⁵⁶ Andere Arbeiten zeigten jedoch einen eindeutigen Zusammenhang zwischen den klinischen Symptomen Hypertonus bzw. Proteinurie und auftretenden PE-assoziierten Komplikationen.^{57,58} Diese Schwierigkeiten in der frühzeitigen Prädiktion der PE und ihrer Komplikationen stellen Geburtshelfer bezüglich diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, wie beispielsweise die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme oder einer möglichen Geburtseinleitung, vor Herausforderungen. Folglich ist es zur gängigen Praxis geworden, Schwangere mit Verdacht auf PE zur weiteren Beobachtung stationär aufzunehmen, um in häufig prolongierten Krankenhausaufenthalten die Diagnose PE und mögliche Komplikationen zu sichern bzw. auszuschließen.^{59,60} Die Diagnosestellung gestaltet sich besonders schwierig, wenn bei Schwangeren Grunderkrankungen oder andere HPD vorliegen, die ebenfalls mit den Symptomen einer PE einhergehen.^{56,61,62} Diese Unsicherheiten haben eine Belastung der Schwangeren durch Verunsicherung, Fehl- oder Überdiagnostik sowie Übertherapie zur Folge. Darüber hinaus kommt es durch lange stationäre Aufenthalte zu einer teils unnötigen Belastung des Gesundheitssystems.^{63,64} Um diese Belastungen zu reduzieren, gibt es bis heute keinen aussagekräftigen Test, mit dem alleine eine PE zu präzisieren ist. Zunächst werden Patientinnen daher anhand anamnestischer Erhebung der einschlägigen Risikofaktoren einem Risikokollektiv zugeordnet. Anschließend werden, auch abhängig vom jeweiligen Gestationsalter (GA) weitere biophysikalische oder biochemische Untersuchungen angeschlossen.⁴

1.7.1 Prädiktion und Risikostratifizierung im ersten Trimester

Im ersten Trimenon hat sich eine Abschätzung mit Hilfe der anamnestischen Risikofaktoren in Kombination mit der Messung des mittleren arteriellen Blutdrucks, verschiedener biochemischer Risikomarker wie dem Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), PlGF oder sEng und der dopplersonographischen Bestimmung des Pulsatilitätsindex (PI) beider Arteriae uterinae (UtA) bewehrt. Der PI ist ein Widerstandsindex zur Quantifizierung des Impedanzspektrums der Arterie. Anhand dieser Risikomarker lässt sich eine frühe PE zu 93,4% bei einer falsch-positiv-Rate (FPR) von 5% voraussagen. Die Erkennungsrate für eine späte PE ist mit 37,8% bei einer FPR von 5% jedoch deutlich schlechter.^{4,18}

1.7.2 Prädiktion und Risikostratifizierung im zweiten Trimester

Im zweiten Trimenon ist die Bestimmung des PI und ggf. die des sogenannten Notchings, einer postsystolischen Inzisur des Blutdrucks der UtA, mittels Dopplersonographie die beste Methode zur Prädiktion einer frühen PE. Der positive prädiktive Wert (PPV) liegt hierbei bei 78% und für die PE insgesamt bei 42,8%. Wieder gilt jedoch, dass die Erkennungsraten für eine späte PE je nach GA deutlich schlechter ausfallen.^{4,65}

1.7.2.1 Bestimmung angiogener und antiangiogener Faktoren

Die Bestimmung angiogener und antiangiogener Faktoren erlangt ab dem zweiten Trimenon eine gesteigerte Bedeutung in der Prädiktion und Diagnostik der PE. Wie oben bereits erwähnt, kann mit der Bestimmung des antiangiogenen Faktors sFlt-1 und des angiogenen PlGF eine Aussage über eine PE oder deren mögliche Entwicklung getroffen werden. Es wurde weiterhin festgestellt, dass das Verhältnis der beiden Faktoren, also der sFlt-1/PlGF-Quotient eine genauere Abschätzung zulässt, als die alleinige Messung einer der beiden Faktoren.^{66,67}

Zum möglichst präzisen Einsatz des sFlt-1/PlGF-Quotienten haben Zeisler et al. in einer prospektiven, multizentrischen Studie einen Normwert für den Quotienten entwickelt. Ein sFlt-1/PlGF-Quotient von <38 prädiziert mit einem negativ prädiktiven Wert (NPV) von 99,3%, dass innerhalb der nächsten Woche keine PE auftreten wird. Ein Quotient von >38 hingegen verlangt eine weitere Beobachtung.⁶⁸ Verlohren et al. haben schließlich folgende Trennwerte für die früh und die spät einsetzende PE etabliert: Sowohl vor, als auch nach der abgeschlossenen 34. SSW

kann bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten <33 eine PE ausgeschlossen werden. Vor der abgeschlossenen 34. SSW gilt der Bereich zwischen 33 und 85 als Grauzone (Sensitivität 95%, Spezifität 99,5%), in der es weiterer Beobachtung bedarf. Das Gleiche gilt für den Bereich zwischen 33 und 110 nach der abgeschlossenen 34. SSW (Sensitivität 89,6%, Spezifität 95,5%). Bei einem Quotienten >85 bzw. 110 gilt die Diagnose PE als gesichert.^{67,68}

Es konnte gezeigt werden, dass durch eine additive Bestimmung der Marker sFlt-1 und PIGF eine Kosteneinsparung von 945 Pfund gegenüber der alleinigen Durchführung von Standarduntersuchungen erreicht werden konnte.⁶⁴ Weiterhin stellten Schlembach et al. fest, dass sich durch die Anwendung des sFlt-1/PIGF-Trennwertes 38 die Hospitalisierung von Schwangeren mit Verdacht auf PE in Deutschland von 44,6% auf 24,0% senken ließ.⁶⁹ Eine signifikante Arbeitsentlastung des medizinischen Personals ließ sich als weiterer möglicher positiver Effekt erkennen und die dadurch neu gewonnen Ressourcen könnten so effizienter genutzt werden.^{63,64}

Darüber hinaus spielt der sFlt-1/PIGF-Quotient nicht nur bei Prädiktion und Diagnostik der PE eine Rolle, sondern er kann auch bei der Unterscheidung helfen, ob es sich um eine PE oder eine andere HPD handelt, da der sFlt-1/PIGF-Quotient bei Patientinnen mit PE gegenüber Patientinnen mit chronischer Hypertonie oder SIH signifikant erhöht ist.⁷⁰

Auch das Risiko für PE-assoziierte maternale und fetale Komplikationen lässt sich mit Hilfe des sFlt-1/PIGF-Quotienten abschätzen. So stellten Rana et al. in ihrer Studie fest, dass im Serum von Frauen, bei denen innerhalb von zwei Wochen Komplikationen auftraten, der sFlt-1/PIGF-Quotient signifikant erhöht war gegenüber Patientinnen mit einem komplikationslosen Verlauf. Die selbe Studie ergab, dass die Prädiktion eines komplizierten Verlaufs durch den sFlt-1/PIGF-Quotienten in Kombination mit den Parametern Hypertonie und Proteinurie deutlich genauer war, als die durch Hypertonie und Proteinurie allein (AUC 0,93 mit sFlt-1/PIGF-Messung vs. 0,84 ohne sFlt-1/PIGF-Messung).⁵⁷ Die Bedeutung des Quotienten in der Prognose maternaler und fetaler Komplikationen ist jedoch weniger ausführlich untersucht als die der Prädiktion und Diagnosestellung einer PE.^{57,71,72}

Zuletzt kann der sFlt-1/PIGF-Quotient auch einen Hinweis über die verbleibende Schwangerschaftsdauer geben. So fanden beispielsweise Zeisler et al. in ihrer Studie heraus, dass bereits mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten von >38 das Risiko der Frau, noch am selben Tag zu entbinden, um das 2,9-Fache gegenüber Frauen mit sFlt-1/PIGF <38 erhöht war. Darüber hinaus hatten Frauen, die an PE erkrankt waren und bei denen ein sFlt-1/PIGF-Quotienten von >38 vorlag, ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt.⁷³ Verloren et al. zeigten, dass ein sFlt-1/PIGF-Quotient von >201 in der Spätschwangerschaft (≥ 34 SSW) mit einem 3,5-fach

erhöhten Risiko für eine Entbindung innerhalb der nächsten 48 Stunden einherging.⁷⁰ Rana et al. berichteten für Schwangerschaften <34 SSW, dass die Überschreitung eines sFlt-1/PIGF Quotienten von 85 mit einem insgesamt 9,4-fach erhöhten Risiko einherging, zu entbinden.⁵⁷ Da es sich hierbei jedoch um einzelne Arbeiten handelt, bedürfen die ermittelten Trennwerte weiterer Überprüfung.

1.7 Prävention

Die einzige Möglichkeit, bei einer Frau mit einem erhöhten Risiko für eine PE präventiv vorzugehen, besteht bislang darin, bis spätestens zu Beginn der 16. SSW mit der Gabe niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) zu beginnen. Die empfohlene Dosis liegt zwischen 75 und 150mg/d. Bei Frauen mit einem moderaten oder hohen Risiko, an einer PE zu erkranken, senkt die ASS-Therapie das Risiko für eine PE, eine schwere PE, SIH, Frühgeburtlichkeit und IUGR signifikant.^{74,75}

Darüber hinaus konnte in einer Studie von Ephraim et al. gezeigt werden, dass niedrige Calciumkonzentrationen im Serum schwangerer Frauen mit einem erhöhten Risiko für PE assoziiert sind.⁷⁶ Daher empfiehlt die WHO eine Calciumsubstitution von 1,5 bis 2g täglich in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Dies gilt jedoch ausschließlich für Frauen mit niedriger Calciumaufnahme durch die Nahrung⁷⁷, was sich hauptsächlich auf Regionen bezieht, in denen Calcium lediglich durch Getreideprodukte aufgenommen wird.⁷⁸

1.8 Klinische Betreuung und Therapie

Eine milde SIH kann bei guter Adhärenz, keinen weiteren vorliegenden Risikofaktoren und regelmäßigen ärztlichen Kontrollen auch ambulant betreut werden. Diverse Ereignisse wie das Auftreten von Symptomen eines HELLP-Syndroms, der Verdacht auf ein IUGR oder pathologische Befunde in Dopplersonographie oder sFlt-1/PIGF-Quotient-Messung machen eine Vorstellung in der Klinik jedoch obligat. Darüberhinaus ist eine manifeste PE immer stationär zu behandeln.^{54,79,80} Hierbei ist es von besonderer Bedeutung, dass die stationäre Behandlung in einem Perinatalzentrum stattfindet, das routiniert im Management einer PE ist.⁸¹

Eine medikamentöse Blutdruckeinstellung ist ausschließlich unter stationärer Überwachung durchzuführen.^{2,4,54} Die medikamentöse Blutdrucksenkung ist bei anhaltenden systolischen Blutdruckwerten von ≥ 150 mmHg und bei diastolischen Werten von ≥ 100 mmHg indiziert.

Die Zielblutdruckwerte liegen hierbei nicht im normotensiven Bereich, sondern systolisch bei < 150 mmHg und diastolisch zwischen 80 und 100mmHg.^{54,82} Für eine antihypertensive Langzeittherapie in der Schwangerschaft ist Alpha-Methyldopa das Mittel der ersten Wahl.^{2,83} In der Akuttherapie schwerer hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen werden präferiert Urapidil oder Nifedipin zur Blutdrucksenkung und Furosemid zur Entwässerung bei Lungenödem oder Herzinsuffizienz verwendet.^{4,27,54}

Bei einer schweren PE, insbesondere beim Auftreten zentralnervöser Symptome, ist zusätzlich zur antihypertensiven Therapie eine antikonvulsive Prophylaxe mit Magnesiumsulfat indiziert. Der positive Effekt von Magnesiumsulfat bei einer milden PE ist nicht abschließend bewiesen.^{27,82,84}

Ein weiterer entscheidender therapeutischer Schritt ist die rechtzeitige Durchführung der Lungenreifeinduktion bei drohender iatrogener Frühgeburtlichkeit. Sie wird mittels zweimaliger intramuskulärer Betamethasoninjektion durchgeführt und ist bei drohender Frühgeburtlichkeit zwischen der 23. und 34. SSW indiziert.^{54,82,85}

Die Entbindung und somit die Entfernung der Plazenta stellt die einzige kausale Therapie der PE dar.²⁷ Die Entscheidung zur Entbindung hängt dabei maßgeblich vom GA ab, da bei iatrogener, vor allem bei extremer, Frühgeburtlichkeit das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für das Kind erheblich sein können.

Nach der abgeschlossenen 37. SSW ist die Entbindung im Falle einer manifesten PE indiziert.^{4,86,87} Zwischen der vollendeten 34. und 37. SSW ist die Entbindung indiziert, wenn eine schwere PE oder eine Wachstumsretardierung < 5 . Perzentile in Kombination mit einem pathologischen Dopplerbefund vorliegt. Ist die Schwangere an einer milden PE erkrankt, so ist die Prolongation der Schwangerschaft bis zur abgeschlossenen 37. SSW anzustreben.^{4,54} Zwischen der abgeschlossenen 24. und der 34. SSW ist grundsätzlich ein Erhalt der Schwangerschaft unter intensiver Überwachung anzustreben. Maternale Komplikationen wie ein akutes Lungenödem, therapierefraktäre Niereninsuffizienz etc. stellen jedoch eine Indikation zur Entbindung dar.^{4,54,88} In diesem Fall gilt es zu berücksichtigen, ob eine abgeschlossene Lungenreifeinduktion vorliegt. Sollte dies nicht der Fall sein, müssen maternale und fetale Risiken gegeneinander abgewogen werden.^{54,82}

Tritt eine PE bereits vor der abgeschlossenen 24. SSW auf, ist das Risiko sowohl der maternalen, als auch der perinatalen Mortalität sehr hoch. Eine Entscheidung über die Prolongation der Schwangerschaft ist individuell zu treffen, jedoch sollte hierbei aufgrund der schlechten fetalen Prognose das maternale Wohl im Vordergrund stehen.^{4,88-90}

1.9 Fragestellung

Der sFlt-1/PIGF-Quotient hat sich als zuverlässiger Marker in der Prädiktion und Diagnostik, vor allem der früh einsetzenden, PE bewährt. Die Studienlage bezüglich dieser Fragestellung ist bereits umfassend. Die Sensitivität und Spezifität des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die Vorhersage einer spät einsetzenden PE sind jedoch niedriger.^{37,67,91} Darüber hinaus ist der Quotient als Prädiktor für das Auftreten maternaler und fetaler Komplikationen in der Spätschwangerschaft bisher nur Gegenstand weniger Studien.^{57,68,92,93} Ein weiterer bisher unzureichend untersuchter Aspekt ist der prädiktive Wert des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die verbleibende Zeit bis zur Entbindung in der Spätschwangerschaft.^{57,70,73,92,94} Bezüglich der Frage nach Trennwerten zur Vorhersage einer zeitnahen Entbindung haben bisher Verlohren et al. den Trennwert 201 für die Spätschwangerschaft (≥ 34 SSW) und Rana et al. den Trennwert 85 für die Schwangerschaft < 34 SSW entwickelt.^{57,70} Ziel dieser Arbeit soll daher sein, die Hypothese zu prüfen, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient als Vorhersagewert für das Auftreten PE-assoziiertes maternaler und fetaler Komplikationen sowie für die verbleibende Schwangerschaftsdauer in der Spätschwangerschaft geeignet ist. Zu diesem Zweck soll zum einen ein optimaler Trennwert zur Prädiktion PE-assoziiertes Komplikationen entwickelt werden. Zum anderen sollen die bestehenden Trennwerte zur Prädiktion der verbleibenden Schwangerschaftsdauer 85 und 201 anhand der vorliegenden Kohorte in ≥ 34 SSW evaluiert sowie eigene Trennwerte für die Vorhersage einer Entbindung binnen 48h, 7d und 14d in der Spätschwangerschaft ermittelt werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienentwurf

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive und nicht invasive Datenerhebung. Sie wurde anhand von bereits archivierten Daten des Charité Campus

Mitte und des Campus Virchow Klinikum vorgenommen. Das Datum des Studieneinschlusses der Patientinnen lag in dem festgelegten Zeitintervall vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2016. Der klinische Verlauf der Patientinnen wurden jeweils bis zu ihrer postnatalen Entlassung aus der Klinik erfasst.

2.2 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden zum Einschluss einer Patientin in die Studienkohorte überprüft:

1. Vorliegen einer Einlingsschwangerschaft
2. Erste Messung des sFlt-1/PIGF-Quotienten nach 33^{6/7} SSW
3. Klinischer Verdacht einer PE nach folgenden Kriterien des PROGNOSIS Study Protocol⁹⁵:
 - neu aufgetretene Hypertonie oder Aggravation einer präexistenten Hypertonie
 - neu aufgetretene Proteinurie oder Aggravation einer präexistenten Proteinurie
 - epigastrischer Schmerz
 - starke Ödeme oder plötzliche Gewichtszunahme von >1kg/Woche
 - zentralnervöse Symptome: Kopfschmerz, Augenflimmern
 - Thrombozytopenie <150.000/l
 - erhöhte Transaminasen
 - IUGR
 - PI >95. Perzentile und/oder bilateraler Notch der Aa. uterinae

2.3 Erhebungsbogen

Tabelle 2: Erhobene Parameter

Erhobene Variablen
Stammdaten der Patientinnen
Name
Geburtsdatum
Maternales Alter bei Entbindung in Jahren
BMI bei Studieneinschluss in kg/m ²
Gravidität und Parität
Raucherstatus
Ethnizität
<i>Weiß/kaukasisch</i>
<i>Afrikanisch</i>
<i>Asiatisch</i>
<i>Südamerikanisch</i>
<i>Nicht bekannt</i>
Risikofaktoren für PE
<i>Antiphospholipidsyndrom</i>
<i>Z.n. PE/HELLP</i>
<i>BMI>30</i>
<i>Vorbestehender Diabetes mellitus</i>
<i>Familiäre Belastung</i>
<i>Vorbestehende Nierenerkrankung</i>
<i>Erstparität</i>
<i>Alter >40 Jahre</i>
<i>Chronische Hypertonie</i>
<i>Autoimmunerkrankungen</i>
<i>Keine</i>

BMI= Body-Mass-Index, Z.n.= Zustand nach, PE= Präeklampsie, HELLP= HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)-Syndrom

Fortsetzung Tabelle 2: Erhobene Parameter

Werte bei Studieneinschluss
Gestationsalter in abgeschlossenen SSW ^{Tagen}
sFlt-1 in ng/l
PIGF in ng/l
sFlt-1/PIGF
Symptome einer PE <i>Hypertonie neu bei RR ≥ 140/90mmHg</i> <i>Proteinurie neu bei Urinstix ≥ 2+ oder ≥ 300 mg/Tag im SU</i> <i>Oberbauchschmerzen</i> <i>Kopfschmerzen</i> <i>Augenflimmern</i> <i>Starke Ödeme</i> <i>Starke Gewichtszunahme bei >1kg/Woche</i> <i>Thrombozytopenie bei ≥ 150.000/ µl</i> <i>Leberwerterhöhung bei ≥ Normbereich des Labors</i> <i>IUGR bei Wachstum < 5. Perzentile und/oder pathologischer Doppler der UA</i> <i>Oligohydramnion</i>
Diagnose* <i>PE</i> <i>SIH</i> <i>Chronische Hypertonie</i> <i>Pfropf-PE</i> <i>HELLP</i> <i>Eklampsie</i> <i>IUGR</i> <i>Keine</i>
Proteinurie im Urinstix <i>Spur</i> <i>+</i> <i>++</i> <i>+++</i> <i>Keine</i>
Protein im 24h SU in mg/d
Systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg
Mittlerer PI UtA
Mittlerer PI ACM
PI UA
Oligohydramnion

sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF= placental growth factor, RR= Blutdruck, SU= Sammelurin, PE= Präeklampsie, SIH= Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Pfropf-PE= Pfropf-Präeklampsie, HELLP= HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)-Syndrom, IUGR= Intrauterine growth restriction, d= Tag, PI= Pulsatilitätsindex, UtA= Arteria uterina, ACM= Arteria cerebri media, UA= Arteria umbilicalis

Fortsetzung Tabelle 2: Erhobene Parameter

Werte von Entbindung bis Entlassung
Datum der Entbindung
Gestationsalter bei Entbindung
Entbindungsmodus
<i>Spontan</i>
<i>Sectio caesarea</i>
<i>Vaginale Operation</i>
Entbindungsdiagnose *
<i>PE</i>
<i>SIH</i>
<i>Chronische Hypertonie</i>
<i>Pfropf-PE</i>
<i>HELLP</i>
<i>Eklampsie</i>
<i>IUGR</i>
<i>Andere Pathologien</i>
<i>Keine</i>
Gestationsalter bei Stellung der Entbindungsdiagnose
Zeitraum Diagnosestellung bis Entbindung in Tagen
Maternale Komplikationen
<i>Lungenödem</i>
<i>Nierenversagen</i>
<i>Hirnblutung</i>
<i>DIC</i>
<i>Tod</i>
Geburtsgewicht in g
5-Minuten-APGAR-Score in 0 bis 10 Punkte
NapH
NvpH
Fetale Komplikationen
<i>Vorzeitige Plazentalösung</i>
<i>IRDS</i>
<i>SGA bei Geburtsgewicht <10. Perzentile</i>
<i>NEC</i>
<i>IVH</i>
<i>Tod</i>

PE= Präeklampsie, SIH= Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, , Pfropf-PE= Pfropf-Präeklampsie, HELLP= HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)-Syndrom, IUGR= Intrauterine growth restriction, DIC= Disseminated intravascular coagulation, NapH= Nabelarterien-pH, NvpH= Nabelvenen-pH, IRDS= Infant respiratory distress syndrome, SGA= Small for gestational age, NEC= Nekrotisierende Enterokolitis, IVH= Intraventrikuläre Hämorrhagie

* Die verschiedenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen als Diagnose bei Studieneinschluss und bei Entbindung wurden nach „The Classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP“ definiert.⁵ Sie entsprechen den beschriebenen Definitionen aus Abschnitt 1.1 (siehe S. 7-8).

