

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

DISSERTATION

**Prädiktion von präeklampsieassoziierten Adverse Outcomes und
Risikostratifizierung mit sFlt-1/PlGF-Quotienten in der klinischen
Routine. Eine Real-World-Studie.**

**Prediction of Preeclampsia-associated adverse outcomes and risk
stratification with sFlt-1/PlGF-ratio in routine clinical practice. A re-
al-world study.**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Gafron

Datum der Promotion: 25.06.2023

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

„Prediction of preeclampsia-related Adverse Outcomes with the sFlt-1/PIGF-ratio in the clinical routine - a Real-World Study “; Dröge, Lisa Antonia; Perschel, Frank Holger; Stütz, Natalia; Gafron, Anna; Frank, Lisa; Busjahn, Andreas; Henrich, Wolfgang; Verlohren, Stefan. Hypertension Journal (Dallas, Tex. 1979), Februar 2021, Vol.77 (2), p.461-471, United States.

„Korrelation zwischen Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis und der Aa. uterinae, Plazentagewicht sowie sFlt-1 und PIGF bei gesunden Frauen und Patientinnen mit Präeklampsie und IUGR“; Dröge, Lisa Antonia, Frank, Lisa, Stütz, Natalia, Gafron, Anna, Henrich, Wolfgang, Verlohren, Stefan. Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound, August 2019, Vol.40 (S 01), Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.

„Plazentagewicht bei Frauen mit Präeklampsie und IUGR: Korrelation zum sFlt-1/PIGF Level“; Frank, Lisa; Gafron, Anna; Henrich, Wolfgang; Verlohren, Stefan; Dröge, Lisa Antonia; Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Oktober 2020, Vol.80 (10), Stuttgart, Germany: Thieme Verlag.

„Risikostratifizierung zur Vorhersage präeklampsieassoziierter Schwangerschaftskomplikationen mittels sFlt-1/PIGF-Quotient in der klinischen Routine“, Droege, Lisa Antonia; Perschel, Frank Holger; Stütz, Natalia; Gafron, Anna; Frank, Lisa; Busjahn, Andreas; Henrich, Wolfgang; Verlohren, Stefan, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Vol.80 (10), Kongressabstrakt zur Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Oktober 2020.

„Correlation between placental mass, sFlt-1 and PIGF level and Doppler examinations of the uterine and umbilical arteries in PE, IUGR and controls“; Droege, Lisa Antonia; Frank, Lisa; Stütz, Natalia; Gafron, Anna; Henrich, Wolfgang; Verlohren, Stefan, , Ultrasound in obstetrics & gynecology, Vol.54 (S1), Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, October 2019.

Inhalt

Vorwort.....	2
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstrakt.....	9
Abstract.....	10
1. Einleitung	11
1.1. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Definition und Epidemiologie. 11	
1.2. Pathophysiologie	14
1.2.1. Pathogenese	14
1.2.2. sFlt-1, PlGF und andere pro- und anti-angiogene Faktoren	16
1.3. Risikofaktoren	18
1.4. Diagnostik.....	20
1.5. Screening und Prädiktion der Präeklampsie	21
1.6. Prävention und Therapie	25
1.7. Herleitung der Fragestellung	27
2. Material und Methoden	30
2.1. Materialien	30
2.1.1. Studiendesign.....	30
2.1.2. Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien.....	31
2.1.3. Definitionen	32
2.1.4. Datenerhebung.....	34
2.1.5. Einblick in Probengewinn, deren Verarbeitung und Befunderhebung ..	36
2.1.6. Datenanalyse	38
2.2. Statistische Auswertung	39
3. Ergebnisse	42
3.1. Deskriptive Statistiken bezogen auf zwei Gruppen (mit und ohne Adverse Outcome)	42

3.1.1. Darstellung der Kohorte mit Basischarakteristika, Symptomen und Risikofaktoren	42
3.1.2. Klinische Zeichen und Symptome bei der Erstvorstellung der Gruppen mit und ohne Adverse Outcome	44
3.1.3. Darstellung der sFlt-1/PIGF-Quotientenwerte der Gruppen mit und ohne Adverse Outcome	47
3.1.4. Darstellung der Daten der Gruppe mit Adverse Outcome versus ohne Adverse Outcome bezogen auf Schwangerschaftsverlauf und Ausgang.....	49
3.2. Deskriptive Statistiken und Vergleich der Risikogruppen.....	52
3.2.1. Klinische Präsentation, Schwangerschaftsverlauf und Ausgang in den Risikogruppen	52
3.2.2. Verteilung von Adverse Outcomes in den Risikogruppen.....	54
3.2.3. Verbliebene Schwangerschaftsdauer in den Risikogruppen	57
3.3. Logistische Regression und Vorhersage eines Adverse Outcomes	60
3.3.1. Regressionsanalyse und Darstellung der verwendeten Modelle	60
3.3.2. Analyse der Vorhersagekraft verschiedener Prädiktoren bezüglich des Auftretens eines Adverse Outcomes.....	61
4. Diskussion	64
4.1. Bedeutung der Ergebnisse unserer Studie und deren Vergleich mit dem aktuellen Stand in der Literatur.	64
4.2. Stellung des sFlt-1/PIGF-Quotienten im klinischen Alltag.....	71
4.3. Stärken und Schwächen unserer Arbeit	73
4.4. Zusammenfassung und Perspektive.....	75
5. Literaturverzeichnis.....	77
6. Eidesstattliche Versicherung.....	88
7. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	90
8. Lebenslauf	92
9. Danksagung.....	94
10. Bescheinigung Statistik.....	95

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Zusammenfassung der wichtigsten Risikofaktoren	19
Tabelle 2	Verteilung wichtiger Basischarakteristika und Risikofaktoren je Gruppe	43
Tabelle 3	Zeichen, Symptome und Befunde je Gruppe bei der Erstvorstellung	45
Tabelle 4	Verteilung von sFlt-1, PIGF, und sFlt-1/PIGF-Quotientenwerte je Gruppe	48
Tabelle 5	Zusammenfassung der Daten der Gruppe mit AO versus ohne AO bezogen auf den Schwangerschaftsverlauf und Ausgang	50
Tabelle 6	Klinische Präsentation, Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft in den Risikogruppen (verteilt nach sFlt-1/PIGF-Werten)	53
Tabelle 7	Verteilung von Adverse Outcomes unter Risikogruppen	55
Tabelle 8	Gestationsalter bei Entbindung und Zeit bis Entbindung je Gruppe	58
Tabelle 9	Vergleich der Vorhersagegenauigkeit aller Modelle (%)	63
Abbildung 1	pathologische Gefäßveränderung bei Präeklampsie	16
Abbildung 2	Pathomechanismus der gestörten Signaltransduktion bei Präeklampsie	18
Abbildung 3A	Verteilung der Befunde und Symptome je Gruppe bei der Erstvorstellung, die Reihenfolge basiert auf der absteigenden Prävalenz in der Gruppe mit AO	46
Abbildung 3B	Verteilung der RR- und Dopplerwerte je Gruppe bei der Erstvorstellung, die Reihenfolge basiert auf der absteigenden Prävalenz in der Gruppe mit AO	47
Abbildung 4A	Median des s-Flt-1/PIGF-Quotienten im zeitlichen Verlauf je Gruppe, entsprechend dem Gestationsalter bei der Erstvorstellung	49
Abbildung 4B	Median (95% CI) der absoluten sFlt-1/PIGF-Werte (x-Achse) und Delta der zwei Messungen an einem Tag (y-Achse) je Gruppe	49
Abbildung 5A	Visualisierung der Verteilung von AO bei den Müttern	51
Abbildung 5B	Visualisierung der Verteilung von AO bei den Kindern	51

Abbildung 6A	Verteilung von AO in Risikogruppen	56
Abbildung 6B und 6C	Verteilung von PE-assoziierten Komplikationen je Gruppe	56-57
Abbildung 7A	Boxplots mit Zeit bis zur Entbindung in den Risikogruppen	58
Abbildung 7B	Kaplan-Meier-Kurve der verbliebenen Schwangerschaftsdauer in Wochen je Gruppe	59
Abbildung 8	Darstellung der multiplen und der einfachen GLM	61

Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arterien, lat. arteriae
AAAS	American Association for the Advancement of Science
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AO	Ungünstiger Ausgang, engl. Adverse Outcome
AFI	Fruchtwasserindex, engl. amniotic fluid index
ALAT	Alanin-Amino-Transferase
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
AT1-AA	Angiotensin II Typ 1-Rezeptor-Autoantikörper
AUC	Fläche unter der Kurve, engl. area under the curve
BMI	Körpermasseindex, engl. body mass index
Ca.	Circa, syn. ungefähr
CTG	Kardiotokografie, engl. cardiotocography
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung, engl. disseminated intravascular coagulation
eCRF	elektronisches Protokoll, engl. electronic case report form
EPICE	Effective Perinatal Intensive Care in Europe
et al.	und andere, lat. et alii
Flt-1-prä-mRNA	engl. soluble fms-like tyrosine kinase-1 precursor messenger ribonucleic acid
HELLP	Hämolyse (hemolysis), erhöhte Leberenzyme (elevated liver enzymes), Thrombozytopenie (low platelet count)
IL-6	Interleukin-6
IQR	Interquartilsabstand, engl. interquartile range
ISSHP	International Society for the study of Hypertension in Pregnancy
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion, engl. intrauterine growth restriction
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck, engl. mean arterial pressure
n	Anzahl, engl. number
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NO	Stickstoffmonoxid

o.g.	Oben genannt
NPV	Negativ prädiktiver Wert, engl. Negative predictive value
PAPP-A	engl. Pregnancy-associated plasma protein A
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatilitätsindex
PIGF	plazentarer Wachstumsfaktor, engl. placental growth factor
PPV	Positiv prädiktiver Wert, engl. Positive predictive value
p-Wert, p	Signifikanzwert, engl. probability value
ROC-Kurve	Grenzwertoptimierungskurve, engl. receiver operating characteristic
RR	Blutdruck
RDS	Atemnotsyndrom, engl. respiratory distress syndrome
sFlt-1	lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1, engl. soluble fms-like tyrosine kinase-1
SGA	klein bezogen auf das Reifealter, engl. small for gestational age
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Synonym: Gestationshypertonie
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VEGF	engl. vascular endothelial growth factor
z.B.	zum Beispiel

Abstrakt

Präeklampsie ist eine Multisystemerkrankung mit variabler klinischer Präsentation, welche weltweit für hohe maternale und fetale Mortalität und Morbidität verantwortlich ist. Bisher ist es nicht möglich, den Verlauf der Erkrankung und das Auftreten von Komplikationen sicher vorherzusagen. Einen wesentlichen Fortschritt brachte die Entdeckung des Missverhältnisses zwischen den angiogenen Faktoren im mütterlichen Kreislauf und deren Bedeutung für die Pathophysiologie der Erkrankung. Die im Blut zirkulierenden Biomarker sFlt-1 (lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1) und PlGF (plazentarer Wachstumsfaktor) sind lange vor dem Auftreten von Symptomen pathologisch verändert, und deren Bestimmung und die Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten hilft uns die gefährdeten Frauen zu identifizieren. Das Ziel dieser Arbeit war es, sowohl die Brauchbarkeit der bekannten Trennwerte des sFlt-1/PlGF-Quotienten 38 und 85 bei der Risikostratifizierung der Patientinnen in der klinischen Routine zu untersuchen, als auch die Anwendungsbreite des Quotienten bei der Vorhersage der PE-assoziierten ungünstigen Ausgangs (Adverse Outcomes, AO) in Kombination mit anderen klinischen Erkenntnissen (Multi-Marker-Modell) im klinischen Alltag zu evaluieren. Unsere retrospektive Real-World-Studie beinhaltete eine Kohorte aus Patientinnen, die sich mit Verdacht auf Präeklampsie (PE) oder manifester Erkrankung vorstellten. Entsprechend der Trennwerte wurden die Patientinnen in drei Risikogruppen aufgeteilt (>85 / $35-85$ / <38) und diese Einteilung mit Hilfe eines „Ampel-Modells“ visualisiert. Von 1117 Patientinnen entwickelten 322 einen maternalen oder fetalen AO. Die höchste Prävalenz für einen AO war in der Hochrisikogruppe anzutreffen (62% vs. 19% vs. 12%). In der Hochrisikogruppe lag der Median des Quotienten deutlich höher (213 vs. 62 vs. 7). Frauen aus der Hochrisikogruppe wiesen eine signifikant kürzere verbliebene Schwangerschaftsdauer auf (4 Tage vs. 8 Tage vs. 29 Tage). Hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit eines AOs erreichte das Multi-Marker-Modell mit allen verwendeten Parametern die höchste prognostische Wertigkeit (AUC 88,7, Sensitivität 80.0%, Spezifität 87.3%, PPV von 75.0% und NPV 90.2%). Auch beim Vergleich der Risikogruppen mit Hilfe dieses Modells waren sowohl Sensitivität als auch NPV hoch (87.9% und 81.5%). Unsere Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass die etablierten Trennwerte sich gut zur Risikostratifizierung der Patientinnen im klinischen Alltag eignen und dass ihre Integrierung in ein Multi-Marker-Modell die Vorhersagegenauigkeit von präeklampsieassoziierten Komplikationen um ca. 10% erhöht.

Abstract

Preeclampsia is a multisystem disorder with variable clinical presentation, accounting for high maternal and fetal mortality and morbidity worldwide. Up to the present day, it is not possible to predict the progression of the disease and development of its complications with confidence. A major breakthrough has been the discovery of the imbalance between angiogenic factors in the maternal circulation and their importance in the pathophysiology of the disease. The biomarkers sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) and PIGF (placental growth factor) circulating in blood are pathologically altered long before the onset of symptoms, and their determination and measurement of the sFlt-1/PIGF quotient helps us to identify women at risk. The main aim of this work was to validate both the usefulness of the known cut-off values of the sFlt-1/PIGF ratio 38 and 85 in risk stratification of patients in routine clinical practice and to validate the utility of the ratio in predicting PE-associated adverse outcome (AO) in combination with other clinical findings (multi-marker model) in routine clinical settings. Our retrospective real-world study included a cohort of patients presenting with suspected or manifest preeclampsia (PE). According to the cut-off values, patients were divided into three risk groups (>85 / $35-85$ / <38) and this classification was visualized by means of a "traffic light model". Out of 1117 patients, 322 developed maternal or fetal AO and the highest prevalence of AO was found in the high-risk group (62% vs. 19% vs. 12%). The median ratio was markedly higher in the high-risk group (213 vs. 62 vs. 7). Women in the high-risk group had significantly shorter remaining pregnancy duration (4 days vs. 8 days vs. 29 days). Regarding the predictive accuracy for an AO, the multi-marker model with all parameters used achieved the highest prognostic value (AUC 88.7, sensitivity 80.0%, specificity 87.3%, PPV of 75.0% and NPV 90.2%). Also, when comparing the risk groups using this model, both sensitivity and NPV were high (87.9% and 81.5%, respectively). Our findings suggest that the previously established cut-off values are highly effective for risk stratification of patients in clinical practice and that their integration into a multi-marker model increases the predictive accuracy of preeclampsia-associated complications by approximately 10%.

1. Einleitung

1.1. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Definition und Epidemiologie.

Präeklampsie gehört zu dem Kreis der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett und kann mehrere Organsysteme betreffen. Sie manifestiert sich vor allem durch erhöhte Blutdruckwerte ($>140/90$ mm Hg), begleitet von endothelialer Schädigung bis hin zu Dysfunktion und weiteren Symptomen wie Flüssigkeitsretention, Bauchschmerzen, Sehstörungen, renalem Eiweißverlust, Kopfschmerzen oder Blutbildveränderungen. Sie tritt meistens nach der 20. Schwangerschaftswoche auf und betrifft ca. 3% bis 5% aller Schwangerschaften weltweit (1, 2). Eine Datenanalyse der WHO nach Say et al. von 2014 ergab, dass die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, darunter auch Präeklampsie, mit einer Inzidenz von ca. 14% zu den häufigsten maternalen Todesursachen weltweit gehören (3).

Die Definition von Präeklampsie hat sich in jüngerer Zeit geändert. Neben der Hypertonie gewann die Organbeteiligung und -dysfunktion mehr an Bedeutung (4). Immer mehr Untersuchungen beschreiben, dass die Präeklampsie ihren Ursprung (vor allem früh einsetzende PE, mit Manifestation der Erkrankung vor der 34. SSW) bei der Entwicklung der Plazenta hat und sich im Laufe der Schwangerschaft progredient entwickelt. Die dabei zunehmende Endothelschädigung hat multiple systemische Auswirkungen und führt zur Vasokonstriktion und Minderversorgung der maternalen Endorgane und des Kindes (1). Manifeste Präeklampsie bringt ein ca. 25-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung mütterlicher und kindlicher Komplikationen mit sich (5). Unter den mütterlichen PE-assoziierten Komplikationen sind vor allem Leberfunktionsstörungen/HELLP-Syndrom, disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), Lungenödem, Nierenversagen, intrakranielle Blutungen und Eklampsie zu erwähnen (4, 5). Patientinnen mit früh einsetzender Präeklampsie entwickeln die oben genannten Komplikationen häufiger als Patientinnen mit spät einsetzender PE, die sich nach der 34. SSW manifestiert (5). Zu den fetalen Komplikationen zählen intrauteriner Fruchttod (IUFT) (6), intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR = engl. Intrauterine Growth Restriction) und vorzeitige Plazentalösung (7), untergewichtiges beziehungsweise zu kleines Neugeborenes (SGA = engl. Small for Gestational Age) (8), akutes Atemnotsyndrom (RDS = engl. Respirato-

ry Distress Syndrome) (8), niedriger APGAR-Score bei der Geburt und iatrogene Frühgeburt (8). In den Industrieländern stellt vor allem Frühgeburtlichkeit die Hauptursache für perinatale Morbidität und Mortalität dar (9).

Eine weitere Erkrankung aus dem Kreis der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen stellt die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) dar. Unter SIH, auch Gestationshypertonie genannt, wird eine im Laufe der Schwangerschaft neu aufgetretene Hypertonie beschrieben, welche nach der 20. SSW auftritt, ohne begleitende Proteinurie oder biochemische oder hämatologische Auffälligkeiten (4, 10). Als pathologisch werden Werte von ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch (gemessen im Abstand von mindestens 4 Stunden an mindestens zwei Tagen in einer Woche) beschrieben (2). Ca. 25% der Frauen mit Gestationshypertonie entwickeln eine Präeklampsie mit PE-assoziierten Komplikationen (4). Bis zu 50% der Frauen mit Gestationshypertonie entwickeln schließlich eine Proteinurie oder eine andere Organdysfunktion, welche mit der Diagnose einer Präeklampsie einhergeht. Diese pathologische Entwicklung ist wahrscheinlicher, wenn der Bluthochdruck vor der 32. SSW diagnostiziert wird (11, 12). Unter Proteinurie versteht man eine Eiweißausscheidung von > 300 mg im 24-Stunden Sammelurin oder im Urinstreifentest (bei fehlendem Sammelurin) mit einer auf der Farbskala angezeigten Eiweißausscheidung $\geq 2+$ oder ≥ 30 mg/dl Eiweiß im Spontanurin oder einer Protein-Kreatinin-Ratio von ≥ 30 mg/mmol (10). Nach zu Beginn der Studie geltenden Definitionen wurde eine Propf-Präeklampsie als ein chronischer Hypertonus mit neu aufgetretener Proteinurie nach der 20. SSW beschrieben (13). Unter chronischer Hypertonie versteht man eine präkonzeptionell oder im ersten Schwangerschaftstrimester diagnostizierte Hypertonie (10).

Das HELLP-Syndrom stellt eine schwerwiegende Komplikation von Präeklampsie dar. Es kann sich langsam entwickeln oder plötzlich auftreten und geht mit erhöhten Zahlen für maternale Mortalität und Morbidität einher. Es wird durch eine typische in der Schwangerschaft auftretende Laborkonstellation aus Hämolyse, erhöhten Transaminasen und Thrombozytopenie <100 G/l charakterisiert (3, 14). In ca. 30% der Fälle tritt das HELLP-Syndrom erst postpartal auf (2).

Eklampsie gehört neben dem HELLP-Syndrom zu den schweren Komplikationen der Präeklampsie und wird definiert als im Rahmen einer Schwangerschaft auftretende tonisch-klonische fokale oder multifokale Krampfanfälle, die keiner anderen neurologi-

schen Ursache (z.B. Epilepsie, zerebrale Ischämie oder Drogenabusus) zugeordnet werden können (2, 10).

Obwohl die Ätiologie der Entstehung von Präeklampsie noch nicht vollständig geklärt ist, handelt es sich bei Präeklampsie um ein heterogenes Syndrom, welches durch eine gestörte Plazentafunktion in der Frühschwangerschaft und ein Missverhältnis zwischen solchen angiogenen Faktoren wie lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1; auch bekannt als sVEGFR-1), Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) und lösliches Endoglin (sEng) verursacht wird (15). In den letzten zwei Jahrzehnten wurde die Bedeutung dieser Faktoren und des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der Entwicklung der Erkrankung von zahlreichen Arbeitsgruppen untersucht (16-18). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen haben gezeigt, dass der sFlt-1/PlGF-Quotient bereits 9-11 Wochen vor dem Krankheitsbeginn erhöht ist (19, 20).

Die sFlt-1 ist eine lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1, welche durch die Abspaltung von Flt1 (einem membrangebundenen Rezeptor für VEGF und PlGF) entsteht. Nach der Spaltung von Flt1 zirkuliert die sFlt-1 im mütterlichen Kreislauf und antagonisiert die proangiogenen Faktoren (VEGF und PlGF), was zum Ungleichgewicht dieser Faktoren führt (1). Dieses Missverhältnis kann mit Hilfe eines laborchemischen Tests (vollautomatisierter Elecsys®-Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (21)) im Blut der Mutter ermittelt werden und ergibt dann das bereits erwähnte sFlt-1/PlGF-Ratio (syn. Quotient). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Bestimmung der oben genannter Biomarker und des Quotienten die Entwicklung von Präeklampsie in einem bestimmten Zeitraum sicher ausschließen kann, beziehungsweise das Risikokollektiv der gefährdeten schwangeren Frauen genauer bestimmen lässt (18, 22-24). In den folgenden Kapiteln wird darauf näher eingegangen. Mit Hilfe dieser Informationen kann der Krankheitsverlauf und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von präeklampsieassoziierten Komplikationen besser eingeschätzt werden. Somit könnten unnötige Krankenhauseinweisungen von Patientinnen, welche zwar unspezifische PE-assoziierte Symptome aufweisen, aber keine manifeste Erkrankung entwickeln, vermieden werden. Gleichzeitig könnten die Patientinnen, welche auffällige Quotientenwerte aufweisen, noch vor Krankheitsbeginn oder Auftreten von deren Komplikationen engmaschig kontrolliert und rechtzeitig behandelt werden. In unserer Arbeit gehen wir genauer auf die Rolle dieses Quotienten ein.

1.2. Pathophysiologie

Wie bereits erwähnt, betrifft Präeklampsie 3-5% aller Schwangerschaften und stellt eine gefährliche Erkrankung dar. Bis vor Kurzem wurde sie noch durch die Kombination von erhöhten Blutdruckwerten und Proteinurie diagnostiziert (10, 25). Neuere Untersuchungen zeigten, dass diese klassischen Parameter in der Diagnostik der Präeklampsie zu ungenau sind und zugleich einen relativ niedrigen positiv prädiktiven Wert (PPV 20%) bezüglich eines präeklampsieassoziierten Adverse Outcomes (AO) haben (2, 26). Die aktuellen Definitionen umfassen neben den erhöhten Blutdruckwerten und renalem Eiweißverlust auch mütterliche Organfunktionsstörungen wie Nierenversagen, Leberfunktionsstörungen, neurologische oder hämatologische Komplikationen, fetale Wachstumsretardierung und Plazentainsuffizienz (2, 25). Unbehandelt kann die Erkrankung schwerwiegende Folgen für Mutter und Kind haben. Die genaue Ursache für die Entstehung der Erkrankung ist noch nicht endgültig ermittelt. Als einzige kausale Therapie bleibt nach wie vor die Entbindung (27). Eine zentrale Rolle in der Pathogenese spielt ein Ungleichgewicht zwischen den pro-angiogenen (PlGF) und anti-angiogenen (sFlt-1) biochemischen Faktoren, welches zu einer mangelhaften Plazentaentwicklung und endothelialer Dysfunktion mit Entwicklung der Präeklampsiesymptomatik führt (1, 12). Die pathophysiologischen Veränderungen sind bei Präeklampsie komplex und variabel und können mehrere Organe betreffen – wie zum Beispiel im Fall einer Proteinurie, welche für eine Nierenbeteiligung spricht, die in einer Endothelschädigung am Glomerula resultiert und eine erhöhte Permeabilität für größere Moleküle wie Proteine mit sich bringt (12). Auch in weiteren Organen kommt es zu Mikrozirkulationsstörungen, erhöhter Kapillardurchlässigkeit mit möglicher generalisierter Ödembildung, Aszites oder Lungenödem.

1.2.1. Pathogenese

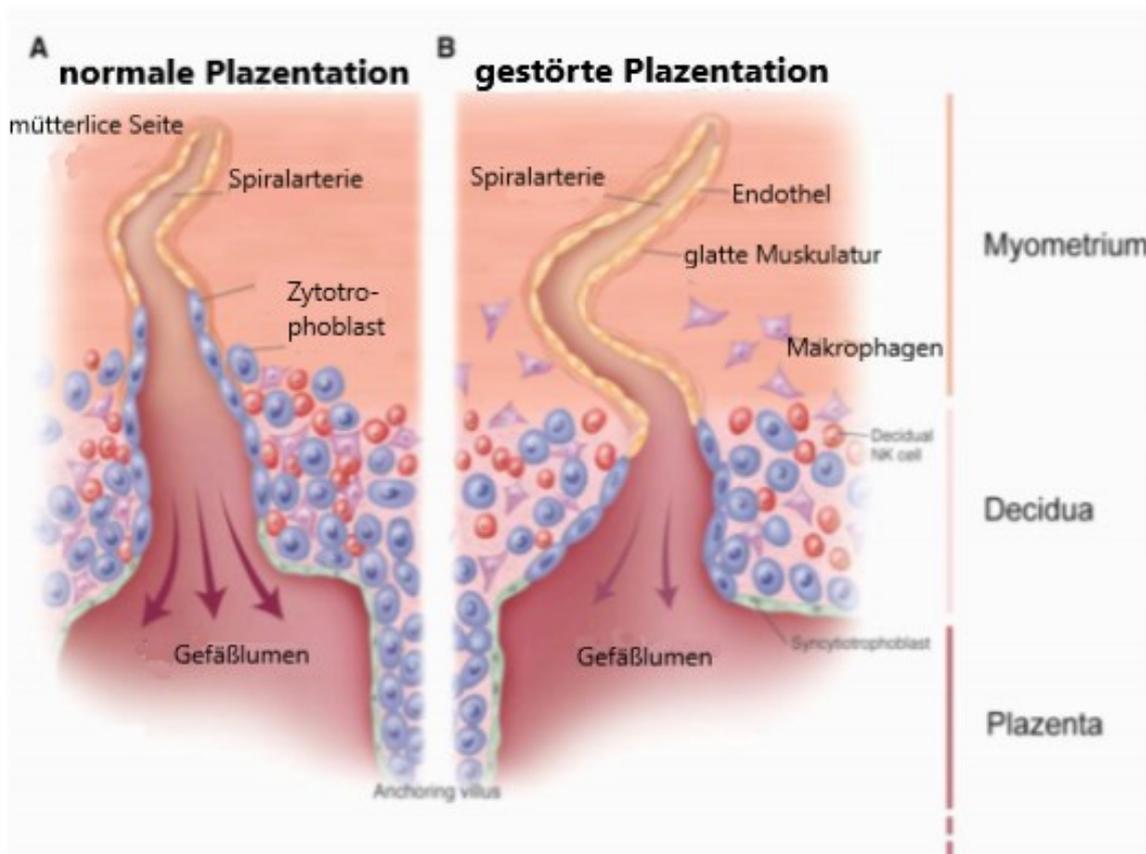
Einige Autoren unterscheiden zwischen einer „plazentaren“ (Early Onset) und einer „maternalen“ (Late Onset) Form der Präeklampsie. Die Early-Onset-Präeklampsie, welche vor der 34+0 SSW auftritt, ist mit schwerwiegenderen Komplikationen verbunden – in beiden Formen steht jedoch die endotheliale Dysfunktion im Vordergrund (28). Die Konzentration der von der Plazenta freigesetzten Faktoren wie die lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1) und der plazentare Wachstumsfaktor PlGF (engl. placental

growth factor) ist bei schwangeren Frauen mit Early-Onset-Präeklampsie pathologisch verändert (20). Die lösliche Form von sFlt-1 antagonisiert die Wirkung der proangiogenen Faktoren wie vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) und PlGF, welche für eine normale vaskuläre Endothelfunktion notwendig sind (1, 29). Bei der Late-Onset-Präeklampsie wird häufiger die bereits vor der Schwangerschaft vorbestehende Endothelschädigung (z. B. bei chronischen Nierenerkrankungen oder Autoimmunerkrankungen) beschrieben (30).

