

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

DISSERTATION

Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen mit Hilfe des sFlt-1/PlGF-Quotienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Antonia Vanessa Jurth
aus Berlin (B)

Datum der Promotion:

02.03.2018

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	6
Abstract	8
1. Einleitung	10
1.1 Präeklampsie.....	10
1.1.1 Definition	11
1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	12
1.1.3 Klinik und Komplikationen	13
1.1.4 Diagnostik, Prädiktion und Therapie	14
1.2 Pathogenese und pro-angiogene und anti-angiogene Faktoren	17
1.2.1 Pathogenese.....	18
1.2.2 Anti-angiogene und pro-angiogene Faktoren Flt-1, PlGF und VEGF.....	19
1.2.2.1 Fms-like tyrosine kinase-1 (Flt-1).....	20
1.2.2.2 Placental Growth Factor (PlGF) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)....	21
1.2.2.3 Verlauf der Serumkonzentrationen bei Präeklampsie	22
1.3 sFlt-1 und PlGF als Marker für die Diagnose sowie Prädiktion der Präeklampsie	23
1.4 Herleitung der Fragestellung und Ziel der Arbeit	25
2. Material und Methoden	27
2.1 Materialien.....	27
2.1.1 Studiendesign	27
2.1.2 Messzeitpunkte.....	29
2.1.3 Geräte und sonstige Hilfsmittel.....	29
2.2 Methoden	30
2.2.1 Durchführung der Untersuchungen.....	30
2.2.1.1 Datenerhebung	30
2.2.1.2 Probengewinnung	32
2.2.2 Probenmessung	33

2.2.3	Definitionen	34
2.2.3.1	Klinische Diagnosen	34
2.2.3.2	Präeklampsie-assoziierte Komplikationen	36
2.2.4	Statistische Analyse	37
3.	Ergebnisse	41
3.1	Klinische Daten des Probandenkollektivs	41
3.2	Häufigkeiten und zeitliches Auftreten der Präeklampsie-assoziierten Komplikationen innerhalb von vier Wochen nach Erstpräsentation.....	46
3.3	Der sFlt-1/PIGF-Quotient bei Präeklampsie-assoziierten Komplikationen	48
3.3.1	Vergleich der ersten Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen	48
3.3.1.1	Deskriptive Statistik	48
3.3.1.2	ROC-Kurve	49
3.3.1.3	Trennwert	49
3.3.1.4	Logistische Regression.....	50
3.3.2	Vergleich der zweiten Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen	51
3.3.2.1	Deskriptive Statistik	51
3.3.2.2	ROC-Kurve	52
3.3.2.3	Trennwert	52
3.3.2.4	Logistische Regression.....	53
3.3.3	Vergleich der dritten Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen	54
3.3.3.1	Deskriptive Statistik	54
3.3.3.2	ROC-Kurve	55
3.3.3.3	Trennwert	55
3.3.3.4	Logistische Regression.....	56
3.3.4	Vergleich der vierten Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen.....	57
3.3.4.1	Deskriptive Statistik	57
3.3.4.2	ROC-Kurve	58

3.3.4.3 Trennwert	58
3.3.4.4 Logistische Regression.....	59
3.3.5 Vergleich der fünften Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen	60
Deskriptive Statistik, ROC-Kurve, Trennwert und logistische Regression	60
3.3.6 Vergleich der sechsten Gruppe mit den Kontrollgruppen ohne Komplikationen.....	62
3.3.6.1 Deskriptive Statistik	62
3.3.6.2 ROC-Kurven	64
3.3.6.3 Trennwerte	65
3.3.6.4 Logistische Regression.....	66
3.3.7 Fazit aus den logistischen Regressionsmodellen	67
3.3.8 Zusätzliche Informationen	68
4. Diskussion	72
4.1 Der sFlt-1/PlGF-Quotient im Serum von Probandinnen mit Komplikationen versus ohne Komplikationen	74
4.2 Trennwerte für den sFlt-1/PlGF-Quotienten hinsichtlich der Prädiktion Präeklampsie-assoziiertes Komplikationen.....	77
4.3 Vorhersagegenauigkeit des sFlt-1/PlGF-Quotienten für Präeklampsie-assoziierte Komplikationen.....	80
4.4 Stärke und Limitationen der Studie	82
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick	83
4.6 Zusammenfassung	85
5. Literaturverzeichnis.....	88
6. Abkürzungsverzeichnis.....	100
7. Eidesstattliche Versicherung.....	102
8. Lebenslauf.....	103
9. Danksagung.....	106
10. Anhang	107

Abstrakt

Abstrakt

Einleitung:

Die Präeklampsie (PE) ist eine der Hauptursachen für maternale und fetale Morbidität und Mortalität und geht mit zahlreichen Komplikationen einher. Pathogenetisch besteht ein Ungleichgewicht zwischen anti- und pro-angiogenen Faktoren.

Das Ziel unserer Studie ist es, zu zeigen, ob durch zusätzliche Bestimmung des Quotienten aus dem anti-angiogenen Faktor soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) und dem pro-angiogenen Faktor Placental Growth Factor (PlGF) die Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen innerhalb der nächsten vier Wochen bei Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie möglich ist.

Methodik:

Im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven, doppelt-verblindeten Studie untersuchten wir 209 Schwangere. Mittels des automatisierten Elecsys® ELISA erfolgte die Bestimmung von sFlt-1 und PlGF im Serum bei Erstpräsentation. Der sFlt-1/PlGF-Quotient wurde bezüglich seiner prädiktiven Aussagekraft untersucht. Dafür wurden retrospektiv die Probandinnen anhand der aufgetretenen Präeklampsie-assoziierten Komplikationen in sechs Gruppen aufgeteilt und die Vorhersagegenauigkeit des sFlt-1/PlGF-Quotienten bestimmt.

Ergebnisse:

72 der 209 Probandinnen entwickelten mindestens eine Präeklampsie-assoziierte Komplikation. Unter den 161 Probandinnen, die sich vor der 34. Schwangerschaftswoche (SSW) vorstellten, traten bei 34 Komplikationen auf.

Der sFlt-1/PlGF-Quotient zeigte signifikant höhere Medianwerte in Schwangerschaften, bei denen Komplikationen auftraten, verglichen mit jenen ohne Komplikationen (Gruppe 6: 87,4 versus 5,6, $p < 0,001$). Bei Untersuchungen vor der 34. SSW waren diese Unterschiede noch prägnanter (Gruppe 6 < 34 SSW: 148,4 versus 5,6, $p < 0,001$).

Für die Prädiktion einer iatrogenen Entbindung aufgrund einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms (Gruppe 1) ergab sich eine hohe Vorhersagegenauigkeit (Trennwert 114,4: Sensitivität = 79 %, Spezifität = 89 %, NPV = 98 %, PPV = 35 %, - LR = 0,24, + LR = 7,19).

Abstrakt

Ebenso konnte das Auftreten mindestens einer Präeklampsie-assoziierten Komplikation bei Untersuchung vor der 34. SSW (Gruppe 6 < 34. SSW) präzise vorhergesagt werden (Trennwert 49,4: Sensitivität = 87 %, Spezifität = 85 %, NPV = 96 %, PPV = 60 %, - LR = 0,15, + LR = 6,00).

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass sich der sFlt-1/PIGF-Quotient für die Prädiktion von Präeklampsie-bedingten Komplikationen eignet.

Ein Trennwert von 49,4 erreichte die beste Vorhersage für das Auftreten mindestens einer Komplikation mit einem NPV von 96 % und einem PPV von 60 % bei Untersuchung vor der 34. SSW. Die additive Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten ist ein wichtiges Instrument zur differentialdiagnostischen Untersuchung von Schwangeren mit einem hohen Risiko für Präeklampsie. Durch den Test kann das klinische Management hinsichtlich einer gezielten therapeutischen Entscheidungsfindung erleichtert werden und Präeklampsie-assoziierte Komplikationen können frühzeitig erkannt werden.

Abstract

Introduction:

Preeclampsia (PE) is a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality and is associated with numerous complications. The imbalance of angiogenic factors plays a key role in the pathogenesis.

The aim of our study is to demonstrate, whether the additional measurement of the ratio of the antiangiogenic factor soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) to the proangiogenic factor Pla-cental Growth Factor (PlGF) is able to predict the occurrence of preeclampsia associated complications within four weeks in women with the suspicion of preeclampsia.

Methods:

In this prospective, multicentered, double-blinded study we examined 209 pregnant women. Serum levels of sFlt-1 and PlGF were measured at presentation using fully automated Elecsys® ELISA. The participants were retrospectively divided into six groups based on the occurrence of preeclampsia associated complications and the predictive accuracy of the sFlt-1/PlGF ratio was determined.

Results:

72 of 209 participants developed at least one preeclampsia associated complication. Among 161 participants who were included before 34 weeks of gestation, 34 had adverse outcomes. The median sFlt-1/PlGF ratio was significantly higher in participants who experienced any adverse outcome compared to those who did not (group 6: 87.4 versus 5.6, $p < 0.001$). The results were more distinctive at examination before 34 weeks of gestation (group 6 < 34 weeks: 148.4 versus 5.6, $p < 0.001$).

The prediction of having an iatrogenic delivery because of preeclampsia or HELLP syndrome (group 1) had a high predictive accuracy (cut-off 114.4: sensitivity = 79 %, specificity = 89 %, NPV = 98 %, PPV = 35 %, - LR = 0.24, + LR = 7.19). The occurrence of any adverse outcome at inclusion before 34 weeks gestation (group 6 < 34 weeks) could also be accurately predicted (cut-off 49.4: sensitivity = 87 %, specificity = 85 %, NPV = 96 %, PPV = 60 %, - LR = 0.15, + LR = 6.00).

Abstract

Conclusion:

Our results demonstrate that the sFlt-1/PlGF ratio has the potential to predict preeclampsia associated complications.

At a ratio cut-off of 49.4, the best prediction for any adverse outcome is achieved with a NPV of 96 % and a PPV of 60 % at presentation before 34 weeks of gestation.

The additional determination of the sFlt1/PlGF ratio is an important tool in the differential diagnostic work-up in women presenting with high risk for the disease. The test has the potential to facilitate clinical management with regard to a targeted therapeutic decision-making and could help to identify adverse outcomes at an early stage.

1. Einleitung

1.1 Präeklampsie

Acht Prozent aller Schwangerschaften entwickeln als Komplikation eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung. Zu diesen Erkrankungen gehört die Präeklampsie, welche eine Hauptursache für maternale und neonatale Morbidität sowie Mortalität weltweit ist (1, 2). Die globale Inzidenz der Präeklampsie variiert zwischen drei bis acht Prozent (3) und besitzt ein drei- bis 25-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen (2). Zu den maternalen Komplikationen gehören mitunter akutes Nierenversagen (2, 4), Leberschäden mit Leberfunktionsstörungen (2, 5), Lungenödem (2, 6), Blutbildveränderungen (disseminierte intravasale Koagulation) (2, 7), intrazerebrale Blutungen und Apoplex (2, 8, 9). Besonders schwere Komplikationen stellen das HELLP-Syndrom (HELLP = engl. Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count) und die Eklampsie dar (2, 10). Fetale Komplikationen umfassen eine vorzeitige Plazentalösung (2, 11), eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR = engl. Intrauterine Growth Restriction) (12), ein untergewichtiges bzw. zu kleines Neugeborenes (SGA = engl. Small for Gestational Age) (13), ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS = engl. Acute Respiratory Distress Syndrome) (13), einen niedrigen APGAR-Score bei Geburt (13) sowie eine iatrogene Frühgeburt (1, 14). Circa 15 Prozent aller Frühgeburten sind auf die Präeklampsie zurückzuführen (1).

Bis heute ist die Pathogenese der Präeklampsie nicht vollständig geklärt (15). Ein Ungleichgewicht zwischen pro-angiogenen (z.B. PlGF) und anti-angiogenen (z.B. sFlt-1) Faktoren spielt eine wichtige pathophysiologische Rolle (16). So sind bereits Wochen vor klinischer Manifestation der Präeklampsie u.a. diese pro- und anti-angiogenen Faktoren und der aus ihnen berechnete sFlt-1/PlGF-Quotient im Serum der Schwangeren verändert (17, 18), weshalb sie sich als diagnostische und prädiktive Marker eignen (17-23). Auch für die Prädiktion Präeklampsie-assoziiierter Komplikationen sind diese Biomarker hilfreich (21, 24-27). Aufgrund der zahlreichen Präeklampsie-bedingten Komplikationen ist es notwendig, vor allem Schwangere mit einem erhöhten Komplikationsrisiko, auch unter dem Aspekt asymptomatischer Verläufe, zu identifizieren.

Einleitung

1.1.1 Definition

Die Definition der Präeklampsie umfasst das Neuauftreten eines Hypertonus ($\geq 140/90$ mmHg) und einer Proteinurie (≥ 300 mg/24 Stunden) nach der abgeschlossenen 20. Schwangerschaftswoche (≥ 20 . SSW) (5, 28-30). In der Regel werden diese Leitsymptome bis 48 Stunden post partum beobachtet (31). Inzwischen gewinnt eine Modernisierung dieser Definition unter Berücksichtigung neuer pathophysiologischer Erkenntnisse, wie u.a. die Entdeckung der Angiogenese- und Antiangiogenesefaktoren PlGF und sFlt-1, zunehmend an Bedeutung (32).

Die Präeklampsie wird einerseits durch den klinischen Schweregrad pathologischer maternaler und fetaler Eigenschaften klassifiziert (28) und andererseits nach ihrem zeitlichen Auftreten unterteilt. In der Regel wird eine früh einsetzende Präeklampsie („early onset PE“) mit Beginn der Erkrankung vor der abgeschlossenen 34. SSW ($< 34 + 0$ SSW) von einer spät einsetzenden Präeklampsie („late onset PE“) mit Beginn der Erkrankung ab der abgeschlossenen 34. SSW ($\geq 34 + 0$ SSW) unterschieden (33). Die früh einsetzende Präeklampsie besitzt eine höhere Morbidität (34). Es besteht ein Zusammenhang zwischen Ausbildung der Präeklampsie und einer gestörten, unvollständigen Invasion des Trophoblasten in die Spiralarterien (35). Morphologische Veränderungen wie eine Abnahme des Plazentagewichts, eine Volumenabnahme des intervillösen Raumes sowie eine Volumenabnahme und Oberflächenverkleinerung der Terminalzotten konnten beobachtet werden (36). Ihr klinischer Verlauf wird häufiger von Komplikationen wie Frühgeburt, IUGR, SGA, fünf Minuten APGAR-Score kleiner sieben, Totgeburten oder frühen neonatalen Todesraten bestimmt (35, 37). Bei der spät einsetzenden Form können eine Plazentadysfunktion oder morphologische Veränderungen der Plazenta fehlen. Der klinische Verlauf ist meist milder und komplikationsloser mit häufig normalgewichtigen Kindern (35-37).

Eine Präeklampsie zu diagnostizieren erscheint auf den ersten Blick unproblematisch, da gemäß Definition typischerweise nur RR-Messung und Proteinbestimmung im Urin notwendig sind. Dennoch sind atypische Verläufe mit entsprechend variablem klinischen Bild zu beobachten (31). Hier können einerseits die Leitsymptome Hypertonie und/oder Proteinurie fehlen, andererseits können diese auch außerhalb des erwarteten Zeitraums auftreten und sich somit vor der 20. SSW oder nach 48 Stunden post partum entwickeln (31). In dieser Situation ist es für den behandelnden Arzt eine Herausforderung die richtige Diagnose zu stellen. Um sich Klarheit zu verschaffen, sind daher neben Blutdruckmessung und Proteinbestimmung im Urin zusätzliche diagnostische und prädiktive Parameter, nicht nur zur Diagnosestellung und zur Risikostratifizierung erforderlich, sondern auch um atypische Verläufe rechtzeitig zu identifizieren (31).

Einleitung

1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die globale Inzidenz der Präeklampsie beträgt etwa drei bis acht Prozent mit in der Literatur variierenden epidemiologischen Angaben, da länderabhängig unterschiedliche Definitionen der Diagnosekriterien sowie unterschiedliche maternale Eigenschaften in den Bevölkerungsgruppen vorliegen (3).

Weltweit stellt die Präeklampsie eine der Hauptursachen für maternale Mortalität dar, die überwiegend durch intrakranielle Blutungen verursacht wird (2, 38, 39). In Entwicklungsländern werden neben den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen insbesondere auch Blutungen zu den Hauptursachen gezählt (40). Die maternale Mortalität wird beispielsweise in der Karibik und Lateinamerika in bis zu 26 Prozent durch hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und in bis zu 21 Prozent durch Blutungen verursacht (40). In den wirtschaftsstarken Ländern wird die Müttersterblichkeit meist direkt durch Komplikationen im Rahmen der Anästhesie sowie der Sectio verursacht (40). Dennoch beträgt die direkt durch hypertensive Schwangerschaftserkrankungen verursachte maternale Mortalität auch in diesen Ländern bis zu 16 Prozent (40). Hier stehen hauptsächlich kindliche Komplikationen wie IUGR, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht und perinatale Mortalität im Vordergrund (1).

Die Präeklampsie lässt sich besonders häufig bei Primipara (41), bei Mehrlingsschwangerschaften (42, 43), bei einem Alter über 40 Jahre (41, 44) sowie bei einer positiven Familienanamnese hinsichtlich Verwandter ersten Grades beobachten und lässt eine genetische Prädisposition vermuten (45, 46). Ebenfalls tritt die Erkrankung vermehrt bei Frauen afroamerikanischer Ethnizität sowie bei Frauen mit niedrigem sozioökonomischen Status auf (47, 48). Nach einer vorherigen Präeklampsie mit termingerechter Geburt besteht ein erhöhtes Risiko erneut an einer Präeklampsie zu erkranken, das im Mittel bei zwölf bis 15 Prozent liegt (49, 50). Das Risiko ist vom Zeitpunkt der Entbindung in der vorangegangenen Schwangerschaft abhängig und kann bei Entbindung vor oder während der 28. SSW auf 40 Prozent ansteigen (49). Vorbestehende Thrombophilien oder Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der systemische Lupus erythematoses oder das Antiphospholipid-Syndrom, gehen mit einem erhöhten Krankheitsrisiko einher (51-53). Weiterhin sind bekannte Risikofaktoren bestimmte Vorerkrankungen der Schwangeren wie chronische Hypertonie (54, 55), vorbestehende Nierenerkrankung (56) und Diabetes mellitus Typ 1 (43). Darüber hinaus tritt die Erkrankung gehäuft bei Adipositas auf (43) und lässt sich vermehrt bei Eizellspenden und im Rahmen einer in-vitro-Fertilisation detektieren (57, 58).

Einleitung

1.1.3 Klinik und Komplikationen

Neben den Leitsymptomen Proteinurie und Hypertonie zeigt das klinische Bild eine breite Variabilität, welche von einer milden systemischen Beteiligung bis hin zum Multiorganversagen reicht (59). Da alle Organe betroffen sein können, präsentieren sich je nach Organbeteiligung verschiedene Symptome wie beispielsweise Cephalgien, Krampfanfälle, Dyspnoe oder abdominale Schmerzen. Auch periphere Ödeme gehören zum Erscheinungsbild, sind jedoch eher unspezifisch (59). Je mehr Organsysteme betroffen sind, desto häufiger und schwerwiegender sind maternale und fetale Komplikationen (60).

Die Ursache der Blutdruckdysregulation ist noch nicht vollständig geklärt. Der erhöhte periphere Gefäßwiderstand, u. a. beeinflusst durch eine verminderte Sekretion endothelialer, antiaggregatorischer Vasodilatoren (Stickstoffmonoxid, Prostazyklin) und durch eine Zunahme aggregatorischer Vasokonstriktoren (Endothelin, Thromboxan) aufgrund einer Endothelzellschädigung durch freigesetzte plazentare Faktoren, führt zur Symptomatik des arteriellen Hypertonus (61). Es konnte eine negative Korrelation zwischen Stickstoffmonoxid und dem anti-angiogenen Faktor sFlt-1 nachgewiesen werden, was für einen inhibitorischen Effekt von sFlt-1 auf die Stickstoffmonoxid-Bildung sprechen könnte (62).

In der Niere führen charakteristische Endothelzellschäden der Glomeruli, die als sog. glomeruläre Endotheliose bezeichnet werden, zum klinischen Leitsymptom der Proteinurie (63). Daneben ist eine Abnahme der renalen Perfusion und der glomerulären Filtrationsrate zu verzeichnen (63). Die eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate sowie eine erhöhte tubuläre Reabsorption von Harnsäure bewirken eine verminderte Harnsäureelimination aus dem Blutplasma, sodass erhöhte Harnsäure-Konzentrationen im Serum präeklaptischer Schwangerer gemessen werden können (64-66).

Eine schwere Komplikation ist die Entwicklung einer Eklampsie, die durch tonisch-klonische Krämpfe gekennzeichnet ist, sofern diese auf keine andere Ursache zurückzuführen sind (28, 30). Diese Krampfanfälle manifestieren sich gewöhnlich nach der ersten Schwangerschaftshälfte, während der Geburt oder bei bis zu einem Drittel innerhalb der ersten 48 Stunden postpartal (1). Das Leitsymptom Proteinurie kann in 14 Prozent und das Leitsymptom Hypertonie in 16 Prozent der Fälle fehlen (67).

Eine weitere schwerwiegende Komplikation ist die Entwicklung des HELLP-Syndroms mit der Symptomtrias aus Hämolyse, pathologisch erhöhten Leberenzymen und verminderter Thrombozytenzahl (68). Eine üblicherweise vorliegende Hypertonie kann in zwölf bis 18 Prozent der Fälle fehlen (69-72). Eine Proteinurie liegt in 13 Prozent der Fälle nicht vor (69-72).

Einleitung

Unmittelbare Komplikationen der Präeklampsie und Eklampsie können eine vorzeitige Plazentalösung, eine disseminierte intravasale Koagulation (DIC = engl. disseminated intravascular coagulation), eine Thrombozytopenie, ein Lungenödem, eine Aspirationspneumonie (73) oder ein akutes Nierenversagen (4) darstellen. Daneben existiert ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt oder Totgeburt (73). In einer Studie, welche Daten aus dem deutschen perinatalen Qualitätsregister beinhaltet, konnte gezeigt werden, dass in Deutschland das Risiko für eine Totgeburt nicht erhöht gewesen ist. Neonatale Komplikationen umfassen die Geburt eines SGA-Kindes, Hypoglykämien, einen niedrigen APGAR-Score bei Geburt sowie die Entwicklung eines ARDS (13). Daneben ist die Präeklampsie ein signifikanter Risikofaktor sowie die häufigste Ursache unter den nicht fehlgebildeten Kindern für eine IUGR (12).

Langfristig liegt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit, eines chronischen Hypertonus, eines Apoplexes sowie von venösen Thrombembolien vor (74).

1.1.4 Diagnostik, Prädiktion und Therapie

Etwa zehn Prozent aller Schwangeren stellen sich mit der Verdachtsdiagnose einer Präeklampsie ärztlich vor, davon entwickeln jedoch nur 20 Prozent tatsächlich eine Präeklampsie (75, 76).

Die Grundpfeiler der Diagnostik zur Risikostratifizierung sind eine ausführliche Anamneseerhebung mit Berücksichtigung oben genannter Risikofaktoren sowie die Blutdruckmessung und die Bestimmung einer Proteinurie als Leitsymptome (60). Daneben werden Laborparameter wie Kreatinin, Harnsäure, Hämoglobin, Hämatokrit, Elektrolyte, LDH, indirektes Bilirubin, Haptoglobin, Thrombozyten und Transaminasen ermittelt (5, 30). Bei Hochrisikopatientinnen werden dopplersonographische Untersuchungen sowie eine akkurate Beurteilung des fetalen Wachstums mittels Fetometrie gefordert (5, 30).

Die Erfassung der Leitsymptome allein ist für die Diagnose atypischer Präeklampsieformen sowie für die Prädiktion Präeklampsie-assoziiierter Komplikationen nicht ausreichend (31, 77). So traf in einer Untersuchung von Fisher et al. bei Schwangeren mit einer durch Nierenbiopsien gesicherten Diagnose einer Präeklampsie nur in 54 Prozent auch die klinische Diagnose zu (78). Auch laborchemische Parameter wie Transaminasen und Thrombozyten besitzen keine bzw. Kreatinin nur eine sehr begrenzte Aussagekraft für die Prädiktion einer Präeklampsie bzw. ihrer Komplikationen (79). Andererseits wurde gezeigt, dass die uterine Perfusionsmessung mittels Dopplersonografie in Kombination mit der Erhebung maternaler Risikofaktoren, der Bestimmung des mittleren arteriellen Blutdruckes sowie der Biomarker PAPP-A (engl. Pregnancy-associated plasma protein A)

Einleitung

und PIGF in der Frühschwangerschaft (11. bis 13. SSW) genauer waren, um Schwangere mit einem erhöhten Präeklampsierisiko zu identifizieren. Insbesondere eine „early onset PE“ ließ sich durch diese Kombination präziser detektieren (Detektionsraten von 93,4 % bzw. 96,3 % für eine „early onset PE“ und von 37,8 % bzw. 53,6 % für eine „late onset PE“ bei einer Falsch-Positiv-Rate (FPR) von 5 % bzw. 10 %) (80). Im zweiten Trimester erreichte die Dopplersonografie mit Bestimmung des Pulsatilitätsindex für die Prädiktion einer Präeklampsie beispielsweise verglichen mit nur anamnestisch erhobenen maternalen Risikofaktoren eine höhere Detektionsrate (Detektionsrate von 63,1 % versus 45,3 % bei einer FPR von 25 %) (81). Darüber hinaus erwies sich die Kombination aus uteriner Dopplersonografie und Bestimmung der pro- und anti-angiogenen Faktoren als überlegen für die Prädiktion einer Präeklampsie (siehe 1.3) (82).

Wurde bereits die Diagnose einer Präeklampsie gestellt, so war der laborchemische Parameter Harnsäure (83, 84) oder die Höhe und die Exazerbation einer Proteinurie (85) für die Prädiktion maternaler und fetaler Komplikationen ungeeignet. Auch das während der Fetometrie errechnete Schätzwicht eignet sich für die Prädiktion maternaler Präeklampsie-assoziierten Komplikationen bei hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen nicht (86). Die Entwicklung klinischer Symptome in präeklampischen Schwangeren ist zwar für die Prädiktion maternaler Komplikationen hilfreich, ein Ausbleiben jener Symptome kann jedoch das Auftreten von Komplikationen nicht ausschließen (87).