2.4 Datenerhebung

Zunächst wurden alle verfügbaren Daten der Patientinnen der hauseigenen Kliniksoftware (SAP, Walldorf, Deutschland) entnommen. Anhand des digitalisierten Geburts- und Entlassungsberichts der Patientinnen wurden folgende Daten ermittelt:

- Gestationsalter bei Entbindung
- Entbindungsmodus
- Entbindungsdiagnose
- Maternale Komplikationen bis zur Entlassung
- Geburtsgewicht
- 5-Minuten-Apgar-Score
- NapH
- Fetale Komplikationen (wenn keine Aufnahme auf Neonatologie erfolgt)

Folgende Parameter wurden dem Laborkumulativbefund des SAPs entnommen:

- sFlt-1 bei Studieneinschluss
- PlGF bei Studieneinschluss
- sFlt-1/PlGF-Quotient bei Studieneinschluss
- Thrombozytopenie bei Studieneinschluss
- Leberwerterhöhung bei Studieneinschluss
- Proteinurie im 24h SU bei Studieneinschluss

Aus dem Entlassungsbericht der Neonatologie (nur bei Säuglingen mit Aufnahme auf die Neonatologie) wurden folgende Daten vermerkt:

- SGA
- Fetale Komplikationen

Mithilfe des klinikinternen Ultraschallprogramms Viewpoint (GE Healthcare, Chalfont St Giles, Großbritannien) wurden folgende Werte ermittelt:

- Gestationsalter bei Studieneinschluss
- BMI bei Studieneinschluss
- Gravidität und Parität
- Raucherstatus
- Ethnizität
- Risikofaktoren für eine PE
- Symptome einer PE bei Studieneinschluss
- Diagnose bei Studieneinschluss
- Proteinurie im Urinstix
- Systolischer und diastolischer Blutdruck
- Mittlerer PI der UtA
- Mittlerer PI der ACM
- PI der UA
- Oligohydramnion
- Gestationsalter bei Stellung der Entbindungsdiagnose

Darüber hinaus wurden die Akten der Patientinnen aus dem Zentralarchiv der Charité angefordert und folgende Daten wurden Pflege- Anästhesie- und Geburtsprotokollen entnommen bzw. mit ihrer Hilfe ergänzt, wenn sie in der digitalen Dokumentation fehlend waren:

- NvpH
- BMI bei Studieneinschluss
- Raucherstatus
- Ethnizität
- Symptome einer PE
- Diagnose bei Studieneinschluss
- Proteinurie im Urinstix
- Systolischer und diastolischer Blutdruck
- Gestationsalter bei Stellung der Entbindungsdiagnose

Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und der Entbindung wurde mittels Berechnung der Differenz vom Gestationsalter bei Entbindung und dem Gestationsalter bei Stellung der Entbindungsdiagnose berechnet.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse des erstellten Datensatzes erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Ein p-Wert von $<0,05$ wurde in den nachfolgenden Untersuchungen jeweils als signifikant gewertet.

2.5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde eine Charakterisierung der Studienpopulation vorgenommen. Nur zwei der untersuchten kontinuierlichen Variablen waren normalverteilt. Diese wurden in Form von Mittelwerten mit Standardabweichung (SD= Standard deviation) angegeben. Alle nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen wurden mit Medianen und Interquartilsabstand (IQR= Interquartile range) dargestellt. Binomiale Variablen wurden anhand von absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Im nächsten Schritt wurde eine Unterteilung der Studienpopulation in folgende Gruppen vorgenommen:

- maternale oder fetale Komplikationen vs. keine maternalen oder fetalen Komplikationen
- sFlt-1/PIGF-Quotient >85 bzw. 201 vs. sFlt-1/PIGF-Quotient <85 bzw. 201

Ob signifikante Unterschiede der charakterisierenden Merkmale zwischen den verschiedenen Gruppen vorlagen, wurde für die kontinuierlichen, normalverteilten Variablen mittels T-Test, für nicht normalverteilte Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test und für die binomialen Variablen mit Chi-Quadrat-Test überprüft.

2.5.2 sFlt-1/PIGF-Quotient und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Da der sFlt-1/PIGF-Quotient als Marker zur Diagnostik von PE/HELLP entwickelt wurde, wurden in einem ersten Schritt die Sensitivität und Spezifität der etablierten Trennwerte 33 und 110 des Quotienten zur Prädiktion einer PE/HELLP in der Spätschwangerschaft anhand dieser

Kohorte mittels ROC-Kurvenanalyse überprüft, um zu untersuchen ob eine Vergleichbarkeit der vorliegenden Kohorte mit bereits vorhandenen Studien vorliegt. In die untersuchte Subgruppe wurden entsprechend der aktuellen Studienlage alle Patientinnen mit PE, Pfropf-PE und HELLP eingeschlossen.

Im Weiteren wurde eine mögliche Korrelation zwischen der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten und dem Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen allgemein untersucht. Als HPD wurden PE, SIH, chronische Hypertonie, Pfropf-PE, HELLP und Eklampsie definiert. Der Gruppenvergleich wurde mithilfe von Box-Plots dargestellt und ob ein signifikanter Unterschied der Höhe des Quotienten in den verschiedenen Gruppen vorlag, wurde mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten und dem Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen mittels Binär-logistischer Regression untersucht.

2.5.3 sFlt-1/PlGF-Quotient und maternale und fetale Komplikationen

Weiterhin sollte der sFlt-1/PlGF-Quotient als Prädiktor für das Auftreten maternaler und fetaler Komplikationen untersucht werden. Der klinische Verlauf von Mutter und Säugling wurde jeweils bis zur postnatalen Entlassung aus der Klinik erfasst. Die Komplikationen, die zusätzlich zum Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen untersucht wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die in dieser Kohorte aufgetretenen Komplikationen waren das Vorliegen einer HPD, einer vorzeitigen Plazentalösung, IRDS und SGA. Zur Untersuchung der Aussagekraft des Quotienten wurde die Signifikanz der Unterschiede in der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten in den Gruppen mit und ohne Komplikationen mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft und als Box-Plots dargestellt. Weiterhin wurde zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen sFlt-1/PlGF und auftretenden Komplikationen eine Binär-logistische Regressionsanalyse gerechnet. Um die Stärke des sFlt-1/PlGF-Quotienten als unabhängigen Prädiktor für PE-assoziierte Komplikationen zu überprüfen, wurde dieser in einem multiplen Regressionsmodell, das außerdem jene anderen möglichen Prädiktoren wie Risikofaktoren und Symptome einer PE (siehe Tabelle 2, S.24-25) enthielt, die sich in univariaten Regressionsmodellen als signifikant erwiesen hatten, überprüft. Ein optimaler Trennwert zur Vorhersage von maternalen und fetalen Komplikationen wurde mithilfe einer ROC-Kurvenanalyse und Berechnung des Youden-Index ermittelt.

2.5.4 sFlt-1/PlGF-Quotient und fetale Komplikationen

Analog zu 2.4.3 wurde der sFlt-1/PlGF-Quotient weiterhin als Marker für das Auftreten von ausschließlich fetalen Komplikationen untersucht. Die fetalen Komplikationen, die in dieser Kohorte auftraten, waren IRDS, vorzeitige Plazentalösung und SGA. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede in der Höhe des Quotienten zwischen den Gruppen mit und ohne aufgetretene fetale Komplikationen vorlagen und der Zusammenhang in einem Box-Plot dargestellt. Eine Binär-logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt. Mittels multipler Regression wurde die Stärke des sFlt-1/PlGF-Quotient als unabhängiger Prädiktor für fetale Komplikationen überprüft. In das multiple Regressionsmodell wurden ebenso jene anderen möglichen Prädiktoren (Risikofaktoren und Symptome einer PE, siehe Tabelle 2, S. 24-25), die sich in univariaten Regressionsmodellen als signifikant erwiesen hatten, einbezogen. Mittels ROC-Kurvenanalyse und Ermittlung des Youden-Index wurde ein Trennwert zur Prädiktion fetaler Komplikationen berechnet.

2.5.5 sFlt-1/PlGF-Quotient und die verbleibende Schwangerschaftsdauer

Die Korrelation des sFlt-1/PlGF-Quotienten und der verbleibenden Zeit bis zur Entbindung wurde mittels linearer Regression untersucht und so ein Regressionskoeffizient berechnet. Im Anschluss wurde der sFlt-1/PlGF-Quotient als unabhängiger Prädiktor im multiplen Regressionsmodell mit jenen anderen möglichen Prädiktoren wie Risikofaktoren bzw. Symptomen einer PE (siehe Tabelle 2, S. 24-25), die in der univariaten Regression eine Signifikanz aufwiesen, untersucht.

Um die Wertigkeit der bereits existierenden Trennwerte 85 und 201 zur Prognose der verbleibenden Schwangerschaftsdauer zu untersuchen, wurde in relativen Zahlen angegeben, wie viele Patientinnen mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten von $>/<$ 85 bzw. 201 nach 48h, 7d und 14d entbunden hatten. Ebenso wurde die mediane Schwangerschaftsdauer bei einem Quotienten über- bzw. unterhalb der Trennwerte 85 und 201 errechnet. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede der verbleibenden Schwangerschaftsdauer über- bzw. unterhalb der Trennwerte vorhanden waren. Weiterhin wurden die Trennwerte in einer Ereignis-Zeit-Analyse anhand von Kaplan-Meier-Kurven mit log-Rank-Testung und durch Berechnung der Hazard-Ratio auf ihren prognostischen Wert hinsichtlich der verbleibenden Schwangerschaftsdauer überprüft. Darüber hinaus wurden mittels Cox-Regression individuelle

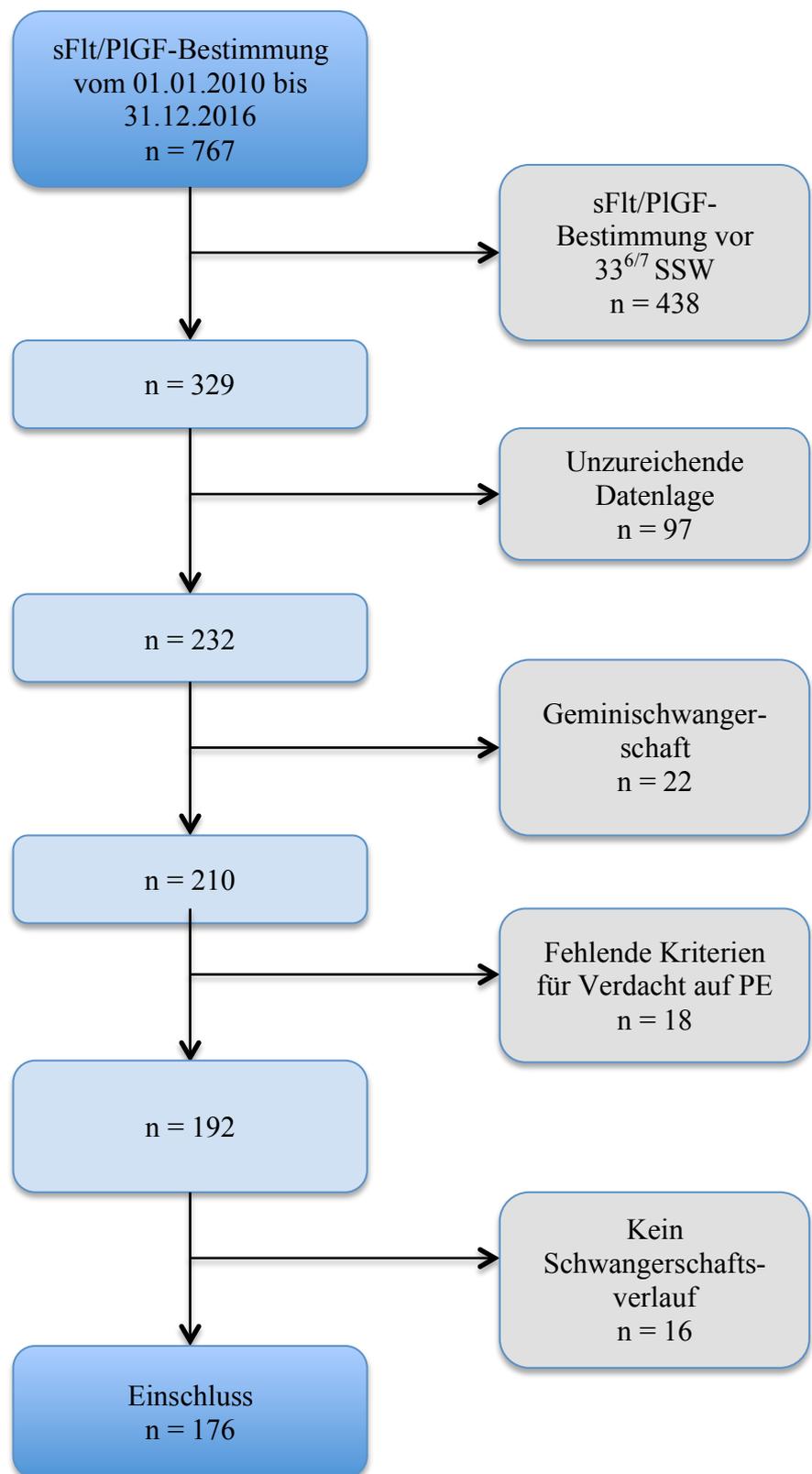
Hazard-Ratios für eine Entbindung innerhalb der Zeiträume 48h, 7d und 14d ermittelt. Schließlich wurden die Sensitivität und Spezifität der Trennwerte 85 und 201 als Marker für eine Entbindung binnen 48h, 7d und 14d für die vorliegende Kohorte als Richtig-Positiv-Rate bzw. Richtig-Negativ-Rate berechnet. Trennwerte für eine Entbindung binnen 48h, 7d und 14d für diese Kohorte wurden anhand einer ROC-Kurven-Analyse mittels Berechnung des Youden-Index ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das Ausgangskollektiv zur Bildung der Studienpopulation bestand aus allen 767 Patientinnen, bei denen zwischen dem 01.01. 2010 und dem 31.12. 2016 an der Charité am Campus Mitte und am Campus Virchow Klinikum ein sFlt-1/PIGF-Quotient bestimmt wurde. Da der Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit die PE der Spätschwangerschaft war, wurden alle 438 Patientinnen, bei denen der sFlt-1/PIGF-Quotient bereits vor 33^{6/7} SSW bei einem Verdacht auf PE abgenommen wurde, ausgeschlossen. Weiterhin konnten 97 Patientinnen nicht in das Studienkollektiv aufgenommen werden, da sich ihre archivierten Daten als unzureichend erwiesen. Anschließend wurden 22 Patientinnen ausgeschlossen, bei denen eine Geminischwangerschaft vorlag. 18 Patientinnen entfielen, da bei ihnen zum Zeitpunkt der Blutentnahme die Kriterien für einen eindeutigen Verdacht auf PE nicht erfüllt waren und 16 weitere, da sie nicht in der Charité entbunden wurden und somit kein Schwangerschaftsverlauf abzubilden war. Somit ergab sich eine Studienpopulation von 176 Patientinnen. Die Zusammensetzung des Studienkollektivs ist im Flowchart in Abbildung 2 zu sehen.

Abbildung 2: Flowchart zur Zusammensetzung des Patientenkollektivs



n= Stichprobengröße, *sFlt-1*= Soluble FMS-like tyrosine kinase-1, *PlGF*= Placental growth factor, *PE*= Präeklampsie

3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

In Tabelle 3 sind die Patientencharakteristika bei Studieneinschluss, also zum Zeitpunkt der Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten, aufgeführt. Hierbei zeigten sich die folgenden Patientencharakteristika:

Das mediane Gestationsalter bei Studieneinschluss lag bei 36^{1/7} (IQR 35^{1/7}-37^{3/7}) SSW und das mittlere maternale Alter bei 31,9 (SD +/-6,2) Jahren. Der mediane BMI der Patientinnen lag bei 26,3 (IQR 22,6-32,2) kg/m². 17 (9,7%) der Patientinnen waren Raucherinnen und die Studienpopulation war mehrheitlich kaukasischer/weißer Ethnizität (122 (69,3%)).

Bezüglich etablierter Risikofaktoren für die Entwicklung einer PE waren das Vorliegen einer Erstparität (94 (53,4%)), ein BMI über 30kg/m² (61 (34,7%)), ein chronischer Hypertonus (25 (14,2%)) und ein maternales Alter über 40 Jahre (21 (11,9%)) auffällig häufig vertreten. Bei 24 (13,6%) der Frauen bestanden keinerlei Risikofaktoren für die Entwicklung einer PE.

Eine neu aufgetretene Hypertonie (95 (57,6%)) oder Proteinurie (71 (43,8%)), Kopfschmerzen (45 (28,8%)), Leberwerterhöhung (33 (21,4%)), IUGR (32 (20,4%)) und Thrombozytopenie (31 (20,1%)) waren die häufigsten Symptome einer PE bei Studieneinschluss.

Der systolische arterielle Blutdruck der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Blutentnahme im Median bei 140 (IQR 120-150) mmHg, der diastolische bei 90 (IQR 80-100) mmHg. Ein 24h SU wurde nur bei 62 Patientinnen durchgeführt und dabei lag im Median eine Proteinurie von 268 (IQR 181-705,3) mg/d vor.

In der Dopplersonographie wurde jeweils der mittlere PI der beiden UtA und der ACM sowie der PI der UA bestimmt. Hierbei wurde häufig nur die UA untersucht, der mittlere PI der UtA wurde in 91 und der mittlere PI der ACM in 46 Fällen bestimmt. In dieser Kohorte lag der mediane PI der UtA bei 0,89 (IQR 0,67-1,2), der mediane PI der ACM bei 1,47 (IQR 1,29-1,77) und der mediane PI der UA bei 0,92 (IQR 0,78-1,05).

Tabelle 4 nimmt eine Charakterisierung der Kohorte zum Zeitpunkt der Entbindung vor und zeigt den maternalen und fetalen Verlauf mit möglichen Komplikationen bis zur Entlassung aus der Klinik auf. Das mediane Gestationsalter bei Entbindung lag bei 38^{1/7} (IQR 36^{5/7}-39^{3/7}) SSW. Die entbundenen Säuglinge hatten ein mittleres Geburtsgewicht von 2970,1 (SD +/-662,0) g, präsentierten sich fünf Minuten nach Entbindung mit einem medianen Apgar-Score von 10 (IQR 9-10) und einem medianen NapH von 7,27 (7,20-7,28). 65 (36,9%) der Säuglinge wurden zur postnatalen Versorgung auf die Neonatologie aufgenommen.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss

Charakteristika bei Studieneinschluss	Patientinnen (n=176)	Fehlend n (%)
Gestationsalter, SSW	36 ^{1/7} (35 ^{1/7} -37 ^{3/7})	0 (0)
Maternales Alter, J	31,9 (+/-6,2)	0 (0)
Body-Mass-Index, kg/m ²	26,3 (22,6-32,2)	2 (1,1)
Raucher, n (%)	17 (9,7)	22 (12,5)
Ethnizität, n (%)	152 (86,4)	24 (13,6)
Weiß/kaukasisch	122 (69,3)	
Afrikanisch	20 (11,4)	
Asiatisch	9 (5,1)	
Südamerikanisch	1 (0,6)	
Risikofaktoren, n (%)	152 (86,4)	0(0)
Antiphospholipid-Syndrom	1 (0,6)	
Z.n. Präeklampsie/HELLP	16 (9,1)	
Body-Mass-Index >30	61 (34,7)	
Vorbestehender Diabetes mellitus	7 (4)	
Erstparität	94 (53,4)	
Alter > 40 J	21 (11,9)	
Chronische Hypertonie	25 (14,2)	
Autoimmunerkrankungen	8 (4,5)	
Vorbestehende Nierenerkrankung	3 (1,7)	
keine	24 (13,6)	
Symptome Präeklampsie, n (%)	176 (100)	0 (0)
Neu aufgetretene Hypertonie	95 (57,6)	
Neu aufgetretene Proteinurie	71 (43,8)	
Oberbauchschmerz	20 (13,2)	
Kopfschmerz	45 (28,8)	
Augenflimmern	13 (8,6)	
Starke Ödeme	21 (13,7)	
Starke Gewichtszunahme	5 (3,3)	
Thrombozytopenie	31 (20,1)	
Leberwerterhöhung	33 (21,4)	
IUGR	32 (20,5)	
Oligohydramnion	13 (7,6)	
Systolischer Blutdruck, mmHg	140 (120-150)	6 (3,4)
Diastolischer Blutdruck, mmHg	90 (80-100)	6 (3,4)
Proteinurie SU, mg/d	268 (181-705,3)	114 (64,8)
Dopplersonographie, PI		
UtA mittlerer PI	0,89 (0,67-1,2)	85 (48,3)
ACM mittlerer PI	1,47 (1,29-1,77)	130 (73,9)
UA PI	0,92 (0,78-1,05)	19 (10,8)

Angaben in Median (Interquartilsabstand)/ Mittelwert (Standardabweichung) bzw. in absoluten Häufigkeiten (%); n= Stichprobengröße, SSW= Schwangerschaftswochen, HELLP= HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)-Syndrom, IUGR= Intrauterine growth restriction, SU= Sammelurin, PI= Pulsatilitätsindex, UtA= Arteria uterina, ACM= Arteria cerebri media, UA= Arteria umbilicalis

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation vom Zeitpunkt der Entbindung bis zur Entlassung aus der Klinik.

Entbindung	Patientinnen (n=176)	Fehlend n (%)
Gestationsalter bei Entbindung, SSW	38 ^{1/7} (36 ^{5/7} -39 ^{3/7})	0 (0)
Geburtsgewicht, g	2970,1 (+/-662,0)	0 (0)
5 min Apgar	10 (9-10)	0 (0)
Aufnahme Neo, n (%)	65 (36,9)	0 (0)
NapH	7,25 (7,20-7,28)	2 (1,14)
Komplikationen		
Maternale Komplikationen, n (%)	100 (56,8)	0 (0)
Präeklampsie	48 (27,3)	
Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	22 (12,5)	
Chronische Hypertonie	19 (10,8)	
Pfropf-PE	7 (4,0)	
Eklampsie	0 (0,0)	
HELLP	9 (5,1)	
Gesund	76 (43,2)	
Fetale Komplikationen, n (%)	40 (22,7)	1 (0,6)
IRDS	14 (8,0)	
Vorzeitige Plazentalösung	2 (1,1)	
SGA	28 (15,9)	
Gesund	135 (76,7)	

Angaben in Median (Interquartilsabstand)/ Mittelwert (Standardabweichung) bzw. in absoluten Häufigkeiten (%); n= Stichprobengröße, SSW= Schwangerschaftswochen, Neo= Neonatologie, NapH= Nabelarterien-pH, Pfropf-PE= Pfropf-Präeklampsie, HELLP= HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)-Syndrom, IRDS= Infant respiratory distress syndrome, SGA= Small for gestational age

Insgesamt kam es in 100 (56,8%) der Patientinnen zu Komplikationen im Sinne einer HPD. 48 (27,3%) der Patientinnen erkrankten an einer PE, 22 (12,5%) an einer SIH. 19 (10,8%) litten an chronischer Hypertonie, 9 (5,1%) an einem HELLP-Syndrom und in 7 (4%) entwickelte sich aus einer chronischen Hypertonie eine Pfropf-PE. Eine Eklampsie entwickelte sich bei keiner Patientin der Kohorte und die untersuchten Komplikationen Lungenödem, Nierenversagen, Hirnblutung, DIC oder Tod traten ebenfalls nicht auf.

In 40 (22,7%) Fällen kam es zu fetalen Komplikationen. 28 (15,9%) der Neugeborenen fielen mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile in die Kategorie SGA. 14 (8%) der Säuglinge litten postnatal an einem IRDS und in zwei Fällen (1,1%) kam es zu einer vorzeitigen Plazentalösung. Bei 135 (76,7%) der Neugeborenen traten bis zu ihrer Entlassung keinerlei Komplikationen auf.