Für eine normale Schwangerschaftsentwicklung ist die Entstehung eines gesunden uteroplazentaren Kreislaufs essenziell. Im Fall der gesunden Plazentaentwicklung dringen extravillöse Trophoblastenzellen in die uterinen Spiralarterien der Decidua und des Myometriums ein. Diese invasiven fetalen Zellen ersetzen die Endothelschicht der Uterusgefäße und wandeln sie von kleinen Widerstandsgefäßen in schlaffe, hochkalibrige Kapazitätsgefäße um. Diese vaskuläre Transformation ermöglicht eine Erhöhung des uterinen Blutflusses, der für die Entwicklung des Fötus in der Schwangerschaft notwendig ist. Bei Präeklampsie ist diese Transformation unvollständig. Die Invasion der Trophoblasten in die Arterien beschränkt sich auf die oberflächlichen Decidua – die Myometriumsegmente bleiben schmal und nicht elastisch (1, 31, 32). **Abbildung 1** visualisiert die pathologische Veränderung der Gefäße bei Präeklampsie (33).

Einen ebenfalls großen Einfluss auf die mangelhafte Gefäßumwandlung in der Plazentaperiode haben die Zytokine, die während dieser Zeit freigesetzt werden. In der Literatur werden vor allem die lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentare Wachstumsfaktor PlGF (engl. placental growth factor), TNF- α (Tumornekrosefaktor- α), IL-6 (Interleukin-6), AT1-AA (Angiotensin II Typ 1-Rezeptor-Autoantikörper), Thromboxan sowie das lösliche Endoglin (sEng) beschrieben (19, 34, 35). Die durch diese Zytokine verursachte endotheliale Dysfunktion führt zu verminderter NO-Synthese (Stickstoffmonoxid), vermehrter Freisetzung von Sauerstoffradikalen und schlussendlich zu einem erhöhten peripheren Widerstand mit Entwicklung von Hypertonie und erhöhter Kapillarpermeabilität.

Abbildung 1: pathologische Gefäßveränderung bei Präeklampsie.



A = normale Plazentation durch Trophoblasteninvasion in die uterinen Spiralarterien der Decidua und des Myometriums. B = gestörte Plazentation durch verminderte Trophoblasteninvasion. Verwendet mit freundlicher Erlaubnis von Christopher W. Redman, Science Journal Copyright (2005), „Latest Advances in Understanding Preeclampsia“, Band 308 (5728), Seite 1593, Review; doi: 10.1126/science.1111726. Abgedruckt mit Genehmigung von AAAS (American Association for the Advancement of Science).

1.2.2. sFlt-1, PlGF und andere pro- und anti-angiogene Faktoren

In dieser Arbeit geht es um den sFlt-1/PlGF-Quotienten und dessen Rolle in der Entwicklung und Vorhersage von PE-assoziierten Komplikationen. Um den Überblick über die Pathophysiologie zu vervollständigen, wird noch kurz auf weitere relevante Faktoren eingegangen.

Die bereits erwähnte lösliche fms-ähnliche Thyrosinkinase-1 (sFlt-1) wird von den Zytotrophoblasten der Plazenta exprimiert und stellt einen freien, nicht membrangebundenen anti-angiogenen Faktor dar. In einer der ersten Untersuchungen zu diesem Thema hat die Arbeitsgruppe von Yulong He et al. beschrieben, dass in ihrem Tierversuch eine erhöhte sFlt-1 Expression im Plazentagewebe der untersuchten schwangeren Mäuse nachgewiesen werden konnte. Die hoch exprimierte sFlt-1 zeigte eine starke Bindungsaffinität zu pro-angiogenen Faktoren (36). Maynard et al. konnten zeigen, dass bei prä-

eclamptischen Frauen die plazenta-lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase 1 (sFlt-1), ein Antagonist von VEGF und Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF), hochreguliert ist, was zu erhöhten systemischen sFlt-1-Serumspiegeln führt, die postpartal wieder sinken. Des Weiteren haben sie festgestellt, dass die Verabreichung von sFlt-1 an schwangere Ratten zu Hypertonie, Proteinurie und glomeruläre Endotheliose führt – die klassische Erscheinung einer Präeklampsie. Durch die Bindung der überexprimierten freien sFlt-1 an die pro-angiogenen Faktoren wird die vaskuläre Homöostase gestört (37). Es kommt nicht zur regulären Signaltransduktion an der Zellmembran, so dass eine gesunde plazentare Angiogenese nicht stattfinden kann, was zu endothelialer Dysfunktion, verminderter Prostazyklin- und Stickoxidproduktion sowie der Freisetzung von gerinnungsfördernden Proteinen führt (1, 19, 38).

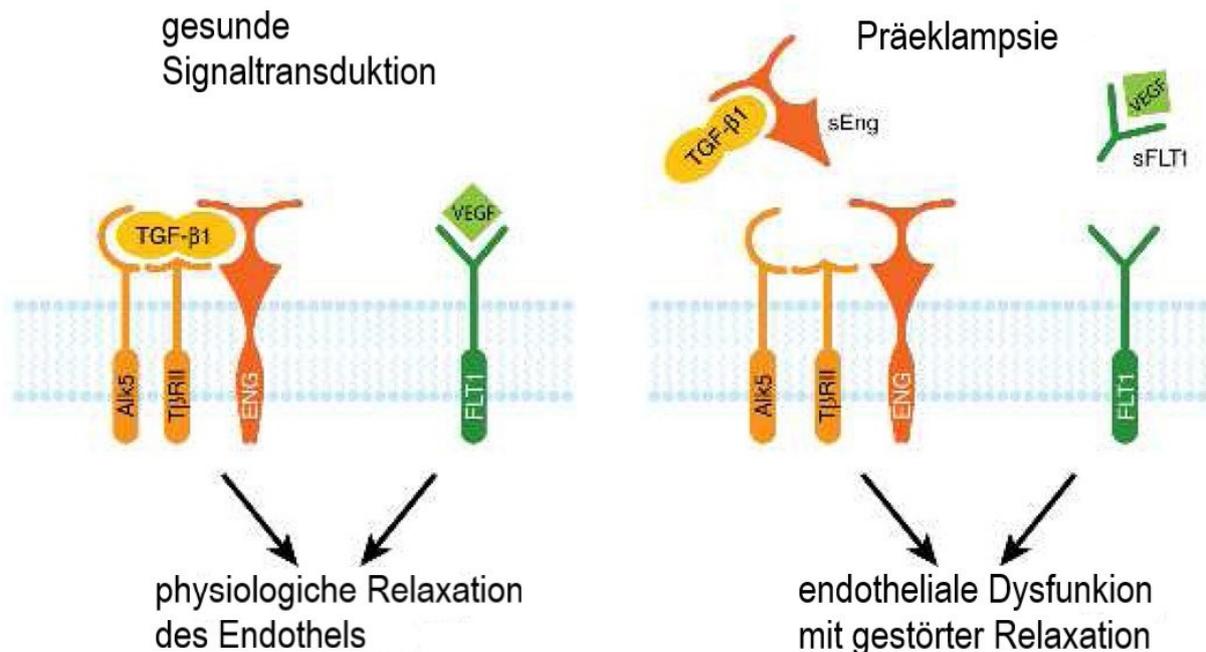
Neben sFlt-1 gehört auch das lösliche Endoglin (sEng) zu den anti-angiogenen Faktoren. Es ist bei Präeklampsie in einem ähnlichen Muster wie sFlt-1 stark exprimiert und antagonisiert das Zytokin Transforming growth factor beta ((TGF- β) (1, 37). Das sEng ist zusammen mit sFlt-1 bereits mehrere Wochen vor der Entwicklung einer Präeklampsie erhöht und trägt zu der Pathogenese der Erkrankung bei (39, 40).

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) und der Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) sind die wichtigsten Wachstumsfaktoren, die die Vaskulogenese und Angiogenese der Plazenta regulieren (41). VEGF bindet an mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen, einschließlich VEGF-Rezeptor (VEGFR-1), auch fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (Flt-1) genannt und VEGFR-2, auch fetale Leberkinase-1 (Flk1) genannt, um dadurch eine Reihe von Signaltransduktionen in Gang zu setzen, welche zur Aktivierung von Proteinkinase C und anderen Enzymen führen, was wiederum Zellproliferation, Zellmigration und erhöhte Gefäßpermeabilität bewirkt (42).

Die von der Plazenta exprimierten Biomarker sFlt-1 und sEng hemmen bei präeklampptischen Frauen die VEGF- und TGF- β 1-Wachstumsfaktoren im Gefäßsystem. Unter physiologischen Bedingungen und während einer gesunden Schwangerschaft erhalten die VEGF und TGF- β 1 eine normale Endothelfunktion durch die Interaktion mit ihren endogenen Endothelrezeptoren aufrecht. Im Fall der Präeklampsie führt die Antagonisierung der pro-angiogenen Faktoren zum Ausbleiben der Signaltransduktion und damit zu einer Dysfunktion der Endothelzellen, einschließlich verminderter Prostacyclin- und Stickstoffmonoxidproduktion (NO) sowie der Freisetzung von gerinnungsfördernden Protei-

nen (1). Bereits im Jahr 2004 konnte eine Arbeitsgruppe von Levine et al. zeigen, dass ein deutlicher Anstieg der zirkulierenden sFlt-1-Konzentration ab fünf Wochen vor Beginn der Präeklampsie zu beobachten ist, begleitet von einer Verminderung der zirkulierenden freien PlGF- und VEGF-Konzentration (20). **Abbildung 2** zeigt das Zustandekommen der gestörten Signaltransduktion (1, 43).

Abbildung 2: Pathomechanismus der gestörten Signaltransduktion bei Präeklampsie



TGF-β1 - Transforming growth factor beta, Eng – Endoglin, sEng – soluble Endoglin, VEGF - Vascular endothelial Growth Factor, sFlt-1 - soluble Fms-like tyrosinkinase-1, Flt - Fms-like tyrosinkinase, Alk5 - activin A receptor type II-like kinase. Verwendet mit freundlicher Erlaubnis von Karumanchi, SA Kidney International Journal Copyright (2007), „Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: Cause or consequence of preeclampsia?“ Band 71, Seite 960, doi:10.1038/sj.ki.5002281, Reprinted mit Genehmigung von Elsevier-Verlag.

1.3. Risikofaktoren

Einige Faktoren tragen zu der gestörten Entwicklung der Plazenta und damit zur Pathogenese der Präeklampsie und ihrer Komplikationen bei. Bartsch et al. haben im Jahr 2016 eine Metaanalyse von 92 Studien durchgeführt und die häufigsten Risikofaktoren, welche mit PE-Entwicklung assoziiert werden, zusammengefasst und beschrieben. Das höchste relative Risiko wurde laut ihrer Studie bei den Risikofaktoren Zustand nach Präeklampsie, chronischer Hypertension und vorbestehendem Diabetes Mellitus beobachtet (RR 8.4 versus 5.1 versus 3.7) (44). Die wichtigsten Risikofaktoren können zur Veranschaulichung in vier Kategorien unterteilt werden (**Tabelle 1**). Als erstes sind vor allem genetische Risikofaktoren zu erwähnen. Dazu gehören positive Eigen- oder Fami-

lienanamnese (auch von der Seite des Partners) und Ethnizität (44, 45). Als nächstes spielen solche immunogenen Prozesse wie Autoimmunerkrankungen (Antiphospholipidsyndrom, Systemischer Lupus erythematoses), Parität (Primiparae oder Frauen, bei welchen die letzte Schwangerschaft mehr als 10 Jahre zurück liegt), Zustand nach Kinderwunschbehandlung (intrazytoplasmatische Spermieninjektion, In-vitro-Fertilisation, Xenograft-Eizellspende) und ein neuer Partner eine Rolle (2, 44, 46). Des Weiteren haben hier auch endotheliale Vorerkrankungen eine Bedeutung, darunter chronische Hypertonie, gestörter Kohlenhydratstoffwechsel, Übergewicht, chronische Nierenerkrankung und ihre Folgen, Thrombophilien und höheres Alter der Patientin (>40 Jahre) (2, 47, 48). Auch Aneuploidien, Mehrlingsschwangerschaften und gestörte Schwangerschaften (z.B. Blasenmole) können die Plazenta krankhaft verändern und so zur Pathologie der Erkrankung beitragen (46). Zusätzlich werden bei Frauen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status höhere Präeklampsieraten beobachtet (49). Es bleibt dennoch schwierig, die Entwicklung von Präeklampsie oder PE-assoziiierter Komplikationen anhand der vielfältigen Risikofaktoren sicher vorherzusagen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Risikofaktoren

Kategorie	Dazugehörige Risikofaktoren
Genetischer Einfluss	Positive Anamnese (Z. n. PE) Ethnizität (afrikanisch, südamerikanisch, asiatisch)
Immunogener Einfluss	Autoimmunerkrankungen (Systemischer Lupus erythematoses, Antiphospholipid - Syndrom) Vorangegangene Kinderwunschbehandlung (ICSI, IVF, Eizellspende) Parität
Endotheliale Vorerkrankungen	Chronische Hypertonie Diabetes Mellitus/Gestationsdiabetes Chronische Nierenerkrankung Alter >40 Jahre Thrombophilien (Faktor-V-Leiden, Prothrombinmutation, Protein-C-Mangel)
SS-bedingte Plazentaveränderungen	Aneuploidien (Down-Syndrom) Mehrlingsschwangerschaften Blasenmole

PE = Präeklampsie, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, ICSI = intrazytoplasmatische Spermieninjektion, IVF = In-vitro-Fertilisation, SS = Schwangerschaft.

1.4. Diagnostik

Neben der ausführlichen Anamnese, Erfassung von Risikofaktoren und Erhebung von klinischen Symptomen und Befunden der Schwangeren werden für die Präeklampsie die nachfolgend beschriebenen diagnostischen Kriterien zusammengesetzt. Nach Empfehlungen der ISHHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) erfolgt als erstes eine Blutdruckmessung. Die Schwangere sollte für einige Minuten in Ruhe sitzen oder liegen. Nach Auswahl der korrekten Blutdruckmanschette je nach Umfang des Oberarmes (Standardmanschette bei einem Umfang von 33 cm oder weniger) erfolgt die Messung des systolischen und diastolischen Druckes unter Verwendung des Korotkoff V Tones (K5 = Verschwinden des Tones). Es wird die Blutdruckmessung an beiden Armen empfohlen (4). Um eine „Weißkittel-Hypertonie“ auszuschließen, wird eine 24-Stunden-Blutdruckmessung empfohlen. Des Weiteren wird die Proteinurie bestimmt. Dafür stehen einige Verfahren zur Verfügung. Im stationären Aufenthalt hat sich die Bestimmung des Eiweißes im 24-Stunden-Sammelurin bewährt. Als pathologisch werden Werte von 300mg oder mehr Eiweiß im Urin angenommen. Eine zusätzliche Methode ist die Messung des Protein/Kreatinin-Quotienten im Serum (pathologische Werte betragen 0,3 mg/dl oder mehr). Falls die o.g. Methoden nicht zur Verfügung stehen, kann die Bestimmung des Eiweißgehalts im Urin mittels U-Stix erfolgen (ab 2+ auf der Farbskala) (4).

In Abwesenheit von Proteinurie wird für die Diagnose von Präeklampsie eine neu aufgetretene Hypertonie mit einem der folgenden Kriterien berücksichtigt:

- Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahl weniger als $100.000 \times 10^9/L$;
- Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin-Konzentration von mehr als 1,1 mg/dl oder eine Verdoppelung der Serumkreatinin-Konzentration in Abwesenheit einer anderen Nierenerkrankung;
- Beeinträchtigte Leberfunktion mit erhöhter Konzentration von Lebertransaminasen (auf das Doppelte der normalen Konzentration im Blut);
- Lungenödem oder
- neu aufgetretene Kopfschmerzen, welche nicht auf medikamentöse Therapie ansprechen und nicht durch andere Ursachen oder visuelle Symptome erklärt werden können (2).

Zusätzlich zu den o.g. Untersuchungen sollten auch wichtige Präeklampsie-relevante Laborparameter im Blut bestimmt werden. Zu erwähnen sind Hämoglobin und Hämato-krit, Thrombozyten, Leberwerte wie Alanin-Amino-Transferase (ALAT), Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), Laktat-Dehydrogenase (LDH), Harnsäure, Kreatinin, indirektes Bilirubin, Eiweiß im Urin, Haptoglobin und sFlt-1/PIGF-Quotient (10).

1.5. Screening und Prädiktion der Präeklampsie

Präeklampsie ist mit den dazugehörigen mütterlichen und fetalen Komplikationen eine schwerwiegende Erkrankung mit einer variablen klinischen Präsentation, was eine zu-verlässige Prädiktion im klinischen Alltag erschwert (50). Die Früherkennung der Er-krankung würde eine rechtzeitige Initiierung der präventiven Maßnahmen ermöglichen und die Rate an maternalen und kindlichen Komplikationen senken (51, 52). Dadurch könnte eine Reduktion der maternalen und fetalen Mortalität und Morbidität erreicht werden (10).

Im Laufe der Schwangerschaft kommt es häufig zu physiologischen Veränderungen, die dem Bild einer Präeklampsie ähneln können (Kopfschmerzen, Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme). Von den Frauen, die diese unspezifischen Symptome entwickeln, stellen sich ca. 10% ärztlich vor. Davon entwickelt ein Fünftel der Patientinnen tatsäch-lich die Erkrankung (53).

Präeklampsie wird von zahlreichen lebensgefährlichen Komplikationen für Mutter und Kind begleitet. Ihre klassischen Leitsymptome – erhöhter Blutdruck und Proteinurie – sind jedoch für die genaue Prädiktion von PE-assoziierten Komplikationen nicht ausrei-chend. Der positiv prädiktive Wert (PPV) dieser Prädiktoren liegt bei lediglich 20% (26). Im Fall einer atypischen Präsentation der Erkrankung mit unspezifischen Symptomen kann die Diagnosestellung weiter erschwert und verzögert werden, mit entsprechend erhöhter Gefahr, die drohenden PE-assoziierten Komplikationen nicht zu erkennen (12). In manchen Fällen treten die Komplikationen auch vor der klinischen Manifestation der Proteinurie auf (54). Aus diesem Grund ist es besonders wichtig bei der Erstvorstellung der Schwangeren die gefährdeten Patientinnen identifizieren zu können. Eine ausführli-che Anamneseerhebung und die Erfassung der möglichen Risikofaktoren könnten dies-bezüglich die ersten Anhaltspunkte liefern (46). Auch im Rahmen des Screenings im Ersttrimester kann das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie eingeschätzt wer-

den (10). Bereits im Jahr 2009 hat die Arbeitsgruppe von Poon et al. einen Algorithmus für die Früherkennung einer früh einsetzenden Präeklampsie (Manifestation <34. SSW) bei der Untersuchung von Frauen zwischen der 11+0 und 13+6 SSW vorgestellt. In dieser Studie wurden neben solchen Parametern wie maternalen Charakteristika (Alter, Risikofaktoren, BMI, Ethnie) und biophysikalischen Faktoren (Pulsationsindex der Aa. uterinae und des mittleren arteriellen Blutdrucks) zusätzlich die biochemischen Marker (Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PIGF)) für eine individuelle Risikostratifizierung ausgewertet (55). Das Auftreten einer früh einsetzenden Präeklampsie konnte in dieser Studie mit einer Sensitivität von 93% bei 5% Falsch-positiver-Rate vorhergesagt werden. Weitere Arbeitsgruppen konnten durch ähnliche Algorithmen mit Hilfe dieser Faktoren eine Sensitivität bis zu 96% (FPR 10%) bei der Vorhersage einer früh einsetzenden PE erreichen (56, 57). Eine Studie von O'Gorman et al. zeigte, dass durch die Kombination von mütterlichen Basischarakteristika, Messungen der Pulsationsindizes der Aa. uterinae, MAP (engl. mittleren arteriellen Blutdrucks) und Serum-PIGF in der 11.-13. Schwangerschaftswoche 75% der früh einsetzenden Präeklampsie und 47% der spät einsetzenden Präeklampsie mit einer FPR von 10% vorhergesagt werden können (58). Der PAPP-A wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Auch im Rahmen des Screenings im zweiten Trimenon (20+0 SSW – 22+6 SSW) kann das Risiko für die Präeklampsieentwicklung eingeschätzt werden. Hier hat sich die dopplersonographische Untersuchung der Ae. uterinae als hilfreich erwiesen. Die Messung des mittleren Pulsatilitätsindex (PI) oder seine Kombination mit der postsystolischen Inzisur (Notching) können das Auftreten von Präeklampsie mit einer Sensitivität von bis zu 93% vorhersagen (10, 59).

Eine weitere Möglichkeit für die Prädiktion der Präeklampsie und PE-assoziierten Komplikationen stellen die angiogenen Biomarker sFlt-1, PIGF und der sFlt-1/PIGF-Quotient dar. Die Bedeutung dieser Faktoren wurde vor knapp zwei Jahrzehnten entdeckt und durch zahlreiche Studien untersucht (16, 19, 20, 27, 40, 52, 60). Ihre Rolle in der Pathophysiologie der Präeklampsie wurde bereits in Ziffer 1.2.2. beschrieben. Die Studien zeigten, dass die Dysbalance zwischen den pro- und antiangiogenen Faktoren mit der Placentadysfunktion assoziiert ist und dass das Ausmaß dieses Ungleichgewichts mit dem Schweregrad der Erkrankung und dem Zeitpunkt des Auftretens von PE korreliert (1, 12, 20). Maynard et al. zeigten, dass bei präeklampsischen Frauen der Spiegel des

antiangiogenen Faktors sFlt-1 erhöht und der proangiogenen Faktoren PIGF und VEGF erniedrigt ist (19, 20, 39). Unsere Arbeitsgruppe zeigte, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient bei Frauen mit Präeklampsie bedeutend höher ist als bei Frauen ohne PE und als bei Frauen mit chronischer oder schwangerschaftsinduzierter Hypertonie. Zusätzlich zeigten wir, dass bei den Frauen mit erhöhten Quotientenwerten die Schwangerschaftsdauer deutlich kürzer war. Wir haben nachgewiesen, dass die Bestimmung des Quotienten zur Prädiktion der Erkrankung verwendet werden kann und es uns ermöglicht die Frauen zu identifizieren, bei welchen es zur zeitnahen Entbindung kommen würde (61). Auch die Arbeiten anderer Autoren belegten, dass der Quotienten in der Diagnostik und bei der Vorhersage von Präeklampsie nützlich ist (18, 62, 63). Aus diesem Grund hat die Bestimmung dieser Biomarker und/oder des Quotienten eine signifikante Bedeutung in der Prädiktion der Präeklampsie (18, 63, 64). Daher ist es sinnvoll bei symptomatischen Frauen oder bei erhöhter Risikokonstellation (Vorliegen von anamnestischen Risikofaktoren, auffälligen Dopplerwerten) schon bei der Erstvorstellung in der Klinik den Spiegel der angiogenen Faktoren und den Quotienten zu bestimmen (46, 54).

Im letzten Jahrzehnt wurden verschiedene automatisierte laborchemische Tests zur Bestimmung des Quotienten in Bezug auf ihre diagnostische Genauigkeit evaluiert und die klinischen Trennwerte ermittelt (65-67). Einen wichtigen Meilenstein in dieser Entwicklung hat die PROGNOSIS-Studie (Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study) erreicht. Der in der Studie bestimmte Trennwert von 38 konnte das Auftreten der Präeklampsie oder ihrer Komplikationen (Eklampsie, HELLP-Syndrom) innerhalb einer Woche mit einem negativ prädiktiven Wert (NPV) von 99,3% ausschließen und die Entwicklung der Erkrankung oder der Komplikationen bei Frauen mit PE-assoziierten Symptomen mit einem positiv prädiktiven Wert von 36,7% innerhalb von 4 Wochen vorhersagen (15). Weitere Studien zeigten, dass der obere sFlt-1/PIGF- Trennwert von 85 das Auftreten sowohl von Präeklampsie als auch von deren Komplikationen mit einer hohen Sensitivität und Spezifität vorhersagen kann (60, 65, 68). Rana et al. demonstrierten, dass 86% der Frauen mit sFlt-1/PIGF-Quotientenwerten >85 innerhalb von zwei Wochen nach der Erstvorstellung entbunden haben, im Vergleich zu 15% der Frauen mit einem Quotienten <85. Außerdem konnten sie beobachten, dass durch die Berücksichtigung des Quotienten neben der Blutdruckmessung und Bestimmung von Proteinurie eine verbesserte Prädiktion

von ungünstigen Ausgängen bei Frauen, die sich <34. SSW vorgestellt haben, erreicht werden konnte (AUC 0.93 versus AUC 0.84, $p=0.001$) (60).

Vor einigen Jahren hat unsere Arbeitsgruppe den Ansatz zur Bestimmung von mehreren Trennwerten für die frühe und späte Gestationsphase untersucht, um die diagnostische Genauigkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten zu erhöhen. In dieser Studie wurde ein unterer Trennwert von 33 für die gesamte Schwangerschaftsdauer (nach der 20. SSW), ein oberer Trennwert von 85 für die Vorhersage einer früh einsetzenden Präeklampsie und ein Trennwert von 110 für die Vorhersage einer Late-Onset-PE ermittelt, mit einer Sensitivität von bis zu 88% und einer Spezifität von bis zu 99,5% (17).

Zeisler et al. zeigten, dass ein sFlt-1/PIGF-Quotient >38 ein Hinweis auf einen potenziell ungünstigen Schwangerschaftsausgang ist, unabhängig davon, ob die untersuchten Frauen eine Präeklampsie entwickeln oder nicht. Sie konnten beobachten, dass Frauen mit einem Quotienten >38 eine kürzere verbliebene Schwangerschaftsdauer und ein höheres Risiko einer Frühgeburt auswiesen. Das bedeutet, dass der Quotient mit der verbliebenen Zeit bis zur Entbindung bei Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie negativ korreliert (18, 22, 23).

Darauf aufbauend erfolgte in der Evaluation der diagnostischen und prognostischen Wertigkeit des Quotienten die Untersuchung seiner Veränderung im zeitlichen Verlauf (delta) durch Mehrfachmessungen. Frauen, die eine Präeklampsie im Laufe der Schwangerschaft entwickelt haben, hatten einen signifikant höheren medianen Anstieg des Quotienten (delta) bei wiederholten Messungen nach 2 und 3 Wochen nach der Erstvorstellung gegenüber Frauen, die keine PE entwickelt haben (Δ , 31.22 vs. 1.45; $p < 0.001$) (23, 63). In einer Vorläuferstudie von Vatten et al. konnte diese Tendenz bereits beobachtet werden – Frauen, die einen Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten in einer wiederholten Messung aufwiesen, hatten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer früh einsetzenden Präeklampsie als Frauen ohne den Anstieg. In dieser Studie erfolgte die erste Messung des Quotienten im ersten Trimenon und die nächste im zweiten Trimenon (69). Auch andere Arbeitsgruppen konnten eine Korrelation zwischen der Quotientenveränderung und der Entwicklung einer Präeklampsie oder PE-assoziierten Komplikationen feststellen. Die Ergebnisse Ihrer Untersuchungen deuteten darauf hin, dass eine wiederholte Messung des Quotienten bei Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie sinnvoll ist, vor allem bei sFlt-1/PIGF-Werten >38-85/110 (23, 54, 70). Als

weiterer Schritt wurde der Ansatz evaluiert, ob eine Kombination aus angiogenen Faktoren und der Quotientenwerte mit anderen klinischen Informationen (mütterliche Basischarakteristika, Risikofaktoren, klinische Befunde) zu einer erhöhten Vorhersagegenauigkeit bezüglich des Auftretens einer Präeklampsie oder ihrer Komplikationen führen würde. Die Ergebnisse zeigten, dass durch diesen Multi-Marker-Ansatz mit zusätzlicher Berücksichtigung der Veränderung der Quotientenwerte im zeitlichen Verlauf (durch Mehrfachmessungen) tatsächlich eine erhöhte Vorhersagegenauigkeit erreicht werden konnte(71-73).

1.6. Prävention und Therapie

Es wurde bereits dargestellt, wie gravierend die Folgen einer Präeklampsie sowohl für schwangere Frauen als auch für die Kinder sein können. Daher sind neben der Früherkennung der Erkrankung und Identifizierung der gefährdeten Frauen auch präventive Maßnahmen zur Vermeidung von mütterlichen und fetalen Komplikationen von Bedeutung.