Aufgrund der unzureichenden Eignung derzeitiger diagnostischer Tests für die frühzeitige Prädiktion der Präeklampsie und ihrer Komplikationen werden Geburtshelfer bezüglich weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen wie beispielsweise die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme, wiederholter Blutabnahmen oder einer möglichen Geburtseinleitung vor eine große Herausforderung gestellt. Gängige Praxis ist es daher, Schwangere mit Verdacht auf Präeklampsie zur weiteren Beobachtung und Diagnostik stationär aufzunehmen, um in oft längeren Aufenthalten die Diagnose Präeklampsie und ihre assoziierten Komplikationen zu sichern oder auszuschließen (27, 88). Alternativ erfolgen engmaschige ambulante Untersuchungen, sofern ein abwartendes Verhalten vertretbar ist (27). Besonders schwierig ist die Interpretation diagnostischer Ergebnisse bei Schwangeren mit Grunderkrankungen oder anderen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, welche die Symptome einer Präeklampsie imitieren (78, 89, 90). Beispielsweise können erhöhte RR-Werte bei Kontrolluntersuchungen von Schwangeren auch Ausdruck eines erstmalig entdeckten, aber vorbestehenden chronischen Hypertonus sein (78, 91). Diese klinische Unsicherheit führt zu einer Belastung der Schwangeren als Folge von Fehlklassifikationen, Überdiagnostik

Einleitung

sowie Übertherapien. Zugleich wird das Gesundheitssystem unnötig ökonomisch belastet. Um ersteres zu vermeiden und letztlich auch Kosten einzusparen, gewinnt die additive Bestimmung von Angiogenese- und Antiangiogenesefaktoren zunehmend an Bedeutung (27, 92).

In einem entscheidungsanalytischen Modell konnte gezeigt werden, dass Standarduntersuchungen zu Kosten von circa 2726 Pfund (£) pro Patient führen, dagegen entstehen durch die zusätzliche Bestimmung der Biomarker sFlt-1 und PlGF lediglich Kosten von 1781 £ pro Patient. Eine akkuratere Risikostratifizierung mit einer Kosteneinsparung von 945 £ ist dadurch möglich (93).

Neben der Kostenminimierung wäre auch eine signifikante Arbeitsentlastung des medizinischen Personals die Folge, und die damit frei werdenden Ressourcen könnten effizienter genutzt werden (92, 93).

Als einzige kausale Therapie der Präeklampsie gilt derzeit die Entbindung, notfalls auch vor dem errechneten Entbindungstermin (30, 94). Diese Vorgehensweise spiegelt sich auch in den Statistiken wieder, denn bei circa 15 Prozent aller Frühgeburten wird die Indikation zur vorzeitigen Entbindung aufgrund einer Präeklampsie gestellt (1). Gleichwohl erhöht eine vorzeitige Entbindung die kindliche Mortalität und Morbidität (1). In diesem Konfliktfeld zwischen verändertem Gestationsalter durch Frühgeburtslichkeit mit möglichen schwerwiegenden fetalen Komplikationen und der maternalen Morbidität entscheidet sich das weitere therapeutische Vorgehen bezüglich einer Entbindung oder eines abwartenden Verhaltens (15). Ein abwartendes Verhalten ist bis zur vollendeten 37. SSW gerechtfertigt, sofern die Erkrankung mild verläuft, danach empfehlen der „American Congress of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) wie auch die „Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe“ (DGGG) die Entbindung anzustreben ($\geq 37 + 0$ SSW) (30, 95), da der Nutzen für die Mutter überwiegt (96). Liegt eine schwere Präeklampsie mit stabilem Zustand von Mutter und Fetus vor Vollendung der 34. SSW vor, kann ebenfalls ein abwartendes Verhalten mit engmaschiger Überwachung unter Berücksichtigung aller fetalen und maternalen klinischen Veränderungen vertreten werden, da sich das neonatale Outcome zu verbessern scheint (30, 95, 97). Gemäß der Leitlinien der „DGGG“ sollte jedoch ab der vollendeten 24. bis 34. SSW eine Entbindung angestrebt werden bei Vorliegen einer therapierefraktären Hypertonie, einer therapierefraktären Niereninsuffizienz, einer kardialen Dekompensation, eines akuten Lungenödems, einer disseminierten intravasalen Gerinnung, persistierender schwerer Oberbauchschmerzen, neu aufgetretener schwerer zentral-nervöser Symptome oder einer Eklampsie, stets unter Berücksichtigung des Abschlusses der Lungenreifeinduktion (30).

Einleitung

Ab der vollendeten 34. SSW wird jedoch bei schwerer Präeklampsie eine zeitnahe Entbindung empfohlen (30, 95).

Zu den symptomatischen Therapiemöglichkeiten zählen Blutdrucksenkung, Eklampsie-Prophylaxe sowie fetale Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt (95). Eine antihypertensive Medikation sollte bei anhaltenden diastolischen Blutdruckwerten ≥ 110 mmHg oder systolischen Blutdruckwerten von ≥ 170 mmHg bzw. bei niedrigeren Grenzwerten, sofern zusätzlich Zeichen oder Symptome einer Präeklampsie vorliegen, durchgeführt werden (94). Der „ACOG“ wie auch die „DGGG“ empfiehlt bereits systolische Blutdruckwerte ≥ 160 mmHg bei präeklampsischen Schwangeren medikamentös zu senken (95). Bei Unterlassung können direkte Schäden am Gefäßsystem mit fatalen Komplikationen wie Niereninsuffizienz, Apoplex oder fetalem Distress entstehen (94). In schweren Krankheitsverläufen sollten zur medikamentösen Prophylaxe einer Eklampsie die Applikation von Magnesiumsulfat als vasorelaxierendes Therapeutikum für die zerebralen Gefäße (95, 98) sowie die Applikation von Kortikosteroiden zur Lungenreifeinduktion des Fetus bis zur abgeschlossenen 34. SSW ($\leq 33 + 6$ SSW) im Abstand von 24 Stunden erfolgen (95).

In Studien konnte die Verabreichung von Vitamin C und E (99) oder Kalzium (100) keinen Nutzen für die Präeklampsie-Prävention zeigen. In Meta-Analysen wurde gezeigt, dass die niedrig dosierte orale Einnahme von ASS (Acetylsalicylsäure) bei Hochrisikoschwangerschaften eine moderate Wirkung zur Prävention der Präeklampsie besaß (101), insbesondere auch hinsichtlich einer Frühgeburt und einer IUGR (102). Auch in den Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe“ (DGGG) hat sich bisher nur die niedrig dosierte ASS-Prophylaxe ab der Frühschwangerschaft (bis spätestens 16. SSW) bei Risikoschwangerschaften zur Prävention etabliert. Eine Dosierung von 100 mg täglich bis zur 34. SSW hat sich heraus kristallisiert, welche jedoch nicht als generelle ASS-Prophylaxe verstanden werden darf (30).

1.2 Pathogenese und pro-angiogene und anti-angiogene Faktoren

Die Pathogenese der Präeklampsie ist bis heute in ihrer Komplexität noch nicht endgültig geklärt (15).

Als zentrales pathogenetisches Ereignis für die Krankheitsentstehung wird ein Ungleichgewicht zwischen pro-angiogenen (PlGF) und anti-angiogenen (sFlt-1) Faktoren angesehen, das konsekutiv zur endothelialen Dysfunktion mit Manifestation der Präeklampsie-Symptome führt (16, 103).

Einleitung

1.2.1 Pathogenese

Die physiologische Plazentation ist durch ein invasives Eindringen von Trophoblasten in die uterinen Spiralarterien bis in das innere Drittel des Myometriums im ersten Trimester gekennzeichnet. Trophoblasten ersetzen die Endothelschicht sowie die muskulären und elastischen Strukturen der Spiralarterien (16). Dies wird durch die sogenannte Pseudovaskulogenese ermöglicht, welche einen Wechsel vom epithelialen zum endothelialen Expressionsmuster der Adhäsionsmoleküle des Trophoblasten bezeichnet (104). Dadurch werden die Spiralarterien von kleinen Gefäßen mit hohem Widerstand in dilatierte Gefäße mit geringem Widerstand umgewandelt. Somit wird eine vermehrte uteroplazentare Durchblutung erreicht, wodurch eine ausreichende Plazentaperfusion sowie Blutversorgung und Ernährung des Fetus sichergestellt wird (16). Hierbei bleibt im Normalfall das Gleichgewicht zwischen PlGF und sFlt-1 erhalten.

Nach heutigem Wissensstand ist die Plazenta von zentraler Bedeutung für die Pathogenese der Präeklampsie und zwar unabhängig vom Vorhandensein eines Fetus (16). Hinweise für die Richtigkeit dieser Annahme gaben sowohl beobachtete Präeklampsien bei Blasenmolen (105) als auch postpartal entstandene Eklampsien nach Verbleiben von Plazentaresten im Uterus, die nach Entfernung der Plazentareste wieder verschwanden (106).

Die Präeklampsie wird häufig anhand eines Zwei-Phasen-Modells erklärt. Eine im ersten Trimester lokal in der Plazenta ablaufende erste präklinische Phase, die eine fehlerhafte Plazentation mit einem insuffizienten Umbau der Spiralarterien umfasst, geht in eine zweite klinische Phase mit generalisierter Endothelzellschädigung im maternalen System über. Das Bindeglied dieser zwei Phasen stellt die Freisetzung verschiedener Faktoren aus der dysfunktionalen Plazenta in die maternale Zirkulation dar (16, 107, 108).

Im Detail kommt es in der Frühschwangerschaft zu einer oberflächlichen, auf die maternale proximale Dezidua begrenzte Trophoblasteninvasion in die Spiralarterien, wahrscheinlich beeinflusst durch Hypoxie, oxidativen Stress, Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie verschiedene immunologische und genetische Faktoren. Die zuvor beschriebene Pseudovaskulogenese verläuft fehlerhaft (109) mit der Konsequenz, dass die Spiralarterien insuffizient umgewandelt werden, sodass ein Großteil der Spiralarteriensegmente im Myometrium anatomisch unverändert bleibt (110-112). Eine Reduktion der uteroplazentaren Perfusion ist die Folge, wodurch im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine plazentare Hypoxie und Ischämie entstehen kann (108, 113).

Diese plazentare Dysfunktion führt zu einer veränderten Freisetzung verschiedener plazentarer Angiogenesefaktoren wie u.a. das anti-angiogene Protein sFlt-1 und das pro-angiogene Protein

Einleitung

PlGF (114, 115). Die Arbeitsgruppe um Nagamatsu et al. konnte zeigen, dass die Hypoxie in einer Trophoblasten-Zellkultur eine erhöhte sFlt-1 Freisetzung bewirkt, die gleichbedeutend mit einer höheren Konzentration ist. Sie lieferten somit wichtige Beweise, dass die erhöhte sFlt-1-Konzentration, welche in präeklampsischen Schwangeren beobachtet wird, die Folge einer placentaren Hypoxie sein kann (116, 117).

Daneben existiert die Hypothese, dass die veränderten Konzentrationen von placentaren Angiogenesefaktoren, insbesondere die erhöhte sFlt-1 Konzentration, direkt zu einer unvollständigen Trophoblasteninvasion und placentaren Hypoxie führen, welche dann wiederum eine weitere Zunahme der sFlt-1 Produktion zur Folge habe; endgültige Beweise fehlen jedoch noch (111, 117). In vitro Befunde zeigen, dass sFlt-1 die Invasivität des Trophoblasten verringert (118). Eine andere Studie demonstrierte, dass VEGF (engl. Vascular Endothelial Growth Factor) in vitro die Trophoblasten Motilität erhöht und somit wahrscheinlich auch die Trophoblasteninvasion beeinflusst (119).

Daneben schien auch die Menge des Plazentagewebes positiv mit der Gesamtproduktion von sFlt-1 und der im Serum gemessenen Konzentration zu korrelieren. So wird angenommen, dass das erhöhte Präeklampsierisiko bei Mehrlingsschwangerschaften durch die größere Plazentamasse bedingt ist und nachfolgend zu höheren Serumkonzentrationen von sFlt-1 im maternalen Blut führt (120).

Die veränderten Serumspiegel dieser zirkulierenden Angiogenese- und Antiangiogenesefaktoren im maternalen System induzieren eine systemische, inflammatorische Reaktion, die zu einer generalisierten, endothelialen Dysfunktion in verschiedenen Organen führt und zur Entwicklung von Präeklampsie-Symptomen wie zum Beispiel der Hypertonie durch gestörte vasomotorische Kontrolle des Endothels, einer Proteinurie durch die gesteigerte glomeruläre Gefäßpermeabilität oder einer Koagulopathie durch anormale endotheliale Expression der Gerinnungsfaktoren beiträgt (114, 115).

1.2.2 Anti-angiogene und pro-angiogene Faktoren Flt-1, PlGF und VEGF

In zahlreichen Studien konnte das Ungleichgewicht der Serumkonzentrationen aus pro-angiogenen und anti-angiogenen Faktoren nachgewiesen werden. Bei Schwangeren mit Präeklampsie liegen reduzierte zirkulierende Serumspiegel der pro-angiogen wirksamen Faktoren PlGF und VEGF (103, 121) und erhöhte Spiegel der anti-angiogen wirksamen Faktoren sFlt-1 (103, 121) und sEng (engl. soluble Endoglin) vor (20). Der Anstieg der sFlt-1-Konzentration und der Abfall der PlGF-Konzentration lassen sich bereits Wochen vor Manifestation der Präeklampsie nachweisen,

Einleitung

was gegen eine sekundäre Dysregulation dieser Biomarker im Rahmen der syndromalen Erkrankung Präeklampsie spricht (18, 19, 122, 123).

1.2.2.1 Fms-like tyrosine kinase-1 (Flt-1)

Zu den Rezeptoren der VEGF-Familie gehören der VEGF-Rezeptor-1 (Flt-1 = engl. Fms-like tyrosine kinase-1) sowie der VEGF-Rezeptor-2 (KDR/Flk-1 = engl. Kinase insert Domain-containing Receptor/Fetal liver kinase-1), die vor allem auf Endothelzellen sitzen. Der VEGF-Rezeptor-3 (Flt-4 = engl. Fms-like tyrosine kinase-4) ist zwar mit den beiden anderen Rezeptoren strukturell eng verwandt, findet sich aber vor allem auf lymphatischem Endothel und hochendothelialen Venolen (124). Alle gehören zur Superfamilie der Rezeptor-Tyrosinkinase. VEGFR-1 besitzt eine stärkere Affinität zu VEGF als VEGFR-2. VEGFR-3 weist im Wesentlichen keine Affinität auf (125).

Das VEGFR-1 Gen kodiert zwei Polypeptide, sodass zwei Formen des VEGF-Rezeptor-1 entstehen: eine membrangebundene Form (Flt-1) sowie eine durch alternatives Splicing entstehende lösliche Form (sFlt-1), welche eine höhere Affinität für VEGF besitzt (125, 126). An beide Formen können sich der Wachstumsfaktor VEGF und dessen Homolog PlGF binden. Die lösliche Form besteht nur aus dem extrazellulären ligandenbindenden Teil des Rezeptors. Ihr fehlen die Transmembranen sowie intrazellulären Anteile, welche für die Weiterleitung der Signale der Liganden zuständig sind. Somit wird die Wirkung der Liganden durch Bindung an die lösliche Form inhibiert (126). Bildungsort sind Zytotrophoblasten, Synzytiotrophoblasten, Hofbauer-Zellen innerhalb des Zottenmesenchyms (ortsständige Makrophagen der Plazenta), Deziduazellen, Endothelzellen, periphere mononukleäre Blutzellen und reife Adipozyten (127-130).

Im Serum präeklaptischer Schwangeren liegt eine erhöhte Konzentration des frei zirkulierenden sFlt-1 vor (103). Durch Bindung der pro-angiogenen Faktoren PlGF und VEGF an sFlt-1 sinken folglich die Serumkonzentrationen. Dies führt zu einer verminderten Bindung von PlGF und VEGF an die membrangebundene Form Flt-1, wodurch deren pro-angiogene Wirkung reduziert wird (103, 126). Durch diese verminderte Bindung wird eine physiologische Endothelzellhämostase verhindert und die zuvor beschriebene endotheliale Dysfunktion verursacht (103, 131).

Sowohl an schwangeren Ratten zeigte die intravenöse Applikation von sFlt-1 ein der Präeklampsie ähnliches Erscheinungsbild mit Hypertonus, Proteinurie und glomerulärer Endotheliose wie auch an nichtschwangeren Ratten, weshalb eine direkte Wirkung von sFlt-1 auf das Endothel angenommen wird (103). Daneben wurde in einer Pilotstudie aus dem Serum von Schwangeren mit Präeklampsie der in erhöhter Konzentration vorliegende pro-angiogene Faktor sFlt-1 entfernt, wodurch

Einleitung

eine Schwangerschaftsverlängerung und Reduktion des Blutdruckes und der Proteinurie erreicht wurde (132). Diese Erkenntnisse unterstreichen die wichtige pathophysiologische Bedeutung von sFlt-1.

1.2.2.2 Placental Growth Factor (PlGF) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

PlGF gehört gemeinsam mit VEGF (auch VEGF-A genannt) sowie dessen Homologe zur Familie der Wachstumsfaktoren mit Cystein-Knoten-Strukturen aus acht konservierten Cysteinen (133, 134). Für PlGF existieren vier Isoformen (PlGF-1, PlGF-2, PlGF-3, PlGF-4), die durch alternatives Splicing entstehen (135). PlGF und VEGF werden von unterschiedlichen Zellen in der Plazenta gebildet, wobei PlGF von Synzytiotrophoblasten, (extravillösen) Trophoblasten und Zytotrophoblasten, und VEGF v.a. von Zytotrophoblasten, Synzytiotrophoblasten, Hofbauer-Zellen innerhalb des Zottenmesenchyms (ortsständige Makrophagen der Plazenta) und Deziduazellen gebildet werden (130, 136). PlGF bindet gezielt an den VEGF-Rezeptor-1, nicht jedoch an den VEGF-Rezeptor-2 (137). VEGF hingegen besitzt seine pro-angiogene Wirkung durch Bindung an den endothelständigen VEGF-Rezeptor-2, welcher die Förderung der Angiogenese als eine seiner wichtigsten Funktionen innehat (138). Der größte Anteil von VEGF bindet jedoch an den VEGF-Rezeptor-1, der eine höhere Affinität für VEGF als der VEGF-Rezeptor-2 besitzt (139-141), dessen Tyrosinkinaseaktivität jedoch schwächer ausgeprägt ist (141) und der vielmehr als Decoy-Rezeptor (dt. Köder-Rezeptor) für VEGF dient (137, 138, 142). Steigt nun die Serumkonzentration von PlGF in einer gesunden Schwangerschaft an (18), konkurriert PlGF mit VEGF um die Bindestelle am VEGF-Rezeptor-1. VEGF wird von dieser Rezeptorbindestelle verdrängt und kann sich nun vermehrt an den VEGF-Rezeptor-2 binden. Auf diese Weise potenziert PlGF die pro-angiogene Wirkung von VEGF (133, 137).

In präeklampsischen Schwangerschaften sind die zirkulierenden Serumspiegel der pro-angiogen wirksamen Faktoren PlGF und VEGF bereits in der Frühschwangerschaft verringert, da sFlt-1 VEGF und PlGF bindet und deren Wirkung antagonisiert. Dadurch kann sich weniger frei gewordenes VEGF an den VEGF-Rezeptor-2 binden mit der Folge einer reduzierten pro-angiogenen Wirkung. Auch die Wirkung an der membrangebundenen Form des VEGF-Rezeptors-1 wird vermindert (103).

In vitro Versuche zeigten, dass eine Blockade von PlGF und VEGF durch sFlt-1 eine durch VEGF und PlGF induzierte Vasodilatation verhindert. Daher ließ sich vermuten, dass sFlt-1 eine physiologische Vasorelaxation verhindert und somit zur Entwicklung der Hypertonie beiträgt (103).

1.2.2.3 Verlauf der Serumkonzentrationen bei Präeklampsie

Bei Schwangeren, die im Verlauf an einer Präeklampsie erkranken, lassen sich ab der 21. bis 24. SSW erhöhte sFlt-1 Serumkonzentration messen, gefolgt von einem stärkeren Anstieg um die 29. bis 32. SSW. Die Serumkonzentrationen von PlGF sind bei diesen Schwangeren beginnend ab der 13. bis 16. SSW reduziert (18). Der sFlt-1/PlGF-Quotient ist bei Schwangeren, die eine frühe Präeklampsie (< 37. SSW) entwickeln, ab der 17. bis 20. SSW bzw. ab der 25. bis 28. SSW bei Entwicklung einer nicht frühzeitigen Präeklampsie erhöht (20).

Neun bis elf Wochen vor dem Beginn einer Präeklampsie lässt sich eine Abnahme der Serumkonzentration von PlGF feststellen, wobei eine besonders stark erniedrigte PlGF-Konzentration ab fünf Wochen vor Auftreten von Proteinurie oder Hypertonie gemessen wird. Für sFlt-1 lassen sich neun bis elf Wochen vor Krankheitsbeginn signifikant erhöhte Serumkonzentrationen detektieren mit einem stärkeren Anstieg ab fünf Wochen vor Präeklampsiebeginn (18). Auch die Serumkonzentration des sFlt-1/PlGF-Quotienten ist neun bis elf Wochen vor Beginn einer frühen Präeklampsie (<37. SSW) bzw. fünf Wochen vor einer Präeklampsie erhöht (20).

Bei früh aufgetretenen Präeklampsien (< 37. SSW) wurden stärker ausgeprägte Veränderungen der Serumkonzentrationen von sFlt-1 und PlGF beobachtet (18). In einer weiteren Studie wurden bei einer „early onset PE“ (≤ 34 . SSW) sowie bei einer schweren Präeklampsie höhere sFlt-1-Serumkonzentrationen nachgewiesen als bei einer „late onset PE“ bzw. einer milden Präeklampsie (143). Niedrigere PlGF-Konzentrationen sind mit einer medizinisch indizierten Frühgeburt und einer Frühgeburt < 35. SSW, die größtenteils auf die Entwicklung einer Präeklampsie zurückzuführen sind, assoziiert. Dasselbe gilt für eine Frühgeburt < 32. SSW unabhängig von dem Vorliegen einer Präeklampsie (144). Außerdem lassen sich in hypertensiven Schwangerschaften, deren Neugeborenes < 37. SSW ein Atemnotsyndrom entwickelt, während der 21. bis 32. SSW höhere sFlt-1-Konzentrationen nachweisen. Somit konnte gezeigt werden, dass erhöhte sFlt-1-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für ein Atemnotsyndrom einhergehen (145).

Eine Erhöhung der sFlt-1-Konzentration ist jedoch nicht spezifisch für die Präeklampsie, so konnten beispielsweise auch erhöhte Serumkonzentrationen bei Schwangeren mit SGA-Feten mit oder ohne pathologischen uterinen Dopplern gefunden werden, die jedoch stets weniger ausgeprägt als bei einer Präeklampsie sind (146). In einer weiteren Studie zeigte sich die PlGF-Konzentration bei Schwangeren, welche ein SGA-Kind entbunden haben, verringert. Hier zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bei der sFlt-1-Konzentration (144).

1.3 sFlt-1 und PlGF als Marker für die Diagnose sowie Prädiktion der Präeklampsie

Mehrere Biomarker konnten in den letzten Jahren identifiziert werden, die für die Diagnose und Prädiktion einer Präeklampsie hilfreich sind. Besonders Veränderungen des pro-angiogenen Faktors PlGF und des anti-angiogenen Faktors sFlt-1 spielen hierbei eine wichtige Rolle.

Die Arbeitsgruppe um Maynard et al. (103) konnte im Jahr 2003 erstmals zeigen, dass erhöhte Konzentrationen von sFlt-1 und erniedrigte Konzentrationen von PlGF im Serum präeklampsischer Schwangerer vorliegen. Damals wurden die Serumkonzentrationen überwiegend mit einem ELISA von R&D Systems (Minneapolis, Minnesota, USA) bestimmt (17-19, 103). Seit 2009 steht ein neues vollautomatisiertes Messsystem für sFlt-1 und PlGF (Elecsys®sFlt-1 und Elecsys®PlGF, Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland) zur Verfügung, dessen Zuverlässigkeit von mehreren multizentrischen Untersuchungen bestätigt wurde (22, 147). Hierbei erwies sich insbesondere die Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten gegenüber den alleinigen Messungen von sFlt-1 und PlGF als überlegen (17, 22, 23). Gemeinsam mit anderen klinischen Befunden wird dieser Test bereits im klinischen Alltag für die Diagnose der Präeklampsie genutzt.

Da bereits neun bis elf Wochen vor dem Beginn einer Präeklampsie signifikant veränderte Serumkonzentrationen von sFlt-1, PlGF und deren Quotienten ermittelt wurden (18, 20), waren die Erwartungen hoch, bereits in der Frühschwangerschaft eine Präeklampsie zu detektieren. In einem Risikokollektiv war die Prädiktion einer Präeklampsie in der ersten Hälfte der Schwangerschaft (≤ 20 SSW) jedoch nicht überzeugend (mit einer Area Under the Curve (AUC) nahe 0,5 für alle Biomarker) (148). Anders verhielt es sich im späteren Stadium der Schwangerschaft. Hier eignete sich besonders der sFlt-1/PlGF-Quotient, der die Veränderungen beider Biomarker widerspiegelt, als nützlicher Marker für die Diagnose und Prädiktion einer Präeklampsie (20-23). Insbesondere für die Prädiktion einer „early onset PE“ (149) sowie für die Identifikation von präeklampsischen Schwangeren mit einer drohenden Geburt (150) war er zielführend. Außerdem ist die Kombination aus uteriner Dopplermessung und Bestimmung der pro- und anti-angiogenen Faktoren in der Lage, eine Präeklampsie oder eine iatrogene Frühgeburt genauer vorherzusagen (82). So konnten in Risikoschwangerschaften mit auffälligem Doppler durch zusätzliche Bestimmung von sFlt-1 und PlGF eine „early onset PE“ inklusive iatrogenen Frühgeburt mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 95 % prognostiziert werden. Daneben konnte für die Prädiktion einer iatrogenen Frühgeburt (<34 . SSW) durch zusätzliche Bestimmung von sFlt-1 zur Dopplersonographie die Sensitivität von 64 % auf 79 % und die Spezifität von 63 % auf 80 % verbessert werden (151). Verschiedene Forschungsgruppen entwickelten unterschiedliche Sensitivitäten, Spezifitäten, negative und positive prädiktive Werte für verschiedenartige Trennwerte in variablen Zeiträumen für

Einleitung

PIGF und sFlt-1 hinsichtlich der Diagnose sowie Prädiktion einer Präeklampsie (21-23). Der Quotient aus sFlt-1 und PIGF kann bei einem Trennwert ≥ 85 eine Präeklampsie unabhängig von der Schwangerschaftswoche mit hoher Genauigkeit diagnostizieren (Sensitivität = 82 % bzw. 75,6 % nach Auswertung des gesamten Probandenkollektivs, Spezifität = 95 % bzw. 95,5 %) (22, 23). Um die diagnostische Genauigkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten zu verbessern und die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen der „early- und late onset PE“ zu berücksichtigen, wurden jeweils ein unterer Trennwert mit dem Fokus auf höchste Sensitivität und ein oberer Trennwert mit dem Fokus auf höchste Spezifität für die frühe ($\leq 33 + 6$ SSW) und späte (≥ 34 SSW) Präeklampsie bestimmt. Für die frühe Form konnte ein unterer Trennwert von 33 (Sensitivität = 95 %, Spezifität = 94 %, - LR = 0,05, + LR = 15,8) und ein oberer Trennwert von 85 (Sensitivität = 88 %, Spezifität = 99,5 %, - LR = 0,12, + LR = 176) festgelegt werden. Für die späte Form wurde ein Trennwert von 33 (Sensitivität = 89,6 %, Spezifität = 73,1 %, - LR = 0,14, + LR = 3,33) und 110 (Sensitivität = 58,2 %, Spezifität = 95,5 %, - LR = 0,44, + LR = 13) bestimmt. Das bedeutet, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient eine frühe bzw. späte Präeklampsie mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % bzw. 89,6 % detektiert, wenn der untere Trennwert 33 beträgt. Die oberen Trennwerte 85 und 110 mit dem Fokus auf höchste Spezifität dienen dem Ausschluss der Erkrankung mit Klassifikation möglichst vieler gesunder Schwangerer mit unspezifischen Symptomen als richtig negativ. Bei einer Spezifität von 99,5 % bzw. 95,5 % werden damit 199 bzw. 191 von 200 gesunden Schwangeren als richtig negativ klassifiziert. Durch Kombination beider Trennwerte $\leq 33/\geq 85$ bzw. $\leq 33/\geq 110$ wurden somit Sensitivitäten von 95 % bzw. 89,6 % und Spezifitäten von 99,5 % bzw. 95,5 % erreicht (23).