3.2.1 Gruppierung des Kollektivs anhand des sFlt-1/PlGF-Quotienten

In Tabelle 5.a wurde eine Gruppierung der Studienkohorte anhand des sFlt-1/PlGF-Quotienten vorgenommen. Die Patientencharakteristika bei Studieneinschluss sind für die Subgruppen sFlt-1/PlGF-Quotient ≤ 85 und > 201 dargestellt. Unter den dabei betrachteten Unterschieden zwischen den Gruppen sind vor allem die folgenden von Bedeutung:

Der BMI der Patientinnen mit sFlt-1/PlGF-Quotient > 85 war signifikant niedriger als bei Patientinnen mit Quotienten < 85 (BMI: 24,0 (IQR 21,9-29,5) kg/m^2 bei sFlt-1/PlGF > 85 vs. BMI: 27,7 (IQR 23,6-32,7) kg/m^2 bei sFlt-1/PlGF < 85 ; $p=0,010$) und die Patientinnen mit einem sFlt-1/PlGF < 85 litten häufiger an einer chronischen Hypertonie, als die Patientinnen mit einem Quotienten oberhalb des Trennwertes (Hypertonie: 19,7% bei sFlt-1/PlGF < 85 vs. Hypertonie: 3,4% bei sFlt-1/PlGF > 85 ; $p= 0,004$).

Das Gestationsalter der Patientinnen mit einem sFlt-1/PlGF > 201 war bei Studieneinschluss signifikant niedriger als bei einem Quotienten < 201 (GA: 35^{5/7} (IQR 34^{6/7}-36^{6/7}) SSW bei sFlt-1/PlGF > 201 vs. GA: 36^{3/7} (IQR 35^{2/7}-38^{0/7}) SSW bei sFlt-1/PlGF < 201 ; $p= 0,034$).

Die Charakterisierung der Studienpopulation anhand der Trennung sFlt-1/PlGF-Quotient ≤ 85 bzw. 201 wurde in Tabelle 5.b fortgeführt.

Bei Patientinnen mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten von > 85 lag mit 71,2% signifikant häufiger ein neu aufgetretener Hypertonus vor, als bei den 45,3% der Patientinnen mit einem Quotienten < 85 ($p=0,001$). Ebenso kam es signifikant häufiger zu einer neu aufgetretenen Proteinurie (Proteinurie: 64,4% bei sFlt-1/PlGF > 85 vs. Proteinurie: 28,2% bei sFlt-1/PlGF < 85 ; $p < 0,001$). Dementsprechend waren der mediane systolische Blutdruck (RR: 150 (IQR 137-160) mmHg bei sFlt-1/PlGF > 85 vs. RR: 135 (IQR 120-150) mmHg bei sFlt-1/PlGF < 85 ; $p < 0,001$) und der mediane diastolische Blutdruck (RR: 90 (IQR 85-100) mmHg bei sFlt-1/PlGF > 85 vs. RR: 80 (IQR 75-90) mmHg bei sFlt-1/PlGF < 85 ; $p < 0,001$) in der Gruppe mit sFlt-1/PlGF-Quotienten > 85 signifikant erhöht. Das Gleiche galt für den medianen Proteingehalt im 24h-SU (Protein: 642 (IQR 255-3025) mg/d bei sFlt-1/PlGF > 85 vs. Protein: 232 (IQR 176-347) mg/d bei sFlt-1/PlGF < 85 ; $p= 0,002$). Auch schwere Ödeme (Ödeme: 20,3% bei sFlt-1/PlGF > 85 vs. Ödeme: 9,4% bei sFlt-1/PlGF < 85 ; $p= 0,046$) bzw. eine Gewichtszunahme von $> 1\text{kg}$ pro Woche (Zunahme: 6,8% bei sFlt-1/PlGF > 85 vs. Zunahme: 0,9% bei sFlt-1/PlGF < 85 ; $p= 0,019$) traten bei Trennwertüberschreitung signifikant häufiger auf.

Tabelle 5.a: Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss gruppiert anhand eines sFlt-PIGF-Quotienten ≤ 85 bzw. > 201

Charakteristika bei Studieneinschluss	sFlt-1/PIGF ≤ 85 (n=117)	sFlt-1/PIGF > 85 (n=59)	p-Wert	sFlt-1/PIGF ≤ 201 (n=155)	sFlt-1/PIGF > 201 (n=21)	p-Wert
Gestationsalter, SSW	36 ^{3/7} (35 ^{2/7} -38 ^{2/7})	36 ^{2/7} (35 ^{0/7} -37 ^{1/7})	0,12	36 ^{3/7} (35 ^{2/7} -38 ^{0/7})	35 ^{5/7} (34 ^{6/7} -36 ^{6/7})	0,034*
Maternales Alter, J	32,0 (+/-6,5)	31,8 (+/-5,7)	0,780	32,0 (+/-6,3)	31,4 (+/-5,8)	0,713
BMI vor Schwangerschaft, kg/m ²	27,7 (23,6-32,7)	24,0 (21,9-29,5)	0,010*	26,5 (22,7-32,2)	23,9 (22,6-31,8)	0,384
Risikofaktoren, n (%)	103 (88,0)	49 (83,0)	0,360	135 (87,7)	16 (76,2)	0,148
Antiphospholipidsyndrom	0 (0)	1 (1,7)	0,158	1 (0,70)	0 (0)	0,711
Z.n. Präeklampsie/HELLP	9 (7,7)	7 (11,9)	0,363	15 (9,7)	1 (4,8)	0,458
BMI > 30	48 (41,0)	13 (22,0)	0,012*	55 (35,7)	5 (23,8)	0,281
Vorbestehender Diabetes mellitus	5 (4,3)	2 (3,4)	0,777	7 (4,6)	0 (0)	0,319
Erstparität	61 (52,1)	33 (55,9)	0,634	83 (53,9)	11 (52,4)	0,896
Alter > 40 J	12 (10,3)	9 (15,3)	0,334	18 (11,7)	3 (14,3)	0,731
Chronische Hypertonie	23 (19,7)	2 (3,4)	0,004*	23 (14,9)	1 (4,8)	0,204
Autoimmunerkrankungen	5 (4,3)	3 (5,1)	0,807	7 (4,6)	1 (4,8)	0,964
Vorbestehende Nierenerkrankungen	3 (2,6)	0 (0)	0,215	3 (2,0)	0 (0)	0,519
keine	14 (12,0)	10 (17,0)	0,363	19 (12,3)	5 (23,8)	0,152

* Signifikanz bei $p < 0,05$, Angaben in Median (Interquartilsabstand)/ Mittelwert (Standardabweichung) bzw. absoluten Häufigkeiten (%); n= Stichprobengröße, sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF= placental growth factor, SSW= Schwangerschaftswochen, BMI= Body-Mass-Index, HELLP= HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)-Syndrom

Das Gleiche galt für die Symptome Thrombozytopenie (Thrombozytopenie: 27,1% bei sFlt-1/PlGF >85 vs. Thrombozytopenie: 12,8% bei sFlt-1/PlGF <85; $p=0,011$), erhöhte Leberwerte (Leberwerterhöhung: 34% bei sFlt-1/PlGF >85 vs. Leberwerterhöhung: 11,1% bei sFlt-1/PlGF <85; $p<0,001$) und IUGR (IUGR: 28,8% bei sFlt-1/PlGF >85 vs. IUGR: 12,8% bei sFlt-1/PlGF <85; $p=0,002$).

Weiterhin zeigten sich in der Dopplersonographie signifikant höhere Pulsatilitätsindices der UtA und der UA in der Gruppe mit sFlt-1/PlGF-Quotienten >85 (PI (UtA) 1,11 (IQR 0,86-1,39) bei sFlt-1/PlGF >85 vs. PI (UtA) 0,75 (IQR 0,61-1,1) bei sFlt-1/PlGF <85; $p=0,001$; PI (UA) 0,98 (IQR 0,87-1,14) bei sFlt-1/PlGF >85 vs. PI (UA) 0,87 (IQR 0,74-1,03) bei sFlt-1/PlGF <85; $p=0,001$).

Im Vergleich der Gruppen sFlt-1/PlGF >/<201 waren ebenfalls signifikante Unterschiede in den Bereichen Hypertonie und Proteinurie auffällig. Ein neu aufgetretener Hypertonus lag bei Patientinnen mit einem Quotienten >201 in 76,2% der Fälle vor, bei einem Quotienten <201 hingegen nur in 51% ($p=0,030$). Eine neu aufgetretene Proteinurie war ebenfalls mit 71,4% bei einem über 201 erhöhten sFlt-1/PlGF-Quotienten signifikant häufiger als in 36,1% bei einem Quotienten <201 ($p=0,002$). Der mediane systolische Blutdruck lag bei Patientinnen mit Quotienten >201 bei 148 (IQR 138,5-160) mmHg, während er bei Werten <201 im Median bei 140 (IQR 120-150) lag ($p=0,042$). Während der Median des diastolischen Blutdrucks für die Gruppen >/<201 identisch war (RR: 90 (IQR 87-100) mmHg bei sFlt-1/PlGF >201 vs. RR: 90 (IQR 77,5-97,5) mmHg bei sFlt-1/PlGF <201), zeigte sich im Man-Whitney-U-Test dennoch ein signifikanter Unterschied ($p=0,019$), der lediglich in den Diskrepanzen des IQR oder in der alternativen Betrachtung der Mittelwerte (RR: 94,0 (SD +/- 10,6) mmHg bei sFlt-1/PlGF >201 vs. RR: 85,4 (SD +/- 15,0) mmHg bei sFlt-1/PlGF <201) sichtbar wurde. Die Proteinurie im 24h-Sammelurin fiel ebenfalls mit 794,5 (IQR 408,5-697,2) mg/d bei einem sFlt/PlGF-Quotienten >201 deutlicher aus, als bei einem Quotienten <201 (256 (IQR 177,3-536,8) mg/d) ($p=0,020$).

Ein weiteres Symptom der PE, das signifikant häufiger bei einem sFlt-1/PlGF >201 auftrat, waren erhöhte Leberwerte (Leberwerterhöhung: 47,6% bei sFlt-1/PlGF >201 vs. Leberwerterhöhung: 14,8% bei sFlt-1/PlGF <201; $p<0,001$).

Weiterhin fielen in der Dopplersonographie der Gruppe mit einem Quotienten >201 signifikant erhöhte Werte des PI der UtA und der UA auf (PI (UtA) 1,28 (IQR 0,87-1,53) bei sFlt-1/PlGF >201 vs. PI (UtA) 0,87 (IQR 0,66-1,14) bei sFlt-1/PlGF <201; $p=0,008$; PI (UA) 1,02 (IQR 0,91-1,12) bei sFlt-1/PlGF >201 vs. 0,89 (IQR 0,77-1,05) bei sFlt-1/PlGF <201; $p=0,005$).

Tabelle 5.b: Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss gruppiert anhand eines sFlt-1/PlGF-Quotienten \leq 85 bzw. 201

Charakteristika bei Studieneinschluss	sFlt-1/PlGF \leq 85 (n=117)	sFlt-1/PlGF $>$ 85 (n=59)	p-Wert	sFlt-1/PlGF \leq 201 (n=155)	sFlt-1/PlGF $>$ 201 (n=21)	p-Wert
Symptome PE, n (%)	114 (97,4)	58 (98,3)	0,761	152 (98,1)	20 (95,2)	0,422
Hypertonus neu	53 (45,3)	42 (71,2)	0,001*	79 (51)	16 (76,2)	0,030*
Proteinurie neu	33 (28,2)	38 (64,4)	<0,001*	56 (36,1)	15 (71,4)	0,002*
Epigastrischer Schmerz	15 (12,8)	5 (8,5)	0,445	17 (11)	3 (14,3)	0,653
Kopfschmerz	34 (29,1)	11 (18,6)	0,233	39 (25,2)	6 (28,6)	0,737
Augenflimmern	10 (8,6)	3 (5,1)	0,460	12 (7,7)	1 (4,8)	0,624
Schwere Ödeme	11 (9,4)	12 (20,3)	0,046*	18 (11,6)	3 (14,3)	0,723
Starke Gewichtszunahme	1 (0,9)	4 (6,8)	0,019*	4 (2,6)	1 (4,8)	0,572
Thrombozytopenie	15 (12,8)	16 (27,1)	0,011*	27 (17,4)	4 (19,1)	0,854
Erhöhte Leberwerte	13 (11,1)	20 (34)	<0,001*	23 (14,8)	10 (47,6)	<0,001*
IUGR	15 (12,8)	17 (28,8)	0,002*	26 (16,8)	6 (28,6)	0,188
Oligohydramnion, n (%)	6 (5,3)	6 (10,5)	0,210	9 (6,1)	3 (14,3)	0,167
Systolischer Blutdruck, mmHg	135 (120-150)	150 (137-160)	<0,001*	140 (120-150)	148 (138,5-160)	0,042*
Diastolischer Blutdruck, mmHg	80 (75-90)	90 (85-100)	<0,001*	90 (77,5-97,5)	90 (87-100)	0,019*
Proteinurie 24h SU, mg/t	232 (176-347)	642 (255-3025)	0,002*	256 (177,3-536,8)	794,5 (408,5-6972)	0,020*
Dopplersonographie, PI						
UtA mittlerer PI	0,75 (0,61-1,1)	1,11 (0,86-1,39)	0,001*	0,87 (0,66-1,14)	1,28 (0,87-1,53)	0,008*
ACM mittlerer PI	1,50 (1,32-1,78)	1,45 (1,21-1,75)	0,544	1,54 (1,32-1,77)	1,32 (1,17-1,71)	0,250
UA PI	0,87 (0,74-1,03)	0,98 (0,87-1,14)	0,001*	0,89 (0,77-1,05)	1,02 (0,91-1,12)	0,005*

Signifikanz bei $p < 0,05$, Angaben in Median (Interquartilsabstand) bzw. absoluten Häufigkeiten (%); n= Stichprobengröße, sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF= placental growth factor, IUGR= Intrauterine growth restriction, SU= Sammelurin, PI= Pulsatilitätsindex, UtA= Arteria uterina, ACM= Arteria cerebri media, UA= Arteria umbilicalis

In Tabelle 6 wurde die selbe Gruppierung anhand eines sFlt-1/PIGF-Quotienten $>/<85$ bzw. $>/<201$ vorgenommen und der Verlauf von Entbindung bis Entlassung innerhalb dieser Gruppen dargestellt. Zwischen den Gruppen fielen die folgenden signifikanten Unterschiede auf:

Das Gestationsalter bei Entbindung war bei einem Quotienten >85 signifikant niedriger (GA: $36^{5/7}$ (IQR $35^{4/7}$ - $38^{0/7}$) SSW) als bei einem Quotienten <85 (GA: $38^{6/7}$ (IQR $37^{4/7}$ - $39^{6/7}$) SSW) ($p<0,001$). Das Gleiche galt für das Geburtsgewicht (Geburtsgewicht: $2561,9$ (SD $\pm 577,5$) g bei sFlt-1/PIGF >85 vs. Geburtsgewicht: $3204,3$ (SD $\pm 548,0$) g bei sFlt-1/PIGF <85 ; $p<0,001$). Auch der Apgar-Score 5 Minuten nach Entbindung fiel bei einem Quotienten >85 signifikant niedriger aus als bei einem Quotienten <85 (Apgar: 9 (IQR 8 - 10) bei sFlt-1/PIGF >85 vs. Apgar: 10 (IQR 9 - 10) bei sFlt-1/PIGF <85 ; $p= 0,002$) und es mussten mehr Säuglinge auf die Neonatologie aufgenommen werden (Aufnahme Neo: $67,8\%$ bei sFlt-1/PIGF >85 vs. Aufnahme Neo: $21,4\%$ bei sFlt-1/PIGF <85 ; $p<0,001$).

Auch maternale Komplikationen traten mit unterschiedlicher Häufigkeit in beiden Gruppen auf (maternale Komplikationen: $81,4\%$ bei sFlt-1/PIGF >85 vs. maternale Komplikationen: $44,4\%$ bei sFlt-1/PIGF <85 ; $p<0,001$). PE und das HELLP-Syndrom lagen jeweils in der Gruppe mit erhöhtem sFlt-1/PIGF-Quotienten häufiger vor (PE: $55,9\%$ bei sFlt-1/PIGF >85 vs. PE: $12,8\%$ bei sFlt-1/PIGF <85 ; $p<0,001$; HELLP: $13,6\%$ bei sFlt-1/PIGF >85 vs. HELLP: $0,9\%$ bei sFlt-1/PIGF <85 ; $p<0,001$).

Zu fetalen Komplikationen kam es in $44,1\%$ bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten >85 und in 12% bei einem Quotienten <85 ($p<0,001$). Hierbei waren IRDS und SGA signifikant häufiger in der Gruppe mit einem Quotienten >85 zu verzeichnen (IRDS: $18,6\%$ bei sFlt-1/PIGF >85 vs. IRDS: $2,6\%$ bei sFlt-1/PIGF <85 ; $p<0,001$; SGA: $30,5\%$ bei sFlt-1/PIGF >85 vs. SGA: $8,5\%$ bei sFlt-1/PIGF <85).

Bei einer vorgenommenen Gruppierung anhand eines sFlt-1/PIGF-Quotienten $>/<201$ ergaben sich ebenfalls ein signifikant niedrigeres Gestationsalter bei Entbindung sowie ein niedrigeres Geburtsgewicht (GA: $36^{0/7}$ (IQR $35^{1/7}$ - $37^{4/7}$) SSW bei sFlt/PIGF >201 vs. GA: $38^{2/7}$ (IQR $37^{1/7}$ - $39^{4/7}$) SSW bei sFlt-1/PIGF <201 ; $p<0,001$; Geburtsgewicht: $2461,9$ (SD $\pm 721,8$) g bei sFlt/PIGF >201 vs. Geburtsgewicht: $3060,0$ (SD $\pm 588,5$) g bei sFlt-1/PIGF <201 ; $p<0,001$). Zu einer Aufnahme auf die Neonatologie kam es ebenfalls häufiger bei einem Quotienten >201 (Aufnahme Neo: $76,2\%$ bei sFlt-1/PIGF >201 vs. Aufnahme Neo: $31,6\%$ bei sFlt-1/PIGF <201 ; $p<0,001$).

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation im Verlauf gruppiert anhand eines sFlt-1/PIGF-Quotienten \leq 85 bzw. 201

Entbindung	sFlt-1/PIGF \leq 85 (n=117)	sFlt-1/PIGF $>$ 85 (n=59)	p-Wert	sFlt-1/PIGF \leq 201 (n=155)	sFlt-1/PIGF $>$ 201 (n=21)	p-Wert
Gestationsalter bei Entbindung, SSW	38 ^{6/7} (37 ^{4/7} -39 ^{6/7})	36 ^{5/7} (35 ^{4/7} -38 ^{0/7})	<0,001*	38 ^{2/7} (37 ^{1/7} -39 ^{4/7})	36 ^{0/7} (35 ^{1/7} -37 ^{4/7})	<0,001*
Geburtsgewicht, g	3204,3 (+/-548,0)	2561,9 (+/-577,5)	<0,001*	3060,0 (+/-588,5)	2461,9 (+/-721,8)	<0,001*
5 min Apgar	10 (9-10)	9 (8-10)	0,002*	10 (9-10)	10 (9-10)	0,645
Aufnahme Neo, n (%)	25 (21,4)	40 (67,8)	<0,001*	49 (31,6)	16 (76,2)	<0,001*
NapH	7,25 (7,20-7,28)	7,26 (7,19-7,29)	0,516	7,25 (7,20-7,28)	7,26 (7,20-7,29)	0,579
Komplikationen						
Maternale Komplikationen, n (%)	52 (44,4)	48 (81,4)	<0,001*	80 (51,6)	20 (95,2)	<0,001*
Präeklampsie	15 (12,8)	33 (55,9)	<0,001*	35 (22,8)	13 (61,9)	<0,001*
SIH	13 (11,1)	9 (15,3)	0,433	17 (11,1)	5 (23,8)	0,095
Chronischer Hypertonus	16 (13,7)	3 (5,1)	0,083	17 (11,1)	1 (4,8)	0,342
Pfropf-PE	7 (6,0)	0 (0)	0,055	7 (4,6)	0 (0)	0,320
HELLP	1 (0,9)	8 (13,6)	<0,001*	6 (3,9)	3 (14,3)	0,042*
Gesund	65 (55,6)	11 (18,6)	<0,001*	75 (48,4)	1 (4,8)	<0,001*
Fetale Komplikationen, n (%)	14 (12,0)	26 (44,1)	<0,001*	31 (20,0)	9 (42,9)	0,019*
IRDS	3 (2,6)	11 (18,6)	<0,001*	11 (7,1)	3 (14,3)	0,253
Vorzeitige Plazentalösung	1 (0,9)	1 (1,7)	0,620	1 (0,7)	1 (4,8)	0,095
SGA	10 (8,5)	18 (30,5)	<0,001*	21 (13,6)	7 (33,3)	0,020*
Gesund	103 (88,0)	33 (55,9)	<0,001*	124 (80,0)	12 (57,1)	0,019*

Signifikanz bei $p < 0,05$, Angaben in Median (Interquartilsabstand)/ Mittelwert (Standardabweichung) bzw. absoluten Häufigkeiten (%); n= Stichprobengröße, sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF= placental growth factor, SSW= Schwangerschaftswochen, Neo= Neonatologie, SIH= Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Pfropf-PE= Pfropf-Präeklampsie, HELLP= HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)-Syndrom, IRDS= Infant respiratory distress syndrome, SGA= Small for gestational age

Zu maternalen Komplikationen kam es ebenfalls in der Gruppe mit über 201 erhöhtem sFlt-1/PIGF-Quotienten signifikant häufiger (maternale Komplikationen: 95,2% bei sFlt-1/PIGF >201 vs. maternale Komplikationen: 51,6% bei sFlt-1/PIGF <201; $p < 0,001$), wobei vor allem PE und HELLP-Syndrom in der Gruppe mit erhöhtem Quotienten vermehrt auftraten (PE: 61,9% bei sFlt-1/PIGF >201 vs. PE: 22,8% bei sFlt-1/PIGF <201; $p < 0,001$; HELLP: 14,3% bei sFlt-1/PIGF >201 vs. HELLP: 3,9% bei sFlt-1/PIGF <201; $p = 0,042$).

Insgesamt traten fetale Komplikationen öfter in der Gruppe mit einem Quotienten >201 auf (fetale Komplikationen: 42,9% bei sFlt-1/PIGF >201 vs. fetale Komplikationen: 20,0% bei sFlt-1/PIGF <201; $p = 0,019$), wobei die Neugeborenen vor allem signifikant häufiger mit zu niedrigem Geburtsgewicht entbunden wurden (SGA: 33,3% bei sFlt-1/PIGF >201 vs. SGA: 13,6% bei sFlt-1/PIGF <201; $p = 0,020$).