Als ein wichtiger präventiver Faktor für das Auftreten einer Präeklampsie hat sich die niedrig dosierte Gabe von Aspirin (100-150mg/Tag) vor der 16. Schwangerschaftswoche bewährt (51, 74, 75). Daher sollen Schwangere, die im Ersttrimesterscreening ein erhöhtes Risiko für Präeklampsieentwicklung aufweisen, prophylaktisch Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten (66, 76). Die Sicherheit der Anwendung von Aspirin bei schwangeren Frauen steht außer Frage (77). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 2011 und die britischen Richtlinien zur Sicherheit von Mutter und Kind (NICE-Richtlinien) haben im Jahr 2017 den Nutzen der Aspiringabe bestätigt (78, 79). Darum empfiehlt auch die ISSHP, dass Frauen mit besonders hohem Risiko für Präeklampsieentwicklung (Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft, chronische Hypertonie, Diabetes mellitus, mütterlicher Body-Mass-Index >35 kg/m², Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom und Kinderwunschbehandlung) idealerweise vor der 16. SSW, aber definitiv vor der 20. SSW, mit 75 bis 162 mg/d Aspirin behandelt werden sollen (4, 44). Als weitere Empfehlung dient die antihypertensive Behandlung von schwerer Hypertonie auch der Prävention von maternalen zerebralen und kardiovaskulären Komplikationen (10). Auch bei schwerer Präeklampsie kann das abwartende Management und die Initiierung der präventiven Maßnahmen (antihypertensive Therapie, Magnesiumgabe,

Kortikosteroid-Applikation) den fetalen Ausgang verbessern (52). Durch die Verbesserung des mütterlichen und fetalen Outcomes kann eine stationäre Verweildauer verkürzt werden, was zu einer erheblichen Reduktion der gesundheitlichen Kosten führt (80).

Es bestehen weitere therapeutische Ansätze für die Behandlung der Hypertonie. Generell lässt sich zwischen einer milden (Blutdruckwerte von 140-159 zu 90-109 mm Hg) und einer schweren (Blutdruckwerte > 160/110 mm Hg) Hypertonie unterscheiden und die Behandlung der Patientinnen entsprechend des Schweregrads steuern (10). Vor allem in Fällen schwerer Hypertonie wird bei Frauen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Präeklampsie mit damit verbundenen, teilweise schweren Komplikationen wie akutem Lungenödem oder Nierenversagen, Apoplex und Frühgeburt beobachtet. Durch die rechtzeitige und adäquate Therapie kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Komplikationen reduziert werden (81).

Nicht jede Patientin mit Gestationshypertonie oder milder Präeklampsie muss unter stationären Bedingungen behandelt werden. Jedoch müssen bei diagnostizierter Präeklampsie die Mutter und das Kind engmaschig überwacht werden. Im Fall einer milden Hypertonie zusammen mit den in der **Tabelle 1** beschriebenen Risikofaktoren oder pathologisch veränderten sFlt-1/PIGF-Quotienten, Oberbauchschmerzen, Sehstörungen, drohender Eklampsie oder festgestellten Auffälligkeiten in der dopplersonographischen Untersuchung, sollte die Klinikvorstellung erfolgen (46). Patientinnen mit schwerer Hypertonie und Blutdruckwerten >160/110 mm Hg oder Patientinnen mit einer niedrigen Compliance sollten ebenfalls stationär vorgestellt werden (10). Im Rahmen des stationären Aufenthalts sollten die Patientinnen streng überwacht werden. Laut den aktuellen Leitlinien gehören dazu regelmäßige Blutdruckkontrollen, Laborkontrollen, tägliche Überprüfung des Körpergewichts, Kontrolle der Urinausscheidung, Proteinuriequantifizierung, Fetometrie, Doppler- und CTG-Kontrollen (engl. CTG - cardiotocography). Die dopplersonographische Überprüfung der fetomaternalen Perfusion (erniedrigter Widerstand der Aa. cerebri media, erhöhter Widerstand der Aa. uterinae und A. umbilicalis, Verlust der A-Welle des Ductus venosus) kann je nach Befund auch täglich durchgeführt werden. Eine fetale Wachstumskontrolle sollte im Abstand von einer bis zwei Wochen erfolgen (10, 46).

Bei einer schweren Hypertonie mit Blutdruckwerten über 160/110 mm Hg sollte mit medikamentöser Therapie begonnen werden. Als Mittel der ersten Wahl wird α -Methyldopa

verwendet und als Mittel der zweiten Wahl sind kardioselektive β -Blocker oder Kalziumantagonisten indiziert (82). Es sollen Zielblutdruckwerte unter 150 systolisch und 80–100 mm Hg diastolisch angestrebt werden. Das Hauptziel der antihypertensiven medikamentösen Therapie der schweren Hypertonie besteht in der Prävention von maternalen zerebro- und kardiovaskulären Komplikationen (Herzinsuffizienz, Myokardischämie, Nierenversagen und ischämischer oder hämorrhagischer Apoplex). Zur Eklampsieprophylaxe hat sich als Mittel der Wahl die intravenöse Gabe von Magnesium bewährt (83, 84). Sie dient zusätzlich der fetalen Neuroprotektion und verbessert somit den fetalen Ausgang. Bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik bei der Mutter oder bei dem Kind, muss dennoch ein für die beiden optimaler Zeitpunkt der Entbindung gewählt werden, um das Auftreten von PE-assoziiierter Komplikationen möglichst zu vermeiden. Bei drohender Frühgeburt unter der 34+0 SSW, sollte eine antenatale Steroidgabe zur fetalen Lungenreife erfolgen (10, 84). Die EPICE-Studie (The Effective Perinatal Intensive Care in Europe) aus dem Jahr 2017 ergab, dass bereits drei Stunden nach einer Steroidapplikation eine Reduktion der perinatalen Mortalität von 26% und nach 18 bis 36 Stunden von über 50% erreicht werden kann (85).

1.7. Herleitung der Fragestellung

Im letzten Jahrzehnt wurde die Rolle der pro- und antiangiogenen Faktoren in der Entwicklung der Präeklampsie beschrieben und die Bestimmung der Konzentration dieser Faktoren als eine der möglichen Optionen in der Diagnostik, Vorhersage und Verlaufsbeobachtung der Erkrankung dargestellt (20, 60, 86). Die zuverlässige Identifizierung von Hochrisikopatientinnen ist von entscheidender Bedeutung, da eine intensive Überwachung und rechtzeitige Überweisung an spezialisierte perinatale Versorgungszentren die mütterliche und fetale Morbidität erheblich reduziert. Die bisherige Evaluation der angiogenen Faktoren und des sFlt-1/PlGF-Quotienten unter Studienbedingungen mit definiertem Protokoll zeigte, dass ihre Bestimmung eine schnelle und zuverlässige Möglichkeit bietet, die gefährdeten Patientinnen zu erkennen. Wie bereits näher ausgeführt, wurden hierfür klinische Trennwerte von 38 und 85 als Referenzwerte festgelegt (15, 86). Durch die Verwendung von vollautomatisierten laborchemischen Methoden, die in vielen Kliniken verfügbar sind, liegen die Informationen über die Höhe des Quotientenspiegels binnen 24 Stunden vor (65, 66, 87). Somit können unter den zahlreichen

Patientinnen, die sich mit unspezifischen PE-assoziierten Zeichen und Symptomen in der Klinik vorstellen, die Frauen identifiziert werden, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie oder ihrer Komplikationen aufweisen.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient wird immer häufiger in der klinischen Routine in Deutschland und Europa zu diagnostischen und prognostischen Zwecken mit Erfolg verwendet (63). Studien zeigten, dass durch die gewonnenen Informationen über die Konzentrationshöhe der angiogenen Faktoren und des Quotienten eine Vorhersage über Entwicklung oder Ausbleiben der Präeklampsie in einem bestimmten Zeitraum getroffen werden kann (17, 18, 23, 60, 65). Des Weiteren wurde beschrieben, dass sowohl die Höhe der Quotientenwerte bei der Einfachmessung als auch die Stärke seines Anstieges bei wiederholten Messungen einen direkten Zusammenhang mit dem baldigen Auftreten von PE-assoziierten Komplikationen aufweisen (61, 70, 88). Vor einigen Jahren stellten Stepan et al. einen Algorithmus mit Handlungshinweisen zum Management der Präeklampsie im klinischen Alltag anhand der Höhe der sFlt-1/PIGF-Werte vor (54). Die in ihrer Arbeit empfohlenen Handlungsschritte ermöglichen eine verbesserte Kontrolle des Krankheitsverlaufs mit engmaschiger Überwachung von Risikopatientinnen und können als Leitfaden verwendet werden. Obwohl das Auftreten der Präeklampsie oder ihrer Komplikationen mit Hilfe des Quotienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, bleibt ihre genaue Vorhersage eine Herausforderung. Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren nach Möglichkeiten gesucht, die Genauigkeit der Prädiktion zu verbessern. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, dass die Verwendung der Trennwerte in Kombination mit Blutdruckwerten, Proteinurie und anderen klinischen Befunden und Zeichen im Sinne eines Multi-Marker-Ansatzes tatsächlich zu einer erhöhten Vorhersagegenauigkeit führt (60, 63, 71).

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auch auf die beiden bereits etablierten Trennwerte des Quotienten 38 und 85, die in unserer Studie allerdings im Rahmen einer Real-World-Datenanalyse untersucht wurden. In dem von uns vorgestellten „Ampel-Modell“ erfolgte die Einteilung der Patientinnen entsprechend der Trennbereiche des Quotienten in drei Risikogruppen (<38 – niedriges Risiko, 38-85 – moderates Risiko, >85 – hohes Risiko). Unser Ziel war, die etablierten Trennwerte des Quotienten in der klinischen Routine am durchschnittlichen Patientenkollektiv zu validieren. Dafür wurde die Verteilung von PE-assoziierten Symptomen, Befunden, mütterlichen Risikofaktoren und die Höhe des Quotienten unter den Risikogruppen ausgewertet und untersucht, wie die

Prävalenz eines späteren Adverse Outcomes je Gruppe ausfällt. Mit Hilfe des „Ampel-Modells“ wurde überprüft, ob die Risikostratifizierung der zahlreichen Frauen, die sich mit Verdacht auf Präeklampsie täglich in der Klinik vorstellen, vereinfacht werden kann. Durch eine schnellere und präzisere Unterscheidung zwischen gefährdeten und nicht-gefährdeten Frauen könnte das Management der Erkrankung im klinischen Alltag verbessert werden. Des Weiteren haben wir die Verwendbarkeit des Quotienten bei der Prädiktion von PE-assoziierten Adverse Outcomes neben anderen klinischen Erkenntnissen (Blutdruckwerte, Proteinurie, mittlerer PI der Ae. uterinae, Risikofaktoren, Basischarakteristika) im Sinne eines Multi-Marker-Ansatzes evaluiert. Wir haben einen Algorithmus erstellt und untersucht, ob er in der klinischen Routine eingesetzt werden kann, um die Patientinnen mit unspezifischen PE-assoziierten Symptomen genauer zu detektieren und zu behandeln. Dies wäre von großer sozioökonomischer Bedeutung und von Vorteil sowohl für die Patientinnen als auch für das medizinische Personal. Immer häufiger wird der sFlt-1/PIGF-Quotient in der Entscheidungsfindung über Einweisungen in die Klinik und Anpassung der notwendigen Beobachtungsintervalle von Patientinnen mit Krankheitsverdacht berücksichtigt. Demzufolge steht in unserer Arbeit die Beurteilung der Anwendungsbreite des sFlt-1/PIGF-Quotienten unter alltäglichen Bedingungen im Vordergrund.

Folgende Hypothesen werden untersucht:

- 1) Der unter klinischen Routinebedingungen bestimmte sFlt-1/PIGF-Quotient ist bei Frauen mit Verdacht auf PE und späteren PE-assoziierten Komplikationen signifikant höher als bei Frauen, bei denen es nicht zur Entwicklung dieser Komplikationen kommt.
- 2) Die Verwendung des sFlt-1/PIGF-Quotienten kann auch im klinischen Alltag in Kombination mit mütterlichen Basischarakteristika und klinischen Befunden zur erhöhten Vorhersagegenauigkeit bezüglich des Auftretens eines AOs führen.
- 3) Frauen mit sFlt-1/PIGF-Quotienten >85 entbinden signifikant früher als Frauen mit Quotienten zwischen 38 und 85 und <38 . Die Verwendung dieser Trennwerte erlaubt eine bessere Risikostratifizierung der Patientinnen mit unspezifischen PE-assoziierten Symptomen in der klinischen Routine.

2. Material und Methoden

2.1. Materialien

2.1.1. Studiendesign

Im Zeitraum von Juli 2010 bis März 2018 wurde an der Geburtsklinik der Charité (Campus Virchow und Campus Mitte) eine retrospektive, nicht interventionelle Real-World-Studie durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden 1117 schwangere Frauen, welche sich mit Zeichen und Symptomen einer Präeklampsie oder mit manifester Erkrankung ab der 20+0 Schwangerschaftswoche in der Klinik vorgestellt haben, ausgewählt und untersucht. Insgesamt wurden 1635 Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten durchgeführt und analysiert. Davon waren 788 Proben als Einfachmessungen und 847 Proben als Mehrfachmessungen vorhanden. Von 1117 Patientinnen lagen für 217 zwei, 66 drei, 25 vier und 23 fünf Messungen vor. Im Fall von Mehrfachmessungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten wurde für die Analyse einzelner Messung die Blutprobe gewählt, welche dem Median der Zeit bis zur Entbindung (19 Tage) am nächsten lag. In der Auswertung der Blutwerte wurden neben der Analyse des sFlt-1/PIGF-Quotienten allein auch dessen Veränderungen (Delta, Δ) sowohl zwischen dem ersten und dem letzten Untersuchungstag als auch der Mittelwert der täglichen Änderung bei allen Untersuchungen evaluiert. Sowohl die behandelnden Ärzte als auch die Patientinnen wurden über die Ergebnisse der sFlt/PIGF-Messungen informiert.

Der Antrag auf Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde bei der Ethikkommission der Charité unter der Nummer EA1_252_19 gestellt. Die zuständige Ethikkommission stimmte der Studie zu und die Schwangeren wurden entweder im Rahmen des stationären Aufenthaltes oder Betreuung in der geburtshilflichen Ambulanz oder durch die Vorstellung über die Rettungsstelle über die Möglichkeit der Datensammlung, Speicherung und Auswertung schriftlich aufgeklärt. Die Zustimmung für die Datenanalyse wurde zusammen mit dem Abschluss des Behandlungsvertrags von den Patientinnen schriftlich erteilt.

Die anamnestischen und die klinischen Daten der Patientinnen wurden sowohl aus unserer elektronischen Datenbank SAP (Walldorf, Deutschland), als auch aus dem Pro-

gramm Viewpoint von GE (Solingen, Deutschland) oder aus der Patientenakte erhoben und in einer Microsoft Excel-Tabelle dokumentiert und gespeichert. Die Datenspeicherung erfolgte unter den in der Patienteninformation erwähnten Datenschutzbestimmungen. Aus den Unterlagen konnten Informationen über die ausführlichen anamnestischen Angaben der Patientinnen, erfolgten Blutdruckmessungen, Urinuntersuchungen mit Hilfe eines Urinstreifentests, Gewichtskontrollen, Blut- und Urinentnahmen zur Probengewinnung für eine darauffolgende laborchemische Untersuchung sowie über dopplersonographische Befunde erhoben werden. Die Patientinnen wurden im Laufe Datenerhebung zwischen einem und fünf Mal untersucht. Da es sich in unserer Studie um eine retrospektive Datenanalyse aus der klinischen Routine handelt, gab es hierfür kein prospektives Studienprotokoll.

2.1.2. Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien

Für die statistische Analyse wurden im Rahmen der Studie Patientendaten aus den klinischen Routineuntersuchungen retrospektiv gesammelt und ausgewertet. Der der Untersuchung zugrunde liegende Patientenkollektiv beinhaltete volljährige schwangere Frauen mit Einlingsgravidität mit unterschiedlicher ethnischer Herkunft. Bei den Patientinnen wurden eine bis fünf Routineuntersuchungen durchgeführt. Das Gestationsalter lag bei den Frauen bei mindestens 20+0 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen. Des Weiteren wurde für die Analyse eine Reihe aus zusätzlichen Einschlusskriterien berücksichtigt.

Weitere Einschlusskriterien waren folgende präeklampsieassoziierte Symptome, Zeichen und klinische Befunde:

- in der Schwangerschaft neu aufgetretene Hypertonie ohne Proteinurie oder neu aufgetretene Proteinurie ohne Hypertonie,
- Kopfschmerzen, Sehstörungen, Oberbauchschmerzen,
- Ödembildung oder kontinuierliche Gewichtszunahme über 1kg/Woche,
- Verdacht auf ein zu kleines Kind (engl.: small for gestational age (SGA)),
- eine intrauterine Wachstumsretardierung (engl.: intrauterine growth restriction (IUGR)) beim Kind,
- Oligohydramnion, oder
- auffällige maternale oder fetale Dopplerwerte.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen nach folgenden Kriterien:

- minderjährige Patientinnen,
- Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften,
- Patientinnen mit unvollständigen Daten und unbekanntem weiteren Schwangerschaftsverlauf (engl.: no follow-up),
- Schwangerschaften mit fetalen Anomalien und chromosomalen Störungen,
- von den Patientinnen bereits geplante Unterbrechungen der Schwangerschaft,
- erst postpartal erhobene sFlt-1/PIGF-Quotientenwerte

2.1.3. Definitionen

Bei der Erhebung der Daten haben wir uns auf die Definitionen gestützt, die zu Beginn der Studie Gültigkeit hatten. Somit wurde Hypertonie nach den Kriterien der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP aus dem Jahr 2014) und dem American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG aus dem Jahr 2003) als die an zwei Zeitpunkten gemessenen Blutdruckwerte von ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch (gemessen im Abstand von mindestens 4 Stunden innerhalb einer Woche) definiert (89, 90).

Ebenfalls wurde die Einnahme antihypertensiver Medikamente in Unabhängigkeit von den gemessenen Blutdruckwerten als Hypertonie definiert. Chronische Hypertonie wird laut Deutscher Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) als präkonzeptionell oder im ersten Trimester diagnostizierte Hypertonie mit Blutdruckwerten ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch definiert (10). Gestationshypertonie wurde als im Verlauf der Schwangerschaft neu auftretende Blutdruckwerte ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch bei einer zuvor normotensiven Schwangeren ohne zusätzliche Kriterien, die einer Präeklampsie entsprechen, definiert (10). Eine Proteinurie entsprach einer Eiweißausscheidung von > 300 mg im 24-Stunden Sammelurin oder im Urinstreifentest (falls kein Sammelurin vorhanden war) mit einer auf der Farbskala angezeigten Eiweißausscheidung $\geq 2+$ oder ≥ 30 mg/dl Eiweiß im Spontanurin oder einer Protein-Kreatinin-Ratio von ≥ 30 mg/mmol.

Präeklampsie wurde nach den Kriterien der ISSHP aus dem Jahr 2014 definiert. Hiernach lag eine Präeklampsie bei erhöhtem Blutdruck ≥ 140 mm Hg systolisch und ≥ 90 mm Hg diastolisch, welcher sich nach der 20. Schwangerschaftswoche entwickelt hat,

in Begleitung von Proteinurie und/ oder mindestens einer neu auftretenden Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann (89). Folgende Organmanifestationen fallen unter die oben genannte Definitionen: Nierenfunktionsstörungen mit Kreatinin von $>90 \mu\text{mol/L}$, Leberbeteiligung/Leberfunktionsstörung, neurologische Komplikationen, hämatologische Veränderungen, uteroplazentare Dysfunktion mit pathologischen Widerstandsveränderungen.

Eine Propf-Präeklampsie wurde definiert als ein chronischer Hypertonus mit neu aufgetretener Proteinurie nach der 20. SSW oder ein chronischer Hypertonus mit Entwicklung von neuen PE-assoziierten Symptomen nach der 20. SSW oder ein chronischer Hypertonus und eine vor der 20. SSW vorbestehende Proteinurie, welche plötzlich exazerbiert (13).

Schwere Präeklampsie wurde gemäß den Festlegungen der DGGG definiert als Präeklampsie mit einem der folgenden zusätzlichen Kriterien: systolische Blutdruckwerte $\geq 160 \text{ mm Hg}$ und/oder diastolische Blutdruckwerte $\geq 110 \text{ mm Hg}$, die an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen wurden und die Messungen mindestens sechs Stunden bis maximal eine Woche auseinander liegen, eine Nierenfunktionsstörung mit Oligurie ($< 500 \text{ ml/24 Stunden}$) oder ein Serumkreatinin-Wert $\geq 0,9 \text{ mg/dl}$, Lungenödem, Leberfunktionsstörung mit erhöhten Transaminasen, persistierende Oberbauchschmerzen (im rechten oberen Quadranten oder epigastrisch), neurologische Symptome (Augenflimmern, starke Kopfschmerzen), hämatologische Veränderungen (Thrombozytopenie $< 100 \text{ Gpt/l}$, Hämolyse mit Verminderung des Haptoglobinwertes), oder fetale Wachstumsrestriktion (engl. Intrauterine growth restriction, IUGR) mit Schätzwert unterhalb der 5. Perzentile und/oder pathologischer Doppler der Arteria umbilicalis) (91).

Das HELLP-Syndrom wurde als die typische in der Schwangerschaft auftretende Laborkonstellation aus Hämolyse, erhöhten Transaminasen und Thrombozytopenie $< 100 \text{ G/l}$ definiert, häufig assoziiert mit einer Präeklampsie (91).

Eklampsie wurde definiert als im Rahmen einer Schwangerschaft auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle (häufig assoziiert mit Präeklampsie), die keiner anderen neurologischen Ursache (z.B. Epilepsie) zugeordnet werden können.

Eine IUGR wurde definiert als ein sonographisch geschätztes Fetalgewicht unter der 10. Perzentile und/oder nicht-perzentil angemessenes fetales Wachstum während der Schwangerschaft (pathologische Wachstumsverzögerung) und pathologischer Doppler der Nabelschnurarterie mit einem Pulsatilitätsindex > 95. Perzentile oder pathologischer Doppler der Arteria uterina oder Oligohydramnion (AFI = engl. amniotic fluid index < 10. Perzentile) (92).

SGA-Kinder (engl.: small for gestational age) wurden definiert als geschätztes Fetalgewicht oder Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile ohne pathologische Wachstumsverzögerung (92).

Eine vorzeitige Entbindung oder Frühgeburt entspricht einer Entbindung vor der abgeschlossenen 37+0 SSW. Eine Entbindung unterhalb der abgeschlossenen 34+0 SSW geht mit erheblich höherer Mortalität und Morbidität einher (93). Erweiterte Einteilung der Frühgeburt beinhaltet eine „frühe Frühgeburt“ zwischen 28+0 SSW und 32+0 SSW, eine „sehr frühe Frühgeburt“ zwischen 25+0 SSW und 27+6 SSW und eine „Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit“ unter der 24+6 SSW.

Als ungünstiger präeklampsieassoziierter Schwangerschaftsausgang (engl. Adverse Outcome, AO) wurde in der Studie bei den Müttern Tod, Lungenödem, Nierenversagen, Hirnblutung, disseminierte intravasale Gerinnung (engl. disseminated intravascular coagulation, DIC), Eklampsie und HELLP-Syndrom definiert. Bei den Kindern wurden als Adverse Outcome folgende Kriterien definiert: intrauteriner Fruchttod oder Tod des Kindes in den ersten 7 Tagen nach der Entbindung, Entbindung vor der 34. SSW aufgrund von Präeklampsie oder IUGR, vorzeitige Plazentalösung, Atemnotsyndrom (engl. respiratory distress syndrome, RDS), nekrotisierende Enterokolitis (engl. necrotizing enterocolitis, NEC) und intraventrikuläre Hirnblutung (IVH). Das alleinige Auftreten von Hypertonie und/oder Proteinurie fiel in unserer Studie nicht unter die Definition eines Adverse Outcomes.

2.1.4. Datenerhebung

Die Patientendaten konnten nur soweit vorhanden aus den Unterlagen in der Geburtsklinik und im Archiv der Charité erfasst werden. Retrospektiv erhobene anonymisierte Daten wurden tabellarisch mit Hilfe von Microsoft Excel dokumentiert und für die weitere statistische Analyse gespeichert.

Folgende demographischen Daten wurden aus dem Programm Viewpoint GE (Solingen, Deutschland), aus der elektronischen Patientenakte der Charité und aus der Papierakte der Charité erhoben: Alter, Größe, Gewicht vor der Schwangerschaft, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus, Ethnizität. Des Weiteren wurden folgende Daten zur Anamnese der Patientinnen erfasst: bekannte Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme, Präeklampsie - Risikofaktoren (BMI >30, Zustand nach PE/HELLP Syndrom in der vorangegangener Schwangerschaft, vorbestehender Diabetes Mellitus, familiäre Belastung, bekannte Nierenerkrankung, Erstparität, Alter >40 Jahre, chronische Hypertonie, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Autoimmunerkrankungen (SLE - systemischer Lupus erythematoses, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom) und Thrombophilien (Protein S-Mangel, Protein C-Mangel, Antithrombin-III-Mangel, Faktor-V-Leiden Mutation). Was die Schwangerschaftsanamnese anbelangt, wurden folgende Daten erhoben: Gravidität, Parität, Gestationsalter (erster Tag der letzten Regelblutung) und die Befunde aus der ersten Ultraschalluntersuchung. Die Daten bezüglich der Blutdruckmessung, Bestimmung der Proteinurie und des sFlt-1/PlGF-Quotienten, welche am Tag der Vorstellung der Patientin routinemäßig durchgeführt wurden, wurden ebenfalls aus den Unterlagen erfasst.

In die Studie wurden folgende Daten eingeschlossen, welche bei der Vorstellung der Patientinnen erhoben wurden:

- Vorbestehende Diagnosen (Präeklampsie, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, chronische Hypertonie, Propfgestose, das HELLP-Syndrom, Eklampsie)
- PE-relevante Symptome (neu aufgetretene Hypertonie, neu aufgetretene Proteinurie, Oberbauchschmerzen, neurologische Symptome, Ödembildung, Gewichtszunahme, Leberfunktionsstörungen, IUGR, Aszites oder Pleuraerguss)
- Dopplersonographisch bestimmter Blutfluss in Aa. uterina, Arteria umbilicalis und Arteria cerebri media) +/-2 Tage
- Laborchemische Untersuchungen (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF-Quotientenwerte +/- 2 Tage, Blutbildveränderungen)
- Oligohydramnion
- Blutdruckwerte

Als Adverse Outcome (AO) der Mutter wurden folgende Kriterien definiert:

- Tod
- Lungenödem
- Nierenversagen
- Hirnblutung
- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- Eklampsie
- HELLP-Syndrom

Als Adverse Outcome (AO) des Kindes wurden folgende Kriterien definiert:

- Präeklampsie-/oder IUGR- bedingte Entbindung unter der 34+0 SSW
- Vorzeitige Plazentalösung
- Akutes Atemnotsyndrom (engl. respiratory distress syndrome, RDS)
- Nekrotisierende Enterokolitis (engl. necrotizing enterocolitis, NEC)
- Intraventrikuläre Hirnblutung (IVH)
- Intrauteriner Fruchttod (IUFT) oder Tod des Kindes in den ersten 7 Tagen nach der Entbindung

Der postpartale Neugeborenenstatus umfasste folgende Punkte:

- Geburtsgewicht
- 5-Minuten-APGAR Wert
- Arterieller Nabelschnur-pH Wert
- SGA-Kind (engl. small for gestational age)
- Aufnahme auf die Neonatologie
- Adverse Outcome (ungünstiger Ausgang)

2.1.5. Einblick in Probengewinn, deren Verarbeitung und Befunderhebung

Die von uns verwendeten Daten bezüglich der Blutdruckwerte, der Proteinurie und des sFlt-1/PIGF-Quotienten stammen aus den im Rahmen der klinischen Routine durchgeführten Untersuchungen.

Die klinischen Untersuchungsabläufe können folgendermaßen beschrieben werden: Die Blutdruckmessung mit Erfassung der des systolischen und diastolischen Druckes wurde mit einem Standardblutdruckmessgerät durchgeführt und dokumentiert. Die Erfassung

der Proteinurie erfolgte durch eine Urinuntersuchung mittels Urinstreifentests, beziehungsweise durch Bestimmung des Protein/Kreatinin-Quotienten im Spontanurin. Dafür wurde der Urin in ein Röhrchen ohne weitere Zusätze gefüllt. Die dopplersonographische Blutflussmessung der A. umbilicalis und Aa. uterinae (PI, Notch) wurde nur bei einem bestehenden Anlass vorgenommen, ebenso die Dopplermessung der A. cerebri media. Die Doppleruntersuchungen wurden nach den Standards der Internationalen Gesellschaft für Ultraschall in der Geburtshilfe und Gynäkologie (ISUOG) zum Zeitpunkt der Messung des sFlt-1/PIGF-Quotienten oder mit einer Abweichung von +/- 2 Tagen davon durchgeführt (94).

Die venöse Blutentnahme erfolgte mit Hilfe eines Stauschlauchs. Die Stauung durfte nicht länger als 2 Minuten dauern. Die Messung des Quotienten erfolgte mittels eines vollautomatisierten laborchemischen Tests aus dem Blutserum der Patientin (Elecsys®-Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) im hauseigenen Analyselabor. Für die laborchemische Analyse sollten mindestens 4 ml Blut gewonnen werden. Die Blutentnahme erfolgte in ein Serumröhrchen ohne Trenngel. Der Transport der Proben erfolgte nach Entnahme sogleich in das Analyselabor der Charité, wo die Bestimmung der Konzentrationen von sFlt-1 und PIGF mittels eines klinisch evaluierten vollautomatisierten Elecsys®-Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) erfolgte (21, 95). Die Blutproben wurden bei 1300g für die Dauer von 10 Minuten (Angaben des Herstellers für das verwendete Serumröhrchen) zentrifugiert. Die Labormitarbeiter hatten keinen Zugang zu den klinischen Daten der Patientinnen.