Darüber hinaus wurde eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten und der verbleibenden Schwangerschaftsdauer in präeklampsischen Schwangerschaften nachgewiesen. Die Einschätzung bezüglich der Dringlichkeit einer Entbindung konnte somit erleichtert werden. In derselben Studie konnte dargestellt werden, dass sich die Biomarker zur Differentialdiagnose der verschiedenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen eignen (150). In der multizentrischen Studie „PROGNOSIS“ (engl. Prediction of short-term Outcome in pregnant women with Suspected preeclampsia Study) wurde ein gemeinsamer vom Gestationsalter unabhängiger Trennwert von 38 ermittelt, mit welchem innerhalb von einer Woche die Diagnose einer Präeklampsie ausgeschlossen (NPV = 99,3 %, Sensitivität = 80 %, Spezifität = 78,3 %) und innerhalb von vier Wochen die Diagnose gestellt wurde (PPV = 36,7 %, Sensitivität = 66,2 %, Spezifität = 83,1 %) (21).

Einleitung

1.4 Herleitung der Fragestellung und Ziel der Arbeit

Bisher existieren nur wenige Studien, die über den Nutzen der Angiogenese- und Antiangiogenesefaktoren bezüglich ihrer Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen bei Schwangeren mit dem Verdacht auf Präeklampsie berichten (21, 24-27). In einer Studie um Rana et al. zeigte sich der sFlt-1/PIGF-Quotient gegenüber seinen individuellen Biomarkern für die Prädiktion Präeklampsie-assoziiierter Komplikationen als überlegen. Schwangere mit Verdacht auf Präeklampsie entwickelten innerhalb von zwei Wochen signifikant häufiger maternale oder kindliche Präeklampsie-bedingte Komplikationen, wenn ihr sFlt-1/PIGF-Quotient ≥ 85 unabhängig von der Diagnose einer Präeklampsie war (24). Wenig bis gar keine Präeklampsie-assoziierten Komplikationen traten bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten < 85 auf (152). In der multizentrischen „PROGNOSIS“-Studie, welche u.a. das Patientenkollektiv aus der vorliegenden Arbeit beinhaltet, war ein sFlt-1/PIGF-Quotient ≤ 38 in der Lage, innerhalb von einer Woche das Ausbleiben (NPV = 99,3 %) und ein sFlt-1/PIGF-Quotient > 38 innerhalb von vier Wochen das Eintreten (PPV = 47,5 %) von fetalen Präeklampsie-assoziierten Komplikationen mit oder ohne maternalen Komplikationen zu prognostizieren. Insgesamt traten nur zwei maternale Komplikationen auf, sodass für die alleinige Prädiktion von maternalen Komplikationen keine Aussage möglich war (21).

Mit dem derzeitigen diagnostischen Goldstandard, bestehend aus einer 24-stündigen RR-Messung und Proteinbestimmung im 24-Stunden Sammelurin, gelingt es nicht, Präeklampsie-assoziierte Komplikationen zufriedenstellend vorherzusagen (77).

Da der Präeklampsie-Verdacht einen häufigen klinischen Einweisungsgrund darstellt, ist, wie bereits oben erläutert, eine Früherkennung von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen erforderlich, um die fetale und maternale Morbidität sowie Mortalität effektiv zu senken. Trotz einer Risikostratifizierung mit Verbesserung der Versorgung potentieller Risikopatientinnen durch engmaschigere Überwachung oder Überweisung in spezialisierte Perinatalzentren mit einer entsprechenden Behandlung, die u.a. die Gabe von Kortikosteroiden zur Lungenreifeinduktion, Magnesiumgabe zur Krampfprophylaxe, eine antihypertensive Therapie oder die rechtzeitige Entbindung beinhaltet, besteht jedoch ein weiteres Verbesserungspotential sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich. Hier könnte sich bei Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie eine additive Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten zur Abschätzung des Komplikationsrisikos eignen. Die Prädiktion Präeklampsie-bedingter Komplikationen kann verbessert werden und Entscheidungen über weitere diagnostische und therapeutische Schritte erleichtern.

Einleitung

Daneben ist es von hohem klinischem Interesse, Subgruppen der verschiedenen Komplikationen zu untersuchen, um eine hochspezifische Risikostratifizierung zu erreichen. Diese Subgruppen umfassen kindliche Komplikationen, maternale Komplikationen sowie iatrogene Entbindungen aufgrund einer Präeklampsie, eines HELLP-Syndroms und/oder einer Eklampsie oder aufgrund von Präeklampsie-assoziierten Symptomen ohne soeben genannte Diagnosen.

Folgende Hypothesen wurden in dieser Arbeit untersucht:

- 1.) Die Konzentrationen des sFlt-1/PlGF-Quotienten unterscheiden sich signifikant in den unterschiedlichen sechs Gruppen im Vergleich zu den Gruppen ohne Komplikationen. Die erste Gruppe umfasste als Komplikation eine iatrogene Entbindung aufgrund einer Präeklampsie, eines HELLP-Syndroms und/oder einer Eklampsie. Die zweite Gruppe beinhaltete eine iatrogene Entbindung aufgrund Präeklampsie-assoziiierter Symptome und/oder Befunde exklusive der Diagnosen aus der ersten Gruppe. Die dritte Gruppe umfasste kindliche Komplikationen, die vierte Gruppe maternale Komplikationen. Zusätzlich wurden die dritte und vierte Gruppe zu einer gemeinsamen fünften Gruppe zusammengefasst, um eine größere Anzahl an Fällen zu erreichen. Die sechste Gruppe setzte sich aus mindestens einer Komplikation aus den oben definierten Gruppen zusammen. Diese wurde unterteilt in Schwangere, die sich vor und nach der 34. SSW vorstellten.
- 2.) Durch die Ermittlung eines einzelnen Trennwertes für alle Komplikationen sowie verschiedener Trennwerte für die unterschiedlichen Komplikationen mit der besten Balance aus Sensitivität und Spezifität ist der sFlt-1/PlGF-Quotient in der Lage, das Auftreten bzw. Ausbleiben der verschiedenen Komplikationen innerhalb von vier Wochen zu prognostizieren.
- 3.) Der sFlt-1/PlGF-Quotient ist in allen definierten Gruppen ein signifikanter Parameter für die Prädiktion Präeklampsie-assoziiierter Komplikationen innerhalb von vier Wochen mit guter prognostischer Wertigkeit und ist mit einer erhöhten Chance für Präeklampsie-bedingte Komplikationen assoziiert.

2. Material und Methoden

2.1 Materialien

2.1.1 Studiendesign

Im Rahmen der multizentrischen, prospektiven, doppelt-verblindeten, nicht interventionellen Studie „PROGNOSIS“ (Studiensponsor Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Deutschland) wurden in der Abteilung für Geburtsmedizin des Universitätsklinikums Charité Berlin am Campus Virchow und am Campus Mitte im Zeitraum von Dezember 2010 bis Januar 2014 insgesamt 229 Schwangere mit dem Verdacht auf Präeklampsie untersucht.

Nachdem ein positives Votum der Ethikkommission vorlag, wurden Schwangere, bei denen der Verdacht auf eine Präeklampsie vorlag, entweder im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes oder ihrer Betreuung in der geburtshilflichen Ambulanz über die Studie informiert, ausführlich aufgeklärt und bei Zustimmung zur Teilnahme in die Studie eingeschlossen. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde eingeholt. Eine Kopie der Einverständniserklärung sowie eine Probandeninformation wurden jeder Probandin ausgehändigt (siehe Anlage). Gemäß einem einheitlichen elektronischen Protokoll (eCRF = engl. electronic Case Report Form) wurden bei jeder Untersuchung von jeder Probandin sowohl anamnestische als auch klinische Daten erhoben und dokumentiert. Die Datenerhebung, Datenbearbeitung und Datenspeicherung erfolgte unter Einhaltung der in der Probandeninformation beschriebenen Datenschutzbestimmungen. Die gesamten Daten wurden anonymisiert ausgewertet. Es erfolgten ausführliche Anamnesen, Blutdruckmessungen, Urinuntersuchungen mittels Urinstreifentests, Gewichtsbestimmungen sowie Blut- und Urinentnahmen zur Probengewinnung, die bei - 70 bis - 80 Grad Celsius zur späteren Analyse eingefroren wurden. Die Probandinnen wurden im wöchentlichen Abstand maximal fünfmal untersucht. Traten Präeklampsie-assoziierte Komplikationen auf, wurden zum Teil zusätzliche Untersuchungen durchgeführt. Des Weiteren erfolgte eine Untersuchung zum Zeitpunkt der Geburt, gefolgt von einer letzten Untersuchung vier bis sechs Wochen postpartal. Informationen über den postpartalen Verlauf konnten gegebenenfalls im Rahmen eines Telefongesprächs mit der Probandin selbst oder durch Kontakt mit ihrem/ihrer behandelnden Arzt/Ärztin eingeholt werden. In die Auswertung wurde nur die Blutentnahme der ersten Untersuchung einbezogen. In der Kohorte wird eine Bevölkerungsgruppe von Schwangeren mit unterschiedlicher ethnischer und sozialer Herkunft wiedergespiegelt.

Material und Methoden

Das Probandenkollektiv ergab sich auf Grundlage folgender Einschluss- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- unterschriebene Einverständniserklärung
- Alter der Probandin ≥ 18 Jahre
- Gestationsalter 24 + 0 - 36 + 6
- Verdacht auf Präeklampsie aufgrund von mindestens einem klinischen Symptom oder Befund:
 - neu aufgetretener Hypertonus
 - Exazerbation eines vorbestehenden Hypertonus
 - neu aufgetretene Proteinurie (definiert als jegliches Vorhandensein von Protein im Urin)
 - Exazerbation einer vorbestehenden Proteinurie
 - Präeklampsie-assoziierte Symptome:
epigastrische Schmerzen, exzessive Ödeme, peripher ausgeprägte Ödeme, Cephalgien, Sehstörungen, Gewichtszunahme ($> 1\text{kg/Woche}$)
 - Präeklampsie-assoziierte Befunde:
Thrombozytopenie $< 150/\text{nL}$, AST/ALT $> 35 \text{ IU/l}$, IUGR, Dopplersonographie der Aa. uterinae mit einem PI (PI = engl. Pulsatility Index) $> 95.$ Perzentile im zweiten oder dritten Trimester und/oder ein bilateraler Notch

Ausschlusskriterien (bei Vorliegen mindestens einer der folgenden Kriterien):

- manifeste Präeklampsie mit und ohne antihypertensive Therapie
- HELLP-Syndrom
- parallele Studienteilnahme mit oder ohne Einnahme von Prüfpräparaten innerhalb der letzten 90 Tage
- Mitarbeiter des Prüfzentrums, deren Verwandte oder Ehepartner

Material und Methoden

2.1.2 Messzeitpunkte

Der im Studienprotokoll festgelegte Zeitrahmen gestaltete sich wie folgt: nach der ersten Untersuchung im Rahmen des Studieneinschlusses erfolgten maximal vier weitere wöchentliche Untersuchungen. Der zeitliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Untersuchung betrug sieben bis neun Tage, für die übrigen Untersuchungen wurde er auf fünf bis neun Tage erweitert. Traten Präeklampsie-assoziierte Komplikationen auf, konnten zusätzliche Untersuchungen erfolgen. Eine weitere Untersuchung fand zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes statt, gefolgt von einer letzten Untersuchung, die 28 bis 42 Tage nach der Geburt durchgeführt wurde.

2.1.3 Geräte und sonstige Hilfsmittel

Tabelle 1: Geräte und sonstige Hilfsmittel

Geräte und Hilfsmittel		Hersteller
Urinstreifentest	(Multistix® 5)	Siemens
Urinbecher	(BD Vacutainer® Urinbecher, 120 ml)	Becton Dickinson
Urinröhrchen	(BD Vacutainer® Röhrchen für die klinisch-chemische Urinanalyse ohne Zusatz, 10 ml)	
24 Stunden Sammelbehälter	(BD Vacutainer® Urinsammelbehälter, 3 l)	
Urintransfereinheit	(BD Vacutainer® Urintransfereinheit)	
Blutentnahmeröhrchen	(BD Vacutainer® Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator, ohne Trenngel, 10 ml)	Becton Dickinson
Blutentnahme-Set	(BD Vacutainer® Safety Lok Blutentnahme-Set, 21 G mit Luer-Adapter und BD Vacutainer® Einmalhalter)	Becton Dickinson
Serumröhrchen	(Tube 5 ml)	Sarstedt AG & Co
Pipetten	(BD Falcon® Transferpipetten, 3 ml)	Becton Dickinson
Barcode Aufkleber		Avery
Zentrifuge	(Labofuge 400)	Heraeus Instruments
- 20° C KÜhlschrank		Gorenje
- 70° C bis - 80° C KÜhlschrank	(im Forschungslabor Charité Virchow Klinikum)	Liebherr
Elecsys®PIGF und Elecsys®sFlt-1 Immunoassays		Roche Diagnostics GmbH

2.2 Methoden

2.2.1 Durchführung der Untersuchungen

2.2.1.1 Datenerhebung

Alle erhobenen Daten wurden im eCRF dokumentiert. Beim Studieneinschluss wurden demographische Daten (Alter, Größe, Gewicht vor der Schwangerschaft, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus, Rasse, Ethnie) und die komplette Krankengeschichte mittels standardisiertem Fragebogen erhoben. Dieser beinhaltete die Abfrage von chronischen Erkrankungen insbesondere Hypertonie, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Proteinurie, Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipid-Syndrom) und Thrombophilien (Protein S-Mangel, Protein C-Mangel, Antithrombin-III-Mangel, Faktor-V-Leiden Mutation), Erkrankungen in früheren Schwangerschaften (Präeklampsie, HELLP, Eklampsie, IUGR) und eine Familienanamnese bezüglich Präeklampsie bei der Mutter oder Schwester. Des Weiteren erfolgte eine schwangerschaftsspezifische Anamnese, die sich auf Informationen über Gravidität, Parität, Datum der ersten Ultraschalluntersuchung oder der letzten Regelblutung zur Bestimmung des Schwangerschaftsalters, multiple Schwangerschaft und Anzahl der Feten bezog. Eine Medikamentenanamnese wurde bei jeder Untersuchung erhoben. Sofern möglich, wurde das aktuelle Schwangerschaftsgewicht bei jeder Untersuchung dokumentiert, eine Gewichtsbestimmung bei Studieneinschluss war dagegen obligat. Außerdem wurde die Abnahme von bestimmten Laborwerten sowohl zu jeder Untersuchung als auch zur Geburt gefordert. Dies konnte aus abrechnungstechnischen Gründen an unserem Studienzentrum nicht gewährleistet werden. Die Laborwerte wurden nur erhoben, sofern eine medizinische Indikation vorlag. Die Blutdruckmessung wurde mit einem Aneroid-Blutdruckmessgerät durchgeführt. Zur qualitativen Einschätzung der Proteinurie erfolgte die Urinuntersuchung mittels Urinstix bzw. durch Bestimmung des Protein/Kreatinin-Quotienten im Spontanurin. Sowohl die Beurteilung einer intrauterinen Wachstumsretardierung oder eines zu kleinen Fetus (obligate Angabe bei einer Untersuchung vor der Geburt sowie zur Geburt) als auch die dopplersonographische Blutflussmessung der Aa. uterinae (PI, Notch) wurden bei jeder Untersuchung dokumentiert, sofern entsprechende Befunde vorhanden waren.

Material und Methoden

Der Präeklampsie-Status wurde nach Studieneinschluss bei jeder Untersuchung erfasst und setzte sich aus folgenden Punkten zusammen:

- keine Präeklampsie
- Verdacht auf Präeklampsie (keine Bestimmung zur Geburt und postpartal)
- Präeklampsie
- schwere Präeklampsie
- Pfropfpräeklampsie
- Eklampsie
- HELLP-Syndrom

Die Beurteilung des maternalen Zustandes setzte sich aus folgenden Punkten zusammen:

- Tod
- Lungenödem
- akutes Nierenversagen
- intrakranielle Blutung
- zerebrale Thrombose
- disseminierte intravasale Gerinnung
- Hospitalisierung mit Aufnahmedatum, Aufenthaltstagen und Tagen auf der Intensivstation

Der fetale/neonatale Status wurde nach folgenden Kriterien beurteilt:

- perinataler/fetaler Tod
- Plazentalösung
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe
- APGAR-Score
- Informationen über Erkrankungen des Neugeborenen: ARDS, nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Blutung, Hospitalisierung mit Aufnahmedatum, Aufnahme- und Tagen auf der Intensivstation
- Geburtsverlauf: Geburtsdatum, Entbindungsart, Frühgeburt, iatrogene Geburt, Präeklampsie-assoziierte Entbindung

Material und Methoden

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei jeder Untersuchung dokumentiert. Diese wurden in erwartete und unerwartete UE/SUE klassifiziert. Unerwartete SUE sowie zusätzlich Herzinfarkt, Apoplex, Thrombose, Lungenembolie, Subarachnoidalblutung, zerebrale Blutung und Thrombose mussten innerhalb von 24 Stunden an Roche Diagnostics und BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medikamente) gemeldet werden. Da einige klinische Daten nur an bestimmten Untersuchungstagen erhoben wurden, sind in Tabelle 2 (modifiziert in Anlehnung an (153)) die klinischen Daten bezogen auf die entsprechenden Untersuchungen nochmals zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht der erhobenen Daten bezogen auf die Untersuchungen

wesentliche Parameter	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	Geburt	Postpartal
Blutdruck	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Proteinurie	✓	✓	✓	✓	✓		✓
PE-Status/ PE-Symptome		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Laborwerte*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
IUGR/ SGA	obligate Bestimmung bei mind. einer U					✓	
Blutentnahme und Urinprobe	✓	✓	✓	✓	✓		
Maternaler Status		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fetaler/ neonataler Status						✓	✓
UE/ SUE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
+ ggf. Untersuchungen (zw. U1 u. Geburt) bei PE-assoziierten Komplikationen oder Diagnose einer PE							

U = Untersuchung, PE = Präeklampsie, IUGR = intrauterine growth restriction, SGA = small for gestational age, mind. = mindestens, UE = unerwünschtes Ereignis, SUE = schweres unerwünschtes Ereignis, ggf. = gegebenenfalls, zw. = zwischen, u. = und.

*Laborwerte umfassten Thrombozytenzahl, Alanin-Aminotransferase, Laktatdehydrogenase und Kreatinin

2.2.1.2 Probengewinnung

Im eCRF wurde das Datum jeder Untersuchung mit entsprechender Blutabnahme dokumentiert. Alle Probandinnen erhielten eine Probandennummer, um deren Anonymität zu gewährleisten. Die Probenröhrchen wurden mit einem entsprechenden Barcodelabel zur späteren Zuordnung markiert. Die venöse Blutentnahme erfolgte gemäß standardisierter Prozedur am jeweiligen Untersuchungstag. Zunächst befand sich die Probandin für mindestens zehn Minuten in einer sitzenden oder liegenden Position. Das Stauen vor der Blutabnahme mittels Stauschlauch betrug nicht länger als zwei Minuten. Der Stauschlauch wurde nach korrekter Venenpunktion der Kubitalvene vor anschließender Blutentnahme geöffnet. Ein freier Blutfluss konnte sichergestellt werden, um das

Material und Methoden

Auftreten einer Hämolyse zu verhindern. Es wurden mindestens 4 ml venöses Blut mittels Blutentnahmeröhrchen ohne Trenngel abgenommen. Nach mindestens 30 Minuten und maximal zwei Stunden erfolgte die Zentrifugation der Blutprobe bei Raumtemperatur in einer ungekühlten Zentrifuge für zehn Minuten bei 1300 x g. Unmittelbar nach der Zentrifugation wurden 2 ml Serum mit Hilfe einer Pipette in ein zweites Serumröhrchen pipettiert, welches ebenfalls mit dem entsprechenden Barcodelabel markiert wurde. Es wurde dabei vermieden, Sediment zu pipettieren. Nach venöser Blutabnahme wurde das Serumröhrchen spätestens vier Stunden nach Lagerung bei Raumtemperatur bzw. sieben Stunden nach vorübergehender Lagerung bei einer Temperatur von zwei bis acht Grad Celsius eingefroren. Die endgültige Lagerung der Serumproben erfolgte bei -70 bis -80 Grad Celsius. Eine Lagerung bei -20 Grad Celsius konnte bis maximal vier Wochen erfolgen.

Die Urinproben wurden ebenfalls unter o.g. Bedingungen zentrifugiert, pipettiert und gelagert. Anschließend wurden die Serumproben auf Trockeneis in das Labor von Roche Diagnostics transportiert und dort weiterverarbeitet.

2.2.2 Probenmessung

Die Messung der Serumspiegel von sFlt-1 und PlGF erfolgte verblindet ohne Kenntnis der klinischen Situation der Probandinnen mittels vollautomatisierter Elecsys® ELISA (Roche Diagnostics, Penzberg) retrospektiv in einem unabhängigen Labor. Für jede Serumprobe wurde der sFlt-1/PlGF-Quotient berechnet.

Elecsys® sFlt-1/Elecsys® PlGF sind Immunoassays zur quantitativen Bestimmung von PlGF und sFlt-1 mittels Elektrochemilumineszenz nach dem Sandwich-Prinzip. Die Serumprobe wird zunächst mit einem monoklonalen biotinylierten sFlt-1- bzw. PlGF-spezifischen Antikörper (als „Fänger“) und einem mit Ruthenium Komplex markierten monoklonalen sFlt-1- bzw. PlGF-spezifischen Antikörper (als „Detektor“) inkubiert. Es kommt zur Bildung eines Sandwich-Komplexes aus den zwei Antikörpern und dem im Serum vorhandenen sFlt-1 bzw. PlGF. Bei einer zweiten Inkubation werden dem Komplex Streptavidin beschichtete Mikropartikel hinzugegeben. Durch Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung wird der Komplex an eine Festphase gebunden. Nach Überführung des Komplexes in eine Messzelle erfolgt die Fixierung auf einer Elektrodenoberfläche durch magnetische Wirkung. Nachdem ungebundene Substanzen mit ProCell entfernt wurden, wird die Lumineszenzreaktion durch Anlegen einer Spannung induziert und das emittierte Licht über einen Photomultiplier gemessen, sodass anhand der Signalstärke die sFlt-1 bzw. PlGF-Konzentration in der Analysenprobe bestimmt werden kann.

Material und Methoden

Die Gesamtdauer beider Tests beträgt jeweils 18 Minuten. Für sFlt-1 beträgt das Probenvolumen 20 μL , für PIGF 50 μl . Der Messbereich für sFlt-1 liegt zwischen zehn und 85000 pg/ml, mit einer Nachweisgrenze von 10 pg/ml und einer Bestimmungsgrenze von < 15 pg/ml. Für PIGF liegt der Messbereich zwischen 3 und 10000 pg/ml, mit einer Nachweisgrenze von < 3 pg/ml und einer Bestimmungsgrenze von < 10 pg/ml (147, 154-156).

2.2.3 Definitionen

2.2.3.1 Klinische Diagnosen

Hypertonie wurde definiert als an zwei Zeitpunkten gemessene Blutdruckwerte ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch, die mindestens sechs Stunden bis maximal eine Woche auseinander liegen gemäß den Richtlinien der „International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy“ (ISSHP) und gemäß „ACOG“ (28, 29). Außerdem wurde die Einnahme antihypertensiver Medikamente unabhängig von den gemessenen Blutdruckwerten als Hypertonie definiert. Chronische Hypertonie wurde gemäß „ISSHP“ definiert als Blutdruckwerte ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch, welche bereits vor der Schwangerschaft oder zumindest vor der 20. SSW gemessen wurden (29). Entgegen der Definition der „ISSHP“ wurde der postpartale Verlauf des Blutdruckes nicht beurteilt.

Gestationshypertonie wurde ebenfalls gemäß „ISSHP“ definiert als eine neu aufgetretene Hypertonie gemäß der obigen Definition ohne Proteinurie nach der 20. SSW (29).

Schwere Hypertonie wurde definiert als an zwei Zeitpunkten gemessene Blutdruckwerte ≥ 160 mmHg systolisch und/oder ≥ 110 mmHg diastolisch, die mindestens sechs Stunden bis maximal eine Woche auseinander liegen. Es wurden die Blutdruckgrenzen, die bei der Definition einer schweren Präeklampsie verwendet wurden, gewählt (Definition siehe unten) (29).

Proteinurie wurde gemäß „ISSHP“ definiert als $\geq 0,3$ g Protein/24 Stunden oder in Ausnahmefällen, falls keine 24-Stunden-Urinsammlung erfolgen konnte, \geq „2 +“ Protein im Urin Streifentest oder ≥ 30 mg/dl Protein in einer Urinprobe oder ein Protein/Kreatinin-Quotient ≥ 30 mg/mmol (29).

Präeklampsie wurde gemäß „ISSHP“ definiert. Hiernach liegt eine Präeklampsie bei einem neu aufgetretenen Hypertonus und einer neu aufgetretenen Proteinurie nach der 20. SSW vor (29).

Schwere Präeklampsie wurde gemäß „ACOG“ definiert als Präeklampsie plus mindestens eines der folgenden Kriterien: an zwei Zeitpunkten gemessene systolische Blutdruckwerte ≥ 160 mmHg und/oder diastolische Blutdruckwerte ≥ 110 mmHg, die mindestens sechs Stunden bis maximal

Material und Methoden

eine Woche auseinander liegen, eine Proteinurie > 5 g/24 Stunden oder ein zweimaliger Urin-Stix $\geq 3+$ Protein in einem mindestens vierstündigen Abstand, eine eingeschränkte Nierenfunktion mit Oligurie < 500 ml/24 Stunden oder ein Serumkreatinin $\geq 0,9$ mg/dl, ein Lungenödem, eine eingeschränkte Leberfunktion mit erhöhten Transaminasen, epigastrische oder im rechten oberen Quadranten lokalisierte Schmerzen, neurologische Symptome (Sehstörungen, schwere Cephalgien), hämatologische Veränderungen (Thrombozytopenie, Hämolyse) oder die Diagnose einer IUGR (Definition siehe unten) (28).

Eine Pfropfpräeklampsie wurde entweder definiert als ein chronischer Hypertonus plus eine neu aufgetretene Proteinurie nach der 20. SSW oder als ein chronischer Hypertonus und eine vor der 20. SSW vorbestehende Proteinurie plus plötzlicher Exazerbation der Proteinurie oder des Hypertonus oder plus Symptome bzw. laborchemische Veränderungen einer schweren Präeklampsie.