3.2.2 Gruppierung des Kollektivs anhand aufgetretener Komplikationen

Tabelle 7 zeigt die Patientencharakteristika der Gruppen mit und ohne aufgetretene maternale und fetale Komplikationen. Als solche galten das Auftreten einer HPD oder die fetalen Komplikationen IRDS, vorzeitige Plazentalösung oder SGA. Insgesamt traten in 117 (66,5%) Fällen maternale oder fetale Komplikationen auf.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer PE bestanden dabei häufiger in der Gruppe mit Komplikationen (Risikofaktoren: 90,6% bei Komplikationen vs. Risikofaktoren: 79,7% ohne Komplikationen; $p = 0,022$). Betrachtete man die Risikofaktoren einzeln, fand sich lediglich die chronische Hypertonie signifikant häufiger in der Gruppe mit Komplikationen (chronische Hypertonie: 20,5% bei Komplikationen vs. chronische Hypertonie: 1,7% ohne Komplikationen; $p < 0,001$).

Die folgenden signifikanten Unterschiede zeigten sich bezüglich der aufgetretenen Symptome einer PE: Eine neu aufgetretene Hypertonie lag öfter in der Gruppe mit kompliziertem Verlauf (69,2%) als in der Gruppe mit unauffälligem Verlauf (23,7%) vor ($p < 0,001$). Der systolische und diastolische Blutdruck fielen dementsprechend bei aufgetretenen Komplikationen im Median höher aus (Systolischer RR: 145 (IQR 135-160) bei Komplikationen vs. systolischer RR: 120 (IQR 108,8-135,8) ohne Komplikationen; $p < 0,001$; Diastolischer RR: 90 (IQR 84,3-100) bei Komplikationen vs. diastolischer RR: 80 (IQR 60-86) ohne Komplikationen; $p < 0,001$).

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss und im Verlauf gruppiert anhand aufgetretener Komplikationen

Charakteristika bei Studieneinschluss	Keine Komplikationen (n=59)	Komplikationen (n=117)	p-Wert
Gestationsalter, SSW	36,3 (35,1-38,1)	36 (35,1-37,3)	0,271
Maternales Alter, J	31,5 (+/-5,9)	32,1 (+/-6,4)	0,243
BMI, kg/m ²	25,8 (22,6-31,1)	27,3 (22,7-33,1)	0,195
Risikofaktoren, n (%)	47 (79,7)	106 (90,6)	0,022*
Antiphospholipidsyndrom	0 (0,0)	1 (0,9)	0,476
Z.n. Präeklampsie/HELLP	5 (8,5)	11 (9,4)	0,840
BMI >30	18 (30,5)	43 (36,8)	0,411
Vorbestehender DM	3 (5,1)	4 (3,4)	0,593
Erstparität	31 (52,5)	63 (53,8)	0,870
Alter >40J	5 (8,5)	16 (13,7)	0,315
Chronische Hypertonie	1 (1,7)	24 (20,5)	0,001*
Autoimmunerkrankungen	1 (1,7)	7 (6,0)	0,197
Vorbestehende Nierenerkrankungen	0 (0,0)	3 (2,6)	0,215
keine	13 (22,0)	11 (9,4)	0,022*
Symptome Präeklampsie, n (%)	56 (94,9)	116 (99,1)	0,177
Neu aufgetretene Hypertonie	14 (23,7)	81 (69,2)	<0,001*
Neu aufgetretene Proteinurie	13 (22,0)	58 (49,6)	<0,001*
Oberbauchschmerz	12 (20,3)	8 (6,8)	0,008*
Kopfschmerz	17 (28,8)	28 (23,9)	0,483
Augenflimmern	4 (6,8)	9 (7,7)	0,827
Starke Ödeme	3 (5,1)	18 (15,4)	0,047*
Starke Gewichtszunahme	1 (1,7)	4 (3,4)	0,516
Thrombozytopenie	13 (22,0)	18 (15,4)	0,274
Leberwerterhöhung	7 (11,9)	26 (22,2)	0,097
IUGR	3 (5,1)	29 (24,8)	0,001*
Oligohydramnion, n (%)	1 (1,7)	11 (9,4)	0,060
Systolischer Blutdruck, mmHg	120 (108,8-135,8)	145,0 (135,0-160,0)	<0,001*
Diastolischer Blutdruck	80,0 (60,0-86,0)	90 (84,3-100,0)	<0,001*
Proteinurie SU, mg/d	241,0 (143,0-330,0)	347,0 (186,0-947,0)	0,079
Dopplersonographie, PI			
UtA mittlerer PI	0,83 (0,62-1,35)	0,90 (0,70-1,17)	0,829
ACM mittlerer PI	1,50 (1,27-1,76)	1,44 (1,29-1,85)	0,903
UA PI	0,92 (0,77-1,07)	0,92 (0,78-1,05)	0,986
Bei Entbindung			
Gestationsalter, SSW	39 ^{1/7} (38 ^{1/7} -40 ^{1/7})	37 ^{4/7} (36 ^{1/7} -38 ^{6/7})	<0,001*
Geburtsgewicht, g	3326,2 (+/-483,6)	2818,9 (+/-634,6)	<0,001*
5 min APGAR	10,0 (10,0-10,0)	9,0 (8,5-10,0)	<0,001*
NapH	7,26 (7,21-7,28)	7,25 (7,19-7,29)	0,868
Aufnahme Neo, n (%)	7 (11,9)	58 (49,6)	<0,001*

Signifikanz bei $p < 0,05$, Angaben in Median (Interquartilsabstand) bzw. in absoluten Häufigkeiten (%); n = Stichprobengröße, SSW = Schwangerschaftswoche, BMI = Body-Mass-Index, SU = Sammelurin, HELLP = HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)-Syndrom, IUGR = Intrauterine growth restriction, PI = Pulsatilitätsindex, UtA = Arteria uterina, ACM = Arteria cerebri media, UA = Arteria umbilicalis, NapH = Nabelarterien-pH, Neo = Neonatologie

Eine neu aufgetretene Proteinurie als Symptom einer PE fiel ebenfalls häufiger in der Gruppe mit Komplikationen auf (Proteinurie: 49,6% bei Komplikationen vs. 22,0% ohne Komplikationen; $p < 0,001$). Oberbauchschmerzen als Symptom kamen jedoch gehäuft in der Gruppe mit komplikationslosem Verlauf vor (Oberbauchschmerz: 20,3% ohne Komplikationen vs. Oberbauchschmerz: 6,8% bei Komplikationen; $p = 0,008$). Starke Ödeme und IUGR lagen bei Komplikationen öfter vor (Starke Ödeme: 15,4% bei Komplikationen vs. starke Ödeme: 5,1% ohne Komplikationen; $p = 0,047$; IUGR: 24,8% bei Komplikationen vs. IUGR: 5,1% ohne Komplikationen; $p < 0,001$).

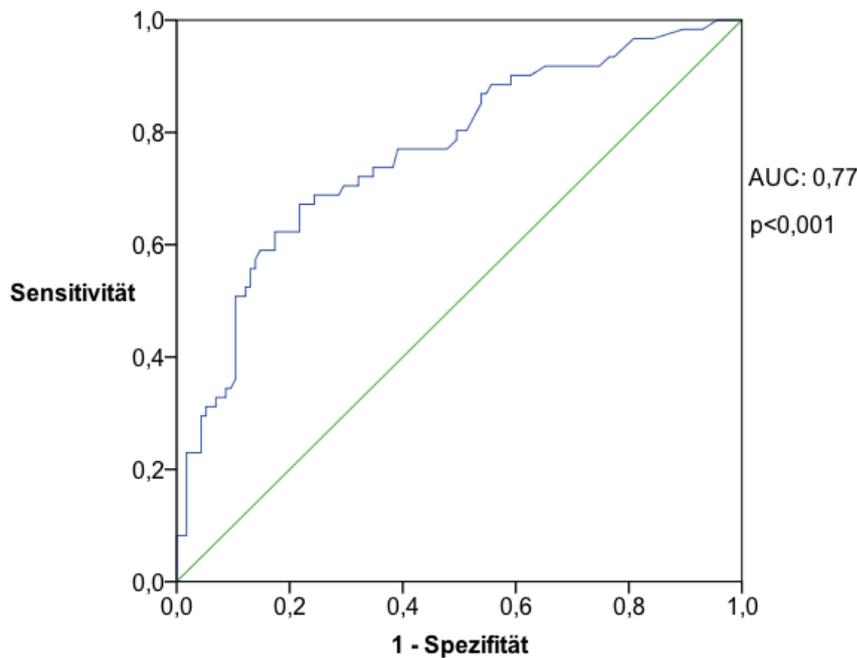
Sowohl das Gestationsalter als auch das Geburtsgewicht fielen in der Gruppe mit einem komplizierten Verlauf niedriger aus (GA: $37^{4/7}$ (IQR $36^{1/7}$ - $38^{6/7}$) bei Komplikationen vs. GA: $39^{1/7}$ (IQR $38^{1/7}$ - $40^{1/7}$) ohne Komplikationen; $p < 0,001$; Geburtsgewicht: 2818,9 (SD +/-634,6) g bei Komplikationen vs. Geburtsgewicht: 3326,2 (SD +/-483,6) g ohne Komplikationen; $p < 0,001$). Der Apgar-Score 5 Minuten nach Entbindung fiel mit 9,0 (IQR 8,5-10,0) ebenfalls in der Gruppe mit kompliziertem Verlauf signifikant niedriger aus, als in der Gruppe ohne Komplikationen (10 (IQR 10-10)) ($p < 0,001$) und Säuglinge aus der Gruppe mit Komplikationen mussten häufiger zur postnatalen Versorgung auf die Neonatologie aufgenommen werden (Aufnahme Neo: 49,6% bei Komplikationen vs. Aufnahme Neo: 11,9% ohne Komplikationen; $p < 0,001$).

3.3 sFlt-1/PIGF-Quotient und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

In Abbildung 3 ist die ROC-Kurve zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die Prädiktion von PE/HELLP zu sehen. Die Area under the curve (AUC) beträgt 0,77 bei einer Signifikanz von $p < 0,001$.

Die etablierten Trennwerte zur Diagnostik von PE/HELLP sind 33 und 110. Die vorliegende ROC-Kurven-Analyse ergab eine Sensitivität/ Spezifität von 80,3%/ 50,4% für den bestehenden Trennwert 33 und eine Sensitivität/ Spezifität von 52,5%/ 87,8% für 110 (siehe Tabelle 8). Kombiniert man, wie in bisherigen Studien, den niedrigen Trennwert mit hoher Sensitivität und den höheren Trennwert mit hoher Spezifität zu einem Grauzonenbereich, so ergibt sich eine Sensitivität von 80,3% und eine Spezifität von 87,8% für die Vorhersage von PE/HELLP.

Abbildung 3: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und PE/HELLP



AUC= Area under the curve

Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität der Trennwerte 33 und 110 zur Prädiktion von PE/HELLP

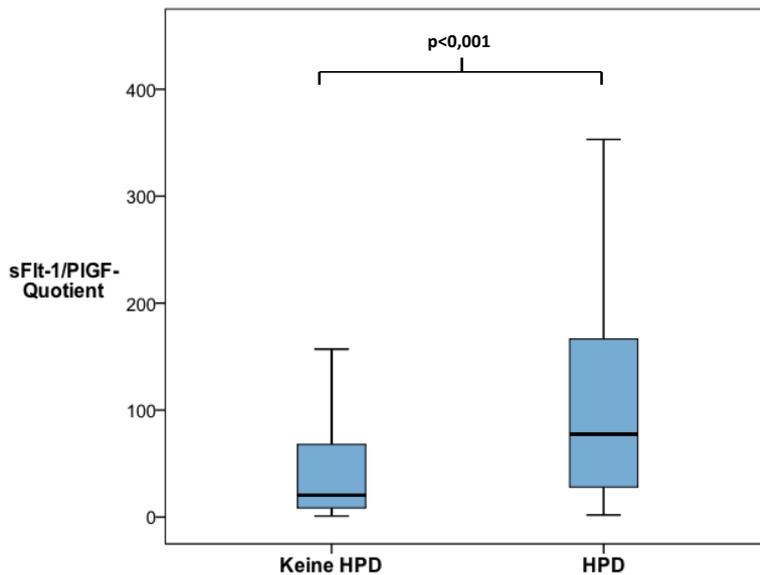
	Trennwert ≥ 33		Trennwert ≥ 110	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
PE/HELLP	80,3%	50,4%	52,5%	87,8%

PE= Präeklampsie, HELLP= HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)-Syndrom

Die Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten in den Patientengruppen mit bzw. ohne HPD wird im Boxplot der Abbildung 4 beschrieben. Der Median des sFlt-1/PIGF-Quotienten lag hierbei in der Gruppe mit HPD bei 77,5 (IQR 28,0-167,3), der Median der Gruppe ohne HPD bei 20,5 (IQR 8,3-68,5). Der sFlt-1/PIGF-Quotient war in der Patientengruppe, in der eine HPD auftrat, signifikant erhöht gegenüber der Gruppe ohne HPD ($p < 0,001$).

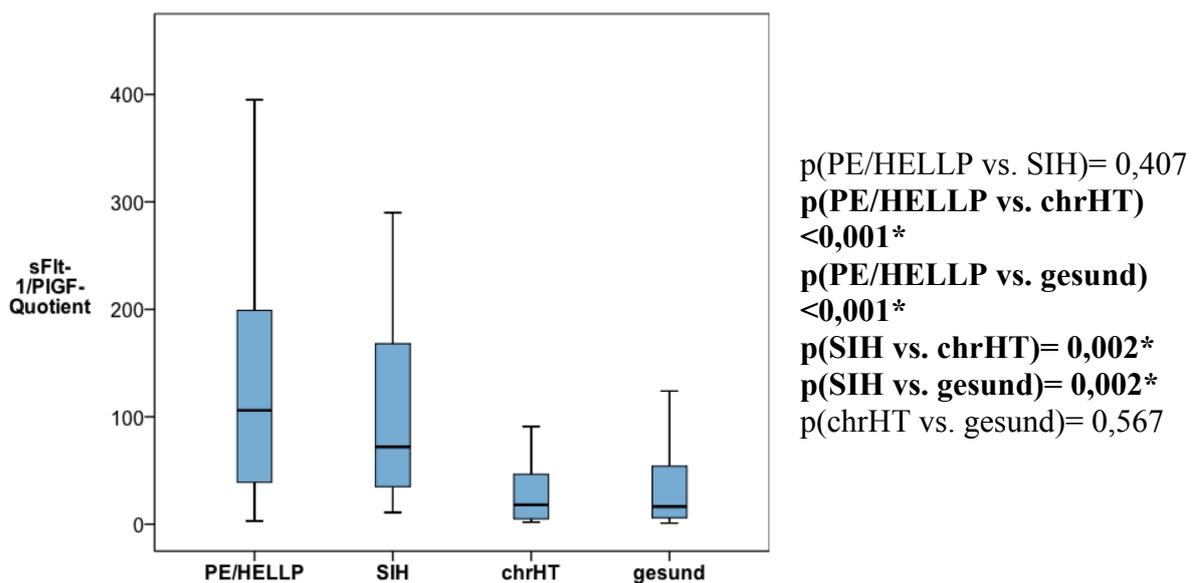
Die Binär-logistische Regressionsanalyse zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten und dem Auftreten einer HPD an ($r = 1,010$; 95% KI (Konfidenzintervall): 1,005-1,015; $p < 0,001$).

Abbildung 4: sFlt-1/PlGF-Quotient und das Auftreten von HPD insgesamt



Mittellinie= Median, Box= Interquartilsabstand, Whisker= maximal 1,5-fache der Box; sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF= placental growth factor, HPD= Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Abbildung 5: sFlt-1/PlGF-Quotient und das Auftreten verschiedener HPD



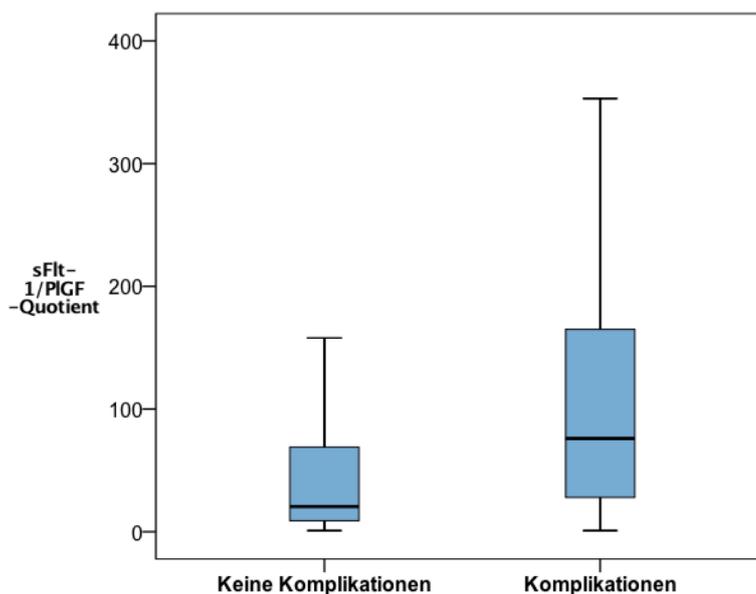
*Signifikanz bei $p < 0,05$, Mittellinie= Median, Box= Interquartilsabstand, Whisker= maximal 1,5-fache der Box, sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF= placental growth factor, PE= Präeklampsie, SIH= Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, chrHT= chronische Hypertonie

In Abbildung 5 wird der sFlt-1/PlGF-Quotient in den Gruppen der verschiedenen HPD anhand eines Boxplots dargestellt. Der Median des Quotienten in der Gruppe der von PE/HELLP betroffenen Patientinnen lag bei 106 (IQR 34-200) und bei SIH bei 72 (IQR 35-196). In der Gruppe mit chronischer Hypertonie war der mediane sFlt-1/PlGF 18 (IQR 5-49) und in der Gruppe der gesunden Patientinnen 16,5 (IQR 6-56). Eine signifikante Differenz des sFlt-1/PlGF-Quotienten war in der Unterscheidung zwischen PE/HELLP und chronischem Hypertonus ($p < 0,001$), zwischen PE/HELLP und Gesunden ($p < 0,001$), zwischen einer SIH und chronischem Hypertonus ($p = 0,002$) und zwischen einer SIH und Gesunden ($p = 0,002$) festzustellen.

3.4 sFlt-1/PlGF-Quotient und maternale und fetale Komplikationen

Die Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten in den Patientengruppen mit bzw. ohne maternale und fetale Komplikationen ist in Abbildung 6 dargestellt. Der mediane sFlt-1/PlGF-Quotient in der Gruppe mit aufgetretenen Komplikationen war mit 77,0 (IQR 27,0-161,5) gegenüber dem Quotient der Gruppe ohne Komplikationen mit 16,0 (IQR 6,0-58,0) signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Abbildung 6: sFlt-1/PlGF-Quotient und maternale und fetale Komplikationen

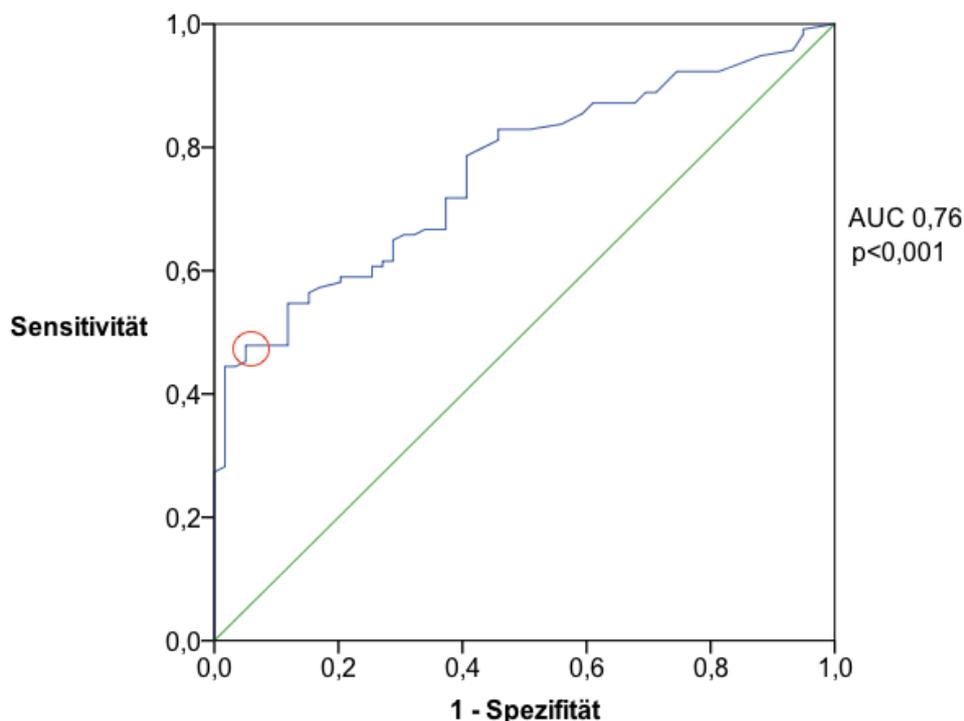


Mittellinie= Median, Box= Interquartilsabstand, Whisker= maximal 1,5-fache der Box, sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF= placental growth factor

Auch mittels einer Binär-logistischen Regressionsanalyse konnte der sFlt-1/PIGF-Quotient als signifikanter Prädiktor auftretender maternalen und fetaler Komplikationen identifiziert werden ($r = 1,019$; 95% KI: 1,011-1,028; $p < 0,001$). Im multiplen Regressionsmodell, das außerdem die neu aufgetretene Hypertonie, neu aufgetretene Proteinurie, Oberbauchschmerzen, IUGR und chronische Hypertonie als signifikante Prädiktoren aus den univariaten Regressionsanalysen einschloss, konnte der sFlt-1/PIGF-Quotient als unabhängiger Prädiktor ($r = 1,019$, 95% KI: 1,008-1,030; $p < 0,001$) bestätigt werden.

In Abbildung 7 sind Sensitivität und Spezifität des sFlt-1/PIGF-Quotienten als Prädiktor von maternalen und fetalen Komplikationen in einer ROC-Kurve abgebildet. Die AUC beträgt hierbei 0,76 bei einer Signifikanz von $p < 0,001$. Mittels Berechnung des Youden-Index wurde der optimale Trennwert zur Vorhersage von auftretenden maternalen und fetalen Komplikationen berechnet. Der Trennwert lag bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten von 84,5 und lieferte eine Sensitivität von 47,9% und eine Spezifität von 94,9% (siehe roter Kreis).