Der oben genannte Test kann folgendermaßen dargestellt werden: Elecsys® sFlt-1/Elecsys® PIGF sind Immunoassays zur quantitativen Bestimmung des PIGF- und sFlt-1-Spiegels im Humanserum mittels Elektrochemilumineszenz nach dem einstufigen Sandwich-Prinzip. Aus den bestimmten Werten kann der sFlt-1/PIGF-Quotient berechnet werden. Im ersten Schritt wird die Probe mit einem biotinylierten, monoklonalen Antikörper gegen sFlt-1 und einem mit einem Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen sFlt-1-spezifischen Antikörper inkubiert. Es bildet sich ein Komplex aus sFlt-1, gebunden an je einen biotinylierten und einen ruthenylierten Antikörper (Dauer: 9 Minuten). Im zweiten Schritt wird der Komplex aus sFlt-1 gebunden an den biotinylierten und ruthenylierten Antikörper mit Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln inkubiert, sodass sich der Komplex über Biotin-Streptavidin-Interaktionen an die Festphase binden kann (Dauer: 9 Minuten). Im dritten Schritt erfolgt die Messung des Quotientenspiegels. Das

Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel auf der Oberfläche der Elektrode magnetisch fixiert werden. Anschließend werden die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Lumineszenzreaktion erzeugt. Dabei wird Licht emittiert und über einen Photomultiplier gemessen. Die Signalstärke verhält sich proportional zur Analytkonzentration in der Probe. Die Gesamtdauer des Tests beträgt 18 Minuten.

Die Charakteristika des Elecsys® sFlt-1 Tests sind: Probenvolumen von 20 µL, der Messbereich liegt zwischen 10 und 85000 pg/ml, mit einer Nachweisgrenze von 10 pg/ml. Die Charakteristika des Elecsys® PIGF Tests sind: Probenvolumen von 50 µl, der Messbereich liegt zwischen 3 und 10000 pg/mL mit einer Nachweisgrenze von <3 pg/ml (21, 95).

2.1.6. Datenanalyse

Die von uns erhobenen Daten von Blutentnahmen und weiteren klinischen Untersuchungsergebnissen wurden mit dem Ausgang der Schwangerschaft zusammengeführt. Der komplette Datensatz wurde folgendermaßen analysiert: Als erstes wurde evaluiert, bei welchen Schwangerschaften es zu einem der oben genannten maternalen oder fetalen Adverse Outcomes kam und bei welchen nicht. Anhand des Schwangerschaftsausgangs (AO versus kein AO) wurden die Patientinnen dementsprechend vorerst in zwei Gruppen eingeteilt. Als nächstes wurden die sFlt-1/PIGF-Quotientenwerte der beiden Gruppen verglichen und die Veränderung des Quotienten im zeitlichen Verlauf (Delta, Δ) untersucht. Es wurden sowohl die Werte zwischen dem ersten und dem letzten Untersuchungstag verglichen als auch der Mittelwert der täglichen Änderung bei allen Untersuchungen analysiert. Des Weiteren haben wir in unserer Arbeit die Patientinnen entsprechend den bereits etablierten Trennwerten des sFlt-1/PIGF-Quotienten 38 und 85 nach dem oben erwähnten „Ampel-Prinzip“ in drei Risikogruppen eingeteilt und den Verlauf der Schwangerschaft unter diesen drei Gruppen evaluiert. Die Risikogruppen wurden folgendermaßen gebildet:

- Quotient >85 - hohes Risiko für die Entwicklung eines AO
- Quotient zwischen 38 – 85 - moderates Risiko für die Entwicklung eines AO
- Quotient < 38 - geringes Risiko für die Entwicklung eines AO

Abschließend wurde die Vorhersagekraft des sFlt-1/PIGF Quotienten allein versus die Kombination aus dem Quotienten und anderen klinischen Tests, Symptomen und Risikofaktoren im Sinne eines Multi-Marker-Modells bezüglich des Auftretens eines Adverse Outcome untersucht.

2.2. Statistische Auswertung

Die erhobenen anonymisierten Daten wurden manuell vorerst in einer Excel Tabelle erfasst und strukturiert. Statistische Auswertungen wurden mit Softwareprogramm R durchgeführt (96). Die statistische Analyse erfolgte in Kooperation mit Firma Health Twist (HealthTwiSt GmbH, Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin).

Im ersten Teil unserer Arbeit umfasste die Analyse verschiedene Basischarakteristika, PE-assoziierte Symptome bei der Erstvorstellung, klinische Befunde, Risikofaktoren der Patientinnen und die sFlt-1/PIGF-Quotientenwerte, anhand welcher die zwei Gruppen (mit und ohne Adverse Outcome) untereinander deskriptiv verglichen wurden. Des Weiteren wurde die Verwendbarkeit der bereits etablierten Trennwerten des sFlt-1/PIGF-Quotienten ($<38/38-85/>85$) zur Risikostratifizierung der gefährdeten Schwangeren im klinischen Alltag untersucht. Deskriptive Statistiken wurden für metrische und kategoriale Variablen berechnet. Zur Berechnung der kategorialen Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Für metrische Variablen wurden Maße für die Streuung und Lage der Daten berechnet. Diese umfassten je nach Verteilung Mittelwerte (M) und Mediane (MD) als Lageparameter sowie Standardabweichungen (SD) und Interquartilsabstände (IQR) zur Charakterisierung der Streuung. Die Tests waren zweiseitig und das Niveau für die statistische Signifikanz betrug $p \leq 0.05$. Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Als Tests für den Vergleich der Gruppe mit Adverse Outcome gegenüber der Gruppe ohne Adverse Outcome wurden für normalverteilte metrische Variablen der t-Test und für nicht normal verteilte Variablen der Wilcoxon-Test verwendet. Der Vergleich zwischen drei Risikogruppen wurde Anhand von linearen Modellen oder dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Die kategorialen Daten wurden mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher analysiert.

Im zweiten Teil unserer Arbeit erfolgte eine logistische Regressionsanalyse zur Vorhersage eines Adverse Outcomes mit Hilfe von sFlt-1/PIGF-Quotienten und anderer Prädiktoren (s. unten). Da die Datengrundlage nicht für alle potenziellen Prädiktoren die

benötigten Angaben enthielt, wird jeweils die einbezogene Patientenzahl in den nachfolgenden Abbildungen angegeben. Durch die fehlenden Werte würde eine Erhöhung der Anzahl der Prädiktoren zu einer Verringerung der Stichprobengröße führen. Nach der Auswahl der potenziellen Prädiktoren wurden das multiple und die einfachen GLM erstellt und es wurden Odds Ratios (OR) und korrespondierende Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Das multiple Modell bestand aus folgenden Prädiktoren: Laborparameter sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF-Quotient, U-Stix, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, mittlerer PI der Ae. uterinae, PI der Arteria umbilicalis, neu aufgetretene Hypertonie, Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Zunahme von Ödembildung, niedrige Thrombozytenzahl, erhöhte Transaminasen und BMI (kg/cm²). Zusätzlich gehörten zu den ausgesuchten Prädiktoren die Risikofaktoren Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom, Zustand nach Präeklampsie, vorbestehender Diabetes Mellitus, vorbestehende Nierenerkrankung, Nulliparae, Alter > 40 und chronische Hypertonie. Für die einfachen Modelle wurde eine separate Regressionsanalyse mit jedem einzelnen Prädiktor durchgeführt.

Um die Stärke des Einflusses der unabhängigen Variablen auf das Auftreten eines Adverse Outcomes beurteilen zu können, haben wir das Chancenverhältnis, die sog. Odds Ratio (OR) verwendet. Die Odds (oder auf Deutsch: Chancen) ist das Verhältnis zwischen einer Erfolgswahrscheinlichkeit p und der Gegenwahrscheinlichkeit $1 - p$. Die Odds Ratio ist der Faktor, um den sich die Odds verändert, wenn die entsprechende unabhängige Variable um eine Einheit steigt (97). Die Standardabweichungen des Odds Ratio wurden mit Bootstrap ermittelt. Als nächstes wurde eine einfache logistische Regression für alle Prädiktoren berechnet, basierend auf der maximalen Anzahl von Probanden für den jeweiligen Prädiktor. Ein Odds Ratio >1 zeigt einen Anstieg des Risikos für ein Adverse Outcome an.

Es wurden insgesamt fünf Modelle geschätzt. Das erste multiple Modell beinhaltete alle ausgewählten Prädiktoren. In einem weiteren Modell haben wir alle A-priori-Risikofaktoren ausgeschlossen. Im nächsten Modell wurden nur die Prädiktoren berücksichtigt, die einen p -Wert von <0,1 aufwiesen (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF-Quotient, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, mittlerer PI der Ae. uterinae, PI der Arteria umbilicalis, neu aufgetretene Hypertonie, Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, Sehstörungen und chronische Hypertonie). Im vierten Modell wurde nur der sFlt-1/PIGF-Quotient als Prädiktor gewählt. Das letzte Modell wurde aus zwei Variablen –

Bluthochdruck und Proteinurie – berechnet. Die unterschiedlichen Modellspezifizierungen wurden anhand eines Likelihood Ratio Tests verglichen. Die optimalen Trennwerte sowie die jeweilige Sensitivität und Spezifität wurden anhand einer Receiver Operating Characteristic (ROC) - Analyse berechnet. Dafür wurde der höchste Youden-Index (Sensitivität + Spezifität – 1) verwendet. Die AUC (eng. Area under the curve) wurde zur Bestimmung der Vorhersagegenauigkeit eines Modells ermittelt. Die AUC quantifiziert die Güte eines diagnostischen Tests (98). Abschließend wurden die Risikogruppen untereinander verglichen. Dafür wurden die klinisch etablierten Trennwerte des Quotienten von 38 und 85 für die Kategorisierung verwendet und der sFlt1/PIGF-Quotient als Prädiktor im Multi-Marker-Modell berücksichtigt. Die Vorhersagekraft wurde für die einzelnen Risikogruppen anhand von ROC-Kurven mit den dazugehörigen AUC untersucht.

Um die Anpassungsgüte des Modells an die vorliegenden Daten einschätzen zu können, haben wir für alle Modelle das Akaikes Informationskriterium (AIC = engl. Akaike Information Criterion) verwendet. Der AIC ist ein Kompromiss zwischen erklärungsgelalt des Modells und der Anzahl der Variablen. Ein kleineres AIC deutet auf ein besseres Modell hin. Mit dem AIC wird die Qualität der logistischen Regression überprüft und die überflüssigen Variablen werden aus dem Modell entfernt. Eine ähnliche Bedeutung hat das Bayes'sches Informationskriterium (BIC), welches wir für die zwei einfachen logistischen Regressionsmodelle verwendet haben. Einer kleinerer BIC-Wert spricht für ein besseres Modell mit dem größten Anteil der erklärten Varianz (99).

Im Anschluss haben wir die interne Validierung des Modells durchgeführt. Dafür wurde auf Grundlage des vorhandenen Datensatzes ein Bootstrapping -Verfahren angewendet. Für jedes Modell wurden 100 Bootstrap-Stichproben generiert und analysiert. Dafür wurden aus dem Originaldatensatz in mehrfachen Wiederholungen die Daten gezogen und zurückgelegt, um viele ähnliche Datensätze zu erzeugen und somit den datengenerierenden Prozess der ursprünglichen Stichprobe zu simulieren (100). Für jede Bootstrap-Stichprobe wurden sowohl Odds Ratio als auch diagnostische Werte berechnet. Wir haben die medianen ORs zusammen mit ihren 95% Konfidenzintervallen zusammengestellt und mit den Schätzungen aus der Hauptanalyse der Originalstichprobe verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistiken bezogen auf zwei Gruppen (mit und ohne Adverse Outcome)

3.1.1. Darstellung der Kohorte mit Basischarakteristika, Symptomen und Risikofaktoren

Im Rahmen unserer Studie wurden zwischen Juli 2010 und März 2018 insgesamt 1635 Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei 1117 Patientinnen durchgeführt und analysiert. Alle untersuchten Patientinnen zeigten PE-assoziierte Symptome oder hatten bereits eine manifeste Erkrankung. Die in diesem Unterkapitel folgende Beschreibung der Patientinnen bezieht sich auf zwei Gruppen – mit Adverse Outcome (ungünstiger Ausgang) und ohne Adverse Outcome am Ende der Schwangerschaft.

Die Einteilung der Patientinnen erfolgte nach Eintritt oder Ausbleiben von präeklampsiebedingten Schwangerschaftskomplikationen. Die beiden Gruppen wurden sowohl anhand von Basischarakteristika und Risikofaktoren als auch anhand von Symptomen und klinischen Befunden miteinander verglichen. Als nächstes wurden die sFlt-1/PIGF-Quotientenwerte und deren Veränderung (Delta: Δ) bei den beiden Gruppen analysiert. Des Weiteren wurde der Schwangerschaftsverlauf hinsichtlich des Gestationsalters bei der Entbindung, der verbliebenen Schwangerschaftsdauer und des Auftretens von PE-assoziierten Komplikationen analysiert. Folgende Ergebnisse konnten beobachtet werden: 531 Frauen haben im Laufe der Studie eine Präeklampsie entwickelt, in 322 Fällen (28,8%) kam es während der Schwangerschaft zur Entwicklung eines maternalen oder fetalen Adverse Outcomes und 795 Fällen (71,2%) nicht. Die folgenden Unterkapitel enthalten eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse.

Zuerst erfolgte ein Vergleich der klinischen Daten der beiden Gruppen (mit und ohne Adverse Outcome) anhand von Basischarakteristika, Symptomen und Risikofaktoren bei der Erstvorstellung. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Solche Basischarakteristika wie maternales Alter, Größe und Gewicht, BMI (kg/cm²), Parität und Ethnizität wurden untersucht. Das mittlere Alter lag in unserer Kohorte bei 31 Jahren. Es ist zu sehen, dass signifikante Differenzen in den Gruppen bezüglich der Parität,

des Gewichts und der Körpergröße bestehen. Mehr als die Hälfte der Patientinnen waren in beiden Gruppen Nulliparae. Andere Basischarakteristika zeigten keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der Risikofaktoren, die das Auftreten eines Adverse Outcomes begünstigen könnten, ist zu sehen, dass die Patientinnen mit vorbestehendem Hypertonus eine höhere Prävalenz für das Auftreten eines AOs aufwiesen als die Patientinnen aus der Vergleichsgruppe (13,7% versus 7,9%, $p < 0.005$). Auch bei einem BMI über 30 zeigten sich signifikante Differenzen. Die Gruppe mit späteren AO beinhaltete weniger Frauen mit höherem Gewicht als die andere Gruppe (21,09% versus 28,39%). Bezüglich der restlichen Vorerkrankungen zeigten sich in den Gruppen keine relevanten Differenzen. In der folgenden Tabelle werden die wichtigsten Basischarakteristika und Risikofaktoren der beiden Gruppen dargestellt.

Tabelle 2: Verteilung wichtiger Basischarakteristika und Risikofaktoren je Gruppe.

Verwendete Parameter, M \pm SD, n (%)	Kein AO (n=795)	AO (n=322)	p
Alter der Patientin (Jahre)	31.7 \pm 6.2	31.9 \pm 5.6	0.511
Größe (cm)	165.8 \pm 6.7	164.6 \pm 6.8	0.010**
Gewicht (kg)	74.2 \pm 18.3	70.8 \pm 17.6	0.005*
BMI (kg/cm ²)	26.8 \pm 6.9	25.9 \pm 6.9	0.054
Nulliparae	506 (63.8%)	176 (54.7%)	0.005*
Ethnizität			
- Kaukasisch	730 (92.9%)	303 (94,7%)	0.901
- Afrikanisch	28 (3.56%)	8 (2.5%)	
- Asiatisch	20 (2.54%)	7 (2.19%)	
- Andere	8 (1.1%)	2 (0,62%)	
Chronische Hypertension	63 (7.92%)	44 (13.7%)	0.005*
BMI >30 (kg/cm ²)	222 (28.39%)	66 (21.09%)	0.015*
Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom	17 (2.14%)	7 (2.17%)	1.000
Vorbestehende Nierenerkrankung	20 (2.52%)	10 (3.11%)	0.547
Vorbestehender Diabetes Mellitus	48 (6.04%)	17 (5.28%)	0.674
Z.n. Präeklampsie in der Anamnese	121 (15.2%)	46(14.3%)	0.781
Familiäre Prädisposition	25 (3.14%)	14 (4.35%)	0.368
Alter der Patientin >40 Jahre	48 (6.04%)	18 (5.59%)	0.889

AO = Adverse Outcome, BMI = body mass index, Z.n = Zustand nach, p = p-Wert, * = statistische Signifikanz mit $p < 0.05$, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Patientenzahl, Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten (%).

3.1.2. Klinische Zeichen und Symptome bei der Erstvorstellung der Gruppen mit und ohne Adverse Outcome

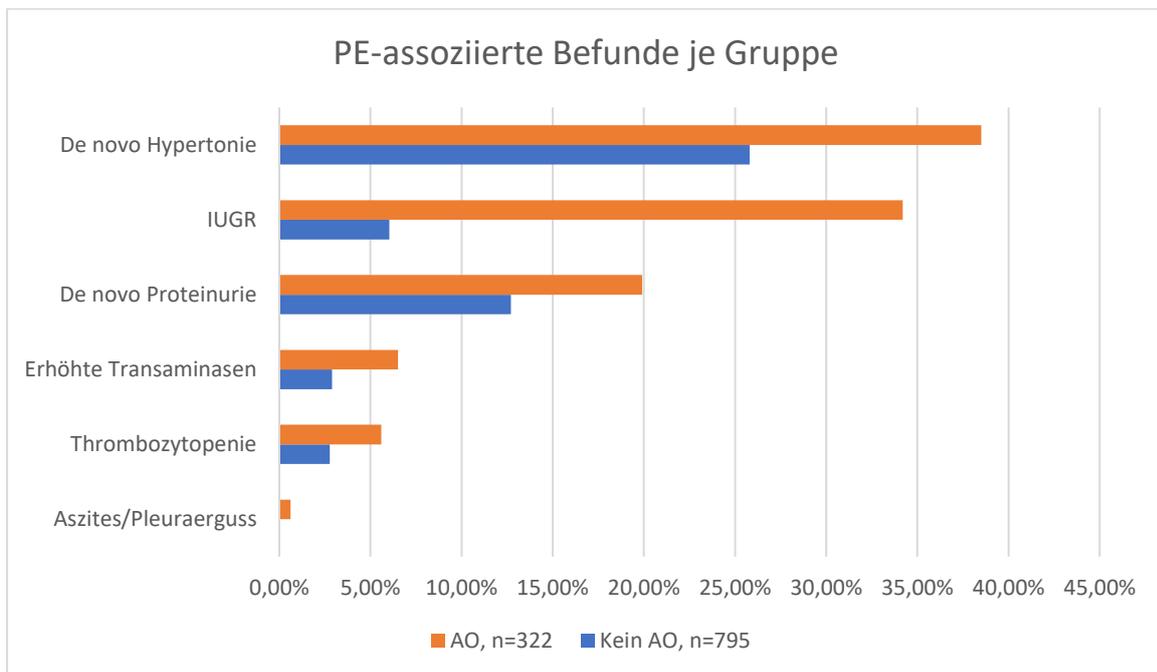
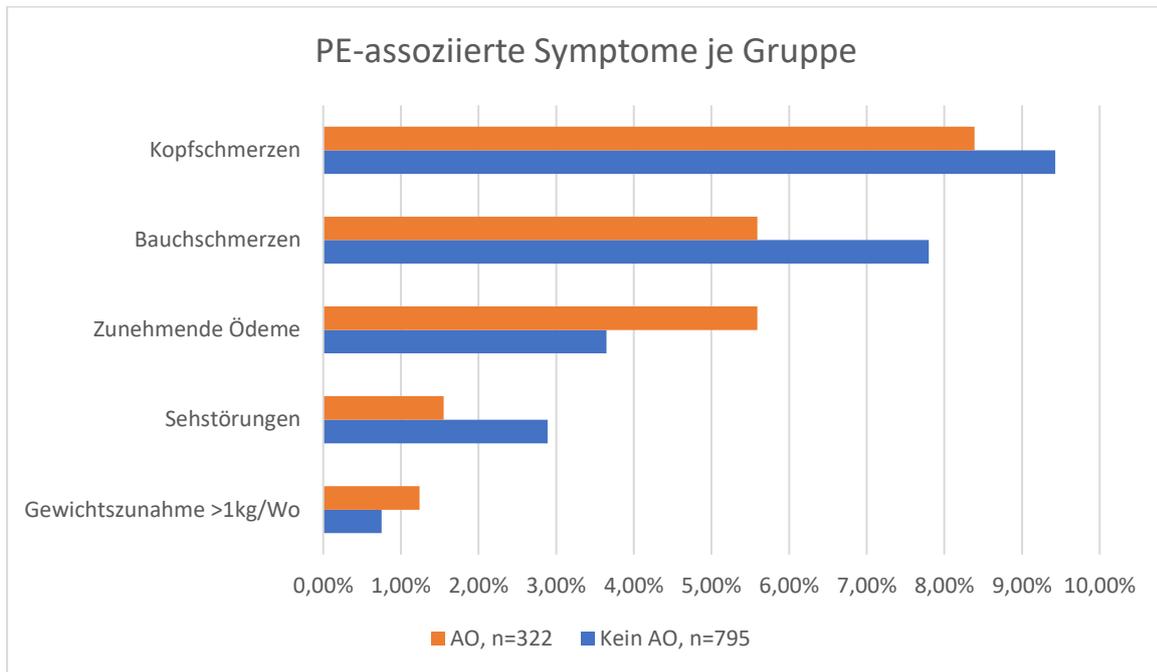
Die Vorstellung der Patientinnen erfolgte bei klinischen Zeichen und Symptomen einer Präeklampsie, welche teilweise sehr unspezifisch waren. Die Unterschiede der beiden Gruppen werden anhand der präeklampsieassoziierten Befunde zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in **Tabelle 3** dargestellt und beschrieben. Die Patientinnen, welche während der Schwangerschaft einen Adverse Outcome entwickelt haben, stellten sich mit den ersten PE-assoziierten Symptomen im signifikant jüngeren Gestationsalter vor ($p < 0.001$). Im Durchschnitt lag die Schwangerschaftswoche bei den Patientinnen aus der AO-Gruppe zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 30+0 SSW (IQR: 26+6/32+6) versus 35+0 SSW (IQR: 31+6/36+6). Des Weiteren ist zu sehen, dass die Patientinnen mit späteren AO deutlich höhere Blutdruckwerte sowohl systolisch als auch diastolisch aufwiesen und auch häufiger aufgrund einer Proteinurie aufgefallen sind. Auch hinsichtlich der dopplersonographischen Untersuchungen (mittlerer PI der Ae. uterinae und PI der a. umbilicalis) gab es zwischen den Gruppen signifikante Differenzen. Der mittlere Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae lag bei 0.98 und der PI der A. umbilicalis bei 0.97 in der Gruppe ohne AO versus 1.47 und 1.33 in der Vergleichsgruppe. Als nächstes ist zu sehen, dass die Patientinnen, welche sich im Laufe der Studie mit klassischen, aber unspezifischen PE-Symptomen (Kopf- und Bauschmerzen, Sehstörungen, Gewichtszunahme) vorgestellt haben, seltener einen Adverse Outcome entwickelten. Die Differenzen zwischen den Gruppen waren diesbezüglich jedoch nicht statistisch signifikant. Auf der anderen Seite waren hämatologische Veränderungen mit beginnendem HELLP-Syndrom in der Gruppe mit späterem AO mehr als doppelt so häufig anzutreffen als in der Gruppe ohne AO ($p < 0.05$). Eine intrauterine Wachstumsrestriktion war bei mehr als einem Drittel der Patientinnen mit späterem Adverse Outcome zu sehen (34.2% versus 6.04%, $p < 0.001$). **Tabelle 3** und **Abbildung 3A** und **3B** visualisieren die Verteilung der wichtigsten klinischen Zeichen, Symptome und Befunde je Gruppe bei der Erstvorstellung.

Tabelle 3: Zeichen, Symptome und Befunde je Gruppe bei der Erstvorstellung

Verwendete Parameter, M ± SD, n (%), Median (IQR)	Kein AO (n=795)	AO (n=322)	p
Gestationsalter bei der Erstvorstellung	35+0 (31+6/36+6)	30+0 (26+6/32+6)	<0.001*
PE-assoziierte Symptome			
Kopfschmerzen	75 (9.43%)	27 (8.39%)	0.647
Sehstörungen	23 (2.89%)	5 (1.55%)	0.289
Bauchschmerzen	62 (7.8%)	18 (5.59%)	0.248
Zunehmende Ödeme	29 (3.65%)	18 (5.59%)	0.142
Gewichtszunahme >1 kg/Wo	6 (0.75%)	4 (1.24%)	0.486
PE-assoziierte Befunde			
De Novo Proteinurie	101 (12.7%)	64 (19.9%)	0.003*
De Novo Hypertonie	205 (25.8%)	124 (38.5%)	<0.001*
Systolischer RR (mmHg)	127.4±21.5	138.3±23.9	<0.001*
Diastolischer RR (mmHg)	79.6±14.4	86.4±17.8	<0.001*
Mittlerer PI der Ae. uterinae	0.98±0.40	1.47±0.60	<0.001*
PI der A. umbilicalis	0.97±0.22	1.33±0.54	<0.001*
PI der MCA	1.72±0.44	1.67±0.52	0.234
Erhöhte Transaminasen	23 (2.89%)	21 (6.52%)	0.006*
Thrombozytopenie <150/nl	22 (2.77%)	18 (5.59%)	0.031*
Aszites oder Pleuraerguss	0 (0%)	2 (0.62%)	0.083
IUGR	48 (6.04%)	110 (34.2%)	<0.001*
Eiweiß im Ustix			<0.001*
- Negativ	491 (68.7%)	140 (48.3%)	
- Spuren	46 (6.43%)	29 (10%)	
- +	69 (9.65%)	29 (10%)	
- ++	59 (8.25%)	36 (12.4%)	
- +++	48 (6.71%)	56 (19.3%)	
- unbekannt	2 (0.28%)	0 (0%)	

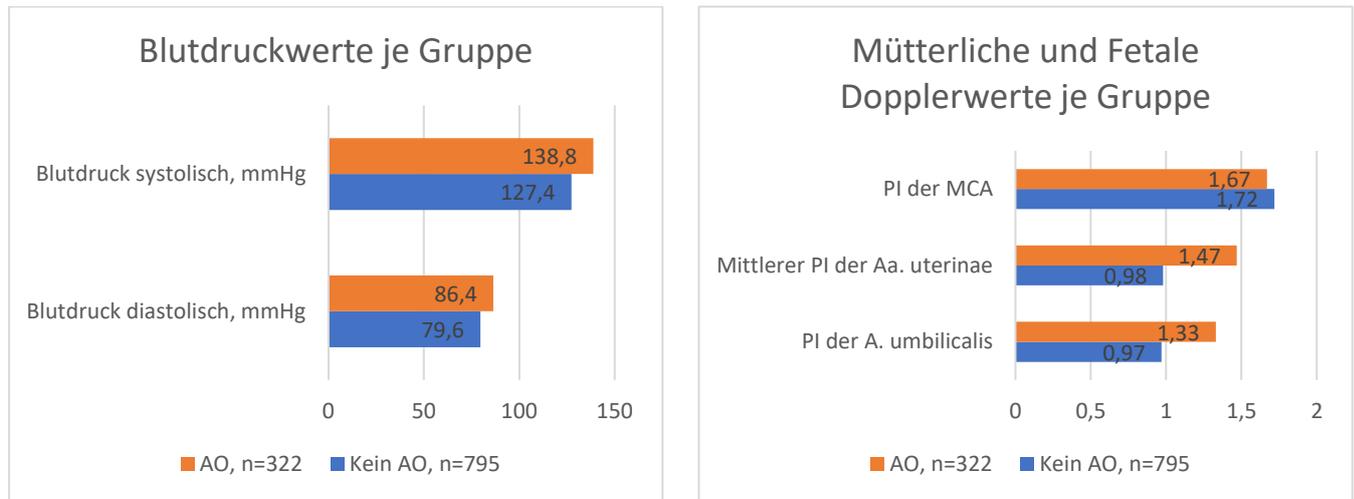
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Patientenzahl, Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten (%), IQR = interquartile range, AO = Adverse Outcome, p = p-Wert, * = statistische Signifikanz mit p<0.05, PE = Präeklampsie, IUGR = intrauterine growth restriction, RR = Blutdruck, PI = Pulsatilitätsindex.

Abbildung 3A: Verteilung der Befunde und Symptome je Gruppe bei der Erstvorstellung, die Reihenfolge basiert auf der absteigenden Prävalenz in der Gruppe mit AO



Angaben in %, n = Patientenzahl, AO = Adverse Outcome, IUGR = intrauterine growth restriction, PE = Präeklampsie.

Abbildung 3B: Verteilung der RR- und Dopplerwerte je Gruppe bei der Erstvorstellung, die Reihenfolge basiert auf der absteigenden Prävalenz in der Gruppe mit AO



Angaben in %, n = Patientenzahl, PI = Pulsatilitätsindex, RR = Blutdruckwerte, AO = Adverse Outcome, A = Arteria, Aa = Arteriae, MCA = Arteria cerebri media.