Eine früh einsetzende Präeklampsie wurde als ein Beginn $< 34 + 0$ SSW und eine spät einsetzende Präeklampsie als ein Beginn $\geq 34 + 0$ SSW definiert (33).

Ein Präeklampsie-Verdacht ergab sich aus den Präeklampsie-assoziierten Befunden und Symptomen gemäß oben aufgeführter Einschlusskriterien.

Eklampsie wurde gemäß „ACOG“ als neu aufgetretene tonisch-klonische Krämpfe im Rahmen einer Präeklampsie, welche keiner anderen Pathogenese zugeordnet werden konnten, festgelegt (28).

HELLP-Syndrom wurde definiert durch erhöhte Transaminasen (AST > 70 IU/l), Thrombozytopenie ($< 100000/\mu\text{l}$) und erhöhte LDH-Spiegel (> 600 IU/l) (157).

Eine IUGR wurde definiert als ein sonografisch geschätztes Fetalgewicht oder ein Abdomenumfang < 5 . Perzentile (angepasst an Geschlecht und Ethnie nach den am Klinikum verwendeten Referenztabellen) und eine pathologische Wachstumsverzögerung nach der 22. SSW mit Oligohydramnion (AFI = engl. amniotic fluid index < 10 . Perzentile) oder einem pathologischen Fluss in der Arteria umbilicalis mit einem Pulsatilitätsindex > 95 . Perzentile (158).

Untergewichtige bzw. zu kleine Neugeborene (SGA) wurden definiert als geschätztes Fetalgewicht oder Abdomenumfang < 5 . Perzentile (angepasst an Geschlecht und Ethnie nach den am Klinikum verwendeten Referenztabellen) in Abwesenheit einer pathologischen Wachstumsverzögerung (158).

Eine iatrogene Entbindung entsprach einer durch den Geburtshelfer aus medizinischen Gründen indizierten vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft (159).

Material und Methoden

Gemäß Studienprotokoll wurde ein unerwünschtes Ereignis (UE) als ein unerwünschter Vorfall, der im Rahmen der klinischen Studie aufgetreten ist, dessen kausaler Zusammenhang mit der Studie jedoch fakultativ ist, festgelegt.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde definiert als ein unerwünschter Vorfall, der zum Tod der Probandin führen kann, eine dauerhafte oder erhebliche Invalidität oder Beeinträchtigung der Struktur oder Funktion des Körpers verursachen kann, eine lebensbedrohliche Krankheit oder Verletzung zur Folge hat, zu einer Krankenhausaufnahme oder einer Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts führt, Interventionen notwendig macht, um SUE zu verhindern oder einen fetalen Distress, den Tod des Fetus, eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in erwartete und unerwartete Ereignisse unterteilt.

Erwartete UE/SUE wurden definiert und eingeteilt in maternale und fetale UE/SUE, die mit Präeklampsie, HELLP, Eklampsie, IUGR oder SGA assoziiert sind und den Zustand der Schwangeren oder des Kindes schwerer als erwartet beeinträchtigen.

Als unerwartete UE/SUE wurden alle anderen Vorfälle definiert, die den erwarteten UE/SUE nicht zugeordnet werden konnten.

2.2.3.2 Präeklampsie-assoziierte Komplikationen

Es wurden unterschiedliche Präeklampsie-assoziierte Komplikationen definiert, welche in sechs Gruppen unterteilt wurden.

Die erste Gruppe (Gruppe 1) definierte eine iatrogene Entbindung, die aufgrund mindestens einer der folgenden Diagnosen: Präeklampsie, HELLP-Syndrom oder Eklampsie laut behandelndem Geburtshelfer durchgeführt wurde.

Die zweite Gruppe (Gruppe 2) definierte eine iatrogene Entbindung, die aufgrund von mindestens einem Präeklampsie-assoziierten Symptom bzw. Befund laut behandelndem Geburtshelfer durchgeführt wurde. Zu diesen Präeklampsie-assoziierten Symptomen bzw. Befunden gehörten Hypertonie, Oligurie, fallende Thrombozyten, erhöhte Transaminasen, IUGR oder SGA und Präeklampsie-Symptome wie Augenflimmern, Cephalgien, exzessive Ödeme, Oberbauchschmerzen, plötzliche Gewichtszunahme (> 1 kg/Woche), schwere periphere Ödeme. Ausgeschlossen wurden die Diagnosen aus der ersten Gruppe.

Material und Methoden

Die dritte Gruppe (Gruppe 3) definierte fetale bzw. neonatale Komplikationen mit mindestens einer der folgenden Komplikationen: ARDS, fünf Minuten APGAR-Score kleiner sieben, nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Blutung, IUGR oder SGA bei Geburt, iatrogene Geburt < 34. SSW, Plazentalösung, fetaler bzw. neonataler Tod.

Die vierte Gruppe (Gruppe 4) definierte maternale Komplikationen mit mindestens einer der folgenden Komplikationen: intrakranielle Blutung, zerebrale Thrombose, Lungenödem, akutes Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung, Eklampsie, HELLP-Syndrom, schwere Hypertonie, maternaler Tod.

Die dritte und vierte Gruppe wurden zu einer fünften Gruppe (Gruppe 5) zusammengefasst, um fetale und maternale Komplikationen als eine gemeinsame Gruppe zu definieren.

Die sechste Gruppe (Gruppe 6 bzw. Gruppe 6 < 34. SSW) setzte sich aus mindestens einer Komplikation aus den oben definierten Gruppen zusammen. Diese Gruppe wurde unterteilt in Probandinnen, die nach (Gruppe 6) und vor (Gruppe 6 < 34. SSW) der abgeschlossenen 34. SSW untersucht wurden.

2.2.4 Statistische Analyse

Die im eCRF erhobenen Daten wurden mit Microsoft Excel tabellarisch aufbereitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm „R“ (160) inklusive der Pakete „rms“ (161), „pROC“ (162) und „OptimalCutpoints“ (163).

Zunächst wurden die Basischarakteristika und die Verteilung der Einschlusskriterien des gesamten Probandenkollektivs dargestellt. Anschließend wurden die Probandinnen in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem ob innerhalb von vier Wochen Präeklampsie-assoziierte Komplikationen auftraten oder nicht. Für kategoriale Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Für metrische Variablen wurden Maße für die Lage und Streuung 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. Als Tests für den Vergleich der Gruppe mit Komplikationen gegenüber der Gruppe ohne Komplikationen wurden für normalverteilte metrische Variablen der t-Test und für nicht normalverteilte metrische Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte visuell mithilfe von Histogrammen. Nicht normalverteilte Variablen waren aktuelles Ge-

Material und Methoden

wicht, Gewicht und BMI vor der Schwangerschaft sowie Schwangerschaftsalter bei Studieneinschluss und zur Geburt. Zum Vergleich kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Es wurden insgesamt sechs Gruppen mit verschiedenen Komplikationen gebildet. Für die unterschiedlich definierten Gruppen mit ihren jeweiligen Komplikationen wurden Mediane und Interquartilsabstände für die logtransformierten Werte des sFlt-1/PIGF-Quotienten berechnet und mit den entsprechenden Kontrollgruppen ohne Komplikationen deskriptiv verglichen. Zur Visualisierung wurden Box-Plot Grafiken erstellt. Um die Mediane zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Der Median wurde einerseits bestimmt, da dieser im Gegensatz zum Mittelwert auch dann sinnvoll ist, wenn die Verteilung asymmetrisch oder multimodal ist (164), was bei den Daten der Fall war. Andererseits wurde er zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien, welche ebenfalls den Median betrachteten, berechnet.

Receiver operating characteristic (ROC)-Kurven wurden für den Quotienten aus sFlt-1 und PIGF angefertigt und die AUC zur Bestimmung der Vorhersagegenauigkeit des Tests ermittelt. Die Fläche unter der ROC-Kurve quantifiziert die Güte eines diagnostischen Tests. Die AUC gibt dabei die Wahrscheinlichkeit an, dass eine Probandin mit Komplikationen einen höheren sFlt-1/PIGF-Quotienten besitzt als eine Probandin ohne Komplikationen. Die AUC ist äquivalent zum C-Wert der zugehörigen logistischen Regression (165).

Trennwerte für den sFlt-1/PIGF-Quotienten zur Prädiktion von Komplikationen wurden durch den höchsten Youden-Index ermittelt, um eine größtmögliche Summe aus Sensitivität und Spezifität zu erreichen (165). Der Youden-Index ist ein Kennwert zur Beurteilung der Güte eines diagnostischen Tests. Er berechnet sich aus der Sensitivität und Spezifität und kann Werte zwischen - 1 und + 1 annehmen. Folgende Formel wurde zur Berechnung verwendet: $\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$. Ein diagnostischer Test gilt als wertlos, wenn ein Youden-Index unter 0 erreicht wird. Je näher er an + 1 liegt, desto besser ist die diagnostische Trennschärfe des Tests (166). Zusätzlich zu Sensitivität und Spezifität wurden positiv prädiktive Werte (PPV), negativ prädiktive Werte (NPV) sowie positive und negative Likelihood Ratios (+ LR und - LR) bestimmt.

Material und Methoden

Für die verschiedenen Gruppen wurden logistische Regressionsmodelle erstellt, um jeweils die Eintretenswahrscheinlichkeit für Komplikationen innerhalb von vier Wochen nach Baseline-Erhebung, in Abhängigkeit von unterschiedlichen Vorhersagevariablen, zu ermitteln. Die Anzahl der verwendeten Variablen hing von der Anzahl der beobachteten Komplikationen in den jeweiligen Gruppen ab. Mindestens zehn Beobachtungen pro Gruppe sollten vorliegen, um eine Variable in das Modell aufnehmen zu können (167). Folglich wurde in den Gruppen mit variierenden Beobachtungen eine unterschiedliche Anzahl von Vorhersagevariablen in das Modell integriert. Daher wurde, basierend auf klinischer Expertise und Relevanz, folgende Reihenfolge, in der die Variablen in das Modell aufgenommen wurden, festgelegt: sFlt-1/PlGF-Quotient, Gestationsalter, systolischer Blutdruckwert, Proteinurie bei initialer Vorstellung, BMI vor der Schwangerschaft, Alter, chronische Hypertonie, Nullipara und Präeklampsie in vorheriger Schwangerschaft.

Die Regressionskoeffizienten der jeweiligen Variablen wurden mit Hilfe des Wald-Tests auf Signifikanz überprüft. Eine konkrete Aussage über die Stärke des Einflusses der Variablen auf das Auftreten der Komplikationen wurde über das Chancenverhältnis, die sog. Odds Ratio (OR) ermittelt. Die Odds Ratio einer unabhängigen Variable ist der Faktor, um den sich die Odds verändert, wenn diese Variable um eine Einheit steigt. Kam es somit zu einer Erhöhung des Wertes der Vorhersagevariable um eine Einheit, so veränderte sich die Chance für das Auftreten von Komplikationen um die entsprechende Odds Ratio.

Außerdem wurde mittels Akaikes Informationskriterium (AIC = engl. Akaike Information Criterion) eine Variablenselektion innerhalb des Modells durchgeführt, um herauszufinden, ob Variablen aus dem Modell entfernt werden können. Variablen, die keinen zusätzlichen Erklärungsgehalt für das Modell im Verhältnis zur Komplexität lieferten, wurden entsprechend von der Analyse ausgeschlossen, sodass ein sparsames, aber gut erklärendes Modell entstand. Das Informationskriterium von Akaike stellt ein Verfahren zur Wahl eines passenden Modells dar, indem es einen Kompromiss zwischen der Anpassungsgüte des Modells an die vorliegenden Daten und der Modellkomplexität gemessen an der Anzahl der Parameter sucht. Dabei wird der Wert der negativen doppelten logarithmierten Likelihood mit der Anzahl der Regressionsparameter ohne weitere Gewichtung verrechnet, indem die doppelte Anzahl der Parameter addiert wird ($AIC = -2 \times \log \text{likelihood} + 2 \times \text{Anzahl Parameter}$) (168).

Zur Einschätzung der Prognosegüte bzw. der Vorhersagequalität des Modells wurden globale Maße wie das Pseudo-Bestimmtheitsmaß Nagelkerke-R² und der C-Wert verwendet. Analog zum R² in der linearen Regression gibt das Nagelkerke-R² die durch das Modell erklärte Varianz des Auftretens einer Komplikation an (165). Der Wert liegt zwischen 0 und 1. Folgende Richtwerte

Material und Methoden

für die Modellanpassung wurden für das Nagelkerke-R² angegeben: „akzeptabel“ für Werte zwischen 0,2 und 0,4; „gut“ für Werte größer 0,4 (169). Der C-Wert entspricht der AUC in der ROC-Kurve (165). Er beschreibt, dass im logistischen Regressionsmodell eine Probandin mit Komplikationen eine höhere geschätzte Wahrscheinlichkeit besitzt als eine Probandin ohne Komplikationen.

Zuletzt erfolgte die interne Validierung des Modells. Das Abschneiden des Modells wurde in den Daten bewertet, in denen das Modell erstellt wurde. Dabei werden diese Werte für die Nutzung des Modells an neuen, unabhängigen Daten etwas zu optimistisch geschätzt. Um diesen „Überoptimismus“ zu korrigieren, existieren interne Validierungsverfahren auf Grundlage des vorhandenen Datensatzes. Hierzu gehört die Bootstrap-Validierung (167), welche mit 200 Wiederholungen durchgeführt wurde. Diese Methode basiert auf einem Ziehen mit Zurücklegen (mit gleicher Fallzahl) aus dem Originaldatensatz, um viele ähnliche Datensätze zu erzeugen, und soll den datengenerierenden Prozess der Originalstichprobe simulieren. Hierfür werden aus den Daten immer wieder Trainingsdatensätze (mit $n =$ Anzahl der Beobachtungen in der Originalstichprobe) gezogen, die Performance-Werte des im Trainingsdatensatz bestimmten Modells in Trainings- und Originaldatensatz bestimmt und daraus der Optimismus als Differenz zwischen Trainings- und Originaldatensatz berechnet. Der gemessene Wert des Originalmodells im Originaldatensatz wird dann mit dem mittleren Optimismus der Validierung bereinigt, um eine realistische Einschätzung der Leistung des Modells in einer neuen, unabhängigen Kohorte zu erhalten. Erneut wurden R² und C-Wert berechnet. Ergaben sich hierbei ähnliche R² und C-Werte wie ursprünglich, so schneidet das Modell in einer neuen Kohorte ähnlich ab.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten des Probandenkollektivs

Das Probandenkollektiv bestand aus 126 Nulliparae, 61 Primiparae und 42 Multiparae mit insgesamt 20 Mehrlingsschwangerschaften. In vorliegender Arbeit wurden die Daten von 209 Probandinnen analysiert, da nachträglich die Mehrlingsschwangerschaften exkludiert wurden. Denn es ist bekannt, dass sich der sFlt-1/PIGF-Quotient bei Mehrlingsschwangerschaften von dem bei Einlingsschwangerschaften unterscheidet (120, 170), sodass beide nicht untereinander vergleichbar sind.

Von diesen 209 Probandinnen wurden

- 20 aufgrund eines neu aufgetretenen Hypertonus oder der Exazerbation eines vorbestehenden Hypertonus (darunter drei mit neu aufgetretener Proteinurie),
 - 22 ebenfalls mit einem neu aufgetretenen Hypertonus oder einer Exazerbation eines vorbestehenden Hypertonus und Präeklampsie-Symptomen (darunter zwei mit neu aufgetretener Proteinurie),
 - 14 aufgrund eines neu aufgetretenen Hypertonus oder einer Exazerbation eines vorbestehenden Hypertonus und Präeklampsie-Befunden (darunter eine mit neu aufgetretener Proteinurie),
 - neun aufgrund eines neu aufgetretenen Hypertonus oder einer Exazerbation eines vorbestehenden Hypertonus und Präeklampsie-Symptomen sowie Präeklampsie-Befunde (darunter zwei mit neu aufgetretener Proteinurie),
 - 24 mit einer neu aufgetretenen Proteinurie oder einer Exazerbation einer vorbestehenden Proteinurie,
 - 16 aufgrund einer neu aufgetretenen Proteinurie oder einer Exazerbation einer vorbestehenden Proteinurie und Präeklampsie-Symptomen (darunter vier mit Präeklampsie-Befunden),
 - neun aufgrund einer neu aufgetretenen Proteinurie oder einer Exazerbation einer vorbestehenden Proteinurie und Präeklampsie-Befunden,
 - 33 aufgrund von Präeklampsie-Symptomen,
 - 48 aufgrund von Präeklampsie-Befunden und
 - 14 aufgrund von Präeklampsie-Symptomen und Befunden
- in die Studie eingeschlossen.

Die meisten Probandinnen waren Nulliparae (n = 109, 52,2 %).

Ergebnisse

Tabelle 3 zeigt die Anzahl der Probandinnen gemäß Einschlusskriterien. Die Probandinnen konnten mehrere Einschlusskriterien erfüllen, sodass die Probandenanzahl für alle Einschlusskriterien nicht der Gesamtanzahl entspricht. Tabelle 4 zeigt die Basischarakteristika des Probandenkollektivs.

Tabelle 3: Einschlusskriterien bei Erstuntersuchung

Einschlusskriterien		Alle Probandinnen, n (%)
neu aufgetretener HTN	ja/ nein/ unb.	32 (15,3)/ 176 (84,2)/ 1 (0,5)
Exazerbation eines vorbestehenden HTN	ja/ nein/ unb.	33 (15,8)/ 175 (83,7)/ 1 (0,5)
neu aufgetretene Proteinurie	ja/ nein	56 (26,8)/ 153 (73,2)
Exazerbation einer vorbestehenden Proteinurie	ja/ nein	4 (1,9)/ 205 (98,1)
PE-assoziierte Symptome/Befunde	ja/ nein	165 (78,9)/ 44 (21,1)
<u>PE-assoziierte Symptome</u>		
- Cephalgien	ja/ nein/ unb.	59 (28,2)/ 149 (71,3)/ 1 (0,5)
- Oberbauchschmerzen	ja/ nein	22 (10,5)/ 187 (89,5)
- exzessive Ödeme	ja/ nein	9 (4,3)/ 200 (95,7)
- schwere periphere Ödeme	ja/ nein	19 (9,1)/ 190 (90,9)
- Sehstörungen	ja/ nein/ unb.	15 (7,2)/ 193 (92,3)/ 1 (0,5)
- Gewichtszunahme (> 1kg/Woche)	ja/ nein/ unb.	8 (3,8)/ 199 (95,2)/ 2 (1,0)
<u>PE-assoziierte Befunde</u>		
- Thrombozytopenie	ja/ nein/ unb.	22 (10,5)/ 122 (58,4)/ 65 (31,1)
- erhöhte Transaminasen	ja/ nein/ unb.	12 (5,7)/ 115 (55,0)/ 82 (39,2)
- IUGR	ja/ nein/ unb.	24 (11,5)/ 174 (83,3)/ 11 (5,3)
- Dopplersonographie Aa. uterinae mit PI > 95.	ja/ nein/ unb.	59 (28,2)/ 110 (52,6)/ 40 (19,1)
Perzentile und/oder bilateraler Notch		
- Notch	nein/ unilateral/ bilateral/ unb.	87 (41,6)/ 20 (9,6)/ 34 (16,3)/ 68 (32,5)

Angaben in absoluten Häufigkeiten (%).

unb. = unbekannt, HTN = Hypertonus, PE = Präeklampsie, IUGR = intrauterine growth restriction, Aa. = Arteriae, PI = Pulsatility Index.

Ergebnisse

Tabelle 4: Basischarakteristika des Probandenkollektivs

Probandenmerkmale		Alle Probandinnen	N
Alter (Jahre)		30 ± 5,5	209
Größe (cm)		165 ± 6,5	207
*Gewicht vor Gravidität (kg)		76 ± 24,2, 70 (29,0)	204
*BMI vor Gravidität (kg/m ²)		28 ± 8,5, 26 (10,6)	204
*aktuelles Gewicht U1 (kg)		86 ± 23,2, 82 (29,0)	195
systolischer RR bei U1 (mmHg)		124 ± 18,9	208
diastolischer RR bei U1 (mmHg)		77 ± 12,4	208
*SSW bei U1 (Woche)		31 ± 3,9, 31 (7,0)	209
Gravidität (Anzahl)		2 ± 1,8	209
Proteinurie bei U1	ja/ nein/ unb.	22 (10,5)/ 186 (89,0)/ 1 (0,5)	
Hypertonie bei U1	ja/ nein	78 (37,3)/ 131 (62,7)	
Rauchverhalten	aktuell/ früher/ nie/ unb.	35 (16,7)/ 59 (28,2)/ 111 (53,1)/ 4 (1,9)	
Parität			
- 0/ 1		109 (52,2)/ 59 (28,2)	
- 2/ > 2		29 (13,9)/ 12 (5,7)	
Rasse			
- kaukasisch bzw. weiß		195 (93,3)	
- afrikanisch bzw. schwarz		9 (4,3)	
- asiatisch/ andere		2 (1,9)/ 3 (1,4)	
Erkrankungen in voriger Gravidität			
- Präeklampsie		ja/ nein/ unb.	25 (12,0)/ 183 (87,6)/ 1 (0,5)
- Eklampsie		ja/ nein/ unb.	2 (1,0)/ 206 (98,6)/ 1 (0,5)
- HELLP		ja/ nein/ unb.	8 (3,8)/ 200 (95,7)/ 1 (0,5)
- IUGR		ja/ nein/ unb.	10 (4,8)/ 197 (94,3)/ 2 (1,0)
- PE in Familie		ja/ nein/ unb.	11 (5,3)/ 191 (91,4)/ 7 (3,3)
Erkrankungen vor der Gravidität			
- Diabetes mellitus		ja/ nein	6 (2,9)/ 203 (97,1)
- DM Typ 1			2 (1,0)
- DM Typ 2			4 (1,9)
- Nierenerkrankung		ja/ nein	2 (1,0)/ 207 (99,0)
- Hypertonus		ja/ nein	46 (22,0)/ 163 (78,0)
- Proteinurie,		ja/ nein	2 (1,0)/ 207 (99,0)
- Autoimmunerkrankung		ja/ nein	3 (1,4)/ 206 (98,6)
- SLE		ja/ nein	1 (0,5)/ 208 (99,5)
- APS		ja/ nein	1 (0,5)/ 208 (99,5)
- Thrombophilie		ja/ nein	12 (5,7)/ 197 (94,3)
- Protein C Mangel		ja/ nein/ unb.	1 (0,5)/ 156 (74,6)/ 52 (24,9)
- Protein S Mangel		ja/ nein/ unb.	0 (0,0)/ 157 (75,1)/ 52 (24,9)
- Antithrombin-III-Mangel		ja/ nein/ unb.	1 (0,5)/ 156 (74,6)/ 52 (24,9)
- FVL-Mutation		ja/ nein/ unb.	8 (3,8)/ 149 (71,3)/ 52 (24,9)
Fetaler Status U1			
- IUGR		ja/ nein/ unb.	24 (11,5)/ 172 (82,3)/ 13 (6,2)
- SGA		ja/ nein/ unb.	29 (13,9)/ 154 (73,7)/ 26 (12,4)

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung sowie *Median (IQR) sofern angemessen bzw. Angaben in absoluten Häufigkeiten (%).
*nicht normalverteilte Variablen

N = Stichprobengröße, BMI = Body Mass Index, U = Untersuchung, RR = Blutdruck nach dem Erfinder der apparativen Blutdruckmessung Scipione Riva - Rocci, SSW = Schwangerschaftswoche, unb. = unbekannt, bzw. = beziehungsweise, HELLP = haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count, IUGR = intrauterine growth restriction, PE = Präeklampsie, DM = Diabetes mellitus, SLE = systemischer Lupus erythematoses, APS = Antiphospholipid-Syndrom, FVL- Mutation = Faktor-V-Leiden-Mutation, SGA = small for gestational age.

Ergebnisse

Als Nächstes wurden die klinischen Daten der Probandinnen ohne Komplikationen ($n = 137$) mit denen mit Komplikationen ($n = 72$) verglichen. Insgesamt entwickelten 72 (34,5 %) der 209 Probandinnen mindestens eine Präeklampsie-assoziierte Komplikation (Gruppe 6).

Die Tabelle 5 zeigt, dass sich die beiden Gruppen in ihren klinischen Merkmalen teilweise signifikant unterscheiden. Wie erwartet waren bei Betrachtung von Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung, Geburtsgewicht und Geburtsgröße signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu erkennen. Hier zeigte die Gruppe mit Komplikationen ein früheres Gestationsalter bei Entbindung (MD = 34, IQR = 6 versus MD = 38, IQR = 2, $p < 0,001$), ein niedrigeres Geburtsgewicht ($M = 1844$, $SD = 821,9$ versus $M = 3005$, $SD = 690,2$, $p < 0,001$) und eine niedrigere Geburtsgröße ($M = 42$, $SD = 6,4$ versus $M = 49$, $SD = 3,9$, $p < 0,001$). Zwischen diesen drei Merkmalen liegt eine starke Korrelation vor. Das Gestationsalter bei Studieneinschluss unterschied sich in den beiden Gruppen nicht (MD = 32, IQR = 6 versus MD = 30, IQR = 7, $p = 0,147$). In der Gruppe mit Komplikationen waren der systolische ($M = 127$, $SD = 17,9$, $p = 0,015$) und der diastolische ($M = 80$, $SD = 12,6$, $p = 0,024$) Blutdruck signifikant höher als in der Gruppe ohne Komplikationen ($M = 121$, $SD = 16,8$ und $M = 75$, $SD = 11,5$). Ebenfalls zeigten sich zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede im Gewicht und im BMI vor der Schwangerschaft. Probandinnen mit Komplikationen hatten ein niedrigeres Gewicht (MD = 63, IQR = 22 versus MD = 75, IQR = 34, $p < 0,001$) bzw. einen niedrigeren BMI (MD = 23, IQR = 8 versus MD = 27, IQR = 12, $p < 0,001$). Wie erwartet konnte in der Gruppe mit Komplikationen bei Erstuntersuchung signifikant häufiger eine intrauterine Wachstumsretardierung des Fetus ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. Im fünf Minuten APGAR-Score unterschieden sich beide Gruppen erwartungsgemäß signifikant, wobei eine größere Anzahl der Kinder aus der Gruppe mit Komplikationen einen niedrigeren fünf Minuten APGAR-Score besaßen, verglichen mit den Kindern aus der Gruppe ohne Komplikationen ($p = 0,004$).