Abbildung 7: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und maternale und fetale Komplikationen



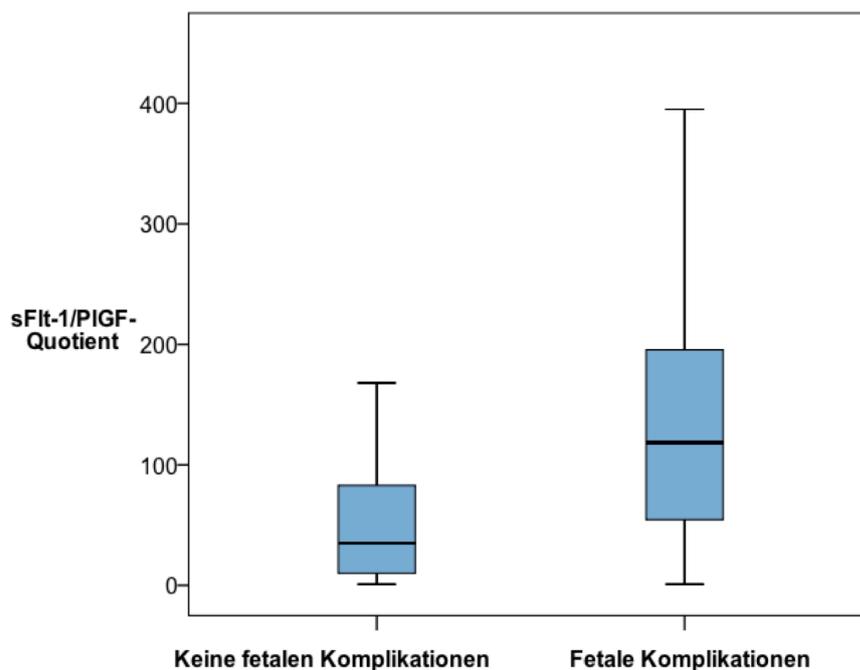
AUC= Area under the curve, Roter Kreis= Trennwert 84,5 aus Berechnung des Youden-Index

3.5 sFlt-1/PlGF-Quotient und fetale Komplikationen

In Abbildung 8 ist die Gruppierung der Kohorte anhand des Auftretens von ausschließlich fetalen Komplikationen vorgenommen worden und die jeweilige Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten in beiden Gruppen dargestellt. Auch hier ist der mediane Quotient der Gruppe mit aufgetretenen fetalen Komplikationen signifikant höher als der Quotient der Gruppe ohne Komplikationen (sFlt-1/PlGF: 123,5 (IQR 54,3-197,8) bei Komplikationen vs. sFlt-1/PlGF: 36 (IQR 10-83) ohne Komplikationen; $p < 0,001$).

Des Weiteren wurde eine Binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Der hierbei berechnete Regressionskoeffizient von 1,004 (95% KI: 1,001-1,007; $p = 0,003$) zeigte ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten und dem Auftreten von fetalen Komplikationen an. Der sFlt-1/PlGF-Quotient erwies sich im multiplen Regressionsmodell, das außerdem die neu aufgetretene Proteinurie, IUGR und chronische Hypertonie als signifikante Prädiktoren aus den univariaten Regressionsmodellen einschloss, als unabhängiger Prädiktor für fetale Komplikationen ($r = 1,003$, 95% KI: 1,000-1,006; $p = 0,027$).

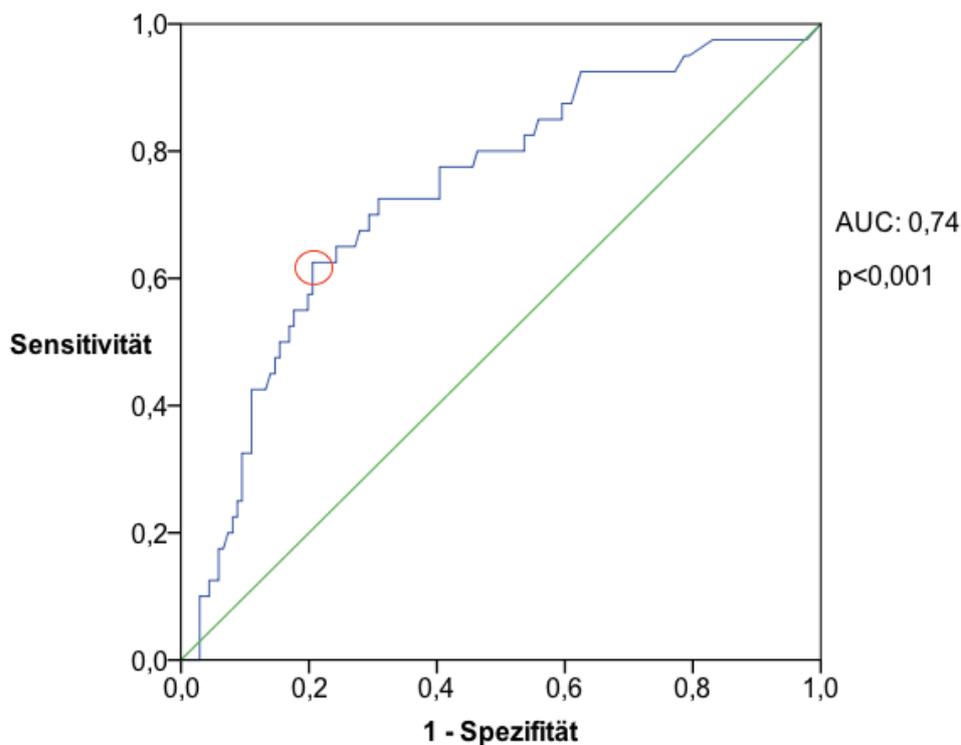
Abbildung 8: sFlt-1/PlGF-Quotient und fetale Komplikationen



sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF= placental growth factor, Mittellinie= Median, Box= Interquartilsabstand, Whisker= maximal 1,5-fache der Box

In Abbildung 9 ist die ROC-Kurve zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität des sFlt-1/PIGF-Quotienten als Prädiktor für fetale Komplikationen zu sehen. Die AUC beträgt 0,74 bei einer Signifikanz von $p < 0,001$. Die Ermittlung des Youden-Index ergab einen optimalen Trennwert zur Vorhersage von fetalen Komplikationen von 96 (roter Kreis). Die Überschreitung dieses Trennwertes zeigt das Auftreten fetaler Komplikationen mit einer Sensitivität von 62,5% und einer Spezifität von 79,4% an.

Abbildung 9: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und fetale Komplikationen



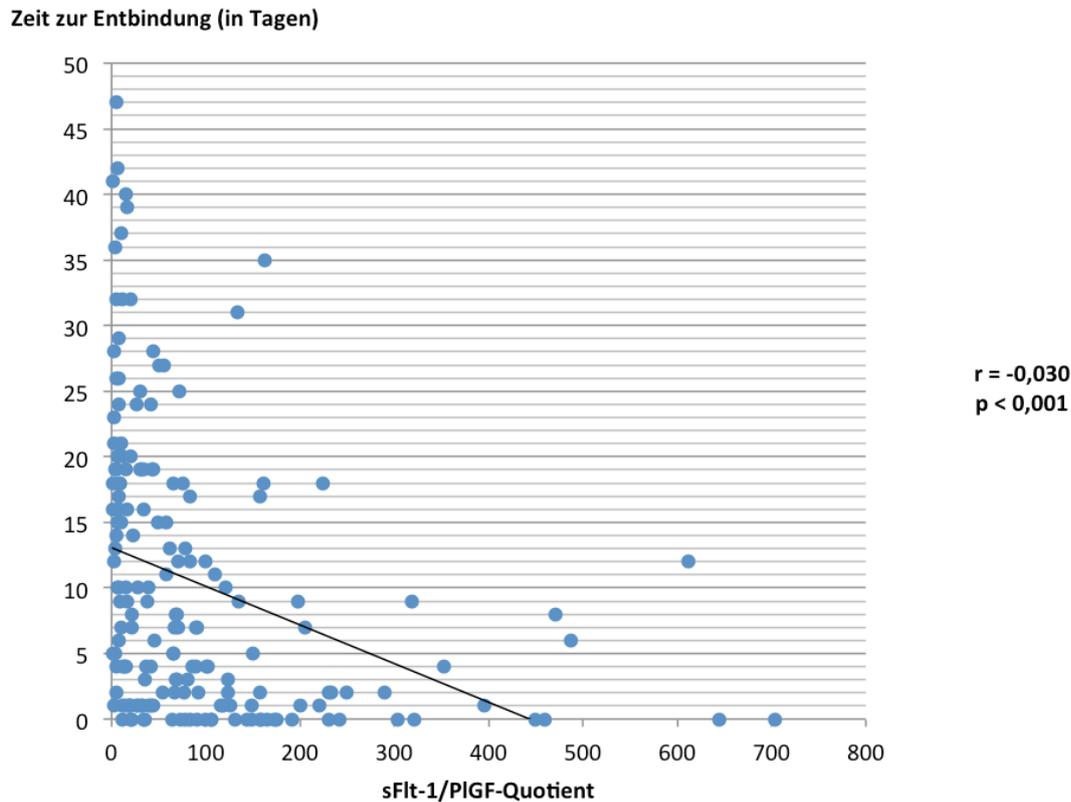
AUC= Area under the curve, Roter Kreis= Trennwert 96 aus Berechnung des Youden-Index

3.6 sFlt-1/PIGF-Quotient und die verbleibende Schwangerschaftsdauer

Im Streudiagramm aus Abbildung 10 ist der sFlt-1/PIGF-Quotient mit der jeweils zugehörigen verbleibenden Schwangerschaftsdauer in Tagen abgebildet. Der errechnete Regressionskoeffizient von -0,030 zeigt, dass die verbleibende Zeit bis zur Entbindung bei steigendem sFlt-1/PIGF-Quotienten signifikant kürzer wird ($p < 0,001$; 95% KI: -0,042 bis -0,017). Im multiplen Regressionsmodell, das außerdem die neu aufgetretene Hypertonie, neu aufgetretene Proteinurie, Oberbauchschmerzen und einen BMI > 30 als signifikante Prädiktoren

aus den univariaten Regressionsanalysen einschloss, erwies sich der sFlt-1/PlGF-Quotient als unabhängiger Prädiktor für die verbleibende Schwangerschaftsdauer ($r = -0,023$, 95% KI: $-0,036$ - $-0,010$; $p = 0,001$).

Abbildung 10: sFlt-1/PlGF-Quotient und die zugehörige Zeit bis zur Entbindung in Tagen



sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF= placental growth factor, r = Regressionskoeffizient

In Tabelle 9 ist die Anzahl an Patientinnen mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten $> < 85$ bzw. $> < 201$ abgebildet, die nach 48h, 7d und 14d entbunden hat. Folgende signifikante Unterschiede sind hierbei festzustellen: Innerhalb von 48h haben 57,6% bzw. 61,9% der Patientinnen mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten > 85 bzw. > 201 entbunden und nur 22,2 bzw. 30,3% der Patientinnen mit einem Quotienten < 85 bzw. < 201 ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,004$). Nach 7d haben 81% der Patientinnen mit einem Quotienten > 85 bzw. > 201 entbunden, wohingegen nur 49,7% bei einem Quotienten < 85 bzw. < 201 ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,007$) bereits entbunden haben. Innerhalb von 14d haben 91,5 bzw. 95,2% der Patientinnen mit einem sFlt1/PlGF > 85 bzw. > 201 entbunden und nur 56,4 bzw. 64,5% mit einem sFlt-1/PlGF < 85 bzw. < 201 ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$).

Wie in Tabelle 10 zu sehen, war die mediane verbleibende Schwangerschaftsdauer bei einem Quotienten >85 bzw. 201 signifikant verkürzt (12 Tage (IQR 3,3-19,0) bei sFlt-1/PlGF <85 vs. 2 Tage (IQR 0-7) bei sFlt-1/PlGF >85 , $p < 0,001$; 8 Tage (1-18) bei sFlt-1/PlGF <201 vs. 2 Tage (0-6,5) bei sFlt-1/PlGF >201 , $p < 0,001$).

Tabelle 9: Anzahl der Entbindungen innerhalb von 48h, 7d und 14d bei einem sFlt-1/PlGF $>/< 85$ bzw. 201.

	sFlt-1/PlGF <85	sFlt-1/PlGF >85	p-Wert	sFlt-1/PlGF <201	sFlt-1/PlGF >201	p-Wert
Kumulierte Entbindungen $\leq 48h$	26 (22,2)	34 (57,6)	$<0,001$	47 (30,3)	13 (61,9)	0,004
Kumulierte Entbindungen $\leq 7d$	48 (41,0)	46 (78)	$<0,001$	77 (49,7)	17 (81)	0,007
Kumulierte Entbindungen $\leq 14d$	66 (56,4)	54 (91,5)	$<0,001$	100 (64,5)	20 (95,2)	0,005

Angaben in absoluten Häufigkeiten (%); sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF= placental growth factor

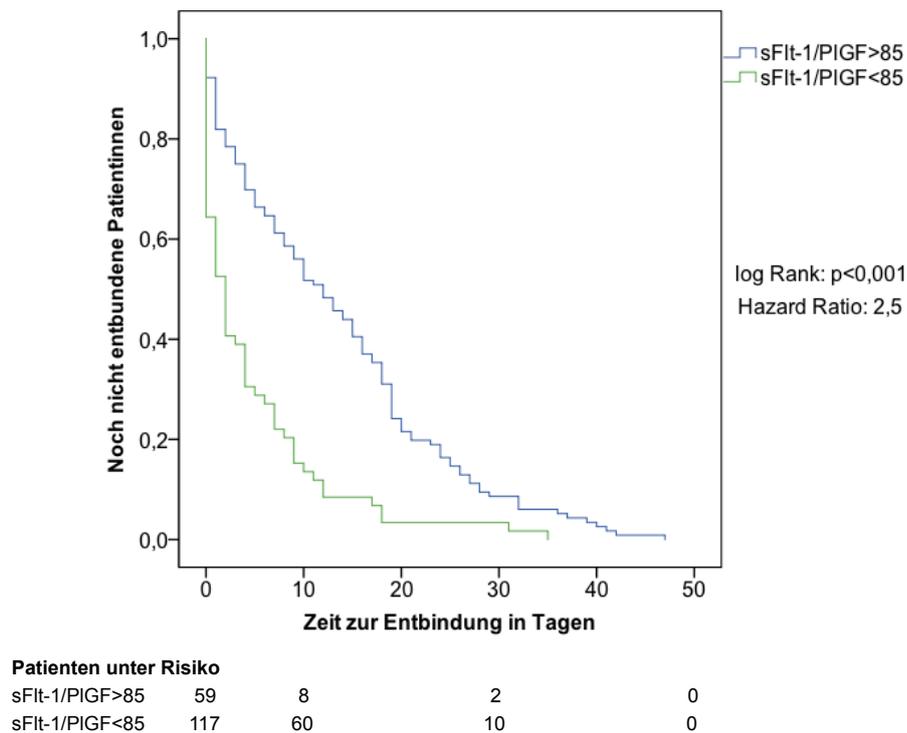
Tabelle 10: Mediane Schwangerschaftsdauer bei sFlt-1/PlGF $>/< 85$ bzw. 201

	sFlt-1/PlGF <85	sFlt-1/PlGF >85	p-Wert	sFlt-1/PlGF <201	sFlt-1/PlGF >201	p-Wert
Schwangerschaftsdauer	12,0 (3,3-19,0)	2,0 (0,0-7,0)	$<0,001$	8,0 (1,0-18,0)	2,0 (0,0-6,5)	0,001

Angaben in Median (Interquartilsabstand); sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF= placental growth factor

In Abbildung 11 ist die Ereigniszeitanalyse bezüglich der verbleibenden Zeit zur Entbindung innerhalb der zwei Gruppen sFlt-1/PlGF-Quotient $>/<85$ anhand einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Ein sFlt-1/PlGF-Quotient oberhalb des Trennwertes von 85 zeigte hierbei in einer Cox-Regression ein 2,49-fach erhöhtes Risiko zu entbinden (Hazard Ratio: 2,49; 95% KI: 1,79-3,47; log Rank: $p < 0,001$)

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur verbleibenden Zeit zur Entbindung für sFlt-1/PIGF >/<85

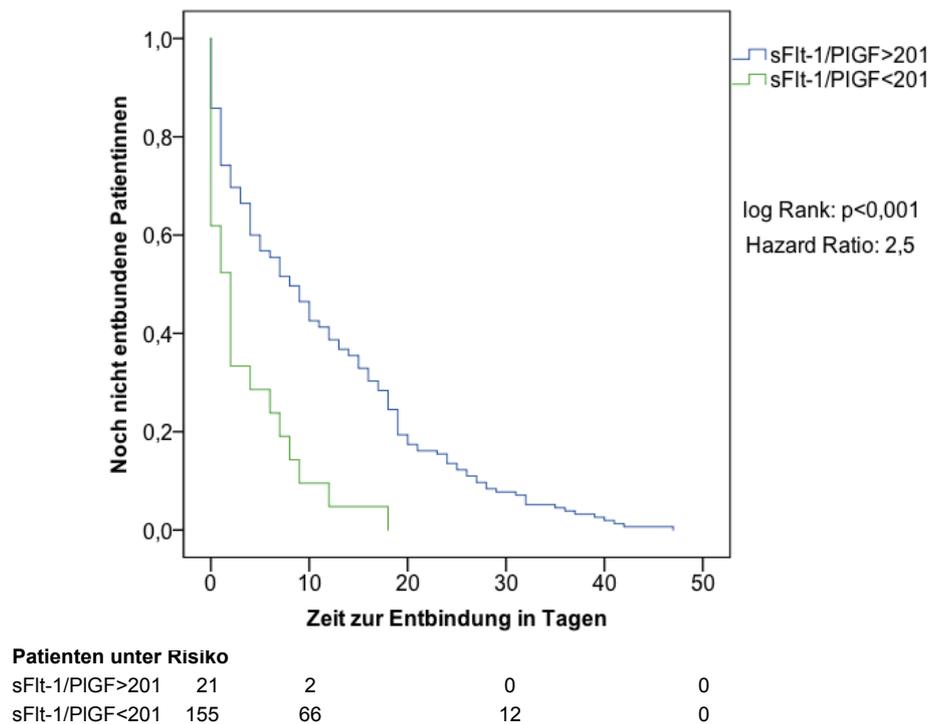


sFlt-1 = Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, *PIGF* = placental growth factor

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 12 zeigt die Ereigniszeitanalyse der verbleibenden Schwangerschaftsdauer innerhalb der Gruppen mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten >/<201. Auch hier geht laut Cox-Regression ein sFlt-1/PIGF-Quotient von >201 mit einem ca. 2,51-fach erhöhten Risiko einer Entbindung einher (Hazard Ratio: 2,51; 95% KI: 1,56-4,03; log Rank: $p < 0,001$).

In Tabelle 11 ist das Risiko, bei Überschreitung der Trennwerte 85 und 201 innerhalb von 48h, 7d und 14d zu entbinden, dargestellt. Bei Überschreitung der Trennwerte ist für jeden Zeitraum ein erhöhtes Risiko einer Entbindung zu verzeichnen. Bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten >85 ist das Risiko innerhalb von 48h zu entbinden 3,15-fach erhöht ($p < 0,001$; 95 % KI 1,89-5,26), innerhalb von 7d 2,80-fach ($p < 0,001$; 95% KI 1,86-4,22) und innerhalb von 14d 2,93-fach ($p < 0,001$; 95% KI 2,02-4,23). Liegt ein sFlt-1/PIGF-Quotient von >201 vor, so ist das Risiko einer Entbindung binnen 48h um ein 2,93-Faches erhöht ($p = 0,005$; 95% KI 1,29-4,43), binnen 7d um ein 2,30-Faches ($p = 0,002$; 95% KI 1,35-3,89) und binnen 14d um ein 2,52-Faches ($p < 0,001$; 95% KI 1,55-4,10).

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur verbleibenden Zeit zur Entbindung für sFlt-1/PIGF>/<201



sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF= placental growth factor

Tabelle 11: Hazard-Ratios zum Risiko einer Entbindung binnen 48h, 7d und 14d bei sFlt-1/PIGF>/<85 bzw. 201

	Risiko bei sFlt-1/PIGF>85	p-Wert	Risiko bei sFlt-1/PIGF>201	p-Wert
Entbindung innerhalb 48h	3,15	<0,001	2,93	0,005
Entbindung innerhalb 7d	2,80	<0,001	2,30	0,002
Entbindung innerhalb 14d	2,93	<0,001	2,52	<0,001

sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF= placental growth factor

Tabelle 12 bildet die Sensitivität und Spezifität der Trennwerte >85 und >201 zur Prädiktion einer Entbindung innerhalb von 48h, 7d und 14d ab. Es ergaben sich für den Trennwert >85 eine Sensitivität von 56% und eine Spezifität von 78% für eine Entbindung innerhalb von 48h, eine Sensitivität und Spezifität von 48% und 84% für eine Entbindung binnen 7d und 45% Sensitivität und 91% Spezifität für eine Entbindung binnen 14d. Der Trennwert 201 zeigte eine

Sensitivität von 22% und eine Spezifität von 93% zur Prädiktion einer Entbindung binnen 48h, eine Sensitivität von 18% und eine Spezifität von 95% für eine Entbindung innerhalb von 7d und eine Sensitivität und Spezifität von 17% und 98% für eine Entbindung innerhalb von 14d.

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität der Trennwerte >85 und >201 für die Vorhersage einer Entbindung binnen 48h, 7d und 14d

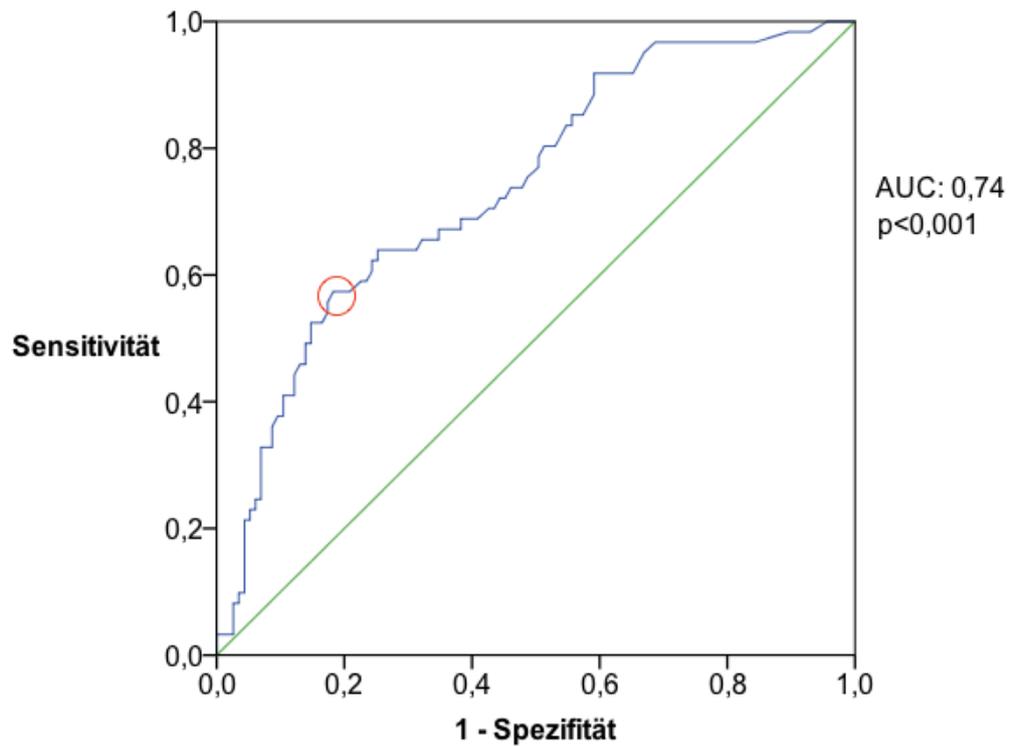
	Trennwert >85		Trennwert >201	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
Entbindung \leq 48h	57%	78%	22%	93%
Entbindung \leq 7d	48%	84%	18%	95%
Entbindung \leq 14d	45%	91%	17%	98%

sFlt-1= Soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF= placental growth factor

Die ROC-Kurve in Abbildung 13 zeigt die Sensitivität und Spezifität des sFlt-1/PlGF-Quotienten als Prädiktor für eine Entbindung innerhalb von 48h auf. Hierbei betrug die AUC 0,74 und der zugehörige p-Wert <0,001. Mittels Berechnung des Youden-Index ergab sich für die Fragestellung einer Entbindung binnen 48h ein optimaler Trennwert des sFlt-1/PlGF-Quotienten von 90,5 für diese Kohorte (roter Kreis). Dieser lieferte eine Sensitivität von 57% und eine Spezifität von 82%.