3.1.3. Darstellung der sFlt-1/PIGF-Quotientenwerte der Gruppen mit und ohne Adverse Outcome

Als nächstes werden die sFlt-1/PIGF-Quotientenwerte der beiden Gruppen und deren Veränderungen (Delta: Δ) im zeitlichen Verlauf dargestellt und beschrieben. Für die Datenanalyse standen 1635 Messwerte aus unserem Patientenkollektiv zur Verfügung. Jede Patientin hat im Laufe der Studie eine bis fünf Routinemessungen erhalten. Von 1117 Patientinnen hatten 217 zwei, 66 drei, 25 vier und 23 fünf Messungen, 786 Patientinnen hatten nur eine Messung.

In Bezug auf den Quotienten konnten zwischen den Gruppen deutliche Unterschiede beobachtet werden (**Tabelle 4**). Während die Gruppe mit späterem Adverse Outcome einen medianen Quotientenwert von 177 (IQR: 54-362) aufwies, war er bei der anderen Gruppe mit 14 (IQR: 4-62) signifikant geringer ($p < 0.001$). Der Median der absoluten Werte des Quotienten ist in **Abbildung 4B** visualisiert. Der Median der sFlt-1-Werte war in der Gruppe mit AO deutlich höher (IQR: 7279 pg/ml versus IQR: 3032 pg/ml) und der Median der PIGF-Werte entsprechend geringer (IQR: 50 pg/ml versus 198 pg/ml) als in der anderen Gruppe ($p < 0.001$). Um die Veränderung (Delta: Δ) des sFlt-1/PIGF-Quotienten in den Kohorten zu vergleichen, wurde der Median Δ pro Tag bestimmt (das mediane Intervall zwischen zwei Messungen lag bei 11 Tagen (IQR: 5-26 Tage)). Hinsichtlich der Deltas zeigt sich im Kontext der Differenzen zwischen dem ersten und dem

letzten Untersuchungstag, dass die Gruppe mit Adverse Outcome einen statistisch signifikant höheren Median auswies als die Gruppe, bei welcher kein AO auftrat (Median Δ 2, IQR: 0-11 versus Δ 0, IQR: 0-2, $p = <0.001$, **Tabelle 4** und **Abbildung 4B**). Das Delta der täglichen Änderung zeigte, dass in der Gruppe mit späteren Adverse Outcomes ebenfalls ein stärkerer Anstieg des Quotienten bei allen Untersuchungen zu beobachten war als in der Gruppe ohne AO. Der Mittelwert der täglichen Änderung lag dabei bei Δ 2.7 (IQR 0.3-9.8) versus Δ 0.3 (IQR: 0-2). In **Abbildung 4A** wird der Quotient bei den Gruppen im zeitlichen Verlauf mit strichförmigen Linien gezeigt. Es ist zu sehen, dass die Gruppe mit Adverse Outcome sich im deutlich jüngeren Gestationsalter mit bereits erhöhten sFlt-1/PIGF-Quotientenwerten vorgestellt hat. In der Gruppe ohne AO war ein leichter Anstieg der Quotientenwerte erst ab der 30. SSW zu beobachten. Die **Abbildung 4B** zeigt den Median der absoluten Werte des sFlt-1/PIGF-Quotienten (x-Achse) sowie die typischen Quotientenänderungen Δ pro Tag (y-Achse) je Gruppe. Die rote Farbdarstellung steht für die Gruppe mit späterem Adverse Outcome, die schwarze für die Gruppe ohne Adverse Outcome am Ende der Schwangerschaft.

Tabelle 4: Verteilung von sFlt-1, PIGF, und sFlt-1/PIGF-Quotientenwerte je Gruppe

Verwendete Parameter, n, M (IQR)	Kein AO (n=795)	AO (n=322)	p
sFlt-1/PIGF-Quotient pg/ml	14 (4-62)	177 (54-362)	<0.001*
sFlt-1 in pg/ml	3022 (1624-5676)	7279 (3319-12388)	<0.001*
PIGF in pg/ml	198 (96-431)	50 (26-101)	<0.001*
Δ sFlt-1/PIGF/erster – letzter Untersuchungstag	0 (0-2)	2 (0-11)	<0.001*
Δ sFlt-1/PIGF/Mittelwert der tgl. Änderung bei allen Untersuchungen	0.3 (0-2)	2.7 (0.3-9.8)	<0.001*

Angaben in M = Median, IQR = interquartile range, n = Patientenzahl, p = p-Wert, Laborparameter sFlt-1/PIGF, Δ = delta; * = statistische Signifikanz mit $p < 0.05$.

Abbildung 4A: Median des s-FIt-1/PIGF-Quotienten im zeitlichen Verlauf je Gruppe, entsprechend dem Gestationsalter bei der Erstvorstellung

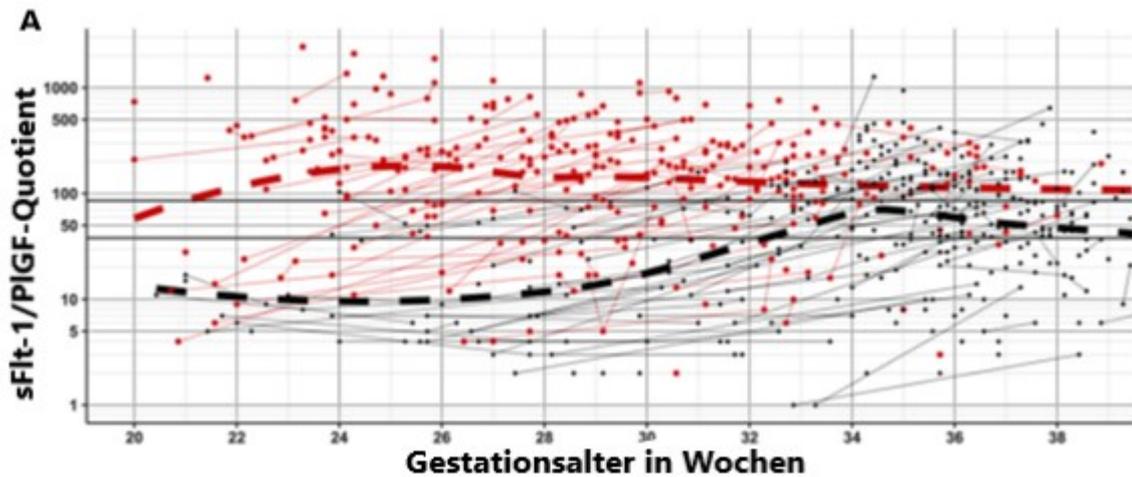
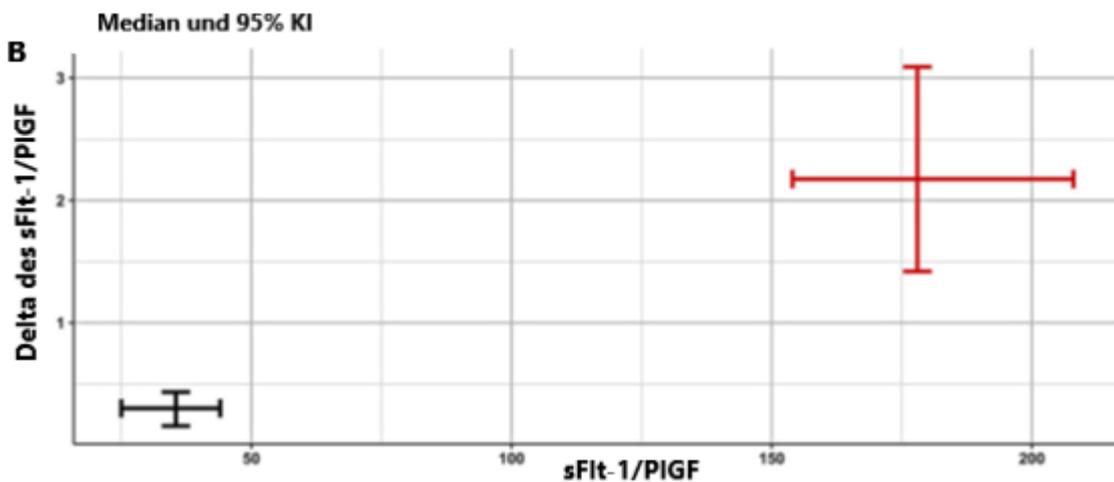


Abbildung 4B: Median (95% CI) der absoluten sFIt-1/PIGF-Werte (x-Achse) und Delta der zwei Messungen an einem Tag (y-Achse) je Gruppe



3.1.4. Darstellung der Daten der Gruppe mit Adverse Outcome versus ohne Adverse Outcome bezogen auf Schwangerschaftsverlauf und Ausgang

Als nächstes folgt die Darstellung der Daten der beiden Gruppen bezogen auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf und den Schwangerschaftsausgang (**Tabelle 5** und **Abbildung 5A** und **5B**). Was das Gestationsalter bei der Entbindung anbelangt, waren unter den Gruppen deutliche Unterschiede zu sehen ($p < 0.001$). In der Gruppe mit späterem Adverse Outcome lag der Median bei 31+6 SSW (IQR: 28+4-34+2 SSW) versus einen Median von 38+2 SSW (IQR: 37+0-39+3 SSW). Als nächstes konnten wir beobachten, dass die verbliebene Schwangerschaftsdauer in der Gruppe mit AO bei 5

Tagen (IQR: 1-16) lag, versus 19 Tagen (IQR: 5-45) in der anderen Gruppe. Außerdem haben Patientinnen mit späterem AO im Durchschnitt deutlich leichtere Kinder geboren (1511g versus 3022g, $p < 0.001$) - die meisten davon per Sectio (88,2%).

Von den 1117 Probandinnen entwickelten 322 (28,8%) während der Schwangerschaft einen Adverse Outcome. Darunter waren 296 Fälle auf die Kinder und 58 Fälle auf die Mütter bezogen. Im Laufe der Studie konnten 17 Fälle (5,28%) eines letalen Ausgangs unter den Kindern beobachtet werden. Diese Fallzahl bezog sich sowohl auf den Intrauterinen Fruchttod als auch auf den Tod des Kindes innerhalb der ersten 7 Tage nach der Entbindung. Mütterlicherseits gab es keine Todesfälle. In der Gruppe mit AO wurden 60,6% der Kinder aufgrund präeklampsiebedingter Komplikationen vor der 34. SSW geboren und 51,6% der Kinder hatten postpartal ein akutes Atemnotsyndrom. Insgesamt entwickelten im Laufe der Schwangerschaft 351 Frauen (31,4%) eine Präeklampsie und in 219 Fällen (19,6%) kam es zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) oder anderen fetalen Beeinträchtigung. Am häufigsten konnte unter den aufgetretenen Komplikationen das HELLP-Syndrom (14%) beobachtet werden, gefolgt von akutem Nierenversagen (2,17%) und Lungenödem (0,93%). Solche PE-assoziierte Komplikationen wie Eklampsie, Disseminierte intravasale Koagulation oder Hirnblutung waren in unserer Kohorte nicht anzutreffen.

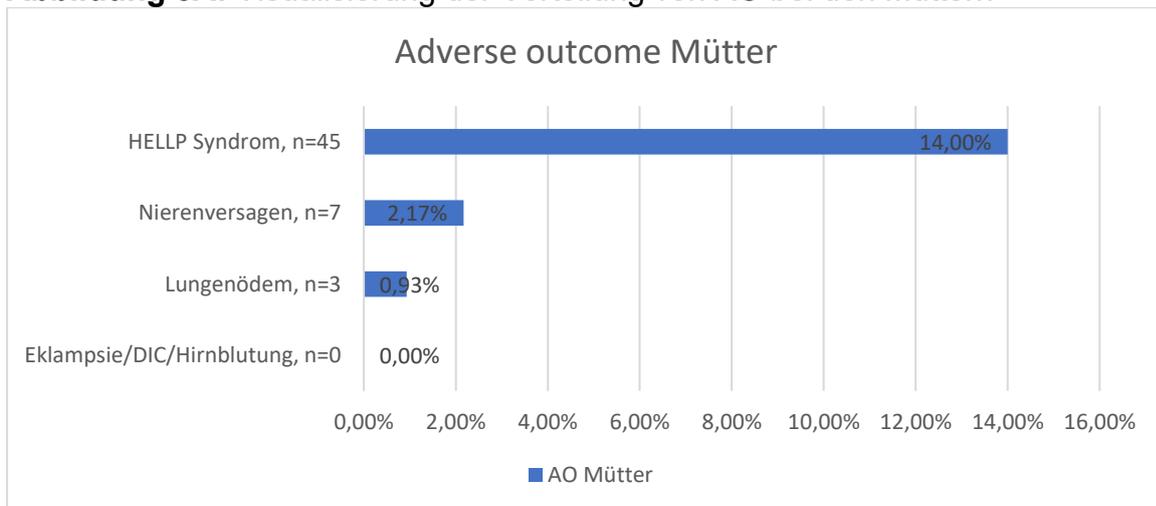
Tabelle 5: Zusammenfassung der Daten der Gruppe mit AO versus ohne AO bezogen auf den Schwangerschaftsverlauf und Ausgang.

Verwendete Parameter, M ± SD, n (%), Median (IQR)	Kein AO (n=795)	AO (n=322)	p
Gestationsalter bei der Entbindung	38+2 (37+0-39+3)	31+6 (28+4-34+2)	<0.001*
Zeit bis Entbindung in Tagen	19 (5-45)	5 (1-16)	<0.001*
Geburtsgewicht in Gramm	3022±643	1511±808	<0.001*
Entbindungsmodus			
- vaginal	347 (43.7%)	34 (10.6%)	<0.001*
- Sectio	392 (49.3%)	283 (88.2%)	
- Vaginal-operativ	56 (7.04%)	4 (1.25%)	

Keine PE oder IUGR	542 (68.2%)	78 (24.2%)	<0.001*
Präeklampsie	174 (21.9%)	104 (32.3%)	<0.001*
IUGR	62 (7.8%)	84 (26.1%)	<0.001*
Präeklampsie und IUGR	17 (2.14%)	56 (17.4%)	<0.001*
Mütterlicher AO	0 (0%)	58 (18.0%)	<0.001*
Fetaler AO	0 (0%)	296 (91.9%)	<0.001*

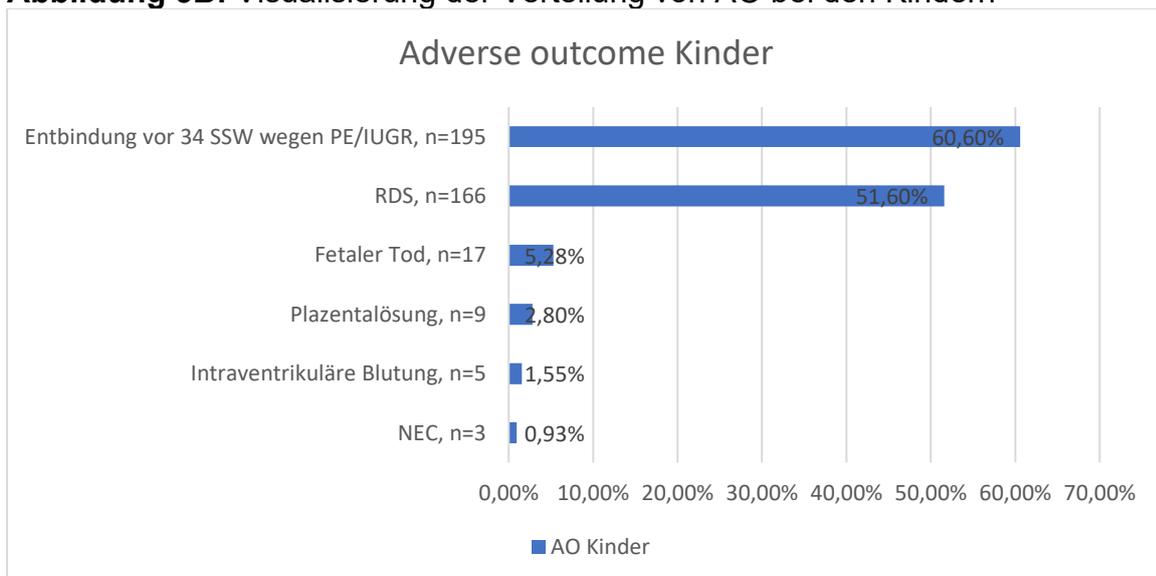
Angaben in Mittelwert \pm Standardabweichung, Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten (%), n = Patientenzahl, p = p-Wert, * = Signifikanzniveau <0.05, AO = Adverse outcome, PE=Präeklampsie, IUGR = intrauterine growth restriction.

Abbildung 5A: Visualisierung der Verteilung von AO bei den Müttern



Angaben in %, n = Patientenzahl, AO = Adverse outcome, HELLP = Hämolyse Elevated Liver enzymes Low Platelets, DIC = disseminated intravascular coagulation

Abbildung 5B: Visualisierung der Verteilung von AO bei den Kindern



Angaben in %, n = Patientenzahl, AO = Adverse outcome, PE=Präeklampsie, IUGR = intrauterine growth restriction, RDS = respiratory distress syndrom, NEC = necrotizing enterocolitis.

3.2. Deskriptive Statistiken und Vergleich der Risikogruppen

Die weitere Beschreibung der Ergebnisse bezieht sich auf drei Risikogruppen, welche aus Patientendaten unserer Kohorte entsprechend den bereits etablierten Trennwerten des sFlt-1/PIGF-Quotienten gebildet wurden. Hierfür wurden die Daten aus dem gleichen Patientenkollektiv der Frauen, welche sich mit unspezifischen präeklampsieassoziierten Zeichen und Symptomen nach der 20. SSW in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité vorgestellt haben, verwendet und evaluiert. Die Einteilung in die Gruppen mit hohem, moderatem und niedrigem Risiko erfolgte nach der Höhe der gemessenen Quotientenwerte ($<38/38-85/>85$). Um den Datenvergleich zu ermöglichen, wurde im Fall der Mehrfachmessungen für die Analyse einzelner Messung die Blutprobe gewählt, welche dem Median der Zeit bis zur Entbindung (19 Tage) am nächsten lag. In diesem Abschnitt wird die klinische Präsentation der Risikogruppen, der weitere Schwangerschaftsverlauf und der Schwangerschaftsausgang dieser Gruppen nach der neuen Einteilung evaluiert. Es wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den Trennwerten des Quotienten und einem Adverse Outcome während der Schwangerschaft gibt und ob sich der sFlt-1/PIGF-Quotient für die verbesserte Risikostratifizierung der Patientinnen im klinischen Alltag eignet und somit für die Identifizierung von gefährdeten Schwangerschaften herangezogen werden kann.

3.2.1. Klinische Präsentation, Schwangerschaftsverlauf und Ausgang in den Risikogruppen

In diesem Unterkapitel erfolgt ein Vergleich der klinischen Daten zwischen den Patientinnen aus der jeweiligen Risikogruppe. Die Risikostratifizierung erfolgte mit Hilfe der Trennwerte des sFlt-1/PIGF-Quotienten. Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen ($n=605, 54,2\%$) lag der sFlt-1/PIGF-Quotient <38 , sodass sie der Gruppe mit niedrigem Risiko für einen späteren Adverse Outcome zugeteilt wurden. Bei 162 (14,5%) Patientinnen lag der Quotient zwischen 38 und 85 und ergab hiermit ein moderates Risiko für einen AO. Bei 350 (31,5%) Patientinnen konnte ein Wert >85 beobachtet werden. Diese Patientinnen stellten die Gruppe mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Adverse Outcomes dar (**Tabelle 6**). Bezüglich der klinischen Präsentation der Risikogruppen wurden folgende Ergebnisse beobachtet: Frauen aus der Hochrisikogruppe haben sich in deutlich jüngeren Gestationsalter mit den ersten PE-assoziierten Beschwerden

vorgestellt – Median 32+6 SSW (IQR: 28+4-35+3) versus 36+0 SSW (IQR:33+5-37+6) versus 33+2 SSW (IQR:29+2-36+1) und haben später deutlich leichtere Kinder geboren als Patientinnen aus den anderen Gruppen (s. **Tabelle 6** und **Abbildung 7B** mit der Kaplan-Meyer-Kurve). Das Gestationsalter lag in der Hochrisikogruppe zum Zeitpunkt der Entbindung bei 34+0 SSW (IQR: 30+0-36+4 SSW) versus 37+6 SSW (IQR: 36+2-38+5 SSW) in der Gruppe mit moderatem Risiko versus 38+2 SSW (IQR: 37+0-39+4 SSW) in der Gruppe mit niedrigem Risiko. Hinsichtlich der Differenzen bezüglich der Präsentation mit PE-assoziierten Symptomen <34+0 SSW gab es unter den Gruppen bedeutsame Unterschiede – 58% der Patientinnen gehörten der Gruppe mit hohem Risiko an (versus 25,9%, versus 54,7%, $p<0.001$). In Bezug auf den sFlt-1/PIGF-Quotienten zeigen sich bei den Risikogruppen ebenfalls deutliche Unterschiede. Während die Gruppe mit hohem Risiko einen medianen Wert des sFlt-1/PIGF-Quotienten von 213 (IQR: 140-394) aufweist, liegt er bei der Gruppe mit moderatem Risiko bei 62 (IQR: 50-75) und bei der Gruppe mit niedrigem Risiko bei lediglich 7 (IQR: 3-15) und somit signifikant geringer ($p<0.001$). Des Weiteren ist zu sehen, dass die meisten Frauen aus der Hochrisikogruppe per Sectio entbunden wurden (81%) und dass die Prävalenz für die Sectiorate in beiden anderen Gruppen ähnlich hoch war (55% versus 50%). Eine vaginale Geburt konnte nur bei 16% der Frauen aus der Hochrisikogruppe beobachtet werden (versus 40% und 43%, $p<0.001$).

Tabelle 6: Klinische Präsentation, Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft in den Risikogruppen (verteilt nach sFlt-1/PIGF-Werten)

Variable M ± SD, n (%), Median (IQA)	Hohes Risiko n=350 (31.3%)	Moderates Risiko n=162 (14.5%)	Niedriges Risiko n=605 (54.2%)	p-Wert
Gestationsalter bei Erstvorstellung in Wochen	32+6 (28+4-35+3)	36+0 (33+5-37+6)	33+2 (29+2-36+1)	<0.001*
Gestationsalter bei Entbindung in Wochen	34+0 (30+0-36+4)	37+6 (36+2-38+5)	38+2 (37+0-39+4)	<0.001*
Patientenzahl mit Präsentation <34. SSW	203 (58.0%)	42 (25.9%)	331 (54.7%)	<0.001*
sFlt-1/PIGF-Quotient	213 (140-394)	62 (50-75)	7 (3-15)	<0.001*
sFlt-1 in pg/ml	9529 (6871-13849)	5737 (3931-7407)	1921 (1314-3078)	<0.001*

PIGF in pg/ml	44 (27-64)	95 (67-121)	304 (182-548)	<0.001*
Geburtsgewicht (g)	1775±871	2666±858	3037±732	<0.001*
Entbindungsmodus				
- vaginal	55 (16%)	64 (40%)	262 (43%)	<0.001*
- Sectio	281 (81%)	89 (55%)	305 (50%)	
- Vaginal-operativ	13 (4%)	9 (6%)	38 (6%)	

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung und Median, IQR = Interquartilsabstand, Angaben in absoluten Häufigkeiten (%). n = Patientenzahl, P = p-Wert, AO = Adverse outcome, * = statistische Signifikanz mit p<0.05.

3.2.2. Verteilung von Adverse Outcomes in den Risikogruppen

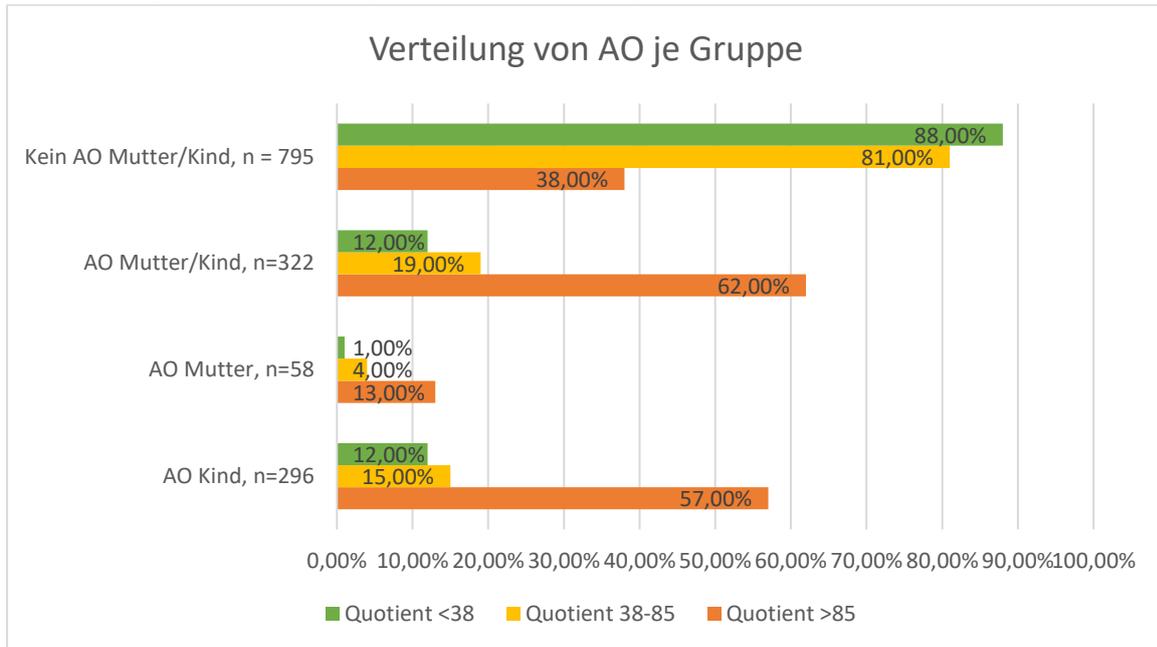
Als nächstes evaluierten wir das Auftreten eines Adverse Outcome entsprechend der Zugehörigkeit der Patientinnen in die drei Risikogruppen. Von 1117 Patientinnen entwickelten 322 (28,8%) während der Schwangerschaft einen AO. **Tabelle 7** und **Abbildung 6A** spiegeln die Verteilung von Adverse Outcomes unter den drei Gruppen wider. Die Mehrheit der Patientinnen gehörte mit 62% der Gruppe mit hohem Risiko (sFlt-1/PIGF-Quotient >85) an, versus 19% (sFlt-1/PIGF 38-85) und 12% (sFlt-1/PIGF <38). Von insgesamt 795 Patientinnen ohne Adverse Outcome konnten 38% Patientinnen zu der Gruppe mit hohem Risiko zugeordnet werden (versus 81% versus 88%). Hinsichtlich der Verteilung von Adverse Outcomes unter den Müttern, sehen wir unter den Gruppen signifikante Unterschiede. Die meisten Patientinnen entwickelten ein HELLP-Syndrom, davon gehörten 38 Fälle der Hochrisikogruppe an (versus 5 Patientinnen aus der Gruppe mit moderatem Risiko und 2 Patientinnen aus der Gruppe mit niedrigem Risiko). Zusätzlich kam es bei 3 weiteren Frauen aus der Hochrisikogruppe zur Entwicklung eines Lungenödems. Mehr als die Hälfte der Kinder (57%), welche am Ende der Schwangerschaft PE-assoziierte Komplikationen aufwiesen, konnten der Hochrisikogruppe zugeordnet werden. Die häufigsten Komplikationen waren akutes Atemnotsyndrom (RDS) und vorzeitige Entbindung vor der abgeschlossenen 34. SSW. Im Laufe der Studie hatten 14 Kinder aus der Hochrisikogruppe, 1 Kind aus der Gruppe mit moderatem Risiko und 2 Kinder aus der Gruppe mit niedrigem Risiko einen letalen Ausgang. **Abbildung 6B** und **6C** visualisiert die Verteilung PE-assoziiierter Komplikationen unter den Müttern und Kindern je Gruppe.