Ergebnisse

Tabelle 5: Vergleich klinischer Daten der Gruppe ohne Komplikationen versus mit Komplikationen

Probandenmerkmale		Keine Komplikationen	Jegliche Komplikationen	P
n		137 (65,6)	72 (34,5)	
Alter (Jahre)		30 ± 5,6	31 ± 5,2	0,342
Größe (cm)		165 ± 6,3	166 ± 6,7	0,785
*Gewicht vor Gravidität (kg)		80 ± 25,4, 75 (34,0)	68 ± 19,6, 63 (22,0)	<0,001
*BMI vor Gravidität (kg/m ²)		29 ± 8,9, 27 (12,0)	25 ± 6,8, 23 (8,0)	<0,001
*aktuelles Gewicht U1 (kg)		90 ± 24,2, 87 (30,0)	80 ± 19,8, 76 (22,0)	<0,001
systolischer RR bei U1 (mmHg)		121 ± 16,8	127 ± 17,9	0,015
diastolischer RR bei U1 (mmHg)		75 ± 11,5	80 ± 12,6	0,024
*SSW bei U1 (Woche)		30 ± 4,0, 30 (7,0)	31 ± 3,6, 32 (6,0)	0,147
*SSW bei Geburt (Woche)		38 ± 2,5, 38 (2,0)	33 ± 3,8, 34 (6,0)	<0,001
Geburtsgewicht (g)		3005 ± 690,2	1844 ± 821,9	<0,001
Geburtsgröße (cm)		49 ± 3,9	42 ± 6,4	<0,001
Gravidität (Anzahl)				0,400
- 1/ 2/ 3/		49 (35,8)/ 32 (23,4)/ 26 (19,0)	31 (43,1)/ 24 (33,3)/ 8 (11,1)	
- 4/ 5/ 6/		15 (10,9)/ 5 (3,6)/ 5 (3,6)/	5 (6,9)/ 1 (1,4)/ 0 (0,0)	
- 7/ 8/ 9/		1 (0,7)/ 1 (0,7)/ 2 (1,5)/	1 (1,4)/ 1 (1,4)/ 1 (1,4)/	
- 13		1 (0,7)	0 (0,0)	
Proteinurie bei U1	ja/ nein/ unb.	10 (7,3)/ 127 (92,7)/ 0 (0,0)	12 (16,7)/ 59 (81,9)/ 1 (1,4)	0,040
Hypertonus bei U1	ja/ nein	48 (35,0)/ 89 (65,0)	30 (41,7)/ 42 (58,3)	0,429
Rauchverhalten	akt./ früher nie/ unb.	24 (17,5)/ 34 (24,8) 78 (56,9)/ 1 (0,7)	11 (15,3)/ 25 (34,7) 33 (45,8)/ 3 (4,2)	0,122
Parität				0,243
- 0		62 (45,3)	47 (65,3)	
- 1/ 2/ 3		43 (31,4)/ 22 (16,1)/ 5 (3,6)	16 (22,2)/ 7 (9,7)/ 2 (2,8)	
- 4/ 5/ 6/		1 (0,7)/ 2 (1,5)/ 1 (0,7)/	0 (0,0)/ 0 (0,0)/ 0 (0,0)/	
- 10		1 (0,7)	0 (0,0)	
Rasse				0,439
- kaukasisch bzw. weiß		126 (92,0)	69 (95,8)	
- afrikanisch bzw. schwarz		6 (4,4)	3 (4,2)	
- asiatisch/ andere		2 (1,5)/ 3 (2,2)	0 (0,0)/ 0 (0,0)	
Erkr. in voriger Gravidität				
- Präeklampsie		18 (13,1)/ 119 (86,9)/ 0 (0,0)	7 (9,7)/ 64 (88,9)/ 1 (1,4)	0,303
- Eklampsie		2 (1,5)/ 135 (98,5)/ 0 (0,0)	0 (0,0)/ 71 (98,6)/ 1 (1,4)	0,228
- HELLP		6 (4,4)/ 131 (95,6)/ 0 (0,0)	2 (2,8)/ 69 (95,8)/ 1 (1,4)	0,330
- IUGR		6 (4,4)/ 131 (95,6)/ 0 (0,0)	4 (5,6)/ 66 (91,7)/ 2 (2,8)	0,134
- PE in Familie		8 (5,8)/ 125 (91,2)/ 4 (2,9)	3 (4,2)/ 66 (91,7)/ 3 (4,2)	0,790
Erkr. vor der Gravidität				
- Diabetes mellitus		4 (2,9), 133 (97,1)	2 (2,8), 70 (97,2)	0,830
- DM Typ 1		1 (0,7)	1 (1,4)	
- DM Typ 2		3 (2,2)	1 (1,4)	
- Nierenerkrankung		2 (1,5)/ 135 (98,5)	0 (0,0)/ 72 (100,0)	0,777
- Bluthochdruck		32 (23,4)/ 105 (76,6)	14 (19,4)/ 58 (80,6)	0,636
- Proteinurie		1 (0,7)/ 136 (99,3)	1 (1,4)/ 71 (98,6)	>0,999
- Autoimmunerkrankung		2 (1,5)/ 135 (98,5)	1 (1,4)/ 71 (98,6)	>0,999
- SLE		1 (0,7)/ 136 (99,3)	0 (0,0)/ 72 (100,0)	>0,999
- APS		0 (0,0)/ 137 (100,0)	1 (1,4)/ 71 (98,6)	0,743
- Thrombophilien		5 (3,6)/ 132 (96,4)	7 (9,7)/ 65 (90,3)	0,139
- PC-Mangel		1 (0,7)/ 99 (72,3)/ 37 (27,0)	0 (0,0)/ 57 (79,2)/ 15 (20,8)	0,461
- AT3-Mangel		0 (0,0)/ 100 (73,0)/ 37 (27,0)	1 (1,4)/ 56 (77,8)/ 15 (20,8)	0,250
- FVL-Mutation		3 (2,2)/ 97 (70,8)/ 37 (27,0)	5 (6,9)/ 52 (72,2)/ 15 (20,8)	0,172
APGAR-Score 5 Minuten in Punkten				0,004
- 0/ 5/ 6/		1 (0,7)/ 0 (0,0)/ 3 (2,2)/	1 (1,4)/ 1 (1,4)/ 2 (2,8)/	
- 7/ 8/ 9/		8 (5,8)/ 14 (10,2)/ 25 (18,2)/	13 (18,1)/ 12 (16,7)/ 23 (31,9)/	
-10/ unb.		81 (59,1)/ 5 (3,6)	20 (27,8)/ 0 (0,0)	
Fetaler Status U1				
- IUGR		4 (2,9)/ 124 (90,5)/ 9 (6,6)	20 (27,8)/ 48 (66,7)/ 4 (5,6)	<0,001
- SGA		16 (11,7)/ 109 (79,6)/ 12 (8,8)	13 (18,1)/ 45 (62,5)/ 14 (19,4)	0,023

Angewandte Tests: t-Test für normalverteilte metrische Variablen, Mann-Whitney-U-Test für *nichtnormalverteilte metrische Variablen, Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen.

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung sowie Median (IQR), sofern angemessen bzw. Angaben in absoluten Häufigkeiten (%). P = p-Wert, n = Größe einer Teilstichprobe, BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck nach dem Erfinder der apparativen Blutdruckmessung Scipione Riva - Rocci, U = Untersuchung, SSW = Schwangerschaftswoche, unb. = unbekannt, bzw. = beziehungsweise, Erkr. = Erkrankungen, HELLP = haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count, IUGR = intrauterine growth restriction, PE = Präeklampsie, DM = Diabetes mellitus, SLE = systemischer Lupus erythematodes, APS = Antiphospholipid-Syndrom, PC-Mangel = Protein-C- Mangel, AT3-Mangel = Antithrombin-III-Mangel, FVL- Mutation = Faktor-V-Leiden-Mutation

3.2 Häufigkeiten und zeitliches Auftreten der Präeklampsie-assoziierten Komplikationen innerhalb von vier Wochen nach Erstpräsentation

Unter den 209 Probandinnen entwickelten 18 (8,6 %) Komplikationen aus der ersten Gruppe (Gruppe 1), 42 (20,1 %) Komplikationen aus der zweiten Gruppe (Gruppe 2) und 50 (24,0 %) Komplikationen aus der dritten Gruppe (Gruppe 3). Informationen über die Komplikationen aus den ersten drei Gruppen fehlten bei fünf Probandinnen. Sieben (3,3 %) entwickelten Komplikationen aus der vierten Gruppe (Gruppe 4). In der fünften Gruppe (Gruppe 5), die sich aus der dritten und vierten Gruppe zusammensetzte, entwickelten 56 (26,8 %) Komplikationen. Insgesamt entwickelten 72 (34,5 %) mindestens eine Komplikation (Gruppe 6). Unter den 161 Probandinnen, die sich vor der 34. SSW (Gruppe 6 < 34. SSW) vorstellten, entwickelten 34 (21,1 %) Komplikationen.

Die häufigste Komplikation insgesamt war die iatrogene Geburt < 34. SSW mit 34 (16,3 %) Fällen. Die häufigsten fetalen bzw. neonatalen Komplikationen waren eine iatrogene Geburt < 34. SSW mit 34 (16,3 %) Beobachtungen, gefolgt von einer intrauterinen Wachstumsretardierung mit 25 (12,0 %) Fällen. Es kam zu einem (0,5 %) intrauterinen fetalen Todesfall. Die häufigste maternale Komplikation war ein schwerer Hypertonus in fünf (2,4 %) Fällen. Eine Probandin (0,5 %) (mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten von 143,7) entwickelte eine intrakranielle Blutung bei gleichzeitig schwerer Präeklampsie. Mütterlicherseits kam es zu keinem Todesfall.

Unter den 72 Probandinnen, die mindestens eine Komplikation entwickelten, traten innerhalb der ersten Woche bei 28 (38,9 %), innerhalb der zweiten Woche bei 14 (19,4 %), innerhalb der dritten Woche bei 16 (22,2 %) und innerhalb der vierten Woche bei 14 (19,4 %) Probandinnen mindestens eine Komplikation auf.

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die aufgetretenen Komplikationen innerhalb von vier Wochen nach initialer Vorstellung.

Ergebnisse

Tabelle 6: Präeklampsie-assoziierte Komplikationen

Komplikationen	Alle Probandinnen (n = 209*)
Gruppe 1: iatrogene Entbindung wegen Präeklampsie/ HELLP/ Eklampsie	18 (8,6 %)
- Präeklampsie	18 (8,6 %)
- HELLP	1 (0,5 %)
- Eklampsie	0 (0,0 %)
Gruppe 2: iatrogene Entbindung wegen Präeklampsie-assoziierten Symptomen/ Befunden	42 (20,1 %)
- Hypertonus	18 (8,6 %)
- Präeklampsie-Symptome	13 (6,2 %)
- AST↑	7 (3,4 %)
- Thrombozyten↓	6 (2,9 %)
- IUGR	17 (8,1 %)
- SGA	7 (3,4 %)
Gruppe 3: fetale/ neonatale Komplikationen	50 (24,0 %)
- IUGR	25 (12,0 %)
- iatrogene Geburt < 34. SSW	34 (16,3 %)
- ARDS	17 (8,1 %)
- SGA	12 (5,7 %)
- APGAR < 7	3 (1,4 %)
- Tod	1 (0,5 %)
- Plazentalösung	2 (1,0 %)
- NEC	0 (0,0 %)
- intraventrikuläre Blutung	0 (0,0 %)
Gruppe 4: maternale Komplikationen	7 (3,3 %)
- schwere Hypertonie (≥ 160/110)	5 (2,4 %)
- HELLP	1 (0,5 %)
- intrakranielle Blutung	1 (0,5 %)
- Tod, zerebrale Thrombose, Lungenödem, ANV, DIC, Oligurie, Eklampsie	0 (0,0 %)
Gruppe 5: fetale/neonatale und/oder maternale Komplikationen	56 (26,8%)
- IUGR	25 (12,0 %)
- iatrogene Geburt < 34. SSW	34 (16,3 %)
- ARDS	17 (8,1 %)
- SGA	12 (5,7 %)
- APGAR < 7	3 (1,4 %)
- fetaler Tod	1 (0,5 %)
- Plazentalösung	2 (1,0 %)
- NEC	0 (0,0 %)
- intraventrikuläre Blutung	0 (0,0 %)
- schwere Hypertonie (≥ 160/110)	5 (2,4 %)
- schwere Hypertonie (≥ 160/110) und iatrogene Geburt < 34. SSW	1 (0,5 %)
- HELLP	1 (0,5 %)
- intrakranielle Blutung	1 (0,5 %)
- maternaler Tod, zerebrale Thrombose, Lungenödem, ANV, DIC, Oligurie, Eklampsie	0 (0,0 %)
Gruppe 6: jegliche Komplikationen < 34. SSW	72 (34,5 %) *34 (21,1 %)

Angaben in absoluten Häufigkeiten (%). Einige Frauen entwickelten mehrere Komplikationen, sodass die Gesamtzahl der Komplikationen nicht der Summe der individuellen Komplikationen entspricht.

n = Anzahl, HELLP = haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count, ARDS = acute respiratory distress syndrome, NEC = nekrotisierende Enterokolitis, IUGR = intrauterine growth restriction, SGA = small for gestational age, SSW = Schwangerschaftswoche, AST = Alanin-Aminotransferase, ANV = akute Nierenversagen, DIC = disseminierte intravasale Koagulopathie.* Bei AO 1-3: n = fünf Probandinnen mit fehlenden Angaben zu den definierten Komplikationen, bei AO 6 < 34 SSW: n = 161.

Ergebnisse

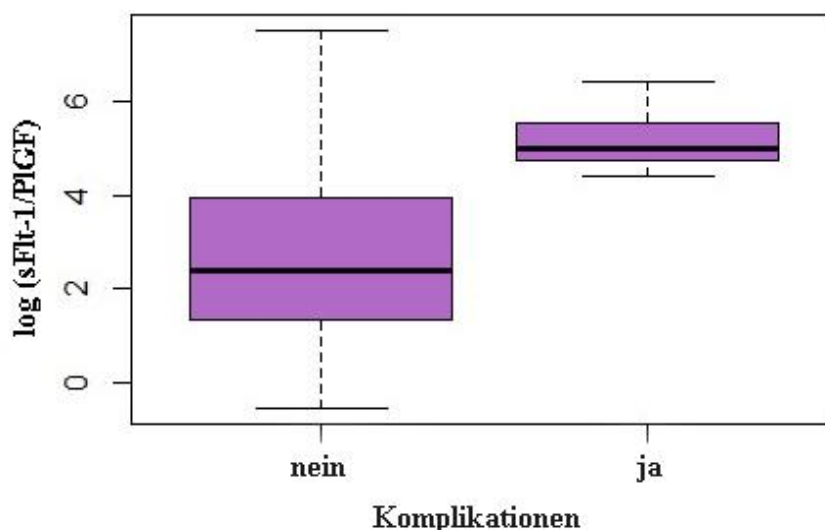
3.3 Der sFlt-1/PlGF-Quotient bei Präeklampsie-assoziierten Komplikationen

3.3.1 Vergleich der ersten Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen

3.3.1.1 Deskriptive Statistik

Zunächst wurden die Werte für den sFlt-1/PlGF-Quotienten der ersten Gruppe mit Komplikationen mit den Werten der Kontrollgruppe (Probandinnen ohne die entsprechenden Komplikationen) verglichen. Bei neun Probandinnen wurden die sFlt-1/PlGF-Werte nicht gemessen, zwei unter ihnen besaßen keine Informationen über die abgefragten Komplikationen. Bei drei weiteren Probandinnen fehlten ebenfalls Informationen über die Komplikationen. Somit lagen von 18 Probandinnen, die Komplikationen entwickelten, nur bei 14 Ergebnisse zum sFlt-1/PlGF-Quotienten vor. Es zeigten sich signifikante Unterschiede mit einem erhöhten sFlt-1/PlGF-Quotienten in der Gruppe mit Komplikationen ($p < 0,001$). Der Median des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der Gruppe mit Komplikationen ($n = 14$) war 149,9 (IQR = 2,2) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 183$) mit einem Median von 10,7 (IQR = 13,5). Eine Übersicht gibt die Abbildung 1 in Boxplots.

Abbildung 1: Boxplots der Serumkonzentrationen der logarithmierten Werte von sFlt-1/PlGF im Vergleich der ersten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollgruppe



Boxplots der Verteilung der Serumkonzentrationen des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der logarithmischen Darstellungsform bei Schwangeren ohne Komplikationen versus mit Komplikationen bei Studieneinschluss. Das Auftreten der Komplikationen wurde innerhalb von vier Wochen nach initialer Vorstellung bestimmt.

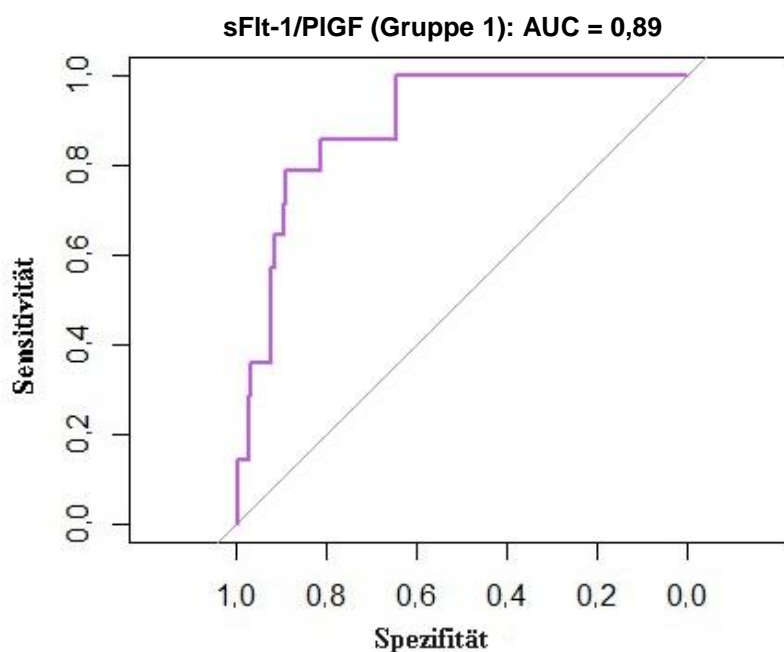
Boxen = Interquartilsabstand, Whisker = maximal 1,5-fache der Box, Mittellinie = Median, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF = Placental Growth Factor

Ergebnisse

3.3.1.2 ROC-Kurve

Eine ROC-Kurve wurde erstellt, um die Vorhersagegenauigkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die Entwicklung von Komplikationen zu prüfen. Für den sFlt-1/PIGF-Quotienten ergab sich eine AUC von 0,89. Das dazugehörige 95 % - Konfidenzintervall (KI) lag bei 0,82 bis 0,96 (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: ROC-Kurve zur Unterscheidung der ersten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollen anhand von sFlt-1/PIGF



ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstpräsentation der ersten Gruppe mit Komplikationen versus entsprechender Kontrollgruppe.

x-Achse = Spezifität, y-Achse = Sensitivität, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = Placental Growth Factor, AUC = area under the curve.

3.3.1.3 Trennwert

Zur Bestimmung eines Trennwertes wurde rechnerisch der Grenzwert mit dem höchsten Youden-Index gesucht. Dabei ergab sich ein Trennwert von 114,4 (sFlt-1/PIGF). Dieser erreichte eine Sensitivität von 79 %, eine Spezifität von 89 %, einen PPV von 35 %, einen NPV von 98 %, eine positive LR von 7,19 und eine negative LR von 0,24.

Ergebnisse

3.3.1.4 Logistische Regression

Eine multiple logistische Regression wurde durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen aus der ersten Gruppe innerhalb von vier Wochen nach Erstpräsentation durch Vorhersagevariablen zu prognostizieren. Die Vorhersagevariablen sFlt-1/PIGF und das Gestationsalter wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das Auftreten von Komplikationen untersucht. Aus den Regressionskoeffizienten ließen sich Odds Ratios berechnen als Maß für die Stärke des Zusammenhangs einer unabhängigen mit der abhängigen Variablen. Sie gibt an, inwiefern sich die Chance für die Entwicklung von Komplikationen durch die Änderung der unabhängigen Variable um eine Einheit ändert. Diese betrug für den sFlt-1/PIGF-Quotienten 3,0165. Das bedeutet, dass pro Erhöhung des logarithmierten sFlt-1/PIGF-Quotienten um eine Einheit, die Chance innerhalb von vier Wochen Komplikationen zu entwickeln, um den Faktor $OR = 3$ steigt. Daneben wurden die einzelnen Koeffizienten auf Signifikanz überprüft. Der sFlt-1/PIGF-Quotient besaß als einzige der zwei Vorhersagevariablen einen signifikanten Einfluss für das spätere Auftreten von Komplikationen. Ebenfalls blieb dieser als einzige Variable nach Variablenselektion auf Basis des AIC bestehen.

Tabelle 7 : multiple logistische Regressionsanalyse für die Entwicklung von Komplikationen innerhalb von vier Wochen bei Schwangeren mit Präeklampsie-Verdacht

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
sFlt-1/PIGF	1,1041	0,2888	<0,001	3,0165	1,7127-5,3130
Gestationsalter	0,0161	0,0845	0,8484	1,0162	0,8611-1,1993
Variablenselektion auf Basis des AIC					
sFlt-1/PIGF	1,084	0,2695	<0,001	2,9565	1,7433-5,0139

Um zu überprüfen, ob das Modell geeignet ist, die Daten zu beschreiben, wurden folgende Werte ermittelt: das Nagelkerke-R² betrug 0,34 und weist auf eine akzeptable Modellanpassung hin. Der C-Wert betrug 0,89 (95 % - KI = 0,83-0,96).

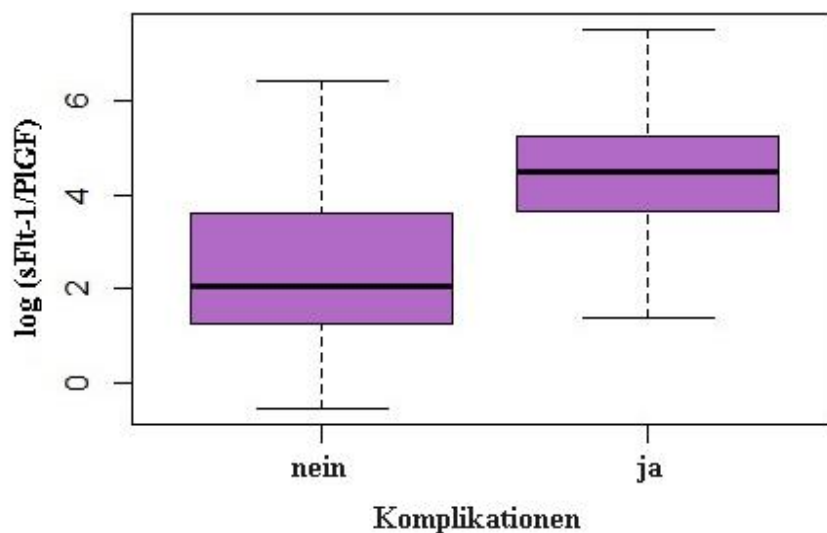
Zuletzt erfolgte die Validierung des Modells. Hier ergaben sich folgende Werte: R² = 0,31 (Originalwert 0,34), C = 0,88 (Originalwert 0,89).

Ergebnisse

3.3.2 Vergleich der zweiten Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen**3.3.2.1 Deskriptive Statistik**

Die Werte für den sFlt-1/PlGF-Quotienten der zweiten Gruppe wurden mit der Kontrollgruppe verglichen. Bei neun Probandinnen fehlten die sFlt-1/PlGF-Werte, davon lagen bei zweien keine Informationen über die Komplikationen vor. Bei drei weiteren Probandinnen fehlten ebenfalls Informationen. Der Median des sFlt-1/PlGF-Quotienten der Gruppe mit Komplikationen ($n = 42$) war mit 87,4 (IQR = 4,7) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 155$) mit einem Median von 7,8 (IQR = 10,7) signifikant erhöht ($p < 0,001$). Eine Übersicht gibt die Abbildung 3 in Boxplots.

Abbildung 3: Boxplots der Serumkonzentrationen der logarithmierten Werte von sFlt-1/PlGF im Vergleich der zweiten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollgruppe



Boxplots der Verteilung der Serumkonzentrationen des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der logarithmischen Darstellungsform bei Schwangeren ohne Komplikationen versus mit Komplikationen bei Studieneinschluss. Das Auftreten der Komplikationen wurde innerhalb von vier Wochen nach initialer Vorstellung bestimmt.

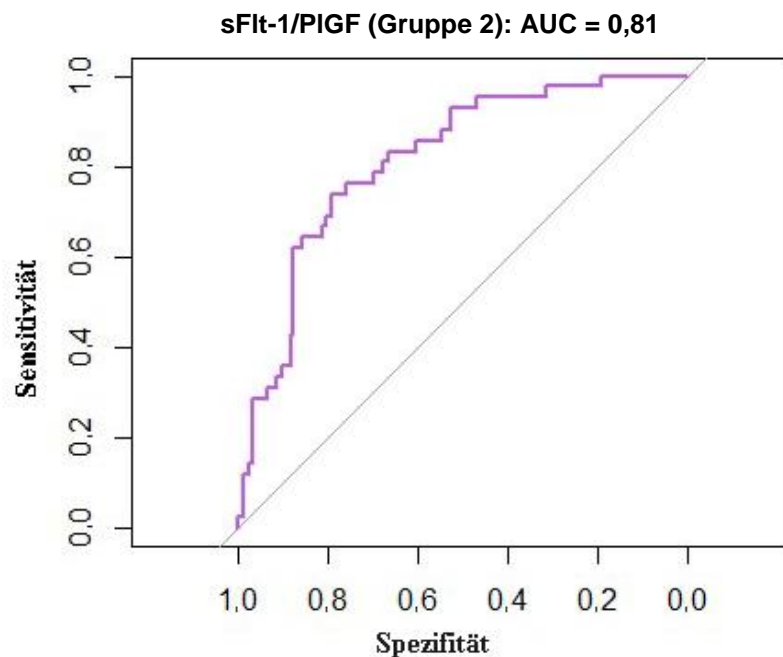
Boxen = Interquartilsabstand, Whisker = maximal 1,5-fache der Box, Mittellinie = Median, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF = Placental Growth Factor.

Ergebnisse

3.3.2.2 ROC-Kurve

Wie bereits bei der ersten Gruppe wurde auch für die zweite Gruppe eine ROC-Kurve erstellt, um die Vorhersagekraft zu überprüfen. Hierbei ergab sich für den sFlt-1/PIGF-Quotienten eine AUC von 0,81. Das dazugehörige 95 % - Konfidenzintervall lag bei 0,75 bis 0,88.

Abbildung 4: ROC-Kurve zur Unterscheidung der zweiten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollen anhand von sFlt-1/PIGF



ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstpräsentation der zweiten Gruppe mit Komplikationen versus entsprechender Kontrollgruppe.

x-Achse = Spezifität, y-Achse = Sensitivität, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = Placental Growth Factor, AUC = area under the curve.

3.3.2.3 Trennwert

Für die zweite Gruppe wurde ein Trennwert von 43,8 (sFlt-1/PIGF) bestimmt. Dieser erreichte eine Sensitivität von 74 %, eine Spezifität von 79 %, einen PPV von 49 %, einen NPV von 92 %, eine positive LR von 3,58 und eine negative LR von 0,33.