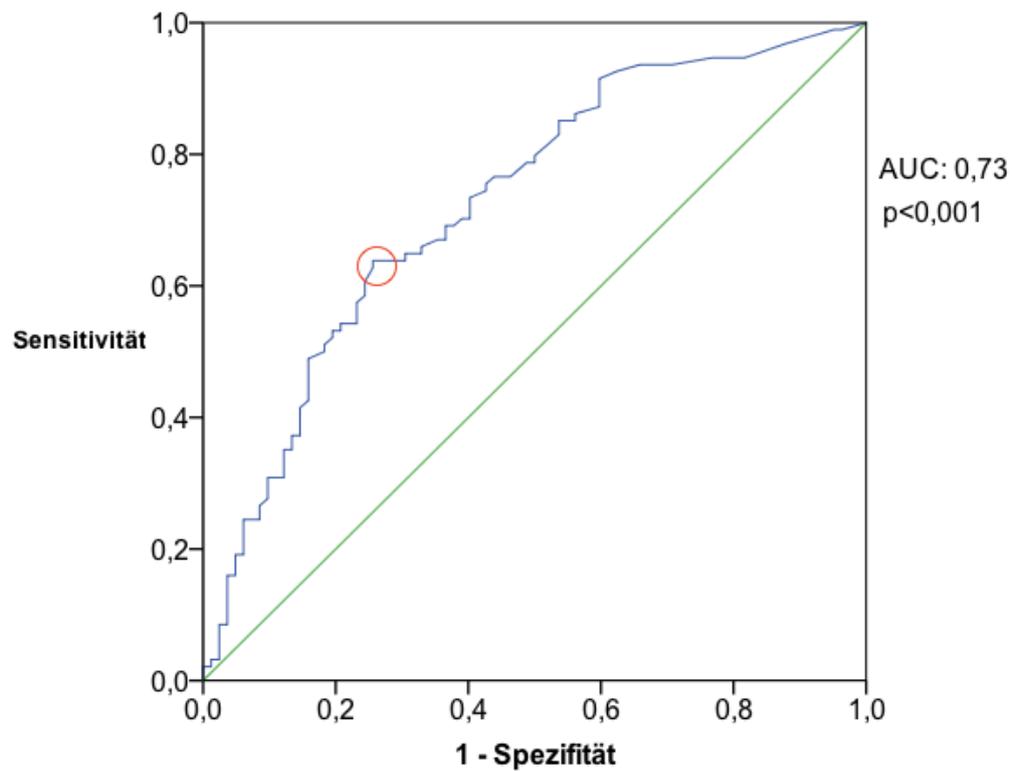
Abbildung 14 zeigt die ROC-Kurve zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität des sFlt-1/PlGF-Quotienten zur Vorhersage einer Entbindung binnen 7d. Die AUC beträgt 0,73 bei einer Signifikanz von p <0.001. Der Youden-Index ergab hier einen optimalen Trennwert des sFlt-1/PlGF-Quotienten zur Prädiktion einer Entbindung binnen 7d von 63 (roter Kreis). Dieser Trennwert bot eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 74%.

Abbildung 13: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und Entbindung binnen 48h



AUC= Area under the curve, Roter Kreis= Trennwert 90,5 aus Berechnung des Youden-Index

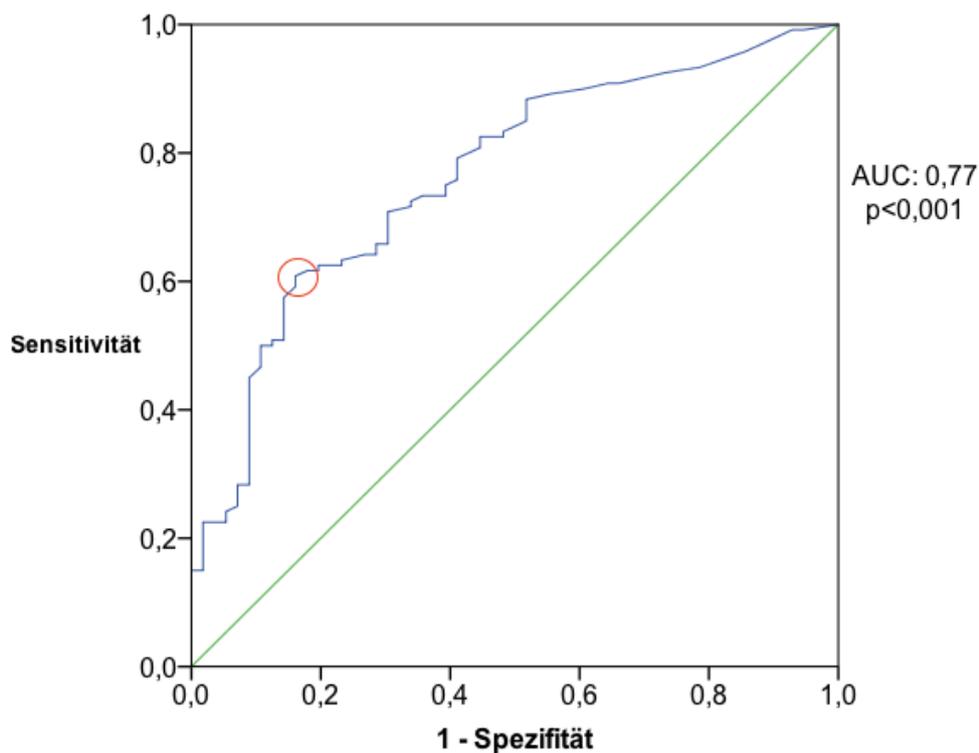
Abbildung 14: ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und Entbindung binnen 7d



AUC= Area under the curve, Roter Kreis= Trennwert 63 aus Berechnung des Youden-Index

In Abbildung 15 ist die ROC-Kurve mit Sensitivität und Spezifität des sFlt-1/PIGF-Quotienten in der Prädiktion einer Entbindung binnen 14d zu sehen. Die AUC beträgt 0,77 bei einer Signifikanz von $p < 0,001$. Die Berechnung des Youden-Index ergab einen optimalen Trennwert von 52 (roter Kreis) zur Vorhersage einer Entbindung binnen 14d (Sensitivität 63%, Spezifität 80%).

Abbildung 15: : ROC-Kurve für sFlt-1/PIGF und Entbindung binnen 14d



AUC= Area under the curve, Roter Kreis= Trennwert 52 aus Berechnung des Youden-Index

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war es, den sFlt-1/PIGF-Quotienten als Prädiktor für PE-assoziierte maternale und fetale Komplikationen sowie für die verbleibende Schwangerschaftsdauer in der Spätschwangerschaft zu evaluieren.

Die überprüften etablierten Trennwerte 33 und 110 zur Prädiktion von PE/HELLP zeigten für diese Kohorte ebenfalls hohe Sensitivitäten und Spezifitäten. Auch für das Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen insgesamt erschien der Quotient als sinnvoller

Prädiktor. Eine Unterscheidung der verschiedenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen mittels sFlt-1/PIGF-Quotienten war außer zwischen PE/HELLP und SIH sowie zwischen chronischem Hypertonus und Gesunden möglich.

Auch für die Prädiktion maternaler und fetaler Komplikationen erwies sich der sFlt-1/PIGF-Quotient als geeigneter Marker und anhand des Trennwertes 84,5 ließ sich das Auftreten von Komplikationen mit hoher Spezifität ausschließen.

Es ließen sich ebenfalls gesondert fetale Komplikationen mit Hilfe des sFlt-1/PIGF-Quotienten präzisieren.

Darüber hinaus zeigte sich der sFlt-1/PIGF-Quotient in dieser Arbeit als adäquates Messinstrument zur Abschätzung der verbleibenden Schwangerschaftsdauer und es ließ sich ein inverser Zusammenhang zwischen verbleibender Schwangerschaftsdauer und Höhe des Quotienten darstellen.

In der Untersuchung der beiden Trennwerte 85 und 201 wurde bei Überschreiten des jeweiligen Trennwertes ein erhöhtes Risiko einer zeitnahen Entbindung festgestellt.

Die verbleibende Schwangerschaftsdauer erwies sich für einen sFlt-1/PIGF-Quotienten >85 bzw. >201 als signifikant verkürzt. Bei der Berechnung von Sensitivität und Spezifität der beiden Trennwerte erwiesen sich diese durch ihre hohe Spezifität als geeignet zum Ausschluss einer zeitnahen Entbindung. Dies galt im Besonderen für den Trennwert >201 .

Zuletzt wurden eigene Trennwerte zur Prädiktion der verbleibenden Schwangerschaftsdauer für die vorliegende Kohorte entwickelt. Für eine Entbindung binnen 48h ergab sich der Trennwert 90,5, für eine Entbindung binnen 7d ein Trennwert von 63 und für 14d der Trennwert 52.

4.2 Charakterisierung der Studienpopulation

4.2.1 Charakterisierung der Studienpopulation bei Studieneinschluss

In der Charakterisierung des Studienkollektivs fiel zunächst die hohe Rate hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen auf. Insgesamt litten 56,8% der Patientinnen an einer HPD, was weit über der Prävalenz dieser Erkrankungen in der Normalbevölkerung liegt.¹⁶ Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass ein klinischer Verdacht auf PE Einschlusskriterium der Untersuchung war. Dementsprechend lässt sich auch nachvollziehen, dass klinische Parameter wie der mediane arterielle Blutdruck von 140/90 mmHg und die mediane Proteinurie von 268 mg/d über dem Normbereich einer gesunden Vergleichspopulation liegen.^{96,97}

Die Befunde der Doppleruntersuchungen lagen mit einem medianen PI der UtA von 0,89, einem medianen PI der ACM von 1,47 und einem medianen PI der UA von 0,92 alle im Normbereich für die jeweiligen SSW. Auffällige Befunde in diesen Untersuchungen würden auf eine Plazentainsuffizienz (UA, UtA) bzw. auf eine Anämie des Feten (ACM) hindeuten.⁹⁸ Diese im Schnitt unauffälligen Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass bei der Mehrzahl der Schwangeren dieses Kollektivs keine schwere Plazentainsuffizienz vorlag, wie sie im Rahmen einer frühen PE vorkommt. Man nimmt an, dass der späten PE, wie sie bei den Schwangeren dieser Kohorte vorlag, ein anderer Pathomechanismus zugrunde liegt, der nicht zwingend mit einer schweren Plazentainsuffizienz einhergeht.^{8,27,28}

Die Säuglinge wurden mit im Median 38^{1/7} SSW reif geboren, das mediane Geburtsgewicht lag mit 2947,5 g allerdings knapp unter dem Durchschnitt von 3000-3500g.⁹⁹ Dies kann darin begründet sein, dass sowohl das Risiko einer iatrogenen frühzeitigen Entbindung, als auch das einer plazentären Dysfunktion bei Schwangeren mit HPD erhöht ist. Aus beiden Umständen kann ein niedriges Geburtsgewicht resultieren.⁴ Die Raten an fetalen Komplikationen in dieser Kohorte waren ebenfalls höher als gewöhnlich. Das IRDS trat in dieser Gruppe Neugeborener mit einer Häufigkeit von 8% auf, während insgesamt nur 1% aller Neugeborenen ein IRDS entwickeln.¹⁰⁰ Auch die SGA Neugeborenen waren in dieser Kohorte mit 15,9% häufiger als im Vergleich zur Gesamtprävalenz von 10%.¹⁰¹ Das Vorkommen der vorzeitigen Plazentalösung von 1,1% in dieser Kohorte entspricht ungefähr der Prävalenz dieser Komplikation von 1%.¹⁰² Die Erklärung für die erhöhte Rate fetaler Komplikationen kann ebenfalls eine mehr oder weniger ausgeprägte plazentäre Dysfunktion sein, die eine ausreichende Versorgung des Feten verhindert und somit beispielsweise zu erhöhten SGA-Raten führt sowie durch eine gestörte Plazentastruktur vermehrt vorzeitige Plazentalösungen verursacht.^{102,103}

In der Zusammenschau lässt sich also festhalten, dass es sich aufgrund des Einschlusskriteriums des Verdachts auf PE beim untersuchten Kollektiv nicht um eine gesunde Normalpopulation von Schwangeren und Feten sondern um eine Risikogruppe handelt.

4.2.2 Charakterisierung der Studienpopulation gruppiert anhand eines sFlt-1/PlGF-Quotienten >/<85 bzw. 201

Untersuchte man die Studienpopulation gruppiert anhand des sFlt-1/PlGF-Quotienten, fielen vor allem die folgenden signifikanten Ergebnisse auf: Das Gestationsalter bei Studieneinschluss der Schwangeren mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten von >201 war mit 35^{5/7} signifikant niedriger als

bei Schwangeren mit sFlt-1/PIGF-Quotienten <201 . Zur Entwicklung der Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten während der Spätschwangerschaft liegen verschiedene Studienergebnisse vor. So zeigten sowohl Verloren et al. als auch Ohkuchi et al., dass der Quotient in gesunden Patientinnen zum Ende der Schwangerschaft hin kontinuierlich anstieg, während er bei einer vorliegenden PE (auf signifikant erhöhtem Level im Vergleich zu Gesunden) in der Spätschwangerschaft wieder abfiel.^{104,105} Zwei weitere Studien, die eine gemischte Studienpopulation aus Gesunden und PE-Erkrankten untersuchten, zeigten die gegensätzlichen Ergebnisse, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient in der Spätschwangerschaft entweder weiter anstieg⁶⁷ oder in der Spätschwangerschaft wieder abfiel.¹⁰⁶ Der signifikante Unterschied im Gestationsalter bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten >201 ist folglich als Ergebnis nicht abschließend interpretierbar.

Bei der Betrachtung der individuellen Risikofaktoren für die Entstehung einer PE fiel auf, dass der BMI der Schwangeren mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten >85 in dieser Kohorte signifikant niedriger ausfiel als bei einem Quotienten <85 . Dementsprechend trat ein BMI >30 als einziger Risikofaktor einer PE signifikant häufiger in der Gruppe mit sFlt-1/PIGF-Quotienten <85 auf. Dies ist insofern ungewöhnlich, als dass ein erhöhter BMI von >30 als etablierter Risikofaktor für die Entstehung einer PE gilt und ein erhöhter sFlt-1/PIGF-Quotient >85 wiederum für das Auftreten einer PE spricht.^{4,67} Und tatsächlich ist die PE in dieser Kohorte bei Überschreitung des Trennwertes 85 signifikant häufiger als unterhalb dieses Trennwertes. Dieser Widerspruch könnte u.a. dadurch zu erklären sein, dass durch die Aufteilung in vier Gruppen teils kleine Fallzahlen entstanden. Die Anzahl der Patientinnen mit sFlt-1/PIGF-Quotient <85 und einem BMI >30 belief sich beispielsweise auf lediglich 13 Schwangere. Daraus ergibt sich, dass dieses Ergebnis als weniger valide anzusehen ist, als die größer angelegter Studien zur Identifikation von Risikofaktoren einer PE.²⁴⁻²⁶ Des Weiteren lag eine chronische Hypertonie signifikant häufiger bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten >85 vor, was folgerichtig erscheint, da sich auf dem Boden einer chronischen Hypertonie gehäuft Pfort-Präeklampsien entwickeln, die wiederum mit einem erhöhten sFlt-1/PIGF-Quotienten einhergehen.^{37,68,70,73}

Die Überschreitung der Trennwerte 85 und 201 zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit verschiedenen klinischen Symptomen einer PE. So lagen signifikante Unterschiede im Auftreten eines erhöhten Blutdrucks und im Vorkommen einer Proteinurie bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $>/< 85$ bzw. 201 vor. Eine Erhöhung der Leberwerte kam ebenfalls signifikant häufiger bei Überschreitung der Trennwerte 85 und 201 vor. Bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten

>85 lagen darüber hinaus signifikant gehäuft schwere Ödeme, starke Gewichtszunahmen und Thrombozytopenien vor. Die Beobachtung, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und einer Erhöhung des sFlt-1/PlGF-Quotienten besteht, erscheint logisch. Das Auftreten der Symptome Proteinurie, Hypertonus, Thrombozytopenie, IUGR und Leberwerterhöhung führt zur Vergabe der klinischen Diagnosen PE bzw. HELLP⁴ und der prädiktive Wert des sFlt-1/PlGF-Quotienten zur Vorhersage von PE/HELLP ist in diversen Studien bereits vielfach belegt.^{37,66–68}

Weiterhin bestanden signifikante Erhöhungen der Pulsatilitätsindices der UtA und UA bei einer Überschreitung der Trennwerte 85 und 201. Dieses Ergebnis scheint folgerichtig, da der PI von UtA und UA zur Detektion einer möglichen Funktionsstörung der Plazenta genutzt wird^{4,18,65}, die wiederum ein Missverhältnis in der Sezernierung der antiangiogenen und angiogenen Faktoren sFlt-1 und PlGF bewirkt.^{35–37} Trotz signifikanter Unterschiede liegen alle Dopplerbefunde dieser Kohorte noch in den Normbereichen der jeweiligen SSW, was mit der Beobachtung einhergeht, dass es bei später PE, wie in dieser Kohorte, in der Regel nicht zu massiven Plazentainsuffizienzen kommt.^{7,8}

Die entscheidenden Ergebnisse sind die vorliegenden Unterschiede im maternalen und fetalen Outcome bei Überschreitung der Trennwerte. Maternale Komplikationen kamen bei Quotienten >85 bzw. >201 gehäuft vor, wobei vor allem signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von PE und HELLP festzustellen waren. Fetale Komplikationen traten bei Trennwertüberschreitung ebenfalls insgesamt gehäuft auf, hierbei insbesondere SGA und IRDS. Der Zusammenhang zwischen der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten und PE-bedingten Komplikationen wurde bereits in einzelnen Studien untersucht und aufgezeigt. Die signifikanten Unterschiede bei Überschreitung der Trennwerte 85 und 201 stützen das Ergebnis dieser Arbeiten, dass sich anhand eines erhöhten sFlt-1/PlGF-Quotienten PE-bedingte Komplikationen vorhersagen lassen.^{57,68,92,93}

Dementsprechend ist es schlüssig, dass es bei Überschreitung der Trennwerte ebenfalls zu signifikanten Unterschieden des Outcomes bei Entbindung kam. Beim Auftreten einer PE und PE-bedingter Komplikationen wird die Entbindung als einzige kausale Therapie häufig verfrüht eingeleitet.⁴ Als Folge dessen waren Gestationsalter und Geburtsgewicht bei Quotienten >85 bzw. >201 signifikant erniedrigt. Das Gleiche galt für den Apgar Score bei Überschreitung des Trennwertes 85. Folgerichtig musste ein signifikantes Mehr an Neugeborenen auf die Neonatologie aufgenommen werden.

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt sich festhalten, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten sFlt-1/PlGF-Quotienten, in diesem Fall einer Erhöhung über 85 bzw. 201, und dem Auftreten PE-bedingter Komplikationen und deren Folgen vorliegt. Jedoch sind 85 und 201 nicht als optimale Trennwerte zur Vorhersage von PE und ihren Komplikationen entwickelt worden, sondern zur Vorhersage der verbleibenden Schwangerschaftsdauer.^{57,70} Die Entwicklung von optimalen Trennwerten für die Vorhersage von Komplikationen ist unter anderem Gegenstand dieser Arbeit.

4.2.3 Charakterisierung der Studienpopulation gruppiert anhand aufgetretener Komplikationen

Betrachtet man die Studienpopulation unter dem Gesichtspunkt aufgetretener PE-assoziierte Komplikationen, fällt auf, dass in der Gruppe mit aufgetretenen Komplikationen signifikant häufiger Risikofaktoren einer PE vorlagen. Andere Studien zeigen ebenfalls, dass bestehende Risikofaktoren als Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen dienen können.^{57,107} Betrachtet man die verschiedenen PE-Risikofaktoren gesondert, lag in dieser Arbeit jedoch nur die chronische Hypertonie mit 24 Fällen signifikant häufiger bei aufgetretenen Komplikationen vor als in lediglich einem Fall bei komplikationslosen Verläufen. Rana et al. identifizierten ebenfalls unter den Risikofaktoren für PE die chronische Hypertonie als einzigen signifikanten Prädiktor für PE-assoziierte Komplikationen (Komplikationen: 72 (27,2%) vs. keine Komplikationen: 64 (18,4%); $p= 0,009$).⁵⁷ Gabbay et al. hingegen identifizierten das Antiphospholipidsyndrom als Risikofaktor für PE-assoziierte Komplikationen wie beispielsweise eine vorzeitige Entbindung.¹⁰⁷ Die vorzeitige Entbindung wurde in dieser Arbeit jedoch nicht als PE-assoziierte Komplikation definiert, eine Vergleichbarkeit mit dem Ergebnis von Gabbay et al. ist daher nicht gegeben.