Tabelle 7: Verteilung von Adverse Outcomes unter Risikogruppen

Variable, n (%)	Hohes Risiko n=350 (31.3%)	Moderates Risiko n=162 (14.5%)	Niedriges Risiko n=605 (54.2%)	p-Wert
Kein AO Mutter oder Kind (n=795, 71.2%)	132 (38%)	132 (81%)	531 (88%)	<0.001*
AO Mutter oder Kind (n=322, 28.8%)	218 (62%)	30 (19%)	74 (12%)	<0.001*
AO Mutter (n=58, 18%)	47 (13%)	6 (4%)	5 (1%)	<0.001*
AO Kind (n=296, 91.9%)	200 (57%)	25 (15%)	71 (12%)	<0.001*
Mütterlicher AO				
Präeklampsie	153 (44%)	59 (36%)	66 (11%)	<0.001*
IUGR	71 (20%)	23 (14%)	52 (9%)	<0.001*
Präeklampsie und IUGR	55 (16%)	14 (9%)	4 (1%)	<0.001*
HELLP Syndrom	38 (11%)	5 (3%)	2 (0%)	<0.001*
Nierenversagen	3 (1%)	1 (1%)	3 (0%)	0,88
Lungenödem	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,05*
Tod der Mutter, Hirnblutung, DIC, Eklampsie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Fetaler AO				
Entbindung < 34 SSW	159 (45%)	15 (9%)	21 (3%)	<0.001*
RDS	102 (29%)	20 (12%)	44 (7%)	<0.001*
NEC	2 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0.14
Intraventrikuläre Blutung	5 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0.01*
Plazentalösung	5 (1%)	0 (0%)	4 (1%)	0.25
Fetaler Tod	14 (4%)	1 (1%)	2 (0%)	<0.001*

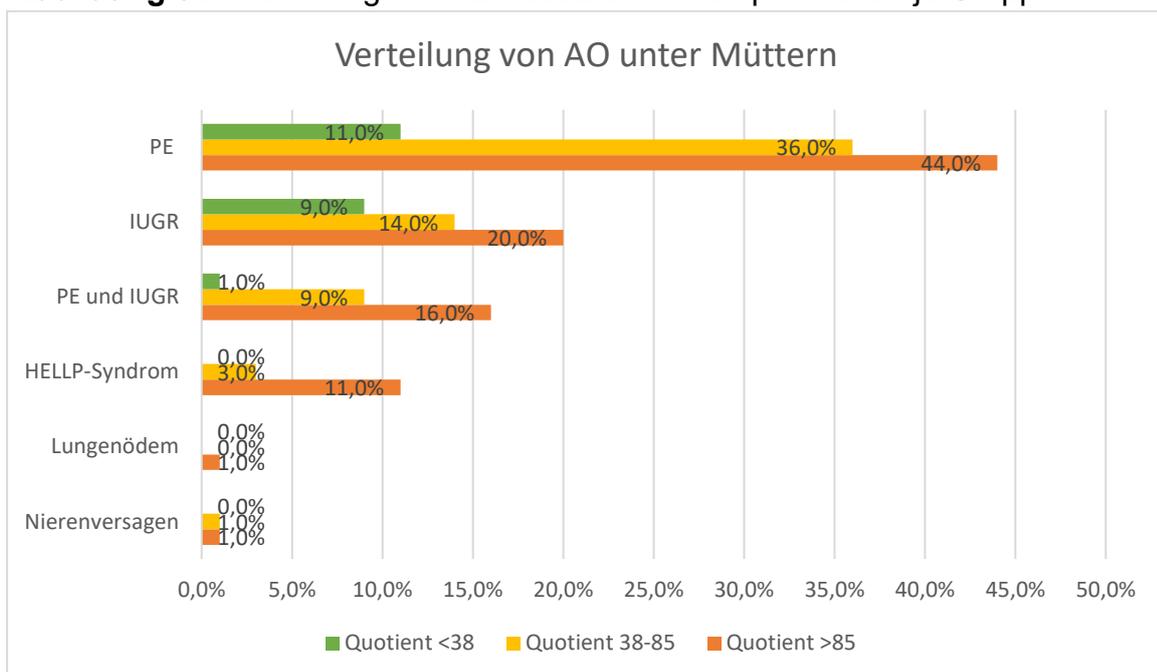
Angaben in absoluten Häufigkeiten (%). n = Patientenzahl, P = p-Wert, IUGR = intrauterine growth restriction, RDS = respiratory distress syndrom, NEC = necrotizing enterocolitis, AO = Adverse outcome, DIC = disseminated intravaskular coagulation, * = statistische Signifikanz mit p<0.05.

Abbildung 6A: Verteilung von AO in Risikogruppen



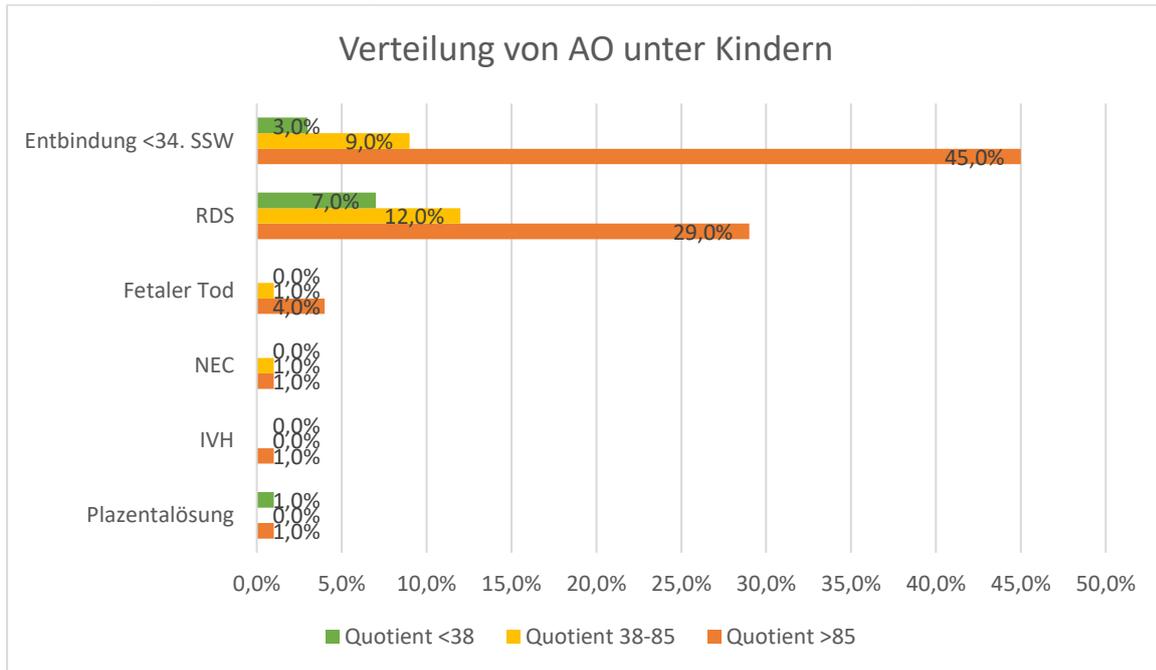
Angaben in %, n = Patientenzahl, AO = Adverse outcome

Abbildung 6B: Verteilung von PE-assoziierten Komplikationen je Gruppe



Angaben in %, AO = Adverse outcome, HELLP = Hämolyse Elevated Liver enzymes Low Platelets, IUGR = intrauterine growth restriction, PE = Präeklampsie

Abbildung 6C: Verteilung von PE-assoziierten Komplikationen je Gruppe



Angaben in %, AO = Adverse outcome, RDS = respiratory distress syndrom, NEC = necrotizing enterocolitis, IVH = intraventrikuläre Blutung, SSW = Schwangerschaftswoche

3.2.3. Verbliebene Schwangerschaftsdauer in den Risikogruppen

In diesem Unterkapitel werden die Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der verbliebenen Schwangerschaftsdauer beschrieben. **Tabelle 8** fasst die Ergebnisse zusammen. Bei den Risikogruppen konnten deutliche Unterschiede beobachtet werden. Hinsichtlich der verbliebenen Dauer bis zur Entbindung wiesen die Patientinnen aus der Hochrisikogruppe einen Median von 4 Tagen (IQR: 1-10) auf, die Patientinnen aus der Gruppe mit moderatem Risiko einen Median von 8 Tagen (IQR: 2-19) und die Patientinnen aus der Niedrigrisikogruppe einen Median von 29 Tagen (IQR: 11-58). In **Abbildung 7B** wird die verbliebene Schwangerschaftsdauer visualisiert. Die Linie zeigt die Werte für die Hochrisikogruppe, die gelbe Linie für die Gruppe mit dem moderaten Risiko und die grüne Linie für die Gruppe mit dem niedrigen Risiko. Des Weiteren konnten unter den Gruppen signifikante Differenzen beobachtet werden in Abhängigkeit davon, ob die Patientinnen sich mit den ersten PE-assoziierten Symptomen vor oder nach der 34+0 SSW vorgestellt haben. Es stellten sich in unserem Patientenkollektiv 576 Frauen (52%) <34. SSW und 541 Frauen (48%) >34. SSW vor. Bei den Patientinnen aus der Hochrisikogruppe, welche sich <34+0 SSW vorgestellt haben, lag der Median der Zeit bis zur Entbindung bei 5 Tagen (IQR: 1-12), bei Frauen aus der Gruppe mit moderatem

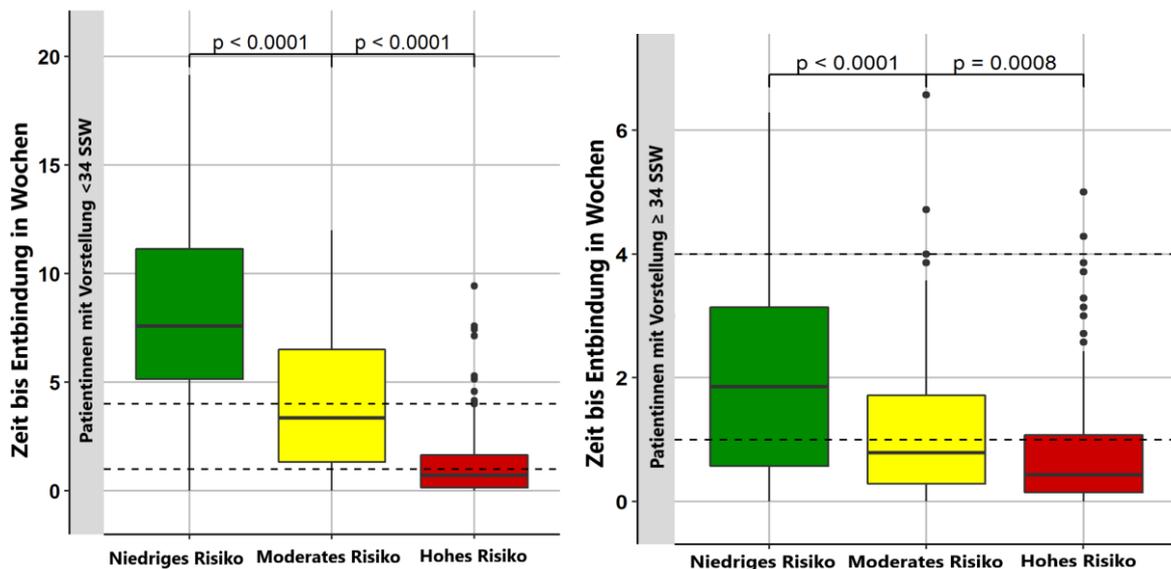
Risiko bei 23 Tagen (IQR: 9-46) und bei Frauen aus der Niedrigrisikogruppe bei 53 Tagen (IQR: 36-78). Bei Frauen, welche sich erst nach der 34. SSW mit PE-assoziierten Symptomen vorgestellt haben, lag der Median der Zeit bis zur Entbindung bei 3 Tagen (IQR: 1-8) versus 6 Tagen (IQR: 2-12) versus 13 Tagen (IQR: 4-22). **Abbildung 7A** zeigt mit den abgebildeten Boxplots die Zeit bis zur Entbindung je Gruppe (Vorstellung <34. SSW versus >34. SSW).

Tabelle 8: Gestationsalter bei Entbindung und Zeit bis Entbindung je Gruppe

Risikogruppen, M (IQR), n (%)	Tage bis Entbindung	Tage bis Entbindung (Vorstellung <34 SSW, n=576, 52%)	Tage bis Entbindung (Vorstellung >34 SSW, n=541, 48%)	p
Hohes Risiko , n=350 (31.3%)	4 (1-10)	5 (1-12)	3 (1-8)	<0.001*
Moderates Risiko , n=162 (14.5%)	8 (:2-19)	23 (9-46)	6 (2-12)	<0.001*
Niedriges Risiko , n=605 (54.2%)	29 (11-58)	53 (36-78)	13 (4-22)	<0.001*

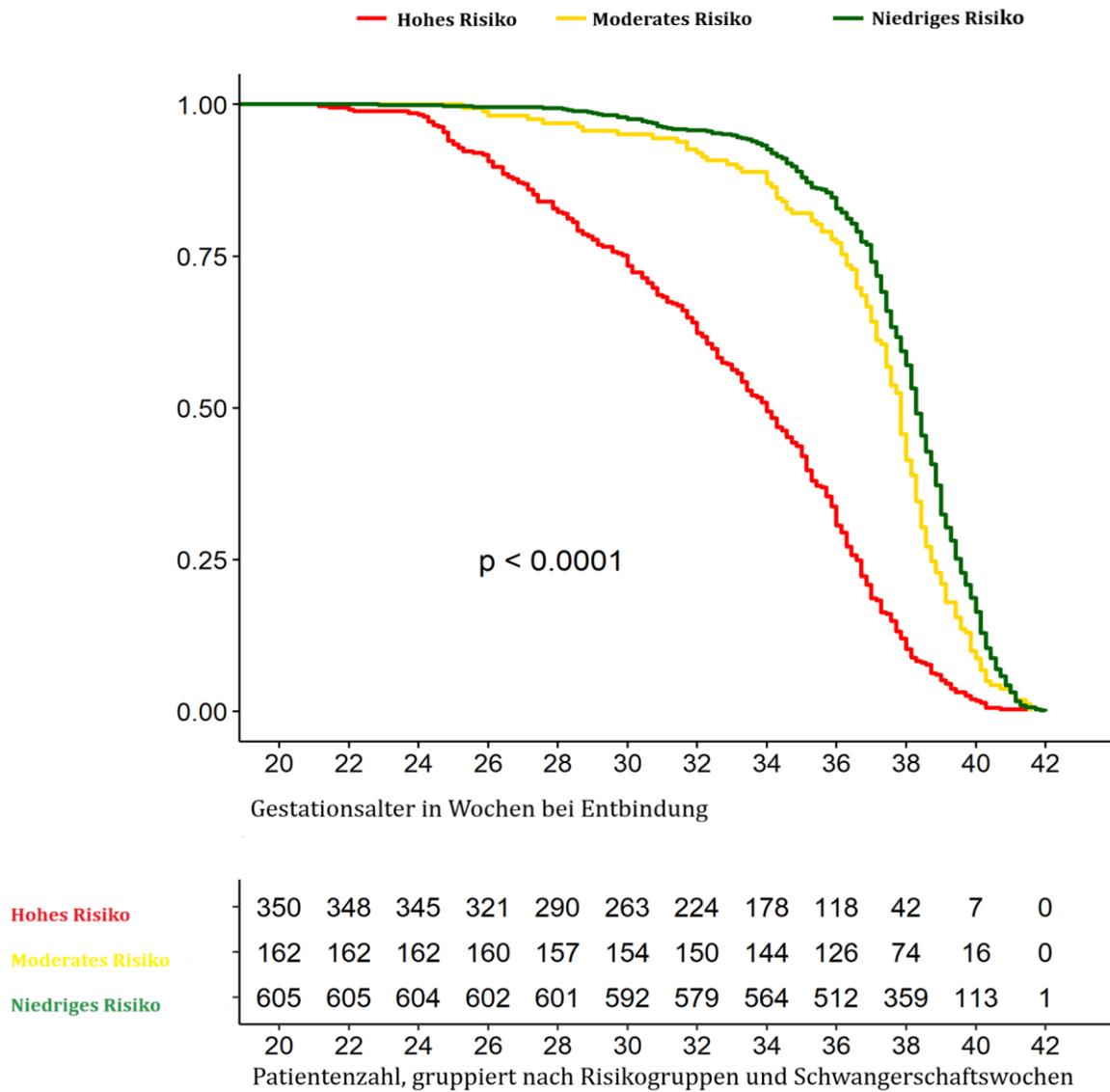
Angaben in absoluten Häufigkeiten (%). M =Median, IQR = Interquartilsabstand, n = Patientenzahl, P = p-Wert, GA = Gestationsalter, * = statistische Signifikanz mit $p < 0.05$, T = Tage, Wo = Wochen.

Abbildung 7A: Boxplots mit Zeit bis zur Entbindung in den Risikogruppen



Boxen = Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR), Mittellinie = Median, Whisker = maximal 1,5faches das IQR.

Abbildung 7B: Kaplan-Meier-Kurve der verbliebenen Schwangerschaftsdauer in Wochen je Gruppe.



P = statistische Signifikanz, Signifikanzniveau <math>< 0.05</math>.

3.3. Logistische Regression und Vorhersage eines Adverse Outcomes

3.3.1. Regressionsanalyse und Darstellung der verwendeten Modelle

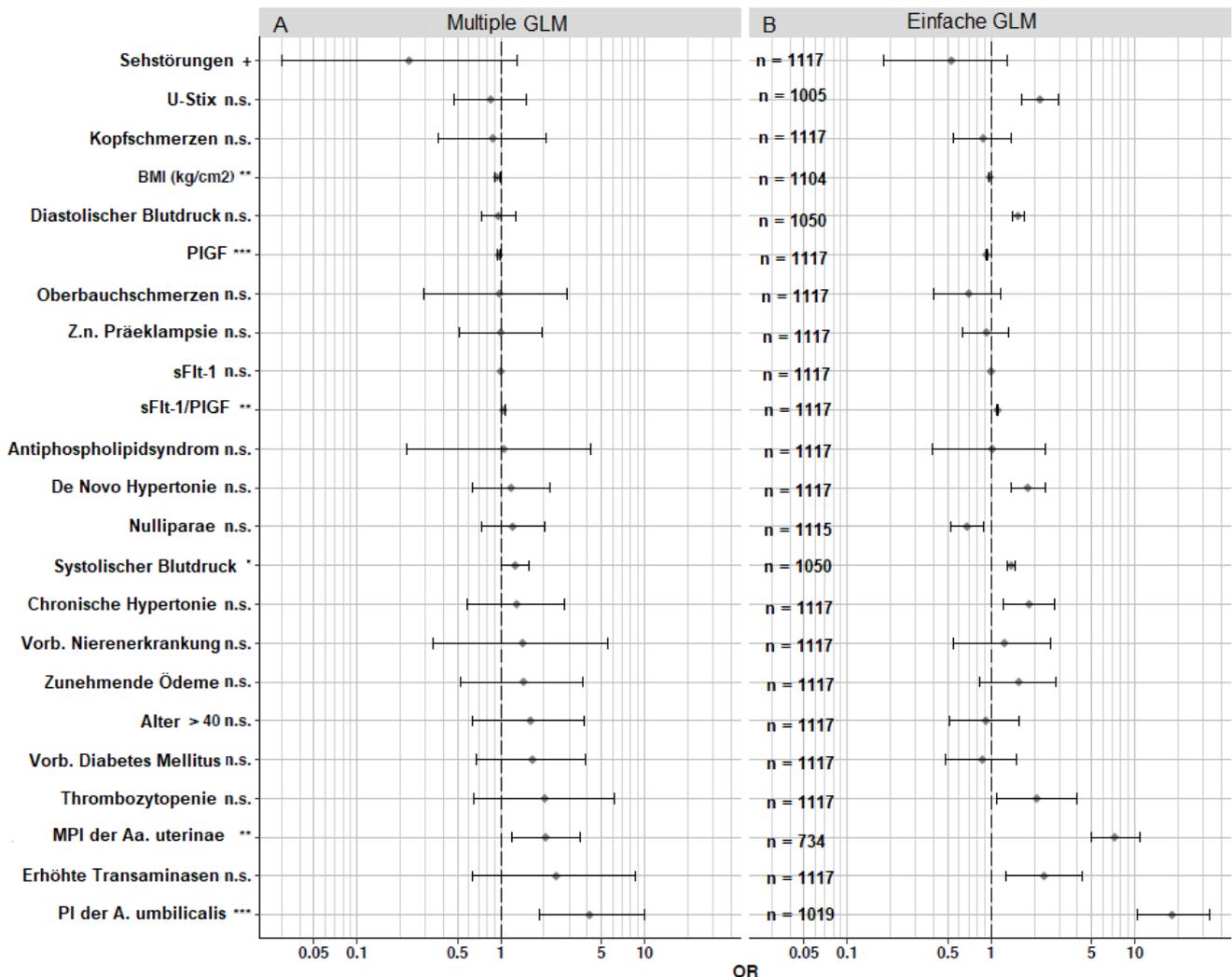
In diesem abschließenden Unterkapitel wird die durchgeführte logistische Regression zur Vorhersage eines Adverse Outcomes mit Hilfe verschiedener Prädiktoren beschrieben und entsprechende Regressionsmodelle dargestellt, welche für die Berechnungen verwendet wurden. Die ausgewählten Prädiktoren wurden in Kapitel 2.2. beschrieben und in **Abbildung 8** dargestellt.

Für die Vorhersage eines Adverse Outcomes wurden das multiple und die einfachen generalisierten linearen Regressionsmodelle (GLM) mit Odds Ratio (OR) und Konfidenzintervallen (CI) berechnet. Jedes Modell bestand aus bestimmten Prädiktoren (auch als Faktoren oder Marker bezeichnet), welche für die Entwicklung der Präeklampsie oder PE-assoziierten Komplikationen relevant sind.

Nach der Durchführung der Regressionsanalyse konnten folgende Ergebnisse beobachtet werden: Es ist zu sehen, dass der Pulsatilitätsindex (PI) der A. umbilicalis sowohl in dem multiplen als auch im einfachen Modell die höchste Vorhersagegenauigkeit mit einem Odds Ratio von 4,14 (95% KI 1,87- 10, $p < 0,001$) und einem Odds Ratio von 18,17 (95% KI 10,41-88, $p < 0,001$) hat. Des Weiteren ist zu sehen, dass auch der mittlere PI der Aa. uterinae bei den beiden Modellen eine hohe Vorhersagekraft für die Entwicklung eines Adverse Outcomes mit jeweils einem Odds Ratio von 7,24 (95% KI 4,96-10,78, $p < 0,001$) im einfachen und einem Odds Ratio von 2,05 (95% KI 1,20-3,54, $p = 0,009$) im multiplen Modell aufweist. Außerdem zeigten im einfachen Modell die Faktoren chronische Hypertonie, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie erhöhte Transaminasen und verminderte Thrombozytenzahl einen signifikanten prädiktiven Wert für die Entwicklung eines Adverse Outcomes. Der sFlt-1/PIGF-Quotient zeigte im einfachen Modell eine relativ niedrige Odds Ratio von 1,1 (95% KI 1,09-1,13, $p < 0,001$). Die **Abbildung 8** zeigt die entsprechenden generalisierten linearen Modelle (GLM).

Abbildung 8: Darstellung der multiplen und der einfachen GLM.

A – Odds Ratio des multiplen GLM, Probandenzahl n=653.



B – Odds Ratio der einfachen GLM, Probandenzahl für jedes Modell am rechten Rand der Grafik angegeben. Die Reihenfolge richtet sich nach entsprechend der OR des multiplen GLM.

OR = Odds Ratio, *** = Signifikanzniveau <0.001, n.s. = nicht signifikant, + = Signifikanz von 0.1, n = Probandenzahl, BMI = Body-Mass-Index, sFLT-1/PIGF – Laborparameter, Z.n. = Zustand nach, U = Urin, De Novo = neu aufgetretene, MPI = mittlerer Pulsatilitätsindex, PI = Pulsatilitätsindex.

3.3.2. Analyse der Vorhersagekraft verschiedener Prädiktoren bezüglich des Auftretens eines Adverse Outcomes

Als nächstes wurde die Vorhersagekraft des sFlt-1/PIGF-Quotienten allein versus dessen Kombination mit anderen klinischen Informationen, Symptomen und Risikofaktoren bezüglich des Auftretens eines Adverse Outcomes während der Schwangerschaft untersucht. Hierfür wurden 5 Modelle mit Hilfe der oben beschriebenen Prädiktoren in verschiedenen Kombinationen erstellt und einfache und multiple Regressionsanalysen durchgeführt.

Das erste, vollständige Modell beinhaltete alle ausgewählten Prädiktoren (s. **Abbildung 8A**) und wurde als Multi-Marker-Modell definiert. Das zweite Modell wurde ohne Risikofaktoren erstellt. Das dritte, reduzierte Modell, beinhaltete nur Prädiktoren mit dem Signifikanzniveau <0.1 . Folgende Variablen wurden berücksichtigt: sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF-Quotient, systolischer und diastolischer Blutdruck, mittlerer PI der Aa. uterinae, PI der A. umbilicalis, De Novo Hypertonie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Oberbauchschmerzen und chronische Hypertonie. Mit dem vierten Modell wurde die Vorhersagekraft des sFlt-1/PlGF-Quotienten allein evaluiert. Das letzte, fünfte Modell wurde aus zwei Variablen berechnet – Blutdruck und Proteinurie. Um die Vorhersagekraft der Modelle zu überprüfen und zu vergleichen, wurde für jedes Modell eine ROC-Kurve berechnet und die entsprechenden Kennzahlen verwendet. Alle Modelle wurden, mit Ausnahme des einfachen Modells, auf demselben Datensatz ohne fehlende Werte ($n=653$) aufgebaut, um einen bestmöglichen Vergleich der fünf Modelle zu ermöglichen.

In **Tabelle 9** ist die errechnete Vorhersagegenauigkeit aller Modelle zusammengefasst. Demnach zeigte lediglich die Kombination der beiden Variablen Bluthochdruck und Proteinurie eine geringere Vorhersagekraft als die anderen Modelle (AUC 69.0). Ferner ist es zu sehen, dass der höchste NPV von 90.2% unter Berücksichtigung aller erhobenen Parameter im ersten, kombinierten Modell erreicht wird. Das Multi-Marker-Modell erreichte in unserer Analyse die beste Vorhersagekraft bezüglich der Entwicklung eines Adverse Outcomes im Laufe der Schwangerschaft mit einer AUC von 88.7, Sensitivität von 80.0%, Spezifität von 87.3% und einem PPV von 75.0%. Das reduzierte Modell ohne A-priori Risikofaktoren zeigte keine signifikanten Unterschiede. Das Modell mit dem sFlt-1/PlGF-Quotienten allein zeigte eine geringere Vorhersagekraft mit einer AUC von 85.7, Sensitivität von 78.1%, Spezifität von 79.2%, PPV von 64.1% und NPV von 88.4% als das Multi-Marker-Modell ($p < 0.004^*$). Die beschriebenen Modelle wurden anhand eines Likelihood-Ratio-Tests mit dem Multi-Marker-Modell als Referenzmodell verglichen.

Tabelle 9: Vergleich der Vorhersagegenauigkeit aller Modelle (%).

Modell	AUC	Spezifität	Sensitivität	NPV	PPV	p
Multi-Marker-Modell	88.7	87.3	80.0	90.2	75.0	
Modell ohne A-priori Risikofaktoren	88.5	91.9	75.2	88.6	81.4	0.205
Reduziertes Modell mir nur signifikanten Prädiktoren, $p=0.1$	88.3	92.5	74.8	88.5	82.6	0.045*
sFlt-1/PIGF allein	85.7	79.2	78.1	88.4	64.1	0.004*
Blutdruck und Proteinurie	69.0	65.8	63.3	79.1	46.8	<0.001*

*AUC = area under the curve (Vorhersagegenauigkeit), NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value, P = p-Wert, sFlt-1/PIGF = Laborparameter, * = statistische Signifikanz mit $p<0.05$*

4. Diskussion

4.1. Bedeutung der Ergebnisse unserer Studie und deren Vergleich mit dem aktuellen Stand in der Literatur.

Präeklampsie stellt nach wie vor zusammen mit den dazugehörigen Komplikationen eine ernste Bedrohung für die Mütter und deren ungeborene Kinder dar (5). Es ist eine Multisystemerkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Ihre Symptome sind heterogen und können sehr unspezifisch sein. Darunter fallen Kopfschmerzen, milde oder schwere Ödembildung, Sehstörungen und Bauchschmerzen, die aber gleichsam physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft darstellen können. Klinisch kann sich Präeklampsie durch erhöhte Blutdruckwerte, pathologische Dopplerwerte, Oligohydramnion, fetale Wachstumsretardierung, schwere Organbeteiligung bei den Müttern mit hämatologischen Veränderungen, Luftnot, Eiweißverlust und Leberfunktionsstörungen präsentieren (84). Ihr Verlauf ist unvorhersehbar und kann sehr gefährlich werden. Die betroffenen Frauen können, wenn unbehandelt, in kürzester Zeit eine Reihe an schwerwiegenden Komplikationen wie HELLP-Syndrom, akutes Lungenödem und Nierenversagen, disseminierte intravasale Koagulopathie, Eklampsie oder Hirnblutung bis hin zum mütterlichen Tod entwickeln (10, 84). Auch nach überstandener Erkrankung, besteht bei diesen Frauen lebenslang ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Langzeitfolgen, erhöhte Morbidität und eine kürzere Lebenserwartung (101-104). Kinder der präeklampsischen Frauen können eine iatrogene Frühgeburt, akutes Atemnotsyndrom, nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Hirnblutung, Plazentalösung, intrauterinen Fruchttod, einen letalen Ausgang postpartal oder innerhalb der ersten sieben Tagen nach Entbindung erleiden (10). Deshalb ist es im klinischen Alltag von großer Bedeutung, bei der Untersuchung von Frauen mit unklaren Beschwerden genau auf die PE-assoziierten Symptome, Befunde und Zeichen zu achten, die uns die ersten Hinweise auf eine mögliche Risikoschwangerschaft liefern können. Die gefährdeten Patientinnen müssen zuverlässig identifiziert werden können, um das Auftreten präeklampsieassoziierter Komplikationen zu verhindern und gleichzeitig ein Gleichgewicht zu finden, um eine Übertherapie zu vermeiden.