Ergebnisse

3.3.2.4 Logistische Regression

Um auch in dieser Gruppe die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Komplikationen durch Vorhersagevariablen innerhalb von vier Wochen zu prognostizieren, wurde eine multiple logistische Regression durchgeführt. Bei allen 42 Probandinnen, die Komplikationen entwickelten, lagen die Werte des sFlt-1/PIGF-Quotienten vor. Die Odds Ratio für die verschiedenen Variablen wurde berechnet. Diese betrug für den sFlt-1/PIGF-Quotienten 2,7544. Das bedeutet, dass pro Erhöhung des logarithmierten sFlt-1/PIGF-Quotienten um eine Einheit die Chance innerhalb von vier Wochen Komplikationen zu entwickeln, um den Faktor $OR = 3$ steigt. Folgende Regressionskoeffizienten der Variablen wurden hinsichtlich ihrer Einflussstärke auf das Eintreten von Komplikationen bei initialer Vorstellung überprüft: der sFlt-1/PIGF-Quotient, das Gestationsalter, das Vorhandensein einer Proteinurie, der systolische Blutdruckwert und der BMI vor der Schwangerschaft. Die Überprüfung auf Signifikanz der einzelnen Koeffizienten ergab, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient, das Gestationsalter und die Proteinurie einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen besitzen. Diese drei Variablen blieben auch nach Variablenselektion auf Basis des AIC bestehen.

Tabelle 8: multiple logistische Regressionsanalyse für die Entwicklung von Komplikationen innerhalb von vier Wochen bei Schwangeren mit Präeklampsie-Verdacht

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
sFlt-1/PIGF	1,0132	0,1906	<0,001	2,7544	1,8958-4,0019
Gestationsalter	0,1482	0,0644	0,0214	1,1597	1,0222-1,3158
Proteinurie	-3,3320	1,2429	0,0073	0,0357	0,0313-0,4082
systolischer RR	-0,0189	0,0141	0,1807	0,9813	0,9545-1,0088
BMI	-0,0185	0,0296	0,5309	0,9817	0,9263-1,0403
Variablenselektion auf Basis des AIC					
sFlt-1/PIGF	0,9078	0,1734	<0,001	2,4789	1,7646-3,4822
Gestationsalter	0,1195	0,0616	0,0523	1,1269	0,9988-1,2716
Proteinurie	-2,8571	1,2095	0,0182	0,0574	0,0537-0,6148

Das Nagelkerke-R² betrug 0,39. Der C-Wert lag bei 0,85 (95 % - KI = 0,79-0,91).

Die Validierung des Modells ergab folgende Werte: R² = 0,32 (Originalwert = 0,39),

C = 0,82 (Originalwert = 0,85).

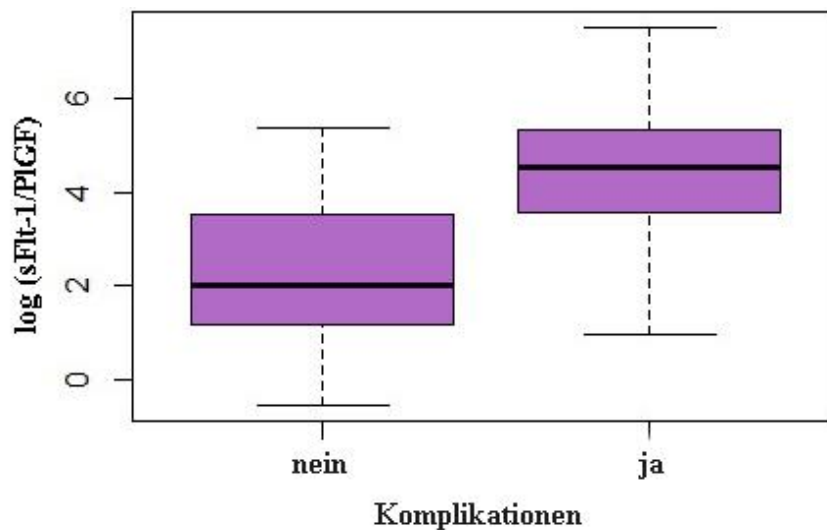
Ergebnisse

3.3.3 Vergleich der dritten Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen

3.3.3.1 Deskriptive Statistik

Bei neun Probandinnen fehlten die sFlt-1/PlGF-Werte, zwei von ihnen besaßen keine Informationen zu den untersuchten Komplikationen. Bei drei weiteren fehlten ebenfalls Informationen. Werte des sFlt-1/PlGF-Quotienten lagen bei 47 von 50 Probandinnen mit Komplikationen vor. Der Median des sFlt-1/PlGF-Quotienten der dritten Gruppe mit Komplikationen ($n = 47$) war mit 91,8 (IQR = 5,8) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 150$) mit einem Median von 7,3 (IQR = 10,5) signifikant erhöht ($p < 0,001$). Eine Übersicht gibt die Abbildung 5 in Boxplots.

Abbildung 5: Boxplots der Serumkonzentrationen der logarithmierten Werte von sFlt-1/PlGF im Vergleich der dritten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollgruppe



Boxplots der Verteilung der Serumkonzentrationen des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der logarithmischen Darstellungsform bei Schwangeren mit Komplikationen versus ohne Komplikationen bei Studieneinschluss. Das Auftreten der Komplikationen wurde innerhalb von vier Wochen nach initialer Vorstellung bestimmt.

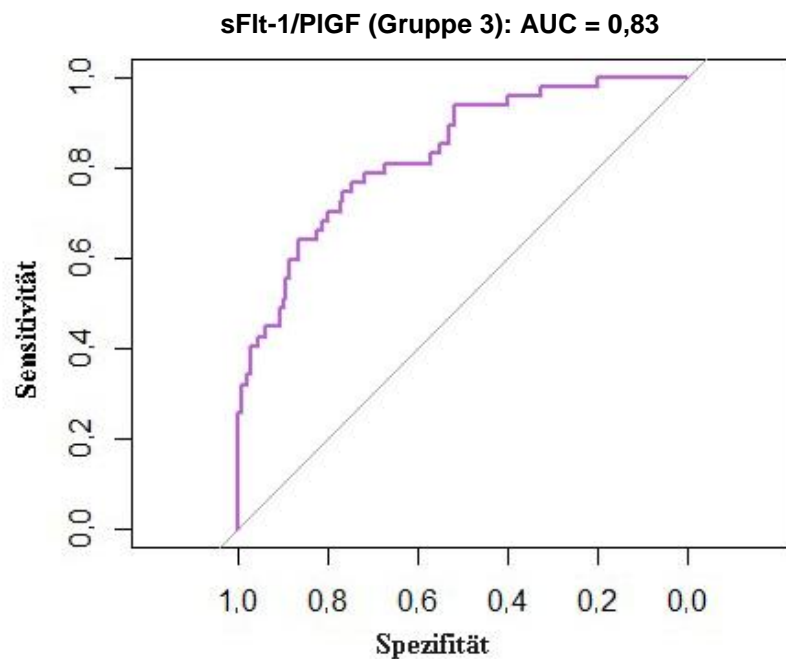
Boxen = Interquartilsabstand, Whisker = maximal 1,5-fache der Box, Mittellinie = Median, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF = Placental Growth Factor.

Ergebnisse

3.3.3.2 ROC-Kurve

Ebenfalls wurde eine ROC-Kurve erstellt. Für den sFlt-1/PIGF-Quotienten ergab sich eine AUC von 0,83. Das dazugehörige 95 % - Konfidenzintervall lag bei 0,76 bis 0,90.

Abbildung 6: ROC-Kurve zur Unterscheidung der dritten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollen anhand von sFlt-1/PIGF



ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstpräsentation der dritten Gruppe mit Komplikationen versus entsprechender Kontrollgruppe.

x-Achse = Spezifität, y-Achse = Sensitivität, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = Placental Growth Factor, AUC = area under the curve.

3.3.3.3 Trennwert

Für die dritte Gruppe wurde ein Trennwert von 33,8 (sFlt-1/PIGF) errechnet. Dieser erreichte eine Sensitivität von 77 %, eine Spezifität von 75 %, einen PPV von 49 %, einen NPV von 91 %, eine positive LR von 3,02 und eine negative LR von 0,31.

Ergebnisse

3.3.3.4 Logistische Regression

Die Regressionskoeffizienten folgender Variablen wurden hinsichtlich ihrer Einflussstärken auf das Eintreten von Komplikationen überprüft: der sFlt-1/PIGF-Quotient, das Gestationsalter, der systolische Blutdruckwert, das Vorhandensein einer Proteinurie und der BMI vor der Schwangerschaft. Der sFlt-1/PIGF-Quotient und der BMI waren signifikante Vorhersagevariablen. Auch nach Variablenselektion auf Basis des AIC blieben diese Variablen bestehen. Daneben wurde die Odds Ratio für die Vorhersagevariablen berechnet. Diese betrug für den sFlt-1/PIGF-Quotienten 2,6398. Das bedeutet, dass pro Erhöhung des logarithmierten sFlt-1/PIGF-Quotienten um eine Einheit, die Chance innerhalb von vier Wochen Komplikationen zu entwickeln, um den Faktor $OR = 3$ steigt

Tabelle 9: multiple logistische Regressionsanalyse für die Entwicklung von Komplikationen innerhalb von vier Wochen bei Schwangeren mit Präeklampsie-Verdacht

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
sFlt-1/PIGF	0,9707	0,1819	<0,001	2,6398	1,8481-3,7706
Gestationsalter	-0,0558	0,0572	0,3291	0,9457	0,8454-1,0579
Proteinurie	-0,9423	0,7768	0,2251	0,3897	0,0850-1,7864
systolischer RR	-0,0207	0,0142	0,1456	0,9795	0,9526-1,0072
BMI	-0,1343	0,0424	0,0015	0,8743	0,8046-0,9501
Variablenselektion auf Basis des AIC					
sFlt-1/PIGF	0,8354	0,1612	<0,001	2,3057	1,6811-3,1625
BMI	-0,1297	0,0404	0,0133	0,8784	0,8115-0,9507

Die Überprüfung der Modellgüte ergab folgende Werte: $R^2 = 0,48$ (gute Anpassung des Modells), $C = 0,88$ (95 % - KI = 0,83-0,93).

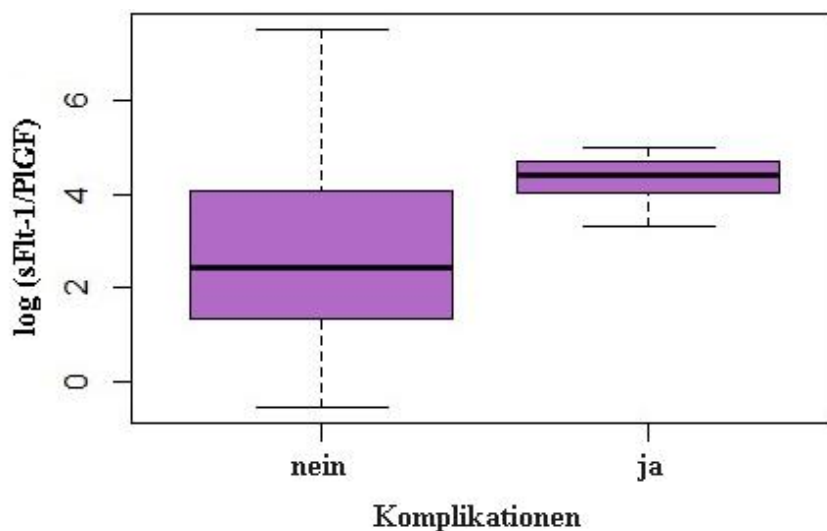
Für die Validierung wurden folgende Ergebnisse ermittelt: $R^2 = 0,44$ (Originalwert 0,48), $C = 0,86$ (Originalwert 0,88).

Ergebnisse

3.3.4 Vergleich der vierten Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen**3.3.4.1 Deskriptive Statistik**

In der vierten Gruppe mit Komplikationen ($n = 7$) war der Median des sFlt-1/PlGF-Quotienten mit 80,6 (IQR = 2,0) gegenüber der Kontrollgruppe ($n = 193$) mit einem Median von 11,5 (IQR = 15,5) signifikant erhöht ($p = 0,0137$). Bei neun Probandinnen lagen keine Informationen über die Komplikationen vor. Eine Übersicht gibt die Abbildung 7 in Boxplots.

Abbildung 7: Boxplots der Serumkonzentrationen der logarithmierten Werte von sFlt-1/PlGF im Vergleich der vierten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollgruppe



Boxplots der Verteilung der Serumkonzentrationen des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der logarithmischen Darstellungsform bei Schwangeren mit Komplikationen versus ohne Komplikationen bei Studieneinschluss. Das Auftreten der Komplikationen wurde innerhalb von vier Wochen nach initialer Vorstellung bestimmt.

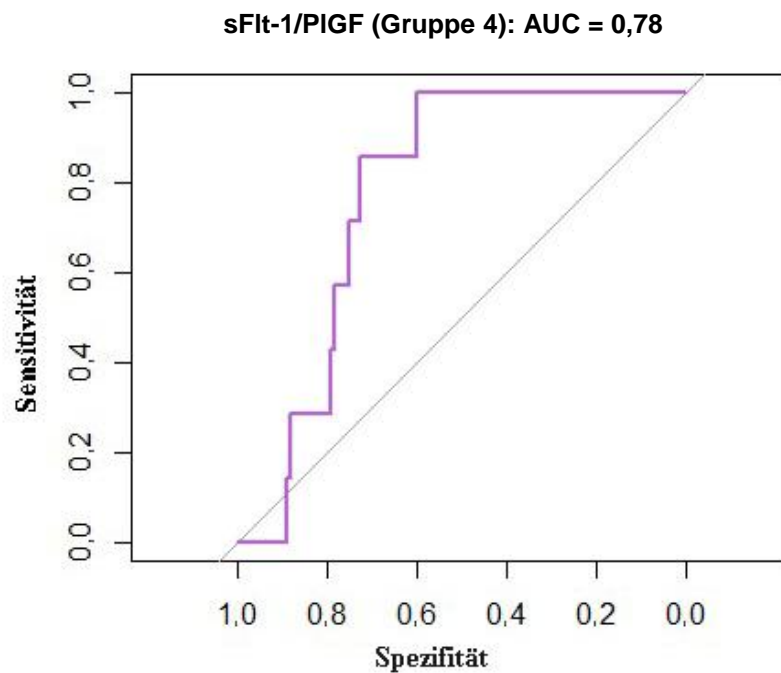
Boxen = Interquartilsabstand, Whisker = maximal 1,5-fache der Box, Mittellinie = Median, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF = Placental Growth Factor.

Ergebnisse

3.3.4.2 ROC-Kurve

Für die vierte Gruppe ergab die ROC-Kurve für den sFlt-1/PIGF-Quotienten eine AUC von 0,78. Das dazugehörige 95 % - Konfidenzintervall lag bei 0,69 bis 0,86 (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: ROC-Kurve zur Unterscheidung der vierten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollen anhand von sFlt-1/PIGF



ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstpräsentation der vierten Gruppe mit Komplikationen versus entsprechender Kontrollgruppe.

x-Achse = Spezifität, y-Achse = Sensitivität, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = Placental Growth Factor, AUC = area under the curve.

3.3.4.3 Trennwert

Für die vierte Gruppe wurde ein Trennwert von 26,8 (sFlt-1/PIGF) bestimmt. Dieser erreichte eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 60 %, einen PPV von 8 %, einen NPV von 100 %, eine positive LR von 2,51 und eine negative LR von 0,00.

Ergebnisse

3.3.4.4 Logistische Regression

Der Einfluss des sFlt-1/PIGF-Quotienten und des Gestationsalters wurde auf das Eintreten von Komplikationen überprüft. Nur der sFlt-1/PIGF-Quotient war eine signifikante Vorhersagevariable. Auch im Rahmen der Variablenselektion auf Basis des AIC blieb dieser bestehen. Die Odds Ratio betrug für den sFlt-1/PIGF-Quotienten 1,8434. Die Chance, innerhalb von vier Wochen Komplikationen zu entwickeln, ist somit für jede Erhöhung des logarithmierten Quotienten um eine Einheit circa zweimal so groß.

Tabelle 10: multiple logistische Regressionsanalyse für die Entwicklung von Komplikationen innerhalb von vier Wochen bei Schwangeren mit Präeklampsie-Verdacht

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
sFlt-1/PIGF	0,6116	0,2737	0,0255	1,8434	1,0780-3,1520
Gestationsalter	0,1050	0,1099	0,3392	1,1107	0,8955-1,3777
Variablenselektion auf Basis des AIC					
sFlt-1/PIGF	0,5351	0,2618	0,0409	1,7076	1,0222-2,8526

Folgende Maße ergaben sich für die Modellgüte: $R^2 = 0,13$, $C = 0,78$ (95 % - KI = 0,69-0,86).

Die Validierung lieferte folgende Werte: $R^2 = 0,08$ (Originalwert 0,13), $C = 0,73$ (Originalwert 0,78).

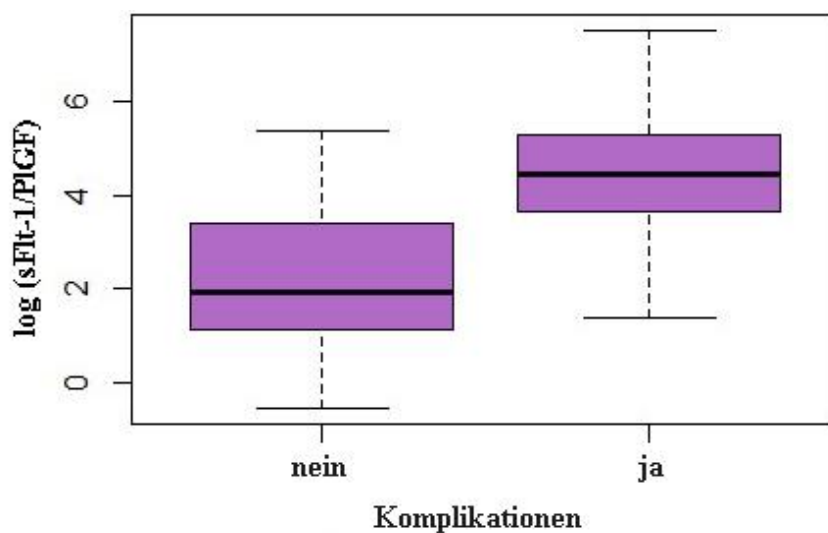
Ergebnisse

3.3.5 Vergleich der fünften Gruppe mit der Kontrollgruppe ohne Komplikationen

Deskriptive Statistik, ROC-Kurve, Trennwert und logistische Regression

Die deskriptive Statistik der Werte für den sFlt-1/PlGF-Quotienten der Gruppe, bei denen kindliche und/oder maternale Komplikationen auftraten, wurde der entsprechenden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Hiermit wurde versucht, eine größere Zahl an Fällen zu erreichen. Der Median des sFlt-1/PlGF-Quotienten der fünften Gruppe ($n = 56$) war mit 86,5 (IQR = 5,3) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 153$) mit einem Median von 6,9 (IQR = 10,0) signifikant erhöht ($p < 0,001$). Eine Übersicht gibt die Abbildung 9 in Boxplots.

Abbildung 9: Boxplots der Serumkonzentrationen der logarithmierten Werte von sFlt-1/PlGF im Vergleich der fünften Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollgruppe



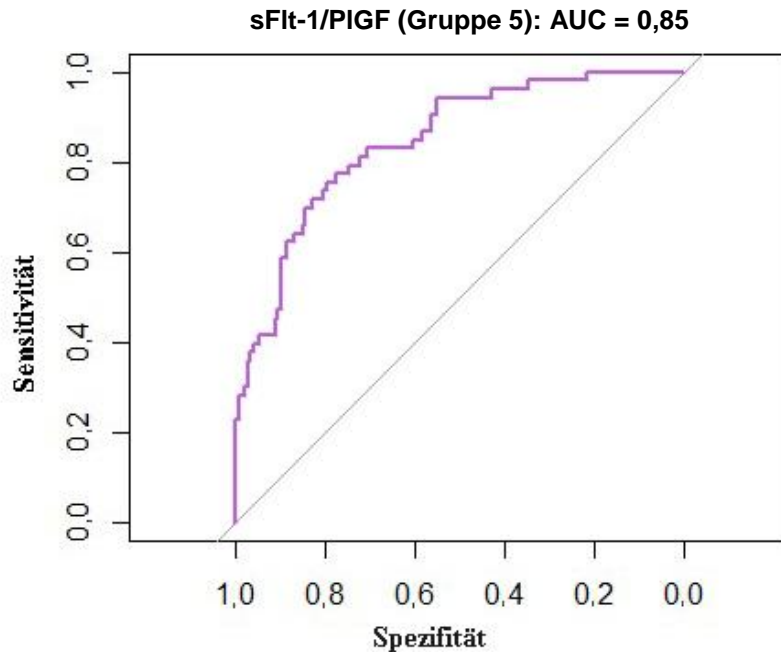
Boxplots der Verteilung der Serumkonzentrationen des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der logarithmischen Darstellungsform bei Schwangeren mit Komplikationen versus ohne Komplikationen bei Studieneinschluss. Das Auftreten der Komplikationen wurde innerhalb von vier Wochen nach initialer Vorstellung bestimmt.

Boxen = Interquartilsabstand, Whisker = maximal 1,5-fache der Box, Mittellinie = Median, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF = Placental Growth Factor.

Ergebnisse

Bei der Gruppe mit Komplikationen ergab die ROC-Kurve eine AUC von 0,85. Das dazugehörige 95 % - Konfidenzintervall lag bei 0,79 bis 0,91 (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10: ROC-Kurve zur Unterscheidung der fünften Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollen anhand von sFlt-1/PIGF



ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstpräsentation der fünften Gruppe mit Komplikationen versus entsprechender Kontrollgruppe.

x-Achse = Spezifität, y-Achse = Sensitivität, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = Placental Growth Factor, AUC = area under the curve.

Ein Trennwert von 37,7 (sFlt-1/PIGF) wurde für diese Gruppe bestimmt. Dieser erreichte eine Sensitivität von 75 %, eine Spezifität von 80 %, einen PPV von 57 %, einen NPV von 90 %, eine positive LR von 3,70 und eine negative LR von 0,31.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient, das Gestationsalter, der systolische Blutdruck, das Vorhandensein einer Proteinurie, der BMI vor der Schwangerschaft und das Alter wurden hinsichtlich ihrer Einflussstärke überprüft. Der sFlt-1/PIGF-Quotient und der BMI waren als einzige Vorhersagevariablen signifikant. In der anschließenden Variablenselektion auf Basis des AIC wurde der BMI entfernt, da er keinen zusätzlichen Erklärungsgehalt für das Modell im Verhältnis zur Komplexität lieferte und somit weniger bedeutend für die Vorhersage war. Die Odds Ratio wurde für die Vorhersagevariablen berechnet und betrug für den sFlt-1/PIGF-Quotienten 2,5623. Die Chance, innerhalb von

Ergebnisse

vier Wochen Komplikationen zu entwickeln, ist für jede Erhöhung des logarithmierten Quotienten um eine Einheit circa dreimal so groß.

Tabelle 11: multiple logistische Regressionsanalyse für die Entwicklung von Komplikationen innerhalb von vier Wochen bei Schwangeren mit Präeklampsie-Verdacht

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
sFlt-1/PIGF	0,9409	0,1655	<0,001	2,5623	1,8525-3,5441
Gestationsalter	-0,0242	0,0538	0,6530	0,9761	0,7057-1,0846
Proteinurie	-0,0658	0,7020	0,9253	0,9363	0,2365-3,7066
systolischer RR	-0,0073	0,0136	0,5909	0,9927	0,9666-1,0195
BMI	-0,0879	0,0341	0,0099	0,9159	0,8566-0,9792
Alter	-0,0028	0,0391	0,9431	0,9972	0,9236-1,0766
Variablenselektion auf Basis des AIC					
sFlt-1/PIGF	0,861	0,1517	<0,001	2,3655	1,7571-3,1846

Die Maße zur Überprüfung der Modellgüte lieferten folgende Werte: $R^2 = 0,46$, $C = 0,87$ (95 % - KI = 0,81-0,92).

Zuletzt erfolgte die Validierung: $R^2 = 0,40$ (Originalwert 0,46), $C = 0,84$ (Originalwert 0,87).

3.3.6 Vergleich der sechsten Gruppe mit den Kontrollgruppen ohne Komplikationen

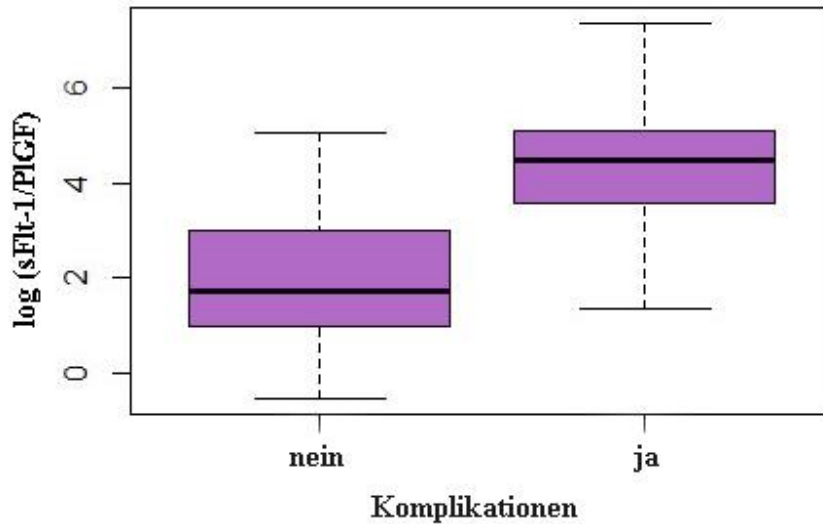
3.3.6.1 Deskriptive Statistik

Zuletzt wurde die deskriptive Statistik der Werte für den sFlt-1/PIGF-Quotienten der sechsten Gruppe mit Komplikationen der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Der Median des sFlt-1/PIGF-Quotienten in der Gruppe mit Komplikationen ($n = 72$) war mit 87,4 (IQR = 4,4) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 137$) mit einem Median von 5,6 (IQR = 7,3) signifikant erhöht ($p < 0,001$).

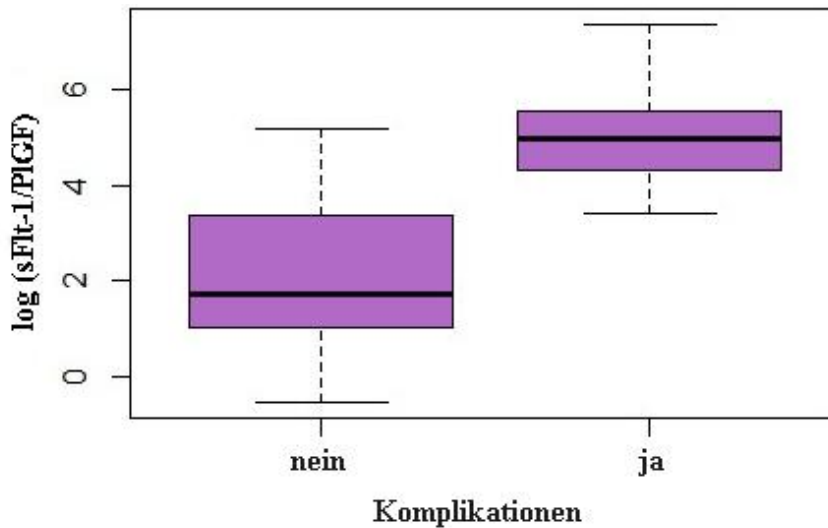
Bei Untersuchung vor der 34. SSW ($< 34. SSW$) war der Median in der Gruppe mit Komplikationen ($n = 34$) mit 148,4 (IQR = 3,5) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 127$) mit 5,6 (IQR = 9,9) signifikant erhöht ($p < 0,001$). Eine Übersicht zeigen die Abbildungen 11 A-B in Boxplots.