Ebenfalls von Interesse ist der Zusammenhang zwischen PE-assoziierten Komplikationen und klinischen Symptomen, da die Studienlage zu klinischen Symptomen als Prädiktoren von maternalen und fetalen Komplikationen bisher nicht eindeutig ist.^{55,57,58} So stellten Zhang et al. beispielsweise fest, dass weder ein Hypertonus noch ein Hypertonus in Kombination mit Proteinurie mit dem Auftreten PE-assoziiierter Komplikationen korrelierte.⁵⁵ Rana et al. und Dadelszen et al. hingegen konnten eine solche Assoziationen zwischen einer Erhöhung des

Blutdrucks sowie einer Proteinurie mit dem Auftreten PE-assoziiierter Komplikationen aufzeigen.^{57,58}

Auch in dieser Arbeit konnten ein erhöhter systolischer und diastolischer Blutdruck als Prädiktoren für maternale und fetale Komplikationen identifiziert werden. Eine neu aufgetretene Proteinurie kam ebenfalls deutlich häufiger bei PE-assoziierten Komplikationen vor, jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Proteinurie im 24h SU und dem Auftreten von Komplikationen gefunden werden. Ein SU wurde jedoch in weniger als der Hälfte der Fälle angelegt (Fehlend: 114 (64,8%)) und am häufigsten wurde eine Proteinurie anhand von Urinstix diagnostiziert (Fehlend: 0 (0%)). Weitere Symptome, die signifikant gehäuft bei komplizierten Verläufen auftraten, waren starke Ödeme und IUGR, welche bisher in der Literatur nicht als Prädiktoren von PE-assoziierten Komplikationen erscheinen.^{57,58}

Oberbauchschmerzen als Symptom zeigten sich jedoch mit 20,3% signifikant häufiger bei komplikationslosen Verläufen als bei tatsächlich auftretenden Komplikationen (6,8%). Dies ist am ehesten darin begründet, dass ein epigastrischer Schmerz alleine, als mögliches Symptom einer PE, als Einschlusskriterium für die Untersuchung galt, Oberbauchschmerzen isoliert jedoch ein unspezifisches Symptom multipler Genese sein können. Tatsächlich wiesen 11 der 20 Patientinnen, die mit Oberbauchschmerz als Einschlusskriterium in die Kohorte aufgenommen wurden, Oberbauchschmerzen als einziges Symptom einer PE auf. Dementsprechend entwickelten nur 8 der 20 Patientinnen, die sich mit epigastrischem Schmerz vorstellten, überhaupt eine HPD. Der Zusammenhang zwischen Oberbauchschmerz und einem komplikationslosen Verlauf in dieser Arbeit ist folglich kritisch zu sehen.

In anderen Studien sind außerdem Laborparameter wie Leberenzyme, Nierenparameter oder die Thrombozytenzahl als Prädiktoren für PE-assoziierte Komplikationen untersucht worden.^{57,58}

Diese wurden in dieser Arbeit nicht als gesonderte Symptome erfasst, sondern gingen lediglich in die Endpunkte HELLP-Syndrom oder Nierenversagen ein.

Betrachtet man die bei Entbindung erhobenen Parameter lagen erwartungsgemäß bei fast allen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne PE-assoziierte Komplikationen vor. So war das mittlere GA von 37^{4/7} bei Entbindung in der Gruppe der komplizierten Verläufe signifikant niedriger als das mittlere GA von 39^{1/7} der komplikationslosen Verläufe. Dieser Unterschied resultiert daraus, dass bei einem komplizierten Schwangerschaftsverlauf gegebenenfalls eine vorzeitige Entbindung angestrebt wird.⁴ Das niedrigere GA bei Entbindung trägt wiederum zu dem signifikant niedrigeren Geburtsgewicht von 2760,0g bei aufgetretenen Komplikationen im Vergleich zu einem Geburtsgewicht von 3380,0g bei fehlenden

Komplikationen bei.¹⁰⁸ Weiterhin stellt das niedrigere Geburtsgewicht die zu erwartende Gruppendifferenz aufgrund der Zuordnung der SGA-Neugeborenen zu den PE-assoziierten Komplikationen dar. Die in diese Gruppe eingeschlossenen fetalen Komplikationen SGA, IRDS und vorzeitige Plazentalösung erklären ebenfalls den signifikant schlechteren klinischen Zustand der Neugeborenen mit einem APGAR von 9,0 bei PE-assoziierten Komplikationen gegenüber dem APGAR von 10,0 bei komplikationslosen Verläufen. Signifikant häufiger auf die Neonatologie aufgenommene Neugeborene in der Gruppe mit komplizierten Verläufen sind die logische Konsequenz.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich bei der Betrachtung der Patientencharakteristika Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren bzw. klinischen Symptomen einer PE und auftretenden maternalen und fetalen Komplikationen teilweise aufzeigen lassen. Dies deckt sich teils mit der bestehenden Studienlage, teils widerspricht es dieser. Eine zweifelsfreie Interpretation von Risikofaktoren und klinischen Symptomen als Prädiktoren für PE-assoziierte Komplikationen ist folglich nicht möglich. Entsprechend den Ergebnissen von Rana et al., die mit einer Kombination der klinischen Parameter Hypertension und Proteinurie mit dem sFlt-1/PIGF-Quotienten die genaueste Vorhersage von Komplikationen erreichten, scheint es auch hier sinnvoll, weitere Prädiktoren wie angiogene und antiangiogene Serummarker zur klinischen Diagnostik hinzuzuziehen.⁵⁷

4.3 sFlt-1/PIGF-Quotient und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Der sFlt-1/PIGF-Quotient wurde zur Prädiktion und Diagnostik einer PE entwickelt. Hierzu wurden für die Spätschwangerschaft die Trennwerte 33 und 110 entwickelt. Bei einem Quotienten <33 kann eine PE sicher ausgeschlossen werden, bei einem Quotienten zwischen 33 und 110 bedarf der Verlauf weiterer Beobachtung und bei einem Quotienten ≥ 110 gilt die Diagnose PE als gesichert. Ziel der Kombination der Trennwerte zu einem Grauzonenbereich war es, eine hohe Sensitivität für den niedrigeren und eine hohe Spezifität für den höheren Trennwert zu erreichen. So lieferten schließlich 33 eine Sensitivität/ Spezifität von 89,6%/ 73,1% und 110 eine Sensitivität/ Spezifität von 58,2%/ 95,5%.⁶⁷ Um zunächst die Vergleichbarkeit der vorliegenden Kohorte mit vorhandenen Arbeiten einschätzen zu können, wurden also jeweils die Sensitivität und Spezifität von 33 und 110 zur Prädiktion einer PE für die vorliegende Studienpopulation errechnet. Hierbei wurde, entsprechend der Arbeit von Verloren et al., in die PE/HELLP Gruppe PE, Pfropf-PE und HELLP-Syndrom

zusammengefasst und die Sensitivität und Spezifität wurden mittels ROC-Kurvenanalyse ermittelt.⁶⁷ Dabei ergaben sich eine Sensitivität/ Spezifität von 80,3%/ 50,4% für den Trennwert 33 und eine Sensitivität/ Spezifität von 52,5%/ 87,8% für 110. Lediglich die Sensitivität des Trennwertes 33 wich mit 50,4% im Vergleich zu 73,1% stärker von den Werten der bestehenden Trennwerte ab. Diese und die anderen geringeren Abweichungen lassen sich beispielsweise durch die Fallzahl der Studie von Verlohren et al. erklären, die mit 1149 Patientinnen einem Vielfachen der 176 Patientinnen dieser Arbeit entsprach. Berücksichtigt man diesen Faktor, so sind die Ergebnisse, vor allem die entscheidende Sensitivität von 33 und die Spezifität von 110, durchaus vergleichbar (33: Sensitivität 89,6% vs. 80,3%, Spezifität 73,1% vs. 50,4%; 110: Sensitivität 58,2% vs. 52,5%, Spezifität 95,5% vs. 87,8%).⁶⁷

Der sFlt-1/PIGF-Quotient konnte in dieser Arbeit ebenfalls als valider Prädiktor für das Auftreten einer HPD im Allgemeinen bestätigt werden. Der sFlt-1/PIGF-Quotient war mit 77,5 bei einem Auftreten von HPD signifikant erhöht gegenüber einem Quotienten von 20,5 bei Schwangerschaften ohne HPD. Ebenso ergab die Binär-logistische Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten und dem Auftreten einer HPD an (Regressionskoeffizient (r) = 1,010; 95% KI: 1,005-1,015; $p < 0,001$). Diese Schlussfolgerung stimmt mit bisherigen Studienergebnissen überein.^{67,70,93}

Zuletzt konnte gezeigt werden, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient ebenfalls zur Differenzierung zwischen den verschiedenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen herangezogen werden kann. Der Quotient in der Gruppe mit PE/HELLP zeigte sich signifikant erhöht gegenüber Gesunden und Patientinnen mit chronischem Hypertonus. Ebenso signifikant erhöht war der sFlt-1/PIGF-Quotient in der Gruppe mit SIH gegenüber chronischem Hypertonus und gegenüber Gesunden. Dies entspricht den Ergebnissen aus Studien von Verlohren et al. und Engels et al..^{70,106} Ebenso lag weder in der vorliegenden (p (chrHT vs. gesund) = 0,567), noch in der Studie von Engels et al. (p (chrHT vs. gesund) = 0,544) ein signifikanter Unterschied des sFlt-1/PIGF-Quotienten zwischen Patientinnen mit chronischem Hypertonus und gesunden Patientinnen vor. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die chronische Hypertonie nicht demselben schwangerschaftsabhängigen Pathomechanismen unterliegt wie die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und sich folglich nicht in einem Missverhältnis von angiogenen und antiangiogenen Faktoren widerspiegelt.³⁷ Ein Unterschied zur Arbeit von Verlohren et al. liegt jedoch im Vergleich der Gruppen mit PE/HELLP und SIH. In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied des sFlt-1/PIGF-Quotienten zwischen beiden Gruppen

gezeigt werden (p (PE/HELLP vs. SIH) = 0,407), in der Studie von Verlohren et al. lag jedoch ein solcher signifikanter Unterschied vor (p (PE/HELLP vs. SIH) < 0,001).⁷⁰ Bei Engels et al. wurde eine weitere Unterteilung der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen vorgenommen. So war ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen HELLP und SIH, milder PE und SIH und schwerer PE und SIH vorhanden. Die Pfropf-PE wurde jedoch im Gegensatz zu dieser Arbeit und der von Verlohren et al. nicht in die PE-Gruppe gefasst und der Unterschied zwischen SIH und Pfropf-PE stellte sich bei Engels et al. als nicht signifikant heraus.¹⁰⁶ Folglich lassen sich die vorliegenden Arbeiten in Bezug auf diese Fragestellung nicht adäquat vergleichen und eine definitive Aussage über die Unterscheidung zwischen PE/HELLP und SIH anhand des sFlt-1/PlGF-Quotienten lässt sich nicht treffen.

4.4 sFlt-1/PlGF-Quotient und maternale und fetale Komplikationen

Die PE und die mit ihr assoziierten Komplikationen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität von Mutter und Kind verbunden.² Um Morbidität und Mortalität zu senken, ist es von entscheidender Bedeutung, Patientinnen mit der Verdachtsdiagnose PE, die ein erhöhtes Risiko für PE-assoziierte Komplikationen aufweisen, zu identifizieren, an eine spezialisierte Klinik anzubinden und einer entsprechenden Therapie zuzuführen.⁶⁸ Diese Komplikationen lassen sich jedoch bisher anhand klinischer Parameter wie Hypertonie und Proteinurie nur ungenau vorhersagen.⁵⁷ Auch die Aussagekraft von laborchemischen Parametern wie Transaminasen, Thrombozyten oder Kreatinin im Hinblick auf maternale und fetale Komplikationen ist begrenzt.¹⁰⁹ In verschiedenen Studien wurde jedoch der sFlt-1/PlGF-Quotient als Marker für das Auftreten maternaler und fetaler Komplikationen untersucht und scheint durch seine additive Bestimmung eine bessere Risikoeinschätzung diesbezüglich möglich zu machen.^{57,68,71,72,110,111}

Der sFlt-1/PlGF-Quotient war in dieser Kohorte bei aufgetretenen maternalen und fetalen Komplikationen mit 77,9 signifikant erhöht gegenüber komplikationslosen Verläufen mit einem Quotienten von 16,0. Dieses Ergebnis deckt sich mit der aktuellen Studienlage.^{57,68,71,72,110,111}

Der optimale Trennwert 84,5 dieser Kohorte prädizierte maternale bzw. fetale Komplikationen mit einer Sensitivität von 47,9% und einer Spezifität von 94,9%. In der Untersuchung von Rana et al. wurde ein optimaler Trennwert von 85 zur Vorhersage maternaler und fetaler Komplikationen entwickelt (Sens. 72,9%, Spez. 94,0%) und in der Arbeit von Saleh et al. wurde dieser validiert (Sens. 86%, Spez. 93%).^{57,72} Der errechnete Trennwert ist somit fast identisch,

allerdings fällt in dieser Arbeit eine deutlich schlechtere Sensitivität zur korrekten Vorhersage von Komplikationen auf. Dies kann dadurch begründet sein, dass die Arbeit von Rana et al. 85 als Trennwert für den Zeitraum <34. SSW entwickelte und Saleh et al. den Trennwert anhand einer Kohorte, welche die gesamte Schwangerschaft einschloss, überprüfte.^{57,72} Tatsächlich gibt es bislang keine Untersuchung, die den sFlt-1/PIGF-Quotienten als Prädiktor für maternale und fetale Komplikationen für die Spätschwangerschaft separat untersucht. Ein genauer Vergleich der Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten oder entwickelter Trennwerte für auftretende Komplikationen mit anderen Studien ist folglich nicht möglich. Ein weiteres Problem bei der Sichtung der Datenlage bezüglich des sFlt-1/PIGF-Quotienten als Marker für einen komplizierten Schwangerschaftsverlauf entsteht dadurch, dass jede Studie eine unterschiedliche Definition von maternalen und fetalen Komplikationen verwendet. So galt in dieser Arbeit beispielsweise erst das Auftreten eines HELLP-Syndroms als maternale Komplikation, während bei Rana et al. bereits erhöhte Leberenzyme oder eine verringerte Thrombozytenzahl in Kombination mit einer Hypertonie als maternale Komplikation galten.⁵⁷ Saleh et al. wiederum übernahmen die Komplikationen aus dem fullPIERS Models, die eine Reihe weiterer maternalen Komplikationen wie Myokardinfarkt, Apoplex, TIA (Transitorische ischämische Attacke) u.a. beinhalteten.⁵⁸

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass bisher keine Studie vorliegt, die den sFlt-1/PIGF-Quotienten als Prädiktor für maternale und fetale Komplikationen speziell für die Spätschwangerschaft untersucht, die hohe Spezifität des in dieser Arbeit entwickelten Trennwertes 84,5 dies jedoch lohnenswert erscheinen lässt.

4.5 sFlt-1/PIGF-Quotient und fetale Komplikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten außerdem, dass sich mit Hilfe des sFlt-1/PIGF-Quotienten ebenfalls Aussagen über das Auftreten von ausschließlich fetalen Komplikationen treffen lassen. Auch hier war der mediane Quotient der Gruppe mit aufgetretenen fetalen Komplikationen signifikant höher als der Quotient der Gruppe ohne Komplikationen (123,5 bei Komplikationen vs. 36 ohne Komplikationen). Der errechnete Regressionskoeffizient von 1,004 zeigte ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen der Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten und dem Auftreten von fetalen Komplikationen an.

Als Prädiktor für fetale Komplikationen wurde der Quotient bislang in keinen anderen Studien untersucht. Die gesonderte Vorhersage des fetalen Outcomes in der Spätschwangerschaft ist

jedoch durchaus von Bedeutung. Bei einem Auftreten einer HPD, insbesondere bei PE, HELLP und Eklampsie stellt eine Entbindung nach wie vor die einzige kausale Therapie dar und die Hemmschwelle zur Entbindung ist ab $>34^{0/7}$ SSW wesentlich niedriger als vor der 34. SSW.^{4,54} Da jedoch auch sogenannte Late preterm infants (Entbindung binnen $34^{0/7}$ - $36^{6/7}$ SSW) noch erhöhte Mortalitäts- und Morbiditätsraten aufweisen, kommt der Prognose des Säuglings in der Geburtsplanung auch in der Spätschwangerschaft eine entscheidende Bedeutung zu.^{49,112} Der sFlt-1/PIGF-Quotient kann bei der Abschätzung dieser Prognose folglich von Nutzen sein.

4.6 sFlt-1/PIGF-Quotient und die verbleibende Schwangerschaftsdauer

Der Prädiktion der verbleibenden Schwangerschaftsdauer bei der Verdachtsdiagnose PE kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Bei einer früh auftretenden PE muss bezüglich des Haltens der Schwangerschaft stets die Unreife des Kindes gegen das maternale Risiko von PE-assoziierten Komplikationen aufgewogen werden.^{4,54,88} Doch auch in der Spätschwangerschaft ist die Einschätzung der verbleibenden Schwangerschaftsdauer noch essentiell. Zwischen $34^{0/7}$ und $37^{0/7}$ SSW wird unter Abwägen des maternalen und fetalen Risikos zu Gunsten der Reife des Kindes das Halten der Schwangerschaft angestrebt, während bei einer PE in $>37^{0/7}$ SSW und Vorliegen einer manifesten PE die Entbindung vorzuziehen ist.^{4,10,87} Eine möglichst präzise Vorhersage der verbleibenden Zeit bis zur Entbindung war dementsprechend Gegenstand mehrerer Studien und der sFlt-1/PIGF-Quotient hat sich auch hier als sinnvoller prädiktiver Marker erwiesen.^{57,70,73,92,94}

Der Trennwert 85 wurde von Rana et al. zur Prädiktion der verbleibenden Schwangerschaftsdauer <34 SSW entwickelt und wurde in dieser Arbeit für ≥ 34 SSW evaluiert.⁵⁷ Dabei ging in dieser Arbeit ein sFlt-1/PIGF-Quotient ≥ 85 mit einem 2,49-fach erhöhten Risiko gegenüber einem Quotienten <85 einher, zu entbinden. Im Vergleich hierzu ergab sich in der Studie von Rana et al. ein 9,4-fach erhöhtes Risiko.⁵⁷ Es zeigt sich also, dass die Beziehung von verbleibender Schwangerschaftsdauer und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten ≥ 85 in ≥ 34 SSW weniger deutlich ist als bei <34 SSW.

Vergleicht man Sensitivität und Spezifität des Trennwertes 85 für die Prädiktion der verbleibenden Schwangerschaftsdauer in beiden Arbeiten, so fällt Folgendes auf: Für die Vorhersage einer Entbindung binnen 7d wurde in dieser Arbeit eine Sensitivität von 48% und eine Spezifität von 84% ermittelt. Bei Rana et al. hatten 8 von 35 Patientinnen mit einem Quotienten ≥ 85 und 89 von 118 mit einem Quotienten <85 nach 7d noch nicht entbunden, was

einer Sensitivität des Trennwertes 85 von 48% und eine Spezifität von 92% entspricht.⁵⁷ Die Sensitivität des Trennwertes war folglich in beiden Arbeiten gleich niedrig, die Spezifität fiel in der Studie von Rana et al. jedoch noch höher aus. Ähnliches galt für eine Entbindung binnen 14d. In der vorliegenden Arbeit ergaben sich eine Sensitivität von 45% und eine Spezifität von 91%. In der Studie von Rana et al. hatten 4 von 35 Patientinnen mit sFlt-1/PIGF-Quotienten ≥ 85 noch nicht entbunden und 66 von 118 mit einem Quotienten < 85 . Es lag demnach eine Sensitivität von 37% und eine Spezifität von 94% vor.⁵⁷ Wieder lag also in beiden Arbeiten eine hohe Spezifität zu Lasten einer niedrigeren Sensitivität vor. Ein Vergleichswert für die 57% Sensitivität und 78% Spezifität für eine Entbindung binnen 48h dieser Arbeit lag in der Studie von Rana et al. nicht vor. Aus den verglichenen Hazard Ratios sowie Sensitivität und Spezifität lässt sich schlussfolgern, dass 85 vor allem als Trennwert für < 34 SSW ermittelt wurde und er sich noch besser zur Vorhersage der verbleibenden Schwangerschaftsdauer in diesem Zeitraum eignet.

Anders als 85 wurde der Trennwert 201 in der Arbeit von Verlohren et al. zur Prädiktion der verbleibenden Schwangerschaftsdauer bei ≥ 34 SSW entwickelt.⁷⁰ Ein sFlt-1/PIGF-Quotient oberhalb des Trennwertes 201 ging in der vorliegenden Untersuchung mit einem 2,93-fachen Risiko, innerhalb von 48h, einem 2,30-fachen Risiko, innerhalb von 7d und einem 2,52-fachen Risiko, innerhalb von 14d zu entbinden, einher. Das Risiko einer Entbindung für den gesamten verbleibenden Schwangerschaftszeitraum war bei Überschreiten des Trennwertes 201 2,51-fach erhöht. Vergleichswerte für die Zeiträume 7d und 14d, sowie für den gesamten Schwangerschaftszeitraum existieren bislang nicht. In der Arbeit von Verlohren et al. zeigte sich bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten > 201 mit einer Hazard Ratio von 3,5 ebenfalls ein erhöhtes Risiko, binnen der nächsten 48h zu entbinden.⁷⁰

Darüber hinaus fiel der Trennwert 201 in der vorliegenden Arbeit vor allem durch seine hohe Spezifität in der Vorhersage einer zeitnahen Entbindung auf. Mit einer Spezifität von 93% (Sensitivität 22%) ließ sich bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten < 201 eine Entbindung innerhalb der nächsten 48h relativ sicher ausschließen. In der Studie von Verlohren et al. hatten von den 27 Patientinnen, die nach 48h noch schwanger waren, 23 einen sFlt-1/PIGF-Quotienten von < 201 und 20 von 68, die nach 48h nicht mehr schwanger waren, hatten einen Quotienten ≥ 201 . Dies entspricht einer Sensitivität von 29% und einer Spezifität von 85%. Die Vorliegende Arbeit weist folglich eine noch höhere Spezifität zum Ausschluss einer Entbindung binnen 48h auf als die Arbeit von Verlohren et al..⁷⁰ Die Spezifität für eine Entbindung binnen 7d und 14d fielen in der vorliegenden Arbeit mit 95% (Sensitivität 18%) und 98% (Sensitivität 17%) zu Lasten einer

schlechteren Sensitivität noch höher aus, wobei Vergleichswerte für diese Zeiträume nicht vorliegen. Folglich kann laut der vorliegenden Arbeit 201 als Trennwert zum Ausschluss einer zeitnahen Entbindung als verlässlicher Marker verwendet werden.

Die eigenen Trennwerte, die für diese Kohorte entwickelt wurden lagen für die Prädiktion einer Entbindung binnen 48h bei 90,5 (Sensitivität 57%, Spezifität 82%), für eine Entbindung binnen 7d bei 63 (Sensitivität 64%, Spezifität 74%) und für 14d bei 52 (Sensitivität 63%, Spezifität 80%). Die Trennwerte wurden mittels Youden-Index errechnet und liefern dementsprechend das optimale Verhältnis von Sensitivität und Spezifität und weisen damit eine relative hohe Spezifität und eher durchschnittliche Sensitivität auf.