Um dieses Ziel zu erreichen, haben sich zahlreiche Autoren im letzten Jahrzehnt ausführlich mit der Pathophysiologie der Erkrankung beschäftigt und nach Möglichkeiten

gesucht, die Prädiktionsgenauigkeit von Präeklampsie und ihrer Komplikationen zu verbessern. Es wurde ein vermehrter Fokus auf die angiogenen Faktoren und ihre Rolle bei der Entwicklung der Präeklampsie gesetzt (40, 60, 105). Studien zeigten, dass mit Hilfe der löslichen fms-ähnlichen Tyrosinkinase-1 (sFlt-1) und des plazentaren Wachstumsfaktors (PlGF) eine Vorhersage bezüglich des Auftretens von Präeklampsie oder ihrer Komplikationen getroffen werden kann (1, 19, 20, 106). Die Bestimmung des Missverhältnisses dieser Faktoren (sFlt-1/PlGF-Quotienten) gehört zu den diagnostischen Optionen in der Geburtshilfe in Deutschland. Die klinisch festgelegten Trennwerte von 38 und 85 sind ein Teil des Leitlinienprogramms und werden zum Ausschluss der Erkrankung und zur Identifizierung der Hochrisikopatientinnen, die sich mit Verdacht auf Präeklampsie vorstellen, verwendet (10, 15, 17, 65).

In unserer Studie haben wir uns auf die Untersuchung der Anwendungsbreite des Quotienten am Patientenkollektiv aus der realen Welt fokussiert. Wir haben die bereits etablierten Trennwerte des Quotienten evaluiert und ihren Einfluss auf die Risikostratifizierung der Frauen, die sich mit unspezifischen PE-assoziierten Symptomen vorstellen, untersucht. Außerdem haben wir getestet, ob die Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten unter alltäglichen Bedingungen in der klinischen Routine die Prädiktionsgenauigkeit von PE-assoziierten Komplikationen bei symptomatischen Patientinnen oder bei Frauen mit manifester Präeklampsie erhöhen kann. Neben dem Quotienten allein, haben wir sowohl die Vorhersagekraft anderer Parameter in verschiedenen Kombinationen als auch die Vorhersagekraft aller Prädiktoren zusammen im Sinne eines kombinierten Multi-Marker-Ansatzes untersucht und dafür einfache und multiple Regressionsmodelle berechnet. Zu den erhobenen Parametern gehörten außer dem Quotienten noch Blutdruck und Proteinurie, mütterliche Basischarakteristika (Alter, Ethnie, BMI, Vorerkrankungen und Risikofaktoren), PE-assoziierte Symptome (Kopfschmerzen, Sehstörungen, Gewichtszunahme, Bauchschmerzen), biophysikalische Befunde (Dopplersonographische Untersuchungen) und biochemische Parameter (Blutbildveränderungen). Unsere retrospektive Real-World-Studie beinhaltete 1117 Patientinnen ab der abgeschlossenen 20. SSW, welche sich entweder aufgrund von PE-assoziierten Symptomen oder manifester Präeklampsie zwischen 2010 und 2018 in der Geburtsklinik der Charité (Campus Virchow und Campus Mitte) vorgestellt haben oder im Laufe einer geplanten Untersuchung in diesem Zeitraum als Risikopatientinnen aufgefallen sind. Die wichtigste Erkenntnis aus unserer Studie ist, dass die Trennwerte des

sFlt-1/PIGF-Quotienten 38 und 85 zur vereinfachten Risikostratifizierung der Patientinnen im klinischen Alltag verwendet werden können und dass die höchste Vorhersagegenauigkeit bezüglich des Auftretens von PE-assoziierten Komplikationen bei Beachtung aller erhobenen Parameter erreicht wird (AUC 88.7, Sensitivität 80.0%, Spezifität 87.3%, NPV 90.2%, PPV 75.0%).

Die klinisch etablierten Trennwerte des sFlt-1/PIGF-Quotienten zum Ausschluss der Präeklampsie innerhalb von 4 Wochen (Trennwert 38) und zur Vorhersage einer Präeklampsie innerhalb von 2 Wochen (Trennwert 85) veranlassten uns zur Einteilung der Patientinnen in drei Risikogruppen (15, 60). Nach Durchführung der Analyse von unter klinischen Routinebedingungen bestimmten Trennwerten haben wir weitere wichtige Erkenntnisse gewonnen. In unserer Kohorte war der Quotient bei Frauen mit Verdacht auf PE und späteren PE-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen signifikant höher als bei Frauen ohne Komplikationen (Median von 177 versus 14). Damit erwies sich die erste Hypothese als zutreffend. In der vorliegenden Arbeit präsentierten sich Frauen mit Quotientenwerten >85 und PE-assoziierten Symptomen oder manifester Präeklampsie in deutlich jüngerem Gestationsalter und entwickelten häufiger einen Adverse Outcome im Laufe der Schwangerschaft als Patientinnen mit den Quotientenwerten <85 und <38 . Die verbliebene Zeit zwischen der Erstvorstellung und Entbindung war bei den Frauen aus der Hochrisikogruppe (Trennwert >85) deutlich verkürzt in Vergleich zu Frauen aus der Niedrigrisikogruppe (Trennwert <38) (4 Tage versus 29 Tage). Allerdings ist festzustellen, dass die symptomatischen Frauen mit Quotienten <38 und Erstvorstellung vor der 34. SSW eine verbliebene Schwangerschaftsdauer von sogar bis zu 8 Wochen aufwiesen. Diese Erkenntnisse können weiterverwendet werden mit dem Ziel, bei den zwar symptomatischen, aber nicht-gefährdeten Patientinnen unnötige stationäre Aufnahmen zum Ausschluss einer Präeklampsie zu vermeiden und die Intervalle zwischen den Kontrolluntersuchungen zu erweitern. Die Evaluation der Trennwerte des Quotienten in unserer Arbeit lässt den Schluss zu, dass die Risikostratifizierung der gefährdeten Patientinnen durch die Verwendung der etablierten Trennwerte 38 und 85 im klinischen Alltag vereinfacht wird. Dadurch können sowohl die Behandlungsschritte als auch die Zeitpunkte für die Kontrolluntersuchungen genauer festgelegt werden. Hiermit erwies sich die zweite Hypothese als zutreffend.

Als nächster Punkt in unserer Analyse ist zu verzeichnen, dass die Änderung (Delta, Δ) der Quotientenwerte sowohl bei dem Vergleich zwischen dem ersten und letzten Unter-

suchungstag als auch beim Vergleich der täglichen Änderung bei allen Untersuchungen signifikant stärker (steigend) bei Frauen mit späterem Adverse Outcome war. Daraus ergibt sich, dass eine wiederholte Kontrolle des Quotienten bei Risikopatientinnen den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen könnte. Denn je stärker der Anstieg des Quotienten ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das baldige Auftreten von PE-assoziierten Komplikationen (61). Mit diesen Informationen wäre es möglich, eine rechtzeitige Therapie oder Überweisung der betroffenen Patientin an spezialisierte Perinatalzentren zu veranlassen. Neben uns zeigten auch Zeiser et al., dass eine wiederholte Bestimmung des Quotienten im Laufe der Schwangerschaft sinnvoll sein kann. In Ihrer Arbeit aus dem Jahr 2019 war ein signifikant stärkerer Anstieg des Quotienten im zeitlichen Verlauf bei Frauen mit späterer Präeklampsie oder PE-assoziierten Komplikationen zu verzeichnen als bei nicht gefährdeten Frauen (23). Daraus lässt sich herleiten, dass die Erfassung der Delta-Werte für therapeutische Entscheidungen genutzt werden kann.

Unsere Arbeit hebt sich gegenüber den Studien mit definierten Studienprotokollen durch den Real-World-Charakter, die Heterogenität des Patientenkollektivs, die Messzeitpunkte und die variablen Intervalle zwischen den Messungen des Quotienten sowie durch die Menge an verfügbaren klinischen Daten heraus. In unserer Analyse konnte durch die Einbeziehung der klinischen Daten in das kombinierte Multi-Marker-Modell eine ähnlich hohe prognostische Genauigkeit erreicht werden, wie in den vergleichbaren Studien (60, 107, 108). Unsere Kohorte beinhaltete sowohl Patientinnen mit leichten PE-assoziierten Symptomen als auch Frauen mit schwerster Präsentation der Erkrankung mit fortgeschrittenen pathologischen Plazentaveränderungen und deren Folgen. Dies könnte eine höhere Prävalenz einer Präeklampsie (31.4%) in unserem Patientenkollektiv in Vergleich zu ähnlichen Studien von Rana et al. (28,9%) oder PROGNOSIS (19%) erklären (15, 60, 108, 109). Außerdem war die Prävalenz eines Adverse Outcomes bei Patientinnen in unsere Studie ebenfalls höher als in der PROGNOSIS-Studie. Das erklärt möglicherweise den kleineren PPV und die geringere Vorhersagegenauigkeit des Modells mit dem sFlt-1/PIGF-Quotienten allein im Vergleich zum kombinierten Multi-Marker-Modell (108). Zusätzlich lagen die Zeitpunkte der Quotientenmessung teilweise sehr weit auseinander, da es sich nicht um geplante Verlaufskontrollen handelte. Dieser breite Zeitintervall könnte die vergleichsweise niedrige Odds Ratio des sFlt-1/PIGF-Quotienten im einfachen Regressionsmodell erklären.

Im Jahr 2012 zeigte unsere Arbeitsgruppe bereits, dass Frauen mit manifester Präeklampsie signifikant höhere sFit-1/PIGF-Werte aufwiesen, als gesunde Frauen oder Frauen mit schwangerschaftsinduzierter oder chronischer Hypertonie (61). In derselben Studie konnte beobachtet werden, dass die Patientinnen mit stark erhöhten Quotientenwerten (>655) eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit hatten, innerhalb von 48 Stunden nach der Erstvorstellung aufgrund von drohenden PE-assoziierten Komplikationen entbunden zu werden. Im Fall einer früh einsetzenden Präeklampsie mit Erstvorstellung unter der 34. SSW würde ein solcher Verlauf eine iatrogene Frühgeburt bedeuten. Demzufolge wäre es möglich, mit den Informationen über die Quotientenhöhe entsprechend vorbeugend auf die zu erwartenden Komplikationen zu reagieren. Durch die Initiierung einer antenatalen Applikation von Corticosteroiden könnte die neonatale Morbidität reduziert werden (54, 84).

Es wurde demonstriert, dass zahlreiche Arbeitsgruppen sich mit der Bedeutung des Quotienten in der Diagnostik und bei der Prädiktion von Präeklampsie und ihrer Komplikationen intensiv auseinandergesetzt haben. Was allerdings unsere Arbeit von den anderen Studien unterscheidet, ist die Evaluation des Quotienten am Patientenkollektiv unter Real-World-Bedingungen (im klinischen Alltag) im Gegensatz zu den Ergebnissen mit definiertem Studienprotokoll. Nach der Entdeckung des Quotienten wurden in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen zur Evaluierung seiner Einsatzbreite durchgeführt. Rana et al. überprüften im Jahr 2012 in ihrer prospektiven Fall-Kontroll-Studie wie genau der Quotient allein oder in Kombination mit anderen Prädiktoren das Auftreten von PE-assoziierten Komplikationen bei Frauen mit Verdacht auf PE innerhalb von 2 Wochen vorhersagen lässt. Als Prädiktoren wurden mütterliche Basischarakteristika (Alter, Ethnie, BMI) und Vorerkrankungen (chronische Hypertonie, Autoimmunerkrankungen), systolische Blutdruckwerte, Proteinurie, Harnsäure, Quotientenwerte, Thrombozytopenie und Kreatinin verwendet. Sie zeigten, dass der Quotient allein eine bessere Vorhersagekraft (AUC 0.76) als andere Laborparameter (Harnsäure mit AUC 0.67, ALAT mit AUC 0.56 und Kreatinin mit AUC 0.60) hatte. Zusätzlich erreichte die Kombination aus Quotient, Blutdruck und Proteinurie eine noch höhere AUC und war hiermit genauer in der Vorhersage von Adverse Outcomes als die Prädiktoren Blutdruck und Proteinurie allein (60). Durch die verbesserte Vorhersagekraft könnte eine Übertherapie bei symptomatischen, aber nicht gefährdeten Patientinnen vermieden werden. Dadurch

könnte die Anzahl der unnötigen Interventionen mit ggf. vorzeitiger Entbindung und damit verbundenen neonatalen Komplikationen reduziert werden (60).

Die im Blut zirkulierenden Biomarker sind bereits Wochen oder Monate vor dem Auftreten der Präeklampsie oder deren Komplikationen pathologisch verändert und mit ihrer Berücksichtigung (neben anderen klinischen Befunden und Symptomen) kann das Management der Erkrankung genauer koordiniert werden (39, 110). Immer mehr Untersuchungen zeigten, dass durch eine kombinierte Verwendung von verschiedenen Prädiktoren im Sinne eines Multi-Marker-Ansatzes eine genauere Prädiktion von PE oder PE-assoziierten Komplikationen möglich ist (60, 106). Bereits im Jahr 2012 evaluierte die Arbeitsgruppe von Moore et al. die Verwendbarkeit der löslichen Biomarker in einem kombinierten Modell im Vergleich zum Modell mit nur klinischen Symptomen. Sie konnten zeigen, dass das kombinierte Modell eine höhere Vorhersagekraft aufwies (AUC 91.0) und dadurch zur Risikostratifizierung der Patientinnen besser geeignet war als das andere Modell (106). Die von Moore et al. untersuchten Biomarker waren sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF-Quotient und sEng (engl.: soluble endoglin), bestimmt mittels ELISA-Test (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), was einen direkten Vergleich mit unserer Studie nur eingeschränkt ermöglicht. In ihrer Studie hatten Frauen mit späteren PE-assoziierten Komplikationen ein jüngeres Gestationsalter sowohl bei der Erstvorstellung als auch bei der Entbindung, die Neugeborenen hatten ein niedrigeres Geburtsgewicht und die Frauen wiesen ein kürzeres Intervall zwischen Erstvorstellung und Entbindung auf im Vergleich zu Frauen, die keine Komplikationen entwickelten.

In der vorliegenden Arbeit konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden. Im zweiten Teil unserer Studie haben wir den Multi-Marker-Ansatz auf der Basis einer Reihe von Prädiktoren unter Real-World-Bedingungen evaluiert. Unter Einbeziehung der bei der Erstvorstellung der Patientinnen bestehenden Symptome, klinischen Befunde, sFlt-1/PlGF-Werte, mütterlicher Basischarakteristika, Risikofaktoren (s. **Tabelle 2** und **3**) und Blutbildveränderungen haben wir ein kombiniertes Multi-Marker-Modell erstellt und seine Vorhersagekraft bezüglich des Auftretens von PE-assoziierten Komplikationen untersucht. Um einen Vergleich der Vorhersagegenauigkeit zu ermöglichen, haben wir 4 weitere Modelle erstellt (s. Punkt 3.3.2. und **Tabelle 9**). Das Modell mit dem sFlt-1/PlGF-Quotienten allein wies eine hohe Vorhersagekraft bezüglich der Entwicklung eines Adverse Outcomes auf (AUC 85.7). Mit Hilfe der klassischen Prädiktoren Blutdruck und Proteinurie konnten die PE-assoziierten Komplikationen mit einer AUC von 69.0 vorher-

gesagt werden, was somit der Vorhersagegenauigkeit des Quotienten allein deutlich unterlegen war. Durch die weitere Verwendung von nur diesen beiden Parametern (Blutdruck und Proteinurie) im klinischen Alltag würden zahlreiche gefährdete Frauen nicht erkannt und könnten nicht entsprechend behandelt oder engmaschig überwacht werden. In unserer Analyse konnte das Multi-Marker-Modell unter Berücksichtigung aller verfügbaren klinischen Informationen und Integrierung des Quotienten die beste prognostische Wertigkeit erreichen. Dadurch wurde die dritte Hypothese bestätigt.

Die Arbeitsgruppe von Dadelszen et al. untersuchte vor einigen Jahren in ihrer prospektiven multizentrischen Studie mittels des fullPIERS-Modells (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk) die Vorhersagegenauigkeit bezüglich des Auftretens eines Adverse Outcome bei Frauen mit manifester Präeklampsie innerhalb von 48 Stunden nach der Aufnahme. Sie haben sich ebenfalls auf einen Multi-Marker-Ansatz gestützt und konnten die gefährdeten Frauen präzise identifizieren und das Auftreten PE-assoziiierter Komplikationen mit hoher Genauigkeit vorhersagen (AUC 88.0). Im Vergleich zur vorliegenden Studie wurden folgende Prädiktoren verwendet: Schwangerschaftsalter, Brustschmerzen/Dyspnoe, Sauerstoffsättigung (SpO₂), Thrombozytenzahl, Kreatinin und Aspartat-Aminotransferase (ASAT). Im Gegensatz zu uns haben sie keine biochemischen Marker verwendet und nur Frauen mit manifester Präeklampsie in ihre Studie eingeschlossen; neonatale Komplikationen wurden nicht untersucht (107). Salahuddin et al. evaluierten in ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie das Risiko für das Auftreten eines Adverse Outcomes entsprechend der Höhe von gemessenen sFlt-1/PIGF-Quotientenwerten bei Frauen mit PE-assoziiierter Symptomatik innerhalb von 2 Wochen nach der Erstvorstellung. Sie konnten beobachten, dass die Gruppe mit erhöhten Quotientenwerten (Median 285) ein signifikant höheres Risiko (OR 14.7) für das Auftreten eines Adverse Outcomes aufwies als die Gruppe mit unauffälligen Werten (Median 6.1). Bei 72% der Frauen mit Quotientenwerten >85 kam es innerhalb von 2 Wochen zur iatrogenen Entbindung. Durch die Kombination von Quotienten (>85), Blutdruckwerten und Proteinurie konnte die Vorhersagegenauigkeit eines AOs verbessert werden (AUC 80.0 versus AUC 73.0 bei der Verwendung von Blutdruckwerten allein versus AUC 78.0 bei Blutdruck und Proteinurie zusammen, $p=0.002$) (111). Im Gegensatz zu uns haben sie die prognostische Wertigkeit des Quotienten allein nicht untersucht. Jedoch konnten sie bestätigen, dass der Multi-Marker-Ansatz die Prädiktion PE-assoziiierter Komplikati-

onen verbessert und dass der Quotient sich gut zur Risikostratifizierung von Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie eignet.

4.2. Stellung des sFlt-1/PIGF-Quotienten im klinischen Alltag

Die Bedeutung des sFlt-1/PIGF-Quotienten hat in den letzten Jahren aufgrund seiner hohen prognostischen und diagnostischen Wertigkeit zugenommen. Seit 2013 ist die Bestimmung des Quotienten als Ergänzung zur Diagnostik von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen Bestandteil des Leitlinienprogramms in Deutschland, Österreich und in der Schweiz (91). In verschiedenen Studiensettings wurde gezeigt, dass der Quotient als einziger Prädiktor mit höherer prognostischer Genauigkeit das Auftreten einer Präeklampsie vorhersagen kann als die Verwendung von klassischen Prädiktoren – Blutdruck und Proteinurie (15, 24, 26). Es wurde ebenfalls demonstriert, dass die Höhe des Quotientenspiegels mit der Wahrscheinlichkeit für das zeitnahe Auftreten eines Adverse Outcome korreliert (61, 112).

Wir zeigten, dass die Verwendung des Quotienten sich zur vereinfachten Risikostratifizierung der Frauen eignet, die sich mit unspezifischen PE-assoziierten Symptomen im klinischen Alltag vorstellen. Diese laborchemische Untersuchung ist kostengünstig, schnell verfügbar und kann neben anderen klinischen Informationen zur Triage der Patientinnen verwendet werden. In unserer Analyse validierten wir die bereits etablierten Trennwerte von 38 und 85. Außerdem zeigte unsere Untersuchung, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient auch als alleiniger Prädiktor eine hohe Vorhersagekraft bezüglich drohender PE-assoziiierter Komplikationen bietet (PPV 64.1%). Durch seine Integrierung in ein kombiniertes Multi-Marker-Modell, konnte die Vorhersagegenauigkeit um weitere 10% erhöht werden. Neben unserer Arbeit haben auch weitere Studien belegt, dass ein Multi-Marker-Ansatz die Prädiktion einer Präeklampsie oder ihrer Komplikationen verbessern kann (71, 73, 113, 114). Die Studie von Tan et al. evaluierte das patientenspezifische Risiko für Präeklampsie oder Entbindung aufgrund von PE-assoziierten Komplikationen bei Patientinnen, welche sich in der 31+0 bis 34+0 SSW routinemäßig zum Screening im dritten Trimenon vorgestellt haben. Sie haben eine Kombination aus mütterlichen Charakteristika (Alter, Gewicht, Ethnie, assistierte Reproduktion), Anamnese (Vorerkrankungen, Raucherstatus) und angiogenen Faktoren (PIGF und sFlt-1) verwendet und ihre Vorhersagekraft mit der des sFlt-1/PIGF-Quotienten allein verglichen.

In ihrer Arbeit war die Vorhersagegenauigkeit eines Adverse Outcome innerhalb von 4 Wochen nach der Erstvorstellung mit Hilfe des kombinierten Modells im Vergleich zum Quotienten allein ähnlich hoch (AUC, 98.7 versus 98.8, $p=0.96$). Bezüglich der Prädiktion eines Adverse Outcome im Zeitraum über die 4 Wochen hinaus hatte jedoch das kombinierte Multi-Marker-Modell eine höhere AUC (88.0) als der Quotient allein (81.0) (113). Im Gegensatz zu uns haben sie überwiegend gesunde Frauen ab der 31. SSW in ihre Studie eingeschlossen. Perry et al. haben den prognostischen Wert der angiogenen Marker und mütterlicher Risikofaktoren bei schwangeren Frauen mit chronischer oder schwangerschaftsinduzierter Hypertonie evaluiert. Sie konnten beobachten, dass das kombinierte Modell aus BMI der Mutter, mittlerem arteriellen Blutdruck und zum Zeitpunkt der Untersuchung diagnostizierter SIH, chronischer Hypertonie und/oder Präeklampsie ohne Berücksichtigung des Quotienten eine geringere Vorhersagegenauigkeit aufwies. Das Multi-Marker-Modell konnte nach Integrierung der Quotientenwerte die Vorhersagegenauigkeit bezüglich einer Entbindung vor der 35. SSW aufgrund von PE-assoziierten Komplikationen binnen einer Woche (AUC 0.83 versus 0.88; $p = 0.025$) oder zwei Wochen (AUC 0.86 versus 0.93, $p = 0.001$) verbessern. Durch das Hinzuziehen des sFlt-1/PIGF-Quotienten in das Multi-Marker-Modell wurde die AUC deutlich erhöht (71). In einer weiteren Studie konnte die Überlegenheit eines kombinierten Modells in Bezug auf die Vorhersagegenauigkeit einer PE-bedingten Entbindung innerhalb von zwei oder vier Wochen nach der Routineuntersuchung von gesunden Frauen, die sich in der 35+0 bis 36+6 SSW in der Klinik vorgestellt haben, demonstriert werden. Das Multi-Marker-Modell bestand aus mütterlichen Basischarakteristika (Alter, Parität, Gewicht, Vorerkrankungen), mittlerem arteriellen Blutdruck, den Biomarkern sFlt-1 und PIGF und dem Quotienten und wies eine um ca. 10% höhere Detektionsrate an gefährdeten Frauen auf als das Modell mit dem Quotienten allein (115).

Des Weiteren konnten wir in unserer Arbeit eine steigende Tendenz bei dem Delta der Quotientenwerte im Verlauf bei Frauen mit späterem Adverse Outcome beobachten. Diese Erkenntnis könnte in der klinischen Routine weiterverwendet werden. Eine wiederholte Messung der Quotientenwerte könnte im Fall der Feststellung einer steigenden Veränderung den Schwangerschaftsverlauf bei Risikopatientinnen durch eine frühere Erkennung von drohenden PE-assoziierten Komplikationen positiv beeinflussen. Diese Sichtweise wird von einigen Vorläuferstudien unterstützt (71, 72). Saleh et al. untersuchten die prognostische Wertigkeit der angiogenen Faktoren bei Risikopatientinnen

mit PE-assoziierten Symptomen oder manifester Präeklampsie bezüglich einer Vorhersage maternaler oder neonataler Adverse Outcomes und verbliebener Schwangerschaftsdauer. In ihrer prospektiven Studie haben sie sich auf die Evaluation der Veränderung der Quotientenwerte im zeitlichen Verlauf anstatt von fixen Trennwerten konzentriert. Sie konnten zeigen, dass die wiederholte Messung der Quotienten und die Beobachtung ihrer Veränderung mit einer höheren Detektionsrate PE-assoziiierter Komplikationen einhergeht (72).

Für den klinischen Alltag können aus unserer Arbeit folgende Schlussfolgerungen gezogen werden: Die Trennwerte des Quotienten 38 und 85 können zur Risikostratifizierung der Patientinnen mit unspezifischen PE-assoziierten Symptomen oder manifester Präeklampsie in der klinischen Routine verwendet werden. Frauen mit Quotientenwerten >85 sollen engmaschig überwacht werden, um eine rechtzeitige, der Schwangerschaftswoche entsprechende Therapie zu erhalten. Des Weiteren ergab unsere Untersuchung, dass der Multi-Marker-Ansatz eine genauere Vorhersage drohender PE-assoziiierter Komplikationen ermöglicht als die isoliert betrachteten einzelnen Prädiktoren. Insbesondere hat sich das Multi-Marker-Modell unter Berücksichtigung der Trennbereichen <38 und >85 bewährt. Mit Hilfe dieses Algorithmus hätten die Patientinnen, bei welchen es zum Auftreten eines Adverse Outcome im Laufe der Schwangerschaft gekommen war, mit hoher Sensitivität erkannt werden können. Somit erscheint es sinnvoll, die Quotientenmessung im klinischen Alltag bei der Vorstellung der symptomatischen Patientinnen durchzuführen. Bei bestehendem Anlass kann eine Kontrolle im zeitlichen Verlauf erfolgen. Es lässt sich herleiten, dass die Bestimmung des Quotienten mit einer verbesserten Überwachung, rechtzeitigen Verlegung in qualifizierte perinatale Zentren und einer genaueren Entbindungsplanung einhergeht (64, 101).

4.3. Stärken und Schwächen unserer Arbeit

Unsere Studie ist die bisher erste veröffentlichte Real-World-Studie, welche die Anwendungsbreite des sFlt-1/PIGF-Quotienten unter alltäglichen Bedingungen in der klinischen Routine untersuchte. Das ist die größte Stärke unserer Arbeit. Die etablierten Trennwerte des sFlt-1/PIGF-Quotienten wurden in den Vorläuferstudien mit genau definiertem Studienprotokoll ermittelt. Wir haben die prognostische Güte und die Verwendbarkeit dieser Trennwerte im Real-World-Setting retrospektiv untersucht. Im Gegensatz

zu Studien mit einem definierten Protokoll, spiegelt unsere Arbeit realistisch das klinische Dilemma von unklaren Symptomen der Präeklampsie mit nicht einschätzbarem Ausgang wider, welchem die Mediziner alltäglich ausgesetzt sind. Unser Patientenkollektiv entspricht der Heterogenität der Patientinnen, die täglich eine Herausforderung für das medizinische Personal in der Realität darstellen. Wir konnten die Trennwerte des sFlt-1/PIGF-Quotienten retrospektiv validieren. Des Weiteren haben wir gezeigt, dass ein kombinierter Multi-Marker-Ansatz die Prädiktionsgenauigkeit eines Adverse Outcome deutlich erhöht und die verbliebene Schwangerschaftsdauer besser einschätzen lässt. Wir demonstrierten ebenfalls, dass eine Verlaufskontrolle der Quotientenwerte im Laufe der Schwangerschaft sinnvoll sein kann. Die in unserer Analyse gewonnenen Erkenntnisse bieten eine zusätzliche Unterstützung für das medizinische Personal im klinischen Alltag.

Unsere Arbeit weist jedoch auch einige Schwachpunkte auf. Da die Studie nicht verblindet war, kannten sowohl die behandelnden Ärzte als auch die Patientinnen die Höhe der gemessenen Quotientenwerte. Dies könnte deren Entscheidungsfindung bezüglich des weiteren Procedere beeinflusst haben. Außerdem wurde unsere Studie zu einem Zeitpunkt erhöhter Aufmerksamkeit bezüglich des sFlt-1/PIGF-Quotienten durchgeführt. Im Zeitraum von 2010 bis 2016 untersuchten zahlreiche Autoren die Bedeutung des Quotienten in der Entwicklung von Präeklampsie (18, 22, 116, 117). Sie postulierten, dass die betroffenen Frauen ein Missverhältnis zwischen den pro- und antiangiogenen Faktoren haben (118, 119). Aus diesem Grund wurden vermehrt Patientinnen wegen erhöhten sFlt-1/PIGF-Werten stationär eingewiesen und medikamentös behandelt (108). Des Weiteren hatte unser Datensatz teilweise fehlende Daten. Da die Studie nicht prospektiv war, waren die Folgetermine für eine Wiedervorstellung der Patientinnen nicht genau geplant und es gab auch keine festen Zeitintervalle, wann der sFlt-1/PIGF-Quotient gemessen wurde. Da wir uns in der vorliegenden Arbeit gezielt auf die schwerwiegenden PE-assoziierten Adverse Outcomes fokussiert haben, fielen das Auftreten einer Präeklampsie und die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) beim Kind nicht unter die von uns ausgewählten Definitionen eines Adverse Outcome, was einen direkten Vergleich zu anderen Studien erschwert.