Ergebnisse

Abbildung 11: Boxplots der Serumkonzentrationen der logarithmierten Werte von sFlt-1/PlGF im Vergleich der sechsten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollgruppen



A, Verteilung in allen Probandinnen



B, Verteilung in Probandinnen < 34. SSW

Boxplots der Verteilung der Serumkonzentrationen des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der logarithmischen Darstellung bei Schwangeren mit Komplikationen versus ohne Komplikationen bei Studieneinschluss. Das Auftreten der Komplikationen wurde innerhalb von vier Wochen nach initialer Vorstellung bestimmt.

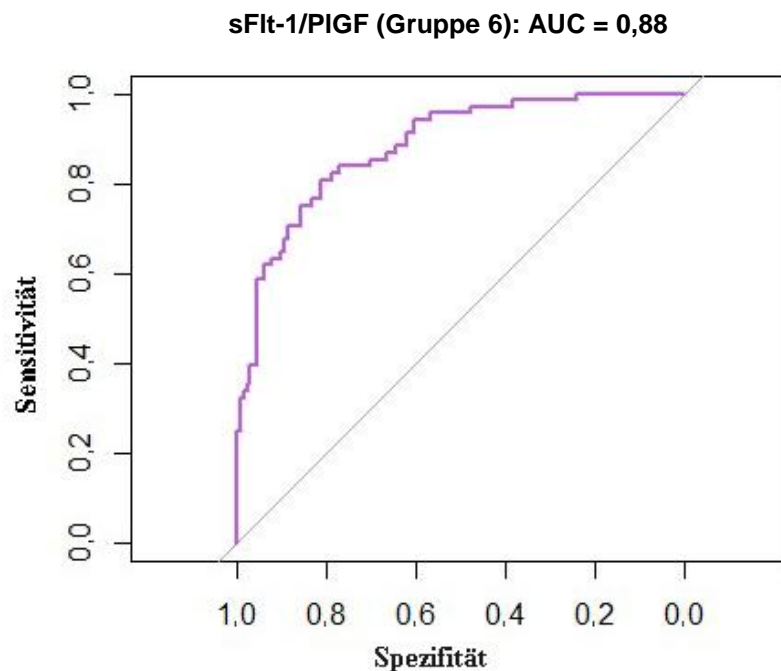
Boxen = Interquartilsabstand, Whisker = maximal 1,5-fache der Box, Mittellinie = Median, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF = Placental Growth Factor.

Ergebnisse

3.3.6.2 ROC-Kurven

Auch für diese Gruppe wurden ROC-Kurven erstellt, um die Vorhersagekraft des sFlt-1/PIGF-Quotienten für das Auftreten von Komplikationen zu überprüfen. In der sechsten Gruppe ergab sich für den sFlt-1/PIGF-Quotienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine AUC von 0,88. Das dazugehörige 95 % - Konfidenzintervall lag bei 0,84 bis 0,93 (Abbildung 12). Bei Untersuchung < 34. SSW konnte eine AUC von 0,92 mit einem dazugehörigem 95 % - Konfidenzintervall von 0,87 bis 0,97 ermittelt werden (Abbildung 13).

Abbildung 12: ROC-Kurve zur Unterscheidung der sechsten Gruppe mit Komplikationen versus Kontrollen anhand von sFlt-1/PIGF

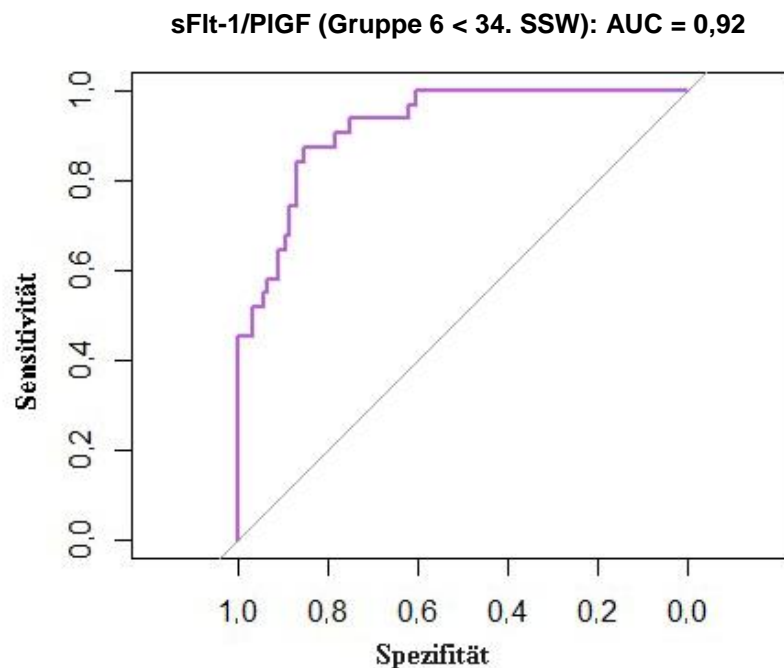


ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstpräsentation der sechsten Gruppe mit Komplikationen versus entsprechender Kontrollgruppe.

x-Achse = Spezifität, y-Achse = Sensitivität, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = Placental Growth Factor, AUC = area under the curve.

Ergebnisse

Abbildung 13: ROC-Kurve zur Unterscheidung der der sechsten Gruppe < 34. SSW mit Komplikationen versus Kontrollen anhand von sFlt-1/PIGF



ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstpräsentation der sechsten Gruppe < 34. SSW mit Komplikationen versus entsprechender Kontrollgruppe.

x-Achse = Spezifität, y-Achse = Sensitivität, sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = Placental Growth Factor, AUC = area under the curve.

3.3.6.3 Trennwerte

Für die sechste Gruppe wurde ein Trennwert von 29,7 (sFlt-1/PIGF) bestimmt. Dieser erreichte eine Sensitivität von 81 %, eine Spezifität von 81 %, einen PPV von 69 %, einen NPV von 89 %, eine positive LR von 4,27 und eine negative LR von 0,24.

Bei Untersuchung < 34. SSW wurde ein Trennwert von 49,4 (sFlt-1/PIGF) errechnet. Dieser ergab eine Sensitivität von 87 %, eine Spezifität von 85 %, einen PPV von 60 %, einen NPV von 96 %, eine positive LR von 6,00 und eine negative LR von 0,15.

Ergebnisse

3.3.6.4 Logistische Regression

Zum Abschluss wurde auch in dieser Gruppe eine multiple logistische Regression durchgeführt, um das Auftreten von Komplikationen innerhalb von vier Wochen nach Erstpräsentation durch Vorhersagevariablen zu prognostizieren.

Folgende Vorhersagevariablen wurden untersucht: der sFlt-1/PIGF-Quotient, das Gestationsalter, der systolische Blutdruck, das Vorhandensein einer Proteinurie, der BMI vor der Schwangerschaft, das Alter und das Vorbestehen einer chronischen Hypertonie. Der sFlt-1/PIGF-Quotient, das Gestationsalter und der BMI besaßen als einzige Vorhersagevariablen einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen. Die Signifikanzen der anderen Variablen lagen alle über einem Wert von 0,05, so dass davon ausgegangen wurde, dass diese keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Komplikationen haben. In der anschließenden Variablenselektion auf Basis des AIC wurde das Gestationsalter entfernt, da es keinen zusätzlichen Erklärungsgehalt für das Modell im Verhältnis zur Komplexität lieferte und somit weniger bedeutend für die Vorhersage war. Die Odds Ratio wurde für die verschiedenen Vorhersagevariablen bestimmt. Diese betrug für den sFlt-1/PIGF-Quotienten 3,5424. Somit ist die Chance, nach vier Wochen Komplikationen zu entwickeln, für jede Erhöhung des logarithmierten Quotienten um eine Einheit circa viermal so groß.

Tabelle 12: multiple logistische Regressionsanalyse für die Entwicklung von Komplikationen innerhalb von vier Wochen bei Schwangeren mit Präeklampsie-Verdacht

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
sFlt-1/PIGF	1,2648	0,1962	<0,001	3,5424	2,4115-5,2036
Gestationsalter	0,1163	0,0579	0,0477	1,1233	1,0028-1,2583
Proteinurie	0,3496	0,8074	0,6651	1,4185	0,2930-6,8676
systolischer RR	-0,0278	0,0185	0,1340	0,9726	0,9379-1,0085
BMI	-0,0868	0,0323	0,0073	0,9169	0,8606-0,9768
Alter	0,0338	0,0413	0,4128	1,0344	0,9539-1,1216
chronische HTN	1,0335	0,6609	0,1178	2,8108	0,7696-10,26663
Variablenselektion auf Basis des AIC					
sFlt-1/PIGF	1,0671	0,1709	<0,001	2,9069	2,0795-4,0636
BMI	-0,0708	0,0291	0,015	0,9316	0,8800-0,9863

Um zu überprüfen, ob sich das Modell für die Beschreibung der Daten eignete, wurden folgende Werte ermittelt: Das Nagelkerke-R² betrug 0,58. Dies spricht für eine gute Modellanpassung. Der C-Wert betrug 0,90 (95 % - KI = 0,86-0,94).

Ergebnisse

Zuletzt erfolgte die Validierung des Modells. Hier ergaben sich folgende Werte: $R^2 = 0,53$ (Originalwert 0,58), $C = 0,88$ (Originalwert 0,90).

Für die sechste Gruppe < 34. SSW wurde analog vorgegangen.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient und das Gestationsalter hatten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen. Auch nach Variablenselektion auf Basis des AIC waren nur noch diese Variablen vorhanden. Die Odds Ratio betrug für den sFlt-1/PIGF-Quotienten 3,9837. Somit ist die Chance, innerhalb von vier Wochen Komplikationen zu entwickeln, für jede Erhöhung des logarithmierten Quotienten um eine Einheit circa viermal so groß.

Tabelle 13: multiple logistische Regressionsanalyse für die sechste Gruppe < 34. SSW

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
sFlt-1/PIGF	1,3822	0,2631	<0,001	3,9837	2,3786-6,6717
Gestationsalter	-0,1878	0,0873	0,0314	0,8288	0,6984-0,9834
systolischer RR	0,0021	0,0181	0,9076	1,0021	0,9672-1,0383
Variablenselektion auf Basis des AIC					
sFlt-1/PIGF	1,3838	0,2627	<0,001	3,9900	2,3843-6,6772
Gestationsalter	-0,1869	0,0869	0,0315	0,8295	0,6996-0,9836

Das Nagelkerke- R^2 betrug 0,61, der C-Wert betrug 0,93 (95 % - KI = 0,88-0,97).

Bei der Validierung des Modells ergaben sich folgende Werte: $R^2 = 0,58$ (Originalwert 0,61), $C = 0,92$ (Originalwert 0,93).

3.3.7 Fazit aus den logistischen Regressionsmodellen

Insgesamt ist festzuhalten, dass bei allen Komplikationen nur der logarithmierte sFlt-1/PIGF-Quotient stets ein signifikanter Parameter für die Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen gewesen ist. In allen Gruppen ist eine Erhöhung des sFlt-1/PIGF-Quotienten mit einer erhöhten Chance assoziiert, dass Komplikationen eintreten (Odds Ratio > 1).

Daher liefern die Ergebnisse einen starken Hinweis dafür, dass eine zusätzliche Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten zu einer besseren Einschätzung des Komplikationsrisikos bei Schwangeren mit Präeklampsie-Verdacht führt.

3.3.8 Zusätzliche Informationen

Von den 120 Probandinnen, die einen sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 29,7$ (Trennwert der Gruppe 6) hatten, entwickelten 13 innerhalb von vier Wochen Komplikationen und 107 keine Komplikationen. Daher ergaben sich ein NPV von 89 % und eine negative LR von 0,24 (Tabelle 14). Von den 80 Probandinnen mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 29,7$, entwickelten 24 innerhalb von vier Wochen keine Komplikationen und 56 Komplikationen. Dies entsprach einem PPV von 69 % und einer positiven LR von 4,27. Bei zehn der 24 Probandinnen ohne Komplikationen während der Schwangerschaft traten jedoch Komplikationen nach vier Wochen auf. Bei drei der 14 Probandinnen ohne spätere Komplikationen wurde eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie diagnostiziert (Tabelle 15).

Unter den 110 Probandinnen, die sich vor Vollendung der 34. SSW vorstellten mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 49,4$ (Trennwert der Gruppe 6 $< 34.$ SSW), entwickelten 15 Komplikationen und 95 keine Komplikationen. Daher ergaben sich ein NPV von 96 % und eine negative LR von 0,15 (Tabelle 16). Von den 45 Probandinnen mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 49,4$ entwickelten 37 Komplikationen und acht keine. Dies entsprach einem PPV von 60 % und einer positiven LR von 6,00. Bei fünf der acht Probandinnen ohne Komplikationen während der Schwangerschaft traten jedoch nach vier Wochen Komplikationen auf (Tabelle 17).

Ergebnisse

Tabelle 14: klinische Daten der Probandinnen mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten < 29,7 bei Erstpräsentation mit Auftreten von Komplikationen innerhalb von vier Wochen

Probanden	SSW bei U 1	sFlt-1/PlGF-Quotient	Komplikationen	Indikation der Entbindung	SSW bei Geb.	Klinische Informationen
14	34 + 5	7,056	-iatrogene Entbindung	HTN PE-Symptome	38 + 0	SIH
30	34 + 6	26,921	-iatrogene Entbindung	PE-Symptome	37 + 2	cHTN, PE in Familie, BEL, Myome
82	34 + 2	3,921	-iatrogene Entbindung	SGA	37 + 2	BEL
95	30 + 2	8,138	-ARDS -Geburt < 34. SSW		30 + 4	
107	36 + 5	11,623	-SGA		38 + 5	
114	35 + 1	9,398	-iatrogene Entbindung -SGA	SGA	36 + 1	IUGR in früherer SS
160	35 + 0	7,942	-APGAR < 7		38 + 4	
165	33 + 2	4,959	-APGAR < 7		36 + 0	Kardiale Grunderkrankung
173	34 + 1	9,622	-iatrogene Entbindung -IUGR	IUGR	38 + 0	
194	31 + 4	10,517	-iatrogene Entbindung -IUGR -Geburt < 34. SSW -ARDS	IUGR	32 + 2	
202	34 + 6	13,850	-iatrogene Entbindung	HTN Proteinurie (289 mg/24 h)	37 + 6	V.a. SIH
222	35 + 6	2,620	-iatrogene Entbindung -SGA	SGA	37 + 3	
224	30 + 5	24,814	-iatrogene Entbindung -IUGR	IUGR	34 + 1	

SSW = Schwangerschaftswoche, U = Untersuchung, sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PlGF = placental growth factor, Geb. = Geburt, HTN = Hypertonus, PE = Präeklampsie, cHTN = chronische Hypertonie, SGA = small for gestational age, BEL = Beckenendlage, ARDS = acute respiratory distress syndrome, IUGR = intrauterine growth restriction, SS = Schwangerschaft

Ergebnisse

Tabelle 15: klinische Daten der Probandinnen mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten $\geq 29,7$ bei Erstpräsentation ohne Auftreten von Komplikationen innerhalb von vier Wochen

Probanden	SSW bei U1	sFlt-1/PlGF-Quotient	Komplikation nach vier Wochen	SSW bei Geburt	Klinische Informationen
1	36 + 2	62,587		38 + 4	HTN bei Geburt
12	35 + 0	74,868		40 + 0	SIH
20	35 + 5	64,431		37 + 0	PE in FA, beginnendes HELLP
24	34 + 5	33,164		38 + 6	
35	28 + 2	42,186	-iatrogene Entbindung wg. sPE -IUGR -Geburt < 34. SSW	33 + 3	SLE
40	34 + 2	31,364		40 + 4	
44	36 + 6	51,006		40 + 0	
45	29 + 6	120,171	-iatrogene Entbindung wg. sPE -IUGR	36 + 2	
49	24 + 4	161,417	-iatrogene Entbindung wg. IUGR -Geburt < 34. SSW -ARDS	28 + 5	Protein C Mangel
50	24 + 2	73,513	-iatrogene Entbindung wg. sPE -SGA -Entwicklung sHTN -Geburt < 34. SSW	29 + 5	PE und IUGR in vorheriger SS
55	36 + 0	108,951		38 + 2	SIH
67	28 + 6	112,032		41 + 6	HTN bei Geburt
100	35 + 6	55,481		39 + 3	SIH, GDM
106	33 + 2	48,193		38 + 1	cHTN, DM Typ 2
125	30 + 0	56,478		38 + 3	cHTN
130	36 + 4	41,112		41 + 0	
157	26 + 2	135,079	-iatrogene Entbindung wg. PE -ARDS -Geburt < 34 SSW. -SGA	32 + 5	
169	31 + 1	58,412		39 + 1	
177	25 + 2	33,527	-Intrauteriner Fruchttod	32 + 1	cHTN
185	29 + 6	37,646	-IUGR	36 + 1	
191	31 + 4	144,321	-iatrogene Entbindung wg. sPE -SGA	35 + 6	
197	36 + 5	42,594		39 + 1	
198	25 + 2	41,769	-iatrogene Entbindung wg. IUGR -Geburt < 34. SSW -APGAR < 7	30 + 1	
207	24 + 2	33,775	-iatrogene Entbindung wg. PE-Symptomen/Befunden	36 + 2	

SSW = Schwangerschaftswoche, U = Untersuchung, sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PlGF = placental growth factor, HTN = Hypertonie, SIH = schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, PE = Präeklampsie, FA = Familienanamnese, HELLP = haemolysis. elevated liver enzyme levels, low platelet count, wg. = wegen, sPE = schwere Präeklampsie, IUGR = intrauterine growth restriction, SLE = systemischer Lupus erythematoses, ARDS = acute respiratory distress syndrome, SS = Schwangerschaft, SGA = small for gestational age, sHTN = schwere Hypertonie, GDM = Gestationsdiabetes, DM = Diabetes mellitus, cHTN = chronische Hypertonie

Ergebnisse

Tabelle 16: klinische Daten der Probandinnen (< 34. SSW) mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten < 49,4 bei Erstpräsentation und Auftreten von Komplikationen innerhalb von vier Wochen

Probanden	SSW bei U1	sFlt-1/PIGF-Quotient	Komplikationen	Indikation Entbindung	SSW bei Geburt	Klinische Informationen
14	34 + 5	7,056	-iatrogene Entbindung	HTN PE-Symptome	38 + 1	SIH
30	34 + 6	26,921	-iatrogene Entbindung	PE-Symptome	37 + 2	cHTN, PE in Familie, Myome, BEL
36	32 + 1	43,744	-iatrogene Entbindung -IUGR	IUGR	34 + 0	
82	24 + 2	3,921	-iatrogene Entbindung -SGA	SGA	37 + 2	BEL
95	30 + 2	8,138	-ARDS -Geburt < 34. SSW		30 + 4	
124	31 + 4	37,703	-SGA		34 + 0	
134	31 + 5	30,935	-iatrogene Entbindung	sPE	35 + 1	
137	34 + 2	38,386	-Tod des Kindes -APGAR < 7 -Plazentalösung		35 + 1	
165	33 + 2	4,959	-APGAR < 7		36 + 0	kardiale Grunderkrankung
173	34 + 1	9,622	-iatrogene Entbindung -IUGR	IUGR	38 + 0	
194	31 + 4	10,517	-iatrogene Entbindung -ARDS -IUGR -Geburt < 34.SSW	IUGR	32 + 2	
202	34 + 6	13,849	-iatrogene Entbindung	HTN Proteinurie (289 mg/24 h)	37 + 6	V.a. SIH
218	32 + 2	33,736	-Geburt < 34. SSW		33 + 6	DM Typ 1
224	30 + 5	24,814	-iatrogene Entbindung -IUGR	IUGR	34 + 1	
229	31 + 4	30,351	-iatrogene Entbindung -ARDS -Geburt < 34. SSW	sPE	33 + 5	

SSW = Schwangerschaftswoche, U = Untersuchung, sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = placental growth factor, SIH = schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, OBS = Oberbauchschmerz, cHTN = chronische Hypertonie, BEL = Beckenendlage, IUGR = intrauterine growth restriction, SGA = small for gestational age, ARDS = acute respiratory distress syndrome, sPE = schwere Präeklampsie, HTN = Hypertonie, DM = Diabetes mellitus

Tabelle 17: klinische Daten der Probandinnen (< 34. SSW) mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten ≥ 49,4 bei Erstpräsentation ohne Auftreten von Komplikationen innerhalb von vier Wochen

Probanden	SSW bei U1	sFlt-1/PIGF-Quotient	Komplikationen nach vier Wochen	SSW bei Geburt	Klinische Informationen
45	29 + 6	120,171	-iatrogene Entbindung wg. PE -IUGR	36 + 2	
49	24 + 4	161,417	-iatrogene Entbindung wg. IUGR -ARDS -Geburt < 34. SSW	28 + 5	
50	24 + 2	75,513	-iatrogene Entbindung wg. sPE -SGA	29 + 5	IUGR + PE in vorheriger SS
67	28 + 6	112,032		41 + 6	
125	34 + 3	56,478		38 + 3	
157	26 + 2	135,079	-iatrogene Entbindung wg. PE -ARDS -SGA	32 + 5	
169	31 + 1	58,412		39 + 1	Fetale Makrosomie
191	31 + 4	144,321	-iatrogene Entbindung wg. sPE -SGA	35 + 6	

SSW = Schwangerschaftswoche, U = Untersuchung, sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = placental growth factor, wg. = wegen, PE = Präeklampsie, IUGR = intrauterine growth restriction, ARDS = acute respiratory distress syndrome, sPE = schwere Präeklampsie, SGA = small for gestational age, SS = Schwangerschaft

4. Diskussion

Die Präeklampsie und ihre assoziierten Komplikationen gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität für Mutter und Kind einher (1, 2). Um diese Mortalität und Morbidität zu senken, muss die Notwendigkeit der Behandlung bei jenen Schwangeren frühzeitig erkannt werden, die sich mit der Verdachtsdiagnose Präeklampsie ärztlich vorstellen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen besitzen. Die Anbindung an spezialisierte Geburtskliniken ist essentiell, um eine optimale Beratung, Diagnostik, Überwachung und Versorgung von Mutter und Kind zu gewährleisten. Unter stationären Bedingungen kann das entsprechende klinisch-medikamentöse Monitoring, wie z.B. die Applikation von Kortikosteroiden zur Lungenreifeinduktion, RR-Senkung bei schwerer Hypertonie oder die Gabe von Magnesium zur Eklampsieprophylaxe bis hin zur kontrollierten Entbindung, durchgeführt werden.

Trotz derzeitiger Risikostratifizierung besteht weiteres Verbesserungspotential, da die gegenwärtigen klinischen Methoden nur eine schwache Vorhersagegenauigkeit für Präeklampsie-assoziierte Komplikationen besitzen. Insbesondere die Leitsymptome sind nicht in der Lage, perinatale und maternale Komplikationen zu prognostizieren (31, 77). Aufgrund des Blutdrucks allein, welcher basierend auf fünf üblichen Definitionen der Hypertonie bestimmt wurde („ACOG“ (171), „ISSHP“ (172), „the National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)“ (173), „World Health Organization (WHO)“ (174), „Redman and Jefferies“ (175)), ist man nicht in der Lage, maternale und perinatale Komplikationen wie u.a. ein SGA-Kind, eine frühzeitige Geburt (< 34. SSW), eine vorzeitige Plazentalösung, eine Eklampsie oder eine Totgeburt bzw. einen neonatalen Tod akkurat zu prognostizieren. Dasselbe Ergebnis ergibt sich in Kombination mit einer Proteinurie (77). Auch die labordiagnostische Bestimmung von Thrombozyten und Transaminasen eignen sich nicht, bzw. Kreatinin nur sehr begrenzt, für die Prädiktion von maternalen und fetalen Komplikationen (79).

Dagegen scheint ein prognostischer Test für Präeklampsie-assoziierte Komplikationen, der durch die Identifikation der Angiogenese- und Antiangiogenesefaktoren und den damit einhergehenden neuen Erkenntnissen hinsichtlich der Pathophysiologie, Diagnose sowie Prädiktion der Präeklampsie und ihrer assoziierten Komplikationen entwickelt wurde, vielversprechend zu sein. Zukünftig könnte die Bestimmung von PlGF und sFlt-1, die eine bessere Risikoeinschätzung hinsichtlich der zahlreichen Präeklampsie-assoziierten Komplikationen möglich macht, das weitere

Diskussion

Management der Schwangeren mit Präeklampsie-Verdacht erleichtern (24). Besonders Schwangere vor der 37. SSW profitieren von solch einem Test, da erst nach der 37. SSW die Entbindung angestrebt wird (25, 95, 96).

Es ist von hohem Interesse, klinisch relevante Subgruppen mit verschiedenen Komplikationen zu untersuchen, um eine hochspezifische Risikostratifizierung zu erreichen. Unser Ziel war es, durch Einteilung der Komplikationen in verschiedene Subgruppen zu analysieren, ob mithilfe des sFlt-1/PIGF-Quotienten unterschiedliche Komplikationen frühzeitig identifiziert werden können. Dadurch wäre es möglich, spezifischere Risikokonstellationen zu definieren.

Die vorliegende Studie untersucht den klinischen Nutzen der Messung des Quotienten aus sFlt-1 und PIGF mittels automatisierter Elecsys® Immunoassays (Elecsys®sFlt-1 und Elecsys®PIGF, Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland) für die Prädiktion des Auftretens bzw. Ausbleibens von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen. Größtenteils wurden Schwangere im dritten Trimester mit dem Verdacht auf Präeklampsie eingeschlossen. In allen Gruppen mit Entwicklung von Komplikationen konnten signifikante Unterschiede des sFlt-1/PIGF-Quotienten im mütterlichen Serum festgestellt werden im Vergleich zu Schwangeren, bei denen keine Komplikationen auftraten.

Für den sFlt-1/PIGF-Quotienten konnten optimale Trennwerte mit höchsten Vorhersagegenauigkeiten für die jeweiligen Komplikationen errechnet werden. Somit konnten die verschiedenen Präeklampsie-assoziierten Komplikationen mit unterschiedlichen Sensitivitäten, Spezifitäten sowie positiven und negativen prädiktiven Werten bei bestimmten Trennwerten ermittelt werden. Daneben eignete sich der sFlt-1/PIGF-Quotient zur Differenzierung von Schwangeren mit Komplikationen im Vergleich zu Schwangeren ohne Komplikationen.

Wir konnten zeigen, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient als einzige Variable einen signifikanten Einfluss auf das spätere Auftreten von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen besitzt und die Chance für das Auftreten dieser Komplikationen ansteigt, wenn es zu einer Erhöhung des Quotienten kommt. Keine andere Vorhersagevariable zeigte in allen Gruppen kontinuierlich einen signifikanten Einfluss.