Die Zusammenschau aller Ergebnisse der Untersuchung des Quotienten als Prädiktor für die verbleibende Schwangerschaftsdauer, lässt folgende Schlüsse zu:

Ein hoch angesetzt Trennwert wie 201 bietet eine hohe Spezifität zu Lasten einer niedrigen Sensitivität. Dass bereits ein Überschreiten des deutlich niedrigeren Trennwerts 85 mit einer Hazard Ratio von 2,49 eine fast identische Risikosteigerung einer zeitnahen Entbindung mit sich bringt wie beim Trennwert 201 (Hazard Ratio 2,51), deutet darauf hin, dass 201 als alleiniger Trennwert zu hoch angesetzt wäre. Um eine optimale Prognose über die verbleibende Schwangerschaftsdauer treffen zu können, wäre daher eine Kombination eines niedrigen Trennwertes mit hoher Sensitivität mit einem hohen Trennwert mit hoher Spezifität zu einer Grauzone, wie sie in der PE-Diagnostik bereits verwendet wird, die beste Option. Läge ein Quotient unterhalb der Grauzone vor, wäre eine zeitnahe Entbindung sicher auszuschließen. Läge ein sFlt1/PIGF-Quotient im bzw. oberhalb des Grauzonenbereichs, wäre eine intensivere, stationäre Beobachtung nötig.

4.7 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von 176 Patientinnen retrospektiv untersucht. Daraus ergaben sich zum einen Limitationen durch die Fallzahl, welche sich verstärkten, sobald eine Aufteilung in Subgruppen vorgenommen wurde. So traten beispielsweise nur in 59 Fällen keine maternalen oder fetalen Komplikationen auf und bei lediglich 21 Patientinnen lag eine Serumkonzentration des sFlt-1/PIGF-Quotienten >201 vor. Die Aussagekraft statistischer Analysen einzelner Subgruppen war dementsprechend eingeschränkt. Zum anderen waren die erhobenen Daten durch das retrospektive Studiendesign teils unvollständig. So waren bei den eingeschlossenen Patientinnen immer wieder einzelne

Parameter nicht zu erheben (vgl. Tabelle 3) und 93 Patientinnen, bei denen zwischen 2010 und 2016 ein sFlt-1/PlGF-Quotient bestimmt wurde, konnten nicht in die Untersuchung eingeschlossen werden, weil sich ihre klinischen Daten als zu lückenhaft erwiesen.

Darüberhinaus wurden zwar die Daten von zwei verschiedenen Standorten erhoben, diese gehörten jedoch der gleichen Klinik an, weswegen die Studie als unizentrisch anzusehen ist.

Auch die Einschlusskriterien der Studienkohorte gingen mit Limitationen einher. So wurden ausschließlich Frauen mit einem klinischen Verdacht auf PE in die Studienpopulation eingeschlossen. Eine Kontrollgruppe mit klinisch unauffälligen Verläufen wurde dementsprechend nicht in der Arbeit untersucht.

4.8 Fazit und Schlussfolgerung

Vor allem die hohe Spezifität der entwickelten Trennwerte des sFlt-1/PlGF-Quotienten zur Prädiktion von maternalen und fetalen Komplikationen lassen es sinnvoll und vielversprechend erscheinen, den Quotienten als Marker für Komplikationen der Spätschwangerschaft in folgenden Studien zu untersuchen. Hierbei ist vor allem die einheitliche Definition von PE-bedingten Komplikationen von Bedeutung, die für eine Vergleichbarkeit entscheidend ist, welche in bisherigen Studien noch nicht gewährleistet war. Der Ausschluss möglicher Komplikationen in der Spätschwangerschaft, wie ihn die hohe Spezifität des hier errechneten Trennwertes möglich macht, ist vor allem deshalb von besonderer Bedeutung, da eine Entbindung aufgrund von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen ab der 34. SSW eher in Betracht gezogen wird, als im früheren Schwangerschaftsverlauf. Die dabei entbundenen Late preterm infants weisen jedoch immer noch erhöhte Risiken bezüglich Mortalität und Morbidität auf.^{49,112} Ein Prädiktor, der einen sicheren Ausschluss von sowohl maternalen als auch fetalen Komplikationen erlaubt und somit ein Halten der Schwangerschaft gefahrlos ermöglicht, ist dementsprechend auch in der Spätschwangerschaft von entscheidendem Nutzen und sollte weiterhin in größer angelegten Studien validiert werden.

Auch für die Prädiktion der verbleibenden Schwangerschaftsdauer scheint der sFlt-1/PlGF-Quotient dieser Untersuchung zu Folge sehr geeignet. Der Zusammenhang zwischen der Höhe des Quotienten und der verbleibenden Schwangerschaftsdauer konnte anhand verschiedener Untersuchungen dargestellt werden. Unter den bisher bestehenden Trennwerten 85 und 201 konnte vor allem 201 mit einer sehr hohen Spezifität als Grenzwert zum Ausschluss einer zeitnahen Entbindung bestätigt werden. Die eigens für diese Kohorte entwickelten Trennwerte

zur Prädiktion einer Entbindung binnen 48h, 7d und 14d wiesen aufgrund ihrer Ermittlung mittels Youden-Index das ausgewogenste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität auf. Es ließen sich so jedoch keine optimalen Sensitivitäten und Spezifitäten erzielen. Um den sFlt-1/PIGF-Quotienten ideal zur Prognose der verbleibenden Schwangerschaftsdauer nutzen zu können, scheint es demnach sinnvoll in weiteren Studien einen Grauzonenbereich des Quotienten zu entwickeln.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Brown MA, Lindheimer MD, Swiet M de, Assche A Van, Moutquin J-M. The Classification And Diagnosis Of The Hypertensive Disorders Of Pregnancy: Statement From The International Society For The Study Of Hypertension In Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20:ix–xiv.
- 2 Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD, National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:109–27.
- 3 Turner J. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health* 2010;2:327.
- 4 Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Schlembach D, Stepan H, Walther T. S1-Leitlinie Diagnostik Und Therapie Hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, 2014. (Accessed April 30, 2017, at https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-Verlaengert.pdf)
- 5 Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens An Int J Women’s Cardiovasc Heal* 2014;4:97–104.
- 6 von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143–8.
- 7 James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol* 2010;221:363–78.
- 8 Raymond D, Peterson E. A Critical Review of Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66:497–506.
- 9 Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens An Int J Women’s Cardiovasc Heal*

2013;3:44–7.

10 Cruz MO, Gao W, Hibbard JU, Pfister RE. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:214.e1-214.e6.

11 Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:481.e1-481.e7.

12 Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:307–12.

13 Geary M. The HELLP syndrome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 1997;104:887–91.

14 Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney Int* 2005;67:2101–13.

15 Sibai BM. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981–91.

16 Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25:124–32.

17 Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130–7.

18 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;31:66–74.

19 Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Edwin SS, Gomez R, Yeo L, Conde-Agudelo A, Hassan SS. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:1021–38.

20 Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O’Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox

C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2011;118:1–203.

21 Schutte J, Schuitemaker N, van Roosmalen J, Steegers E, Dutch Maternal Mortality Committee. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2008;115:732–6.

22 Neilson JP. Pre-eclampsia and eclampsia. In: Lewis G, Drife J. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health Why mothers die. 6th ed. London, England: Royal College of Obstetricians and Gynaecology Press; 2004:79–85.

23 Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994;309:1395–400.

24 Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preeclampsia in Women With Chronic Hypertension: A Prospective Study. *Hypertension* 2008;51:1002–9.

25 Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565–0.

26 Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209–15.

27 Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1–12.

28 Oudejans CBM, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer A, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007;120:607–12.

29 Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia Minireview Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69:1–7.

30 Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397–413.

31 Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia Is Associated with Failure of Human Cytotrophoblasts to Mimic a Vascular Adhesion Phenotype One Cause of Defective

Endovascular Invasion in This Syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152–64.

32 Ogden E, Hildebrand GJ, Page EW. Rise of Blood Pressure During Ischemia of the Gravid Uterus. *Exp Biol Med* 1940;43:49–51.

33 Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:466–80.

34 Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44.

35 Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649–58.

36 Papapetropoulos A, García-Cardeña G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997;100:3131–9.

37 Schoedl M, Ph D, Hund M, Ph D, Verlohren S, Ph D. Predictive Value of the sFlt/PlGF Ratio in women with Suspected Preeclampsia 2016:13–22.

38 Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim K-H, Yuan H-T, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642–9.

39 Herse F, Dechend R, Harsem NK, Wallukat G, Janke J, Qadri F, Hering L, Muller DN, Luft FC, Staff AC. Dysregulation of the Circulating and Tissue-Based Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. *Hypertension* 2007;49.

40 Weir RJ, Paintin DB, Robertson JIS, Tree M, Fraser R, Young MJ. Renin, Angiotensin and Aldosterone Relationships in Normal Pregnancy. *Proc R Soc Med Sect Endocrinol with Sect Obstet Gynaecol* 1970;63:1101–2.

41 Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973;52:2682–9.

- 42 Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, Hicks MJ, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008;14:855–62.
- 43 Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, Wallace K, Wenzel K, Wallukat G, Keiser S, Ray LF, Dechend R, Martin JN, Granger JP, LaMarca B. The Effect of Immune Factors, Tumor Necrosis Factor- α , 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;23:911–6.
- 44 Herse F, Verlohren S, Wenzel K, Pape J, Muller DN, Modrow S, Wallukat G, Luft FC, Redman CWG, Dechend R. 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;53:393–8.
- 45 Stepan H, Wallukat G, Schultheiss H-P, Faber R, Walther T. Is parvovirus B19 the cause for autoimmunity against the angiotensin II type receptor? *J Reprod Immunol* 2007;73:130–4.
- 46 Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci* 2012;122.
- 47 Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe Maternal Morbidity Associated with Hypertensive Disorders in Pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:203–12.
- 48 Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
- 49 Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011;2011:214365.
- 50 Schneider S, Freerksen N, Maul H, Roehrig S, Fischer B, Hoefl B. Risk groups and maternal-neonatal complications of preeclampsia--current results from the national German Perinatal Quality Registry. *J Perinat Med* 2011;39:257–65.
- 51 Shah PS, Sankaran K, Aziz K, Allen AC, Seshia M, Ohlsson A, Lee SK, Canadian Neonatal Network. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in

Canada: a cause for concern?. *J Perinatol* 2012;32:132–8.

52 EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010;99:978–92.

53 Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261–9.

54 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy 2010.

55 Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:261–7.

56 Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:267–76.

57 Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim K, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911–9.

58 von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Pipkin FB, Côté A-M, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph K, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin J-M, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011;377:219–27.

59 Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, Kusanovic JP, Ogge G, Soto E, Dong Z, Tarca A, Gaurav B, Hassan SS. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *J Matern Neonatal Med* 2011;24:1187–207.

60 Brooten D, Kaye J, Poutasse SM, Nixon-Jensen A, McLean H, Brooks LM, Groden S, Polis NS, Youngblut JM. Frequency, timing, and diagnoses of antenatal hospitalizations in women with high-risk pregnancies. *J Perinatol* 1998;18:372–6.

61 Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus*

2006;15:148–55.

62 Powe CE, Thadhani R. Diabetes and the Kidney in Pregnancy. *Semin Nephrol* 2011;31:59–69.

63 Schnettler W, Dukhovny D, Wenger J, Salahuddin S, Ralston S, Rana S. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2013;120:1224–32.

64 Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, van der Helm W, Creeden J. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *J Med Econ* 2010;13:728–37.

65 Yu CKH, Smith GCS, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:429–36.

66 Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, Wieloch P, Semus B, Meloth T, Droge L-A, Verlohren S. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PlGF ratio versus PlGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2016;1955:1–11.

67 Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. 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;63:346–52.

68 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.

69 Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC Health Serv Res* 2018;18:603.

70 Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan

H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *AJOG* 2012;206:58.e1-58.e8.

71 Moore AG, Young H, Keller JM, Ojo LR, Yan J, Simas TAM, Maynard SE. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Neonatal Med* 2012;25:2651–7.

72 Saleh L, Verdonk K, Jan Danser AH, Steegers EAP, Russcher H, van den Meiracker AH, Visser W. 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.

73 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dinkel C, Schoedl M, Dilba P, Hund M, Verlohren S. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2016;128:261–9.

74 Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest J-C, Giguère Y. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116:402–14.

75 Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791–8.

76 Ephraim RKD, Osakunor DNM, Denkyira SW, Eshun H, Amoah S, Anto EO. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:390.

77 Hofmeyr G, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2007;114:933–43.

78 Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001059.

- 79 Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, de Swiet M, Fletcher G, Jokinen M, Murphy D, Nelson-Piercy C, Osgood V, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Twaddle S, Waugh J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005;330.
- 80 Thangaratnam S, Gallos ID, Meah N, Usman S, Ismail KMK, Khan KS, TIPPS (Tests in Prediction of Pre-eclampsia's Severity) Review Group. How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:564–73.
- 81 Simhan HN, Caritis SN. Prevention of Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2007;357:477–87.
- 82 Clinical guideline [CG107]: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. (Accessed May 3, 2017, at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>)
- 83 Wood AJJ, Sibai BM. Treatment of Hypertension in Pregnant Women. *N Engl J Med* 1996;335:257–65.
- 84 Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD000025.
- 85 Mwansa-Kambafwile J, Cousens S, Hansen T, Lawn JE. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. *Int J Epidemiol* 2010;39:i122–33.
- 86 Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:214.e1-214.e6.
- 87 Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979–88.

- 88 Sibai BM, Robinson CJ, Hulsey TC, Ebeling M, Johnson DJ, Bruinse HW. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:191–8.
- 89 Gaugler-Senden IPM, Huijssoon AG, Visser W, Steegers EAP, de Groot CJM. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:216–21.
- 90 Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, Habli M, Pinder L, How H, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:247.e1-247.e6.
- 91 Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, Lapaire O, Llurba E, Ramoni A, Vatish M, Wertaschnigg D, Galindo A. 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;45:241–6.
- 92 Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:525–32.
- 93 De Oliveira L, Peraçoli JC, Peraçoli MT, Korkes H, Zampieri G, Moron AF, Sass N. sFlt-1/PlGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal* 2013;3:191–5.
- 94 Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez F V. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1159–68.
- 95 Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:324.
- 96 Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S,

Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Waeber B, Zannad F. Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie ESC POCKET GUIDELINES Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Deutsche Hochdruckliga DHL Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. (Accessed May 5, 2017, at https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf)

97 Kuo VS, Koumantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:723–8.

98 Bechtold MM. Stellenwert der Doppler-Sonografie der Arteria cerebri media in der Diagnostik fetaler Perfusionsstörungen. (Accessed Sept 20, 2018, at <https://d-nb.info/1005299757/34>)

99 Oken E, Kleinman KP, Rich-Edwards J, Gillman MW. A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference. *BMC Pediatr* 2003;3:6.

100 Obladen M. Pulmonale Erkrankungen. In: Obladen M, Maier RF, Stiller B. *Neugeborenen-Intensivmedizin*. 7th ed. Berlin, Deutschland: Springer; 2006:175–207.

101 Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, Reiter HL, Reiss I, Jorch G, Hentschel R, Hieronimi G. Neonatal outcome in small for gestational age infants: Do they really better? *J Perinat Med* 1999;27:484–9.

102 Dadak C, Zeisler H, Helmer H, Lehner R, Schwindt J, Laggner A. Notfälle im Kreißsaal. *Gynakologe* 2012;45:170–7.

103 Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Neonatal Med* 2008;21:9–23.

104 Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:161.e1-161.e11.

- 105 Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, Takahashi K, Yoshida M, Matsubara S, Suzuki M. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res* 2010;33:422–7.
- 106 Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy* 2013;32:459–73.
- 107 Gabbay-Benziv R, Zafrir-Danieli H, Blickstein D, Shmueli A, Salman L, Hadar E. Antiphospholipid syndrome characteristics and adverse pregnancy outcomes after 20 weeks of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2018;142:214–20.
- 108 Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G, Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:E35.
- 109 Anumba DOC, Lincoln K, Robson SC. Predictive Value of Clinical and Laboratory Indices at First Assessment in Women Referred with Suspected Gestational Hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2010;29:163–79.
- 110 Leños-Miranda A, Campos-Galicia I, Ramírez-Valenzuela KL, Chinolla-Arellano ZL, Isordia-Salas I. Circulating angiogenic factors and urinary prolactin as predictors of adverse outcomes in women with preeclampsia. *Hypertension* 2013;61:1118–25.
- 111 Leños-Miranda A, Méndez-Aguilar F, Ramírez-Valenzuela KL, Serrano-Rodríguez M, Berumen-Lechuga G, Molina-Pérez CJ, Isordia-Salas I, Campos-Galicia I. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6005.
- 112 Reddy UM, Bettgowda VR, Dias T, Yamada-Kushnir T, Ko C-W, Willinger M. Term Pregnancy: A Period of Heterogeneous Risk for Infant Mortality. *Obstet Gynecol* 2011;117:1279–87.

6. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACM	Arteria cerebri media
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin II Rezeptor-1
AT1-AA	Angiotensin II Rezeptor-1 Autoantikörper
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
chrHT	Chronische Hypertonie
CTG	Kardiotokografie
d	Tag
DIC	Disseminierte intravasale Koagulation
FPR	Falsch-Positiv-Rate
fullPIERS	Full Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk
GA	Gestationsalter
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
HELLP	Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HIF-1 α	Hypoxia-inducible factor 1 α
HLA-C	Human Leukocyte Antigen
HPD	Hypertensive pregnancy disorder
HR	Hazard Ratio
IgG	Immunglobulin G
IQR	Interquartilsabstand
IRDS	Infant respiratory distress syndrome
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie

J	Jahr
KIR	Killer cell immunoglobulin-like receptors
LDH	Laktatdehydrogenase
n	Stichprobengröße
NapH	Nabelarterien-pH
Neo	Neonatologie
NO	Stickstoff
NvpH	Nabelvenen-pH
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PE	Präeklampsie
PGI ₂	Prostazyklin
PI	Pulsatilitätsindex
PIGF	Placental growth factor
PPV	Positive predictive value
Pfropf-PE	Pfropf-Präeklampsie
r	Regressionskoeffizient
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Blutdruck nach Scipione Riva Rocci
sEng	Soluble Endoglin
sFlt-1	Soluble Fms-like tyrosine kinase-1
sFlt-1/PIGF	Quotient aus Soluble Fms-like tyrosine kinase-1/Placental growth factor
SGA	Small for gestational age
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswoche
s.u.	Siehe unten
SU	Sammelurin
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
TGF-β	Transforming growth factor β
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UA	Arteria umbilicalis
UtA	Arteria uterina
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

7. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Paula Kreße-Chludek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der sFlt-1/PlGF-Quotient als prädiktiver Marker für maternale und fetale Komplikationen und die verbleibende Zeit bis zur Entbindung nach der 34. Schwangerschaftswoche“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Paula Kreße-Chludek hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Kongressvortrag

Kreße-Chludek P, Pullankavumkal J, Klöckner N, Henrich W, Verlohren S. Der sFlt-1/PlGF-Quotient als Prädiktor für das Auftreten von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen. Ultraschall in der Medizin 2018. V 06.05 Interdisziplinärer Kongress Ultraschall 2018 42. Dreiländertreffen SGUM, DEGUM, ÖGUM

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der genutzten Primärdaten
- Statistische Auswertung der Primärdaten
- Verfassung des Kongress-Abstracts

Publikation 2: Kongressposter

Kreße-Chludek P, Pullankavumkal J, Klöckner N, Henrich W, Verlohren S. Der sFlt-1/PlGF-Quotient als Prädiktor für die verbleibende Schwangerschaftsdauer in der Spätschwangerschaft. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2018. P 446 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der genutzten Primärdaten
- Statistische Auswertung der Primärdaten
- Verfassung des Kongress-Abstracts
- Erstellung und Präsentation des Kongressposters

Publikation 3: Kongressposter

Kreße-Chludek P, Pullankavumkal J, Klöckner N, Henrich W, Verlohren S. Der sFlt-1/PlGF-Quotient als Prädiktor für die verbleibende Schwangerschaftsdauer in der Spätschwangerschaft. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 2017. P 05-56 Deutscher Kongress für Perinatale Medizin

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der genutzten Primärdaten
- Statistische Auswertung der Primärdaten

- Verfassung des Kongress-Abstracts

Publikation 4: Kongressposter

Kreße-Chludek P, Klöckner N, Pullankavumkal J, Busjahn A, Henrich W, Verlohren S. The sFlt-1/PlGF-ratio and remaining pregnancy duration in patients with suspected preeclampsia >34 weeks of gestation. Pregnancy Hypertension 2017. P 59 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy European Congress 2017

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der genutzten Primärdaten
- Statistische Auswertung der Primärdaten
- Verfassung des Kongress-Abstracts
- Erstellung des Kongressposters

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Publikationsliste

9.1 Kongressvorträge

Kreße-Chludek P, Pullankavumkal J, Klöckner N, Henrich W, Verlohren S. Der sFlt-1/PlGF-Quotient als Prädiktor für das Auftreten von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen. Ultraschall in der Medizin 2018. V 06.05 Interdisziplinärer Kongress Ultraschall 2018 42. Dreiländertreffen SGUM, DEGUM, ÖGUM

9.2 Kongressposter

Kreße-Chludek P, Pullankavumkal J, Klöckner N, Henrich W, Verlohren S. Der sFlt-1/PlGF-Quotient als Prädiktor für die verbleibende Schwangerschaftsdauer in der Spätschwangerschaft. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2018. P 446 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018

Kreße-Chludek P, Pullankavumkal J, Klöckner N, Henrich W, Verlohren S. Der sFlt-1/PlGF-Quotient als Prädiktor für die verbleibende Schwangerschaftsdauer in der Spätschwangerschaft. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 2017. P 05-56 Deutscher Kongress für Perinatale Medizin

Kloeckner N, Pullankavumkal J, Kreße-Chludek P, Busjahn A, Henrich W, Verlohren S. The dynamics of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF-ratio and the remaining pregnancy duration in patients with suspected preeclampsia < 34 weeks of gestation. Pregnancy Hypertension 2017. P 58 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy European Congress 2017

Kreße-Chludek P, Klöckner N, Pullankavumkal J, Busjahn A, Henrich W, Verlohren S. The sFlt-1/PlGF-ratio and remaining pregnancy duration in patients with suspected preeclampsia >34 weeks of gestation. Pregnancy Hypertension 2017. P 59 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy European Congress 2017

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Henrich danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik wissenschaftlich arbeiten zu dürfen.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Stefan Verlohren für die Überlassung des Themas, die Betreuung und die Begutachtung meiner Dissertation. Durch konstruktive Kritik und Ratschläge hat er mich stets in meiner wissenschaftlichen Arbeit unterstützt und damit einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen.

Der Arbeitsgruppe Präeklampsie, vor allem meiner Zweitbetreuerin Dr. med. Lisa Dröge, danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit. Ich bedanke mich bei Dr. med. Joyce Pullankavumkal für die Betreuung während der Datenerhebung und die Hilfe in organisatorischen Fragen.

Ich danke meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung und Fürsorge, für ihr allzeit offenes Ohr und ihren Rat. Die Möglichkeiten und die Sicherheit, dass sie mir mit auf den Weg gegeben haben, werden stets für jeden wichtigen Schritt in meinem Leben die Basis sein.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Jonathan Curio für seine ausführliche und sehr geduldige Beantwortung meiner statistischen Fragen. Vor allem aber danke ich ihm, dass er mir in jeder Situation stets die wertvollste Unterstützung von allen ist.