4.4. Zusammenfassung und Perspektive

In unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass das Messergebnis des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei Frauen mit Zeichen einer Präeklampsie in der klinischen Routine erhöht ist, wenn bei den Patientinnen PE-assoziierte Symptome auftreten. Bei Patientinnen mit erhöhten sFlt-1/PIGF-Werten konnte retrospektiv häufiger die Entwicklung von Adverse Outcomes während der Schwangerschaft beobachtet werden. Frauen mit späterem Adverse Outcome wiesen deutlich höhere mediane Werte des Quotienten auf als Frauen ohne Adverse Outcome. Ebenfalls wurde ein stärkerer Anstieg des Quotienten bei präeklampsischen Frauen im zeitlichen Verlauf (Delta) festgestellt. Gleichzeitig zeigte die Einteilung der Patientinnen nach den bereits etablierten Trennwerten in drei Risikogruppen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Intervallen bis zur Entbindung. Die Evaluierung der Trennwerte des Quotienten (38 und 85) am heterogenen Patientenkollektiv unter Alltagsbedingungen ergab eine Möglichkeit zur vereinfachten Risikostratifizierung der Patientinnen, die sich mit unspezifischen Beschwerden in der klinischen Routine vorstellen. Des Weiteren hat sich die Verwendung der Trennwerte 38 und 85 als hilfreich bei der Vorhersage von drohenden PE-assoziierten Komplikationen und bei der genaueren Unterscheidung zwischen gefährdeten und nichtgefährdeten Schwangerschaften erwiesen.

Bei insgesamt hohem negativ und positiv prädiktiven Wert des sFlt-1/PIGF-Quotienten allein zeigte die Verwendung des Multi-Marker-Modells nach Integrierung des Quotienten eine noch höhere prognostische Wertigkeit bezüglich der Prädiktion eines Adverse Outcome. Bei der Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden klinischen Informationen und durch das Hinzuziehen des Quotienten, konnte der PPV im kombinierten Modell um ca. 10 Prozentpunkte verbessert werden und betrug in unserer Studie 75.0%. Daraus lässt sich herleiten, dass es sinnvoll ist bei Patientinnen, die sich mit Verdacht auf Präeklampsie vorstellen, die Quotientenwerte zu bestimmen und zu berücksichtigen.

Unsere Vision für die Zukunft beinhaltet einen weiteren interessanten Ansatzpunkt. Die standardisierte Erhebung von klinischen Zeichen, Symptomen, Befunden, Risikofaktoren und Quotientenwerten, die in einen Algorithmus zur Berechnung eines Multi-Marker-Modells eingehen, könnte zu einem praktischen und alltagstauglichen Instrument in der klinischen Routine werden. Ein solcher Algorithmus kann mit Hilfe von künstlicher Intel-

lizenzen entwickelt werden und den behandelnden Ärzten in der Zukunft als Entscheidungshilfe dienen (120). Mit seiner Hilfe könnte eine genauere Identifizierung der schwangeren Frauen erfolgen, die ein erhöhtes Risiko für drohende präeklampsieassoziierte Schwangerschaftskomplikationen aufweisen. Mit diesem Algorithmus und personalisierter Patientenbetreuung bezwecken wir das Risiko für Fehldiagnosen zu reduzieren, unnötige Einweisungen und stationäre Behandlungen zu vermeiden und damit auch die Gesundheitskosten zu senken. Möglicherweise kann durch eine Patientenschulung bezüglich der Symptomerfassung (Blutdruckmessung, Proteinurie, Beobachtung der Gewichtszunahme $>1\text{kg/Wo}$, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Oberbauchschmerzen), ambulante Kontrollen der angiogenen Faktoren mit Bestimmung des Quotienten und Telemedizin, das Management der Erkrankung auch in der Häuslichkeit verbessert werden. Dadurch könnten die Zufriedenheit und Eigenverantwortung der Patientinnen erhöht und das klinische Personal entlastet werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Maynard S, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Seminars In Nephrology*. 2011;31(1):33-46.
2. Espinoza J, Vadaeff A, Pettker CM, Simhan H. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;133(1):e1-e25.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6):e323-e33.
4. Brown AM, Magee AL, Kenny CL, Karumanchi AS, McCarthy PF, Saito RS, Hall ED, Warren EC, Adoyi EG, Ishaku ES. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.
5. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Seminars In Perinatology*. 2012;36(1):56-9.
6. Hankins GDV, Longo M. The Role of Stillbirth Prevention and Late Preterm (Near-Term) Births. *Seminars in Perinatology*. 2006;30(1):20-3.
7. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *Journal of Pregnancy*. 2011;2011(2011).
8. Schneider S, Freerksen N, Maul H, Roehrig S, Fischer B, Hoefft B. Risk groups and maternal-neonatal complications of preeclampsia – Current results from the national German Perinatal Quality Registry. *Journal of Perinatal Medicine*. 2011;39(3):257-65.
9. Goldenberg R, Culhane J, Iams JD, Romero R. Preterm birth 1 - Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008. p. 75-84.
10. Kuse-Föhl S KW, Rath W, Schauf B, Schlembach D, Stepan H,, T. W. S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Version 1.1, März 2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf.
11. Magee LA, Von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, Ross S, Hewson S, Logan AG, Ohlsson A, Naeem T, Thornton JG, Abdalla M, Walkinshaw S, Brown M, Davis G, Hannah ME. Serious Perinatal Complications of Non-Proteinuric Hypertension: An International, Multicentre, Retrospective Cohort Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2003;25(5):372-82.
12. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;200(5):481.e1-.e7.

13. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Assche AV, 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). *Hypertension in Pregnancy*. 2001;20(1):ix-xiv.
14. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clinics in Perinatology*. 2004;31(4):807-33.
15. 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 and childbirth*. 2014;14(1):324.
16. Verlohren S. Experimentelle und klinische Aspekte der Pathophysiologie und Diagnostik der Präeklampsie 2012.
17. 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(2):346-52.
18. 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:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(1):13-22.
19. 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. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(5):649.
20. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(7):672-83.
21. Roche-Diagnostics. Elecsys sFlt-1 Factsheet, 2015, Available from: https://www.roche.de/res/content/7859/sflt-1_factsheet.pdf.
22. Zeisler CH, Llurba PE, Chantraine PF, Vatish PM, Staff PA, Sennström PM, Olovsson PM, Brennecke PS, Stepan PH, Allegranza PD, Dinkel PC, Schoedl PM, Dilba PP, Hund PM, Verlohren PS. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(2):261-9.
23. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Schoedl M, Grill S, Hund M, Verlohren S. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out

pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019;53(3):367-75.

24. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension (Dallas, Tex 1979)*. 2017;69(4):731-8.

25. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2016;387(10022):999-1011.

26. Zhang JUN, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of Adverse Outcomes by Common Definitions of Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology (New York 1953)*. 2001;97(2):261-7.

27. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2005;365(9461):785-99.

28. Brennan L, Morton J, Davidge S. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Microcirculation*2014. p. 4-14.

29. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(22):10705.

30. Roberts JM, Hubel CA. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta*. 2009;30(sA):32-7.

31. Schmidt M, Kimmig R. Pathophysiology of preeclampsia. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*. 2007;47(4):199.

32. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1994;101(8):669-74.

33. Christopher WR, Ian LS. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science (American Association for the Advancement of Science)*. 2005;308(5728):1592-4.

34. Gilbert J, Ryan M, Lamarca B, Sedeek M, Murphy, Sr., Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology*. 2008;294(2):H541-H50.

35. Ahmad S, Ahmed A. Elevated Placental Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Inhibits Angiogenesis in Preeclampsia. *Circulation Research*. 2004;95(9):884-91.

36. He Y, Smith S, Day K, Clark D, Licence D, Charnock-Jones D. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Molecular Endocrinology*. 1999;13(4):537-45.

37. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation research*. 2019;124(7):1094-112.
38. Thomas PC, Andrews IJ, Raikwar SN, Kelley AE, Herse GF, Dechend ZR, Golos ZT, Liu ZK. A Recently Evolved Novel Trophoblast-Enriched Secreted Form of fms-Like Tyrosine Kinase-1 Variant Is Up-Regulated in Hypoxia and Preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(7):2524-30.
39. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(10):992-1005.
40. Rana AS, Karumanchi JS, Levine AR, Venkatesha AS, Rauh-Hain AJ, Tamez AH, Thadhani AR. Sequential Changes in Antiangiogenic Factors in Early Pregnancy and Risk of Developing Preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50(1):137-42.
41. Tjwa M, Luttmann A, Autiero M, Carmeliet P. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell and Tissue Research*. 2003;314(1):5-14.
42. Cross MJ, Dixelius J, Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF-receptor signal transduction. *Trends in Biochemical Sciences*. 2003;28(9):488-94.
43. Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: Cause or consequence of preeclampsia? *Kidney international*. 2007;71(10):959-61.
44. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353.
45. Caughey BA, Stotland EN, Washington EA, Escobar JG. Maternal Ethnicity, Paternal Ethnicity, and Parental Ethnic Discordance: Predictors of Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(1):156-61.
46. Dröge LA, Verlohren S. Präeklampsie: Aktuelle diagnostische und therapeutische Aspekte. *Gynäkologe (Berlin)*. 2017;50(3):213-21.
47. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Current diabetes reports*. 2015;15(3):1-10.
48. Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(12):28418-28.
49. Silva ML, Coolman AM, Steegers WE, Jaddoe AV, Moll PH, Hofman PA, Mackenbach PJ, Raat PH. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *Journal of Hypertension*. 2008;26(6):1200-8.
50. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-44.

51. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O' Gorman N, De Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;50(4):492-5.
52. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(6):514.e1-.e9.
53. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blincowe J, Cooper C, Fletcher G, Jokinen M, Moran PA, Nelson-Piercy C, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Waugh J. Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ*. 2009;339(sep09 3):b3129-b.
54. 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/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2015;45(3):241-6.
55. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Hypertension (Dallas, Tex 1979)*. 2009;53(5):812-8.
56. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2013;33(1):8-15.
57. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology international*. 2014;2014:297397-.
58. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides K. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*. 2016;214(1).
59. Papageorghiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2007;19(2):103-9.
60. Rana ES, Powe HC, Salahuddin JS, Verlohren BS, Perschel AF, Levine AR, Lim AK-H, Wenger AJ, Thadhani AR, Karumanchi AS. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation*. 2012;125(7):911-9.
61. Verlohren SMD, Herraiz IMD, Lapaire OMD, Schlembach DMD, Moertl MMD, Zeisler HMD, Calda PMD, Holzgreve WMD, Galindo AMD, Engels TMD, Denk BP, Stepan HMD. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(1):58.e1-.e8.

62. 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. Prädiktion der Präeklampsie mit dem sFlt-1/PIGF-Quotienten – die PROGNOSIS-Studie. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015.
63. Verlohren S, Dröge L-A. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. American journal of obstetrics and gynecology. 2020.
64. Poon LC, Galindo A, Surbek D, Chantraine F, Stepan H, Hyett J, Tan KH, Verlohren S. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in second and third trimesters of pregnancy: comprehensive approach. Ultrasound in obstetrics & gynecology. 2020;55(1):5-12.
65. 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. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010;202(2):161.e1-.e11.
66. Dröge LA, Höller A, Ehrlich L, Verlohren S, Henrich W, Perschel FH. Diagnosis of preeclampsia and fetal growth restriction with the sFlt-1/ PIGF ratio: diagnostic accuracy of the automated immunoassay Kryptor. Pregnancy hypertension. 2017;8:31-6.
67. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, Mees M, Leeser B, Tirelli AS, Fiedler GM, Luthe H, Denk B, Smits J. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. Clinical biochemistry. 2010;43(9):768-70.
68. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaidis KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PIGF ratio > 38: comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks' gestation. Ultrasound in obstetrics & gynecology. 2017;49(2):209-12.
69. Vatten LJMDP, Eskild AMDP, Nilsen TILP, Jeansson SMDP, Jenum PAMDP, Staff ACM DP. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. American journal of obstetrics and gynecology. 2007;196(3):239.e1-.e6.
70. Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, Verlohren S. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. Journal of perinatal medicine. 2014;42(1):61-8.
71. Perry H, Binder J, Kalafat E, Jones S, Thilaganathan B, Khalil A. Angiogenic Marker Prognostic Models in Pregnant Women With Hypertension. Hypertension (Dallas, Tex 1979). 2020;75(3):755-61.
72. Saleh L, Vergouwe Y, van den Meiracker AH, Verdonk K, Russcher H, Bremer HA, Versendaal HJ, Steegers EAP, Danser AHJ, Visser W. Angiogenic Markers Predict Pregnancy Complications and Prolongation in Preeclampsia: Continuous Versus Cutoff Values. Hypertension (Dallas, Tex 1979). 2017;70(5):1025-33.

73. Ciobanou A, Jabak S, De Castro H, Frei L, Akolekar R, Nicolaides KH. Biomarkers of impaired placentation at 35-37weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2019;54(1):79.
74. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41(5):491-9.
75. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(3):287-93.e1.
76. Papatheodorou SI. Re: Early prediction and aspirin for prevention of pre-eclampsia (EPAPP) study: a randomized controlled trial. A. O. Odibo, K. R. Goetzinger, L. Odibo and M. G. Tuuli. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 414–418. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2015;46(4):389-.
77. Lin TH, Su YN. Early Screening and Prevention of Preeclampsia. *Journal of Medical Ultrasound*. 2017;25(2):68-70.
78. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;366.
79. Organisation WH. WHO recommendation on low-dose acetylsalicylic acid (aspirin) for preeclampsia prevention in high risk women 2011 [Available from: <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/antenatal-care/who-recommendation-low-dose-acetylsalicylic-acid-aspirin-pre-eclampsia-prevention-high-risk-women>].
80. Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, Dempsey E, Fahy C, O'Neill C, Kearney PM. Estimating the Cost of Preeclampsia in the Healthcare System: Cross-Sectional Study Using Data From SCOPE Study (Screening for Pregnancy End Points). *Hypertension (Dallas, Tex 1979)*. 2017;70(6):1243-9.
81. Martin NJ, Thigpen DB, Moore CR, Rose HC, Cushman HJ, May HW. Stroke and Severe Preeclampsia and Eclampsia: A Paradigm Shift Focusing on Systolic Blood Pressure. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(2):246-54.
82. Larsen R. Präeklampsie-Eklampsie und HELLP-Syndrom. In: *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Berlin ; Heidelberg: Berlin ; Heidelberg : Springer; 2016. XI, 1023 Seiten : ; 274 Illustrationen, Diagramme ; p.
83. Riskin-Mashiah S, Belfort M. Preeclampsia cause global cerebral hemodynamic changes. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*. 2004;191(6):S35-S.
84. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics and gynecology (New York 1953)*. 2020;135(6):e237-e60.

85. Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy A-KE, Howell EA, Jarreau P-H, Maier RF, Pryds O, Toome L, Varendi H, Weber T, Wilson E, Van Heijst A, Cuttini M, Mazela J, Barros H, Van Reempts P, Draper ES, Zeitlin J. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA pediatrics*. 2017;171(7):678-86.
86. Verlohren S, Llubra E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Hund M, Zeisler H. 8 The sFlt-1/PLGF ratio can rule out preeclampsia for up to four weeks in women with suspected preeclampsia: Risk factors, prediction of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2016;6(3):140-1.
87. McCarthy FP, Gill C, Seed PT, Bramham K, Chappell LC, Shennan AH. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia: the COMPARE study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2019;53(1):62-7.
88. Herraiz I, Llubra E, Verlohren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal diagnosis and therapy*. 2018;43(2):81-9.
89. 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 Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2014;4(2):97-104.
90. ACOG Committee on Practice Bulletins. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):159-66.
91. DGGG AOS-L. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. 2013.
92. Kehl S, Dötsch J, Hecher K, Schlembach D, Schmitz D, Stepan H, Gembruch U. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No.015/080, October 2016) Intrauterine Wachstumsrestriktion. Leitlinie der DGGG (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/080, Oktober 2016). 2017;77(11):1157-73.
93. Uhl B. 21.1 Allgemeines. 5., unveränderte Auflage ed. Stuttgart: Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
94. Bhide, Acharya, Bilardo CM, Brezinka, Cafici, Hernandez A, Kalache, Kingdom, Kiserud, Lee, Lees, Leung KY, Malinger, Mari, Prefumo, Sepulveda, Trudinger. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41(2):233-9.
95. Roche-Diagnostics. Elecsys PIGF Factsheet, 2015, Available from: https://www.roche.de/res/content/7859/plgf_factsheet.pdf.

96. Team RC. R Core Team (2019). Version 3.6.1 (2019-07-05) R: Eine Sprache und Umgebung für statistische Berechnungen. R Stiftung für statistisches Rechnen, Wien, Österreich. URL <https://www.R-project.org>.
97. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS statistics : and sex and drugs and rock'n'roll ; [companion website] / Andy Field. 5. ed. ed. Los Angeles, Calif. [u.a.]: Los Angeles, Calif. u.a. : SAGE; 2018. XXXVI, 915 S. : ; Ill., graph. Darst. p.
98. Ewout WS, Andrew JV, Nancy RC, Thomas G, Mithat G, Nancy O, Michael JP, Michael WK. Assessing the Performance of Prediction Models: A Framework for Traditional and Novel Measures. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(1):128-38.
99. Vrieze SI. Model selection and psychological theory: A discussion of the differences between the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC). *Psychological methods*. 2012;17(2):228-43.
100. Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJJM, Eijkemans MJC, Vergouwe Y, Habbema JDF. Internal validation of predictive models: Efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 2001;54(8):774-81.
101. Surbek D, Prof. Dr, Hodel M, Baumann M, Lapaire O. Anwendung des sFit-1/PIGF Tests zur Präeklampsie-Diagnostik. 2.12.2019.
102. Dai L, Chen Y, Sun W, Liu S. Association Between Hypertensive Disorders During Pregnancy and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease: A Population-Based Follow-Up Study. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2018;40(9):1129-38.
103. Wang IK, Muo CH, Chang YC, Liang CC, Chang CT, Lin SY, Yen TH, Chuang FR, Chen PC, Huang CC, Wen CP, Sung FC, Morisky DE. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *Canadian Medical Association journal (CMAJ)*. 2013;185(3):207-13.
104. Bergen NE, Schalekamp-Timmermans S, Roos-Hesselink J, Roeters van Lennep JE, Jaddoe VVW, Steegers EAP. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent maternal cardiovascular health. *European journal of epidemiology*. 2018;33(8):763-71.
105. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors, and the Pathogenesis of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2010;37(2):239-53.
106. 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. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2012;25(12):2651-7.
107. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Pipkin FB, Côté A-M, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, 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. *The Lancet (British edition)*. 2011;377(9761):219-27.

108. Droege LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, Henrich W, Verlohren S. Risikostratifizierung zur Vorhersage präeklampsie-assoziiierter Schwangerschaftskomplikationen mittels sFlt-1/PIGF-Quotient in der klinischen Routine. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany: 2020. Thieme. All rights reserved; 2020.

109. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, Verlohren S, Perschel FH, Arany Z, Lim K-H, Thadhani R, Karumanchi SA. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertension in pregnancy*. 2013;32(2):189-201.

110. Erez O, Romero R, Maymon E, Chaemsaitong P, Done B, Pacora P, Panaitescu B, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Tarca AL. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PloS one*. 2017;12(7):e0181468-e.

111. Salahuddin S, Wenger JB, Zhang D, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes. *Hypertension in pregnancy*. 2016;35(3):330-45.

112. Palomaki GE, Haddow JE, Haddow HRM, Salahuddin S, Geahchan C, Cerdeira AS, Verlohren S, Perschel FH, Horowitz G, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. Modeling risk for severe adverse outcomes using angiogenic factor measurements in women with suspected preterm preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2015;35(4).

113. Tan MY, Wright D, Koutoulas L, Akolekar R, Nicolaides KH. Comparison of screening for pre-eclampsia at 31–34 weeks' gestation by sFlt-1/PIGF ratio and a method combining maternal factors with sFlt-1 and PIGF. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2017;49(2):201-8.

114. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2018;52(4):501-6.

115. Ciobanu A, Wright A, Panaitescu A, Syngelaki A, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of imminent preeclampsia at 35–37 weeks gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;220(6):584.e1-.e11.

116. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, García-Burguillo A, López-Jiménez EA, Galindo A. Clinical implementation of the sFlt-1/PIGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy hypertension*. 2018;13:279-85.

117. Martino DD, Cetin I, Frusca T, Ferrazzi E, Fuse F, Gervasi MT, Plebani M, Todros T. Italian Advisory Board: sFlt-1/PIGF ratio and preeclampsia, state of the art and developments in diagnostic, therapeutic and clinical management. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2016;206:70-3.

118. Cetin I, Huppertz B, Burton G, Cuckle H, Gonen R, Lapaire O, Mandia L, Nicolaides K, Redman C, Soothill P, Spencer K, Thilaganathan B, Williams D, Meiri H. Pregenesys pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? *Placenta (Eastbourne)*. 2010;32:S4-S16.
119. unav, National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in P. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(1):s1-s22.
120. Verlohren S. PreFree: for a safer pregnancy, <https://prefree.de/>.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Gafron, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktion von prägeklampsieasoziierten Adverse Outcomes und Risikostratifizierung mit sFlt-1/PlGF-Quotienten in der klinischen Routine. Eine Real-World-Studie. / Prediction of Preeclampsia-associated adverse outcomes and risk stratification with sFlt-1/PlGF-ratio in routine clinical practice. A real-world study.“ 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum 06.04.2022

Unterschrift

7. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anna Gafron hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Dröge, L.A, Frank, L, Perschel, FH, Stütz, N, **Gafron, A**, Frank, L, Busjahn, A, Henrich, H und Verlohren, S. „Vorhersage von präeklampsie-assoziiertes Adverse Outcomes mit Hilfe vom sFlt-1/PIGF-Quotienten in der klinischen Routine - eine Real-World-Studie“/ „Prediction of preeclampsia-related Adverse Outcomes with the sFlt-1/PIGF-ratio in the clinical routine - a Real-World Study“, Hypertension, Vol.77 (2), p.461-471, United States, Februar 2021.

Ihr Beitrag kann im Einzelnen folgendermaßen beschrieben werden:

Datensammlung, Dokumentation und Speicherung der erhobenen Informationen und Befunden, Datenbearbeitung, Recherche und Beschaffung der Fehlenden Befunden, aus dem Archiv der Charité, Korrektur der Übertragungsfehlern, Erstellung von Excel Tabellen und Datenanalyse.

Publikation 2: Dröge, L.A, Frank, L, Stütz, N, **Gafron, A**, Henrich, W, Verlohren, S, „Korrelation zwischen Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis und der Aa. uterinae, Plazentagewicht sowie sFlt-1 und PIGF bei gesunden Frauen und Patientinnen mit Präeklampsie und IUGR“/ „Correlation between pulsatility index of the umbilical and uterine arteries, placental weight, and sFlt-1 and PIGF in healthy women and patients with preeclampsia and IUGR“, European Journal of Ultrasound, Vol.40 (S 01), August 2019.

Ihr Beitrag kann im Einzelnen folgendermaßen beschrieben werden:

Datensammlung, Dokumentation und Speicherung der erhobenen Informationen und Befunden, Datenbearbeitung, Recherche, Korrektur der Übertragungsfehlern, Erstellung von Excel Tabellen.

Publikation 3: Frank, L; **Gafron, A**; Henrich, W; Verlohren, S; Dröge, L.A, „Plazentagewicht bei Frauen mit Präeklampsie und IUGR: Korrelation zum sFlt-1/PIGF Level“/ “Placental weight in women with preeclampsia and IUGR: correlation to sFlt-1/PIGF level“, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Vol.80 (10), Oktober 2020.

Ihr Beitrag kann im Einzelnen folgendermaßen beschrieben werden:

Datensammlung, Dokumentation und Speicherung der erhobenen Informationen und Befunden, Datenbearbeitung, Recherche, Korrektur der Übertragungsfehlern, Erstellung von Excel Tabellen.

Publikation 4: Droege, L.A; Perschel, F.H; Stütz, N; **Gafron, A**; Frank, L; Busjahn, A; Henrich, W; Verlohren, S, „Risikostratifizierung zur Vorhersage präeklampsieassoziierter Schwangerschaftskomplikationen mittels sFlt-1/PIGF-Quotient in der klinischen Routine“/ „Risk stratification for prediction of preeclampsia-associated pregnancy complications using sFlt-1/PIGF-Ratio in routine clinical practice“, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Vol.80 (10), Oktober 2020.

Ihr Beitrag kann im Einzelnen folgendermaßen beschrieben werden:

Datensammlung, Dokumentation und Speicherung der erhobenen Informationen und Befunden, Datenbearbeitung, Recherche, Korrektur der Übertragungsfehlern, Erstellung von Excel Tabellen und.

Publikation 5: Droege, L.A; Frank, L; Stütz, N; **Gafron, A**; Henrich, W; Verlohren, S, „Korrelation zwischen Plazentagewicht, sFlt-1- und PIGF-Spiegel und Doppleruntersuchungen der Arteriae uterina und Arteria umbilicalis bei Präeklampsie, IUGR und Kontrollen“/ „Correlation between placental mass, sFlt-1 and PIGF level and Doppler examinations of the uterine and umbilical arteries in PE, IUGR and controls“, Ultrasound in obstetrics & gynecology, Vol.54 (S1), Oktober 2019.

Ihr Beitrag kann im Einzelnen folgendermaßen beschrieben werden:

Datensammlung, Dokumentation und Speicherung der erhobenen Informationen und Befunden, Datenbearbeitung, Recherche, Korrektur der Übertragungsfehlern, Erstellung von Excel Tabellen.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8. Lebenslauf

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

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei nachstehenden Personen bedanken, ohne deren Hilfe und Unterstützung diese Promotionsarbeit niemals abgeschlossen worden wäre.

Zunächst bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Stefan Verlohren, PhD, für seine Begleitung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Promotion. Ich verdanke ihm seine Erreichbarkeit, seine Menschlichkeit, seine angenehme Unterrichtsart und jede weitere erdenkliche Unterstützung und viele hilfreiche und motivierende Diskussionen und Anregungen. Für jedes Problem konnte er mir eine Lösung vorschlagen. Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Mentorin Frau Dr. med. Lisa Antonia Lorenz-Meyer (geb. Dröge) bedanken. Ohne ihre Unterstützung wäre die ganze Datenerfassung, inklusive der gemeinsamen Sammlung der fehlenden Befunde aus dem Archiv der Charité an zahlreichen Wochenenden nicht möglich gewesen.

Weiterhin gilt mein großer Dank dem Herrn Busjahn und der Firma Health Twist für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten. Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Anette Aigner von dem Institut der Biometrie für ihre Nachhilfe bei Unklarheiten in der Welt der Statistik. Sie stand während der ganzen Bearbeitungszeit mit ihren wertvollen Ratschlägen, Ergänzungen und Erklärungen mir beiseite.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie – meinem Mann Philip, meiner Mutter Tatiana und meiner Schwiegermutter Doris, die mir während der Elternzeit und der schweren Pandemie, die die gesamte Welt und jeden einzelnen zutiefst erschüttert hat, den Rücken freigehalten und mir geholfen haben einen klaren Kopf zu bewahren, um diese anspruchsvolle Tätigkeit ausüben zu können - die Monographie zu schreiben.

Vielen Dank für eure Unterstützung, für die schlaflosen Nächte, für die Wochen der Quarantäne während der letzten zwei Jahren, die ich ohne euch niemals durchgestanden hätte.

Vielen Dank Euch Allen für die Motivation, für das Anfeuern, für Eure Geduld, für die präzisen Korrekturen und konstruktive Kritik.

Dank Euch konnte ich einen kleinen Teil zur Wissenschaft beitragen und somit ein Teil von etwas ganz Großem sein.

10. Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Gafron, Anna
Emailadresse: anna.gafron@charite.de
Matrikelnummer: 225215
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Stefan Verlohren
Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Geburtsmedizin CCM

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Anna Gafron innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 24.01.2020
- Termin 2: 07.04.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskription der Daten, separat für den Outcome-Parameter Präeklampsie
- Binär logistische Regression von Präeklampsie (ja/nein) in Abhängigkeit des Parameters SFlt/PIGf (als Ratio) und anderen Markern, adjustiert für mögliche Confounder.
- Falls mehrfache Vergleiche gemacht werden z.B. Sekundäranalysen ggf. p-Werte für multiples Testen adjustieren (zB mit der Bonferroni-Methode)

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 15.2.2020

Annette
Aigner

Digital unterschrieben von
Annette Aigner
Datum: 2022.02.15 19:03:23
+01'00'

Name des Beraters/ der Beraterin: Annette Aigner

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