Bisher untersuchten nur wenige Studien die Eignung des sFlt-1/PIGF-Quotienten bzw. der einzelnen Parameter für die Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen (21, 24-27). Weiterhin bestehen wesentliche Unterschiede zwischen unserer Studie und den früheren Studien. Letztere beinhalten entweder eine unterschiedliche Studienpopulation, andere Ein- und Ausschlusskriterien, variierende Komplikationen oder sind nicht prospektiv ausgerichtet. Fast keine Studie untersuchte bisher die Eignung des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die Prädiktion von

Diskussion

Präeklampsie-assoziierten Komplikationen in einem Zeitraum von vier Wochen. Die einzige Ausnahme bildet die „PROGNOSIS“-Studie, welche das Auftreten von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen innerhalb von vier Wochen nach Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten untersucht. Abweichend von unserer Untersuchung wurde das Ausbleiben von Komplikationen hier jedoch innerhalb von einer Woche ausgewertet. Außerdem unterschieden sich die untersuchten Komplikationen teilweise von unseren definierten Präeklampsie-assoziierten Komplikationen (21). Wir wählten einen Zeitraum von vier Wochen, da die Veränderungen der Serumkonzentrationen der pro-angiogenen und anti-angiogenen Faktoren bereits mehr als vier Wochen vor Krankheitsbeginn beobachtet wurden (18, 20) und wir feststellen wollten, ob eine einmalige Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten in diesem Zeitfenster noch in der Lage ist, das Ausbleiben bzw. Auftreten von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen vorherzusagen.

In einer früheren Studie wurde bereits vermutet, dass die pro- und anti-angiogenen Faktoren beispielsweise eine Frühgeburt aufgrund einer Präeklampsie besser prognostizieren, wenn diese entweder in einer Zeitperiode von vier bis fünf Wochen auftritt oder wiederholte Messungen durchgeführt werden (27).

Unsere Studie erweitert oben genannte frühere Studien, da sie prospektiv den sFlt-1/PlGF-Quotienten, welcher durch den Gebrauch von handelsüblichen und vollautomatisierten Immunoassays bestimmt werden kann, in Hinblick auf Komplikationen, die innerhalb von vier Wochen auftreten können, untersucht.

4.1 Der sFlt-1/PlGF-Quotient im Serum von Probandinnen mit Komplikationen versus ohne Komplikationen

Nur wenige Studien untersuchten bisher die Serumkonzentrationen von sFlt-1 und PlGF bei Probandinnen mit Präeklampsie-Verdacht im Hinblick auf die spätere Entwicklung von Komplikationen.

Die Arbeitsgruppe um Rana et al. (24) stellte einen signifikant erhöhten Median von 47,0 für den sFlt-1/PlGF-Quotienten in Schwangerschaften mit innerhalb von zwei Wochen aufgetretenen Komplikationen im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Komplikationen mit einem Median von 10,8 fest. Vor der 34. SSW wurde ein signifikant erhöhter Median von 226,6 versus 4,5 ermittelt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass häufige Komplikationen wie Plazentalösung, erhöhte Transaminasen und/oder verminderte Thrombozyten, zu kleine Neugeborene (SGA-Kinder) und/oder ein pathologischer umbilikaler Doppler auch einzeln betrachtet mit erhöhten sFlt-1/PlGF-Werten assoziiert sind.

Diskussion

Die Arbeitsgruppe um Moore et al. (25) bestätigte signifikante Unterschiede in der Serumkonzentration von sFlt-1, PlGF und sEng bei Schwangeren mit Komplikationen < 34. SSW bzw. < 37. SSW im Vergleich zu Schwangeren ohne Komplikationen mit bzw. ohne gleichzeitig bestehender Präeklampsie-Diagnose. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich zwischen den Schwangeren mit bzw. ohne Komplikationen, die sich nach der 37. SSW vorstellten. In der Studie wurde der ELISA von R&D Systems (Minneapolis) verwendet, so dass kein direkter Vergleich mit den von uns gemessenen Werten möglich ist.

Chaiworapongsa et al. (27) wiesen in einer retrospektiven Studie nach, dass bei Präeklampsie-Verdacht mit einer innerhalb von zwei Wochen aufgrund einer milden oder schweren Präeklampsie durchgeführten Entbindung eine signifikant niedrigere Plasmakonzentration von PlGF/sVEGFR-1 (gemessen in MoM = engl. Multiple of Median) beobachtet wurde. Die Messungen wurden ebenfalls mit dem ELISA von R&D Systems (Minneapolis) durchgeführt.

In einer prospektiven Studie um Sibude et al. (26) wurde gezeigt, dass ein niedriger PlGF-Wert bei Präeklampsie-Verdacht oder IUGR signifikant mit dem Auftreten von Komplikationen zusammenhing. Darüber hinaus lagen unabhängig vom Gestationsalter stets niedrige Mediane von PlGF (≤ 12 pg/ml) bei Entwicklung schwerer Komplikationen innerhalb von 15 Tagen und Werte oberhalb der 5. Perzentile (angepasst an die dem Gestationsalter in gesunden Schwangerschaften entsprechenden Referenzwerte) bei fehlender Entwicklung von Komplikationen vor. Dazwischenliegende Medianwerte trafen für weniger schwere Komplikationen bzw. für schwere Komplikationen nach 15 Tagen zu. Ein direkter Vergleich mit unseren Werten ist auch in dieser Studie nicht möglich, da der Triage Test (Triage® PlGF, Alere, San Diego, Kalifornien) (176) für die Messung von PlGF verwendet wurde.

Diese Ergebnisse wurden auch durch die Analysen in unserer Studie bestätigt. In allen Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Die Mediane für den sFlt-1/PlGF-Quotienten waren in allen Gruppen signifikant erhöht (Tabelle 18).

Tabelle 18: Vergleich der Mediane in den verschiedenen Gruppen mit versus ohne Komplikationen

Gruppen	Mediane der Gruppen mit Komplikationen	Mediane der Gruppen ohne Komplikationen	P-Wert
Gruppe 1	149,9	10,7	<0,001
Gruppe 2	87,4	7,8	<0,001
Gruppe 3	91,8	7,3	<0,001
Gruppe 4	80,6	11,5	0,0137
Gruppe 5	86,5	6,9	<0,001
Gruppe 6	87,4	5,6	<0,001
Gruppe 6 < 34. SSW	148,4	5,6	<0,001

Der sFlt-1/PIGF-Quotient der sechsten Gruppe, deren Komplikationen annähernd vergleichbar sind mit den Komplikationen, welche die Arbeitsgruppe um Rana et al. (24) untersuchten, war im gesamten Probandenkollektiv etwas höher bzw. bei Untersuchungen vor der 34. SSW wiederum etwas niedriger. Darüber hinaus zeigten wir, dass sich auch die Mediane in den einzeln definierten Gruppen signifikant von den Kontrollgruppen ohne die entsprechenden Komplikationen unterscheiden. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass in der ersten Gruppe, deren Komplikationen mit einer Präeklampsie oder einem HELLP-Syndrom assoziiert sind, der Medianwert des sFlt-1/PIGF-Quotienten am höchsten war.

Zusammenfassend bestätigten unsere Daten einen signifikanten Unterschied der sFlt-1/PIGF-Werte zwischen Probandinnen mit und ohne Komplikationen.

4.2 Trennwerte für den sFlt-1/PlGF-Quotienten hinsichtlich der Prädiktion Präeklampsie-assoziiertes Komplikationen

Rana et al. (24) bestimmten einen Trennwert von 85 für den sFlt-1/PlGF-Quotienten hinsichtlich der Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen innerhalb von zwei Wochen bei Präeklampsie-Verdacht. Untersuchungen < 34. SSW ergaben eine Sensitivität von 72,9 %, eine Spezifität von 94,0 %, einen NPV von 87,3 %, einen PPV von 86,0 %, eine negative LR von 0,3 und eine positive LR von 12,2.

Die Arbeitsgruppe um Chaiworapongsa et al. (27) bestimmte für den PlGF/sVEGFR-1-Quotienten Trennwerte für eine aufgrund einer Präeklampsie innerhalb von zwei Wochen durchgeführte vorzeitige Entbindung:

- PlGF/sVEGFR-1 \leq 0,05 MoM: AUC = 0,88 (95 % - KI = 0,81-0,96), Sensitivität = 74 %, Spezifität = 91 %, + LR = 8,3, - LR = 0,3
- PlGF/sVEGFR-1 (< 34. SSW) \leq 0,033 MoM: AUC = 0,88 (95 % - KI = 0,79-0,97), Sensitivität = 93 %, Spezifität = 78 %, + LR = 4,23, - LR = 0,09

Sibiude et al. (26) ermittelten zwei Trennwerte für PlGF einschließlich einen vom Gestationsalter abhängigen Trennwert der fünften Perzentile, um Schwangere mit dem Verdacht auf Präeklampsie und der anschließenden Entwicklung von (schweren) Komplikationen zu identifizieren:

- PlGF < 12 pg/ml: PPV = 91 %, + LR = 4,47; PlGF (< 34. SSW) < 12 pg/ml: PPV = 96 %, + LR = 16
- PlGF < 5. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter: PPV = 85 %, + LR = 2,5; PlGF (< 34. SSW) < 5. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter: PPV = 82 %, + LR = 3,1.

In einer prospektiven Studie um Chappell et al. (177) besaß eine niedrige PlGF-Konzentration (< 5. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter) bei Schwangeren mit Präeklampsie-Verdacht < 35. SSW eine hohe Sensitivität und einen hohen negativ prädiktiven Wert für die Prädiktion einer innerhalb von 14 Tagen aufgrund einer Präeklampsie durchgeführten Entbindung (Sensitivität = 96 %, Spezifität = 55 %, NPV = 98 %, PPV = 43 %, - LR = 0,07, + LR = 2,10). Bei Schwangeren < 37. SSW wurde ein Trennwert < 100 pg/ml für die Prädiktion einer innerhalb von 14 Tagen oder vor der 37. SSW aufgrund einer Präeklampsie durchgeführten Entbindung festgelegt, welcher eine ähnliche Sensitivität und einen ähnlichen negativ prädiktiven Wert besitzt wie der Trennwert < 5. Perzentile bei Schwangeren < 35. SSW (Sensitivität = 95 %, Spezifität = 32 %, NPV = 94 %, PPV = 36 %, - LR = 0,16, + LR = 1,40).

Diskussion

In der „PROGNOSIS“-Studie (21) mit 1050 Probandinnen konnte ein sFlt-1/PIGF-Quotient, der gleich oder unterhalb des ermittelten Trennwertes von 38 lag, innerhalb von einer Woche das Ausbleiben von fetalen und/oder maternalen Präeklampsie-assoziierten Komplikationen mit einem NPV von 99,3 % prognostizieren. Ein sFlt-1/PIGF-Quotient oberhalb des Trennwertes von 38 erreichte einen PPV von 47,5 % für das Auftreten von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen innerhalb von vier Wochen. Ein Trennwert von 38 für die Prädiktion eines kumulierten Endpunktes (Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom und/oder fetale bzw. maternale Präeklampsie-assoziierte Komplikationen) konnte das Ausbleiben innerhalb einer Woche mit einem NPV von 98,5 % (bei einem PPV von 18,5 %, einer Sensitivität von 78,6 % und einer Spezifität von 80,8 %) und das Auftreten innerhalb von vier Wochen mit einem PPV von 65,5 % (bei einem NPV von 90,1 %, einer Sensitivität von 65,5 % und einer Spezifität von 90,1 %) prognostizieren.

In der vorliegenden Arbeit konnten verschiedene Präeklampsie-assoziierte Komplikationen mit unterschiedlichen Sensitivitäten, Spezifitäten, positiven und negativen prädiktiven Werten bei verschiedenen Trennwerten für den sFlt-1/PIGF-Quotienten ermittelt werden. Es ist festzustellen, dass nur für den Trennwert der ersten und der sechsten Gruppe < 34 . SSW eine hohe prädiktive Genauigkeit erreicht wurde (Gruppe 1: + LR = 7,19, - LR = 0,24; Gruppe 6 < 34 . SSW: + LR = 6,00, - LR = 0,15). Die anderen Trennwerte zeigten eine schwache (Gruppe 2: + LR = 3,58, - LR = 0,33; Gruppe 3: + LR = 3,02, - LR = 0,31; Gruppe 5: + LR = 3,70, - LR = 0,31; Gruppe 6: + LR = 4,27, - LR = 0,24) bzw. kaum relevante (Gruppe 4 = + LR = 2,51, - LR = 0,00) prädiktive Genauigkeit.

Die Trennwerte lassen sich nicht adäquat mit jenen anderer Studien in deren Qualität an Sensitivitäten, Spezifitäten, NPV und PPV vergleichen. Diese Unterschiede sind auf die verschieden definierten Komplikationen, auf interindividuelle Unterschiede der untersuchten Probandinnen, auf den unterschiedlich festgelegten Zeitraum, in dem die Komplikationen auftraten, sowie auf andere Fallzahlen zurückzuführen.

In unserer Kohorte zeigte ein Trennwert von 114,4 für die Prädiktion einer iatrogenen Entbindung aufgrund einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms (Gruppe 1) einen PPV von 35 % sowie einen NPV von 98 %.

Ein Trennwert von 49,4 bei Schwangeren < 34 . SSW (Gruppe 6 < 34 . SSW) prognostizierte die Entwicklung von Komplikationen innerhalb von vier Wochen mit einem PPV von 60 % und einem NPV von 96 %. Das bedeutet, dass eine Schwangere mit Verdacht auf Präeklampsie, die sich vor der 34. SSW ärztlich vorstellt, bei einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 49,4$ mit einer 96 %igen Wahrscheinlichkeit keine Komplikationen in den nächsten vier Wochen entwickelt. Mit einer 60 %igen

Diskussion

Wahrscheinlichkeit treten Komplikationen in den nächsten vier Wochen auf, sofern ihr sFlt-1/PlGF-Quotient $\geq 49,4$ beträgt. In der sechsten Gruppe (Gruppe 6) erreichte ein Trennwert von 29,7 einen PPV von 69 % und einen NPV von 89 % für die Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen bei jedoch schwächerer prädiktiver Genauigkeit (+ LR = 4,27, - LR = 0,24).

Die Trennwerte eignen sich eher für die Prädiktion des Ausbleibens von Komplikationen innerhalb von vier Wochen. Wie schon in der „PROGNOSIS“-Studie (21) postuliert, ist ein hoher negativer prädiktiver Wert essentiell, da eine unerkannte Komplikation verheerende Folgen für Mutter und Kind haben kann. Hohe negative prädiktive Werte konnten wir mit 98 % (Gruppe 1) und 96 % (Gruppe 6 < 34. SSW) erreichen. In der Gruppe 6 konnte ein etwas niedrigerer negativer prädiktiver Wert mit 89 % erzielt werden. Da es sich, wie bereits oben erwähnt, um eine Untergruppenauswertung der „PROGNOSIS“-Studie handelt, lassen sich die Werte in etwa mit dem negativen prädiktiven Wert dieser Studie mit 99,3 % bei einem Trennwert von 38 vergleichen. Auch unsere errechneten Trennwerte von 29,7 (Gruppe 6) sowie 49,4 (Gruppe 6 < 34. SSW) für die Prädiktion von Komplikationen sind von dem Trennwert der „PROGNOSIS“-Studie, welche das Gesamtkollektiv beinhaltet, numerisch nicht weit entfernt. Die positiven Vorhersagewerte des sFlt-1/PlGF-Quotienten von 35 % (Gruppe 1) und 60 % bzw. 69 % (Gruppe 6 < 34 SSW. bzw. Gruppe 6) verbessern die Prädiktion von Komplikationen im Vergleich zu klinischen Variablen. Die Bestimmung einer Proteinurie und eines Hypertonus erreichte nur einen positiven Vorhersagewert von 20 % für die Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen (77). Somit lässt sich die Prädiktion einer drohenden Präeklampsiekomplikation durch Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten verbessern. Eine rechtzeitige Überwachung der Schwangeren könnte somit erleichtert werden.

Eine Prädiktion der einzelnen Komplikationen, die in den verschiedenen Gruppen zusammengefasst wurden, gelang uns aufgrund schwacher prädiktiver Genauigkeiten nicht.

Es zeigt sich jedoch die Tendenz, dass Komplikationen, die eine iatrogene Entbindung aufgrund einer Präeklampsie, HELLP oder Eklampsie umfassen, einen deutlich höheren Trennwert besitzen (Gruppe 1: Trennwert von 114,4) als eine iatrogene Entbindung wegen Präeklampsie-assoziierten Komplikationen exklusive dieser Diagnosen (Gruppe 2: Trennwert von 43,8). Noch niedrigere Trennwerte ergaben sich für fetale (Gruppe 3: Trennwert von 33,8) oder maternale (Gruppe 4: Trennwert von 26,8) Komplikationen. Dies verdeutlicht, dass eine bessere Einordnung des initial gemessenen sFlt-1/PlGF-Quotienten bezogen auf die auftretenden Komplikationen möglich wäre. Größere Studien sind hierfür notwendig.

4.3 Vorhersagegenauigkeit des sFlt-1/PlGF-Quotienten für Präeklampsie-assoziierte Komplikationen

Moore et al. (25) demonstrierten, dass bei Schwangeren < 37. SSW der sFlt-1/PlGF-Quotient mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Komplikationen (AUC = 0,76, 95 % - KI = 0,66-0,85) prognostiziert, verglichen mit der klinischen Diagnose einer Präeklampsie (AUC = 0,60, 95% - KI = 0,51-0,69) oder dem Gestationsalter bei Erstpräsentation (AUC = 0,73, 95 % - KI = 0,64-0,82). Verschiedene klinische Variablen (Diagnose einer Präeklampsie, aktuelles Gestationsalter, chronische Hypertonie, Nierenerkrankung, Gravidität, vorherige Präeklampsie, Alter, Adipositas, Diabetes, Raucherstatus, Rasse) erlaubten noch bessere Ergebnisse (AUC = 0,82, 95 % - KI = 0,79-0,90). Bei zusätzlicher Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten ergab sich die höchste Wahrscheinlichkeit für die Prädiktion (AUC = 0,91, 95 % - KI = 0,85-0,97).

Rana et al. (24) zeigten, dass < 34. SSW ein höherer sFlt-1/PlGF-Quotient, der systolische Blutdruck, Proteinurie, Harnsäure, Kreatinin und erniedrigte Thrombozyten signifikant mit einem höheren Risiko für Komplikationen assoziiert sind. Keine Assoziation mit Komplikationen konnte beim Alter, der Schwangerschaftswoche, dem BMI, dem Raucherstatus sowie einer vorbestehenden chronischen Hypertonie festgestellt werden. In der multiplen logistischen Regression verblieben der sFlt-1/PlGF-Quotient, der systolische Blutdruckwert, eine Proteinurie, Harnsäure, Kreatinin und niedrige Thrombozyten als signifikante Vorhersagevariablen. Für die Prädiktion erwies sich die Kombination aus höchstem systolischem RR-Wert, Proteinurie und dem sFlt-1/PlGF-Quotienten (AUC = 0,92, 95 % - KI = 0,88-0,96) gegenüber der Kombination aus höchstem systolischem RR-Wert und Proteinurie (AUC = 0,84, 95 % - KI = 0,78-0,90) als überlegen. Unabhängig von der Schwangerschaftswoche prognostizierte der sFlt-1/PlGF-Quotient mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit wie die höchsten gemessenen systolischen Blutdruckwerte (sFlt-1/PlGF-Quotient: AUC = 0,76; systolischer Blutdruckwert: AUC = 0,74) Komplikationen. Andere Parameter besaßen eine geringere Vorhersagegenauigkeit (Harnsäure: AUC = 0,67; ALT: AUC = 0,56; Serumkreatinin: AUC = 0,60).

Sibiude et al. (26) erreichten in der ROC-Analyse für die Prädiktion von Komplikationen durch PlGF eine AUC von 0,75 und für schwere Komplikationen < 34. SSW eine AUC von 0,96. Zum Vergleich wurden weitere Parameter überprüft (systolischer RR: AUC = 0,44, Proteinurie: AUC = 0,51, Harnsäure: AUC = 0,61; schwere Komplikationen < 34.SSW, systolischer RR: AUC = 0,60, Proteinurie: AUC = 0,55, Harnsäure: AUC = 0,72).

Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen ähnliche Erkenntnisse. In der ROC-Analyse der sechsten Gruppe wurde für die Vorhersagegenauigkeit von Komplikationen durch den sFlt-1/PlGF-Quotienten eine AUC von 0,88 (95 % - KI = 0,84-0,93) bestimmt. Bei Untersuchung vor der 34. SSW verbesserte sich die Vorhersagegenauigkeit (AUC = 0,92, 95 % - KI = 0,87-0,97).

In den logistischen Regressionsanalysen verbesserte sich die Vorhersagekraft durch Hinzunahme aller Variablen nur geringfügig (Tabelle 19).

Tabelle 19: Vorhersagekraft des sFlt-1/PlGF-Quotienten allein im Vergleich durch Hinzunahme der verschiedenen Variablen in den jeweiligen Gruppen

Gruppen	Vorhersagekraft des sFlt-1/PlGF-Quotienten	Vorhersagekraft durch Hinzunahme der Variablen
Gruppe 1	ROC AUC = 0,89 95 % - KI = 0,82-0,96	Regressionsanalyse AUC = 0,89 95 % - KI = 0,83-0,96
Gruppe 2	ROC AUC = 0,81 95 % - KI = 0,75-0,88	Regressionsanalyse AUC = 0,85 95 % - KI = 0,79-0,91
Gruppe 3	ROC AUC = 0,83 95 % - KI = 0,76-0,90	Regressionsanalyse AUC = 0,88 95 % - KI = 0,83-0,93
Gruppe 4	ROC AUC = 0,78 95 % - KI = 0,69-0,86	Regressionsanalyse AUC = 0,78 95 % - KI = 0,69-0,86
Gruppe 5	ROC AUC = 0,85 95 % - KI = 0,79-0,91	Regressionsanalyse AUC = 0,87 95 % - KI = 0,81-0,92
Gruppe 6	ROC AUC = 0,88 95 % - KI = 0,84-0,93	Regressionsanalyse AUC = 0,90 95 % - KI = 0,86-0,94
Gruppe 6 < 34. SSW	ROC AUC = 0,92 95 % - KI = 0,87-0,97	Regressionsanalyse AUC = 0,93 95 % - KI = 0,88-0,97

sFlt-1 = soluble Fms-like tyrosine kinase-1, PlGF = Placental Growth Factor, ROC = Receiver-Operating-Characteristic-Kurve, KI = Konfidenzintervall, AUC = area under the curve

Dies verdeutlicht, dass die anderen Variablen nur einen geringen Beitrag zu einer verbesserten Vorhersagekraft leisten. Besonders in der ersten und sechsten Gruppe zeigten sich gute Vorhersagegenauigkeiten. Insgesamt war die Vorhersagekraft bei Untersuchung vor der 34. SSW am besten, was auch die Arbeitsgruppe um Rana et al. bestätigte (24). Wie bereits Rana et al. vermuteten, könnte eine Erklärung sein, dass Geburtshelfer Schwangere mit Präeklampsie-Verdacht ≥ 34 . SSW schneller entbinden (178), da die Chance auf das Überleben von Neugeborenen dann ausgezeichnet ist (179). Außerdem kann der sFlt-1/PlGF-Quotient, aufgrund des nach der 36. SSW geringfügigen Anstiegs (19), eine andere Trennschärfe für das spätere Gestationsalter besitzen (24). Unsere durchgeführte logistische Regression schließt verschiedene Laborparameter wie Thrombozyten, Kreatinin und AST, die sich eventuell als prädiktive Marker für maternale Komplikationen eignen (24), nicht mit ein. Diese Parameter interagieren unter anderem stark mit einigen definierten Komplikationen wie akutem Nierenversagen oder dem HELLP-Syndrom. Um eine

Diskussion

Überschätzung der Modelleistung zu verhindern, wurden diese als Vorhersagevariablen nicht untersucht. Die Komplikationsvorhersage besitzt ihren größten Nutzen $< 34.$ SSW, da in dieser Zeitspanne ein erhebliches Risiko für neonatale Morbidität vorliegt (180), wie oben genannt zeigte sich in dieser Gruppe auch die beste Vorhersagekraft.

Daneben erwies sich der sFlt-1/PIGF-Quotient kontinuierlich als signifikante Vorhersagevariable. In allen Gruppen ist eine Erhöhung des Quotienten mit einer erhöhten Chance für das Auftreten von Präeklampsie-bedingten Komplikationen assoziiert (Odds Ratio > 1).

Auch wenn das Patientenkollektiv, der Zeitraum und die definierten Komplikationen in den oben beschriebenen Studien sich von unserer Studie unterscheiden, weist die Stimmigkeit unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen aus den anderen Studien darauf hin, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient zur Risikostratifizierung auch noch über einen Zeitraum von zwei Wochen hinaus, wie er hauptsächlich in diesen Studien verwendetet wurde, hilfreich ist. In unserer Studie besaß der sFlt-1/PIGF-Quotient die höchste Vorhersagegenauigkeit für Komplikationen, wenn die Schwangeren sich vor der abgeschlossenen 34. SSW vorstellten.

Dies unterstreicht den Nutzen einer zusätzlichen Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten zu den als Goldstandard verwendeten Diagnoseparametern.

4.4 Stärke und Limitationen der Studie

Die Stärke der Studie besteht darin, dass es sich um eine prospektive, doppelt-verblindete Studie mit einer gut definierten Probandengruppe handelt. Die Ergebnisse des sFlt-1/PIGF-Quotienten wurden erst nach der letzten Untersuchung der zuletzt eingeschlossenen Probandin offenbart. Somit beeinflussten die Testergebnisse die Diagnosestellung, wie beispielsweise den Zeitpunkt der Entbindung, nicht. Auch den Labormitarbeitern waren die Diagnosen unbekannt.

Eine Limitation der Studie ist, dass es sich um eine Subgruppenanalyse eines Zentrums einer Multicenterstudie handelt und sich die Fallzahlplanung auf das Gesamtkollektiv bezog. Daneben handelt es sich um eine Beobachtungsstudie. Aufgrund der limitierten Probandenzahl ist somit nur eine eingeschränkte Aussage möglich, eine eindeutige Tendenz lässt sich jedoch erkennen.

Die Daten wurden mittels Elecsys® Immunoassays bestimmt, sodass sich die Ergebnisse des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei Gebrauch anderer Testverfahren unterscheiden können.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Den klinischen Verlauf bei Verdacht auf Präeklampsie vorherzusagen, stellt jeden Geburtshelfer vor eine Herausforderung. So kann eine Gestationshypertonie stabil verlaufen oder mit Entwicklung einer Proteinurie und/oder Beteiligung weiterer Organe exazerbieren. Wie bereits ausführlich dargestellt, sind die gegenwärtigen diagnostischen Mittel für die Prädiktion Präeklampsie-assoziiierter Komplikationen unzureichend. Insbesondere die Leitsymptome, welche noch immer die Erkrankung definieren, besitzen nur eine geringe Vorhersagegenauigkeit für das Auftreten Präeklampsie-assoziiierter Komplikationen (77). Daher kommt es zu einer Überdiagnostik sowie Übertherapie von Schwangeren, die sich mit dem Verdacht auf Präeklampsie ärztlich vorstellen (92). Trotzdem können Schwangere mit atypischen Symptomen übersehen werden und nicht der Hochrisikogruppe zugeordnet werden, obwohl sie jedoch ein hohes Risiko für Komplikationen besitzen, welches durch einen erhöhten sFlt-1/PIGF-Quotienten identifiziert werden könnte. Rana et al. (24) konnten bereits zeigen, dass sich die zusätzliche Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten besonders bei Schwangeren mit atypischen Symptomen für die Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen eignet. Auch wenn es bisher noch keine Therapiemöglichkeit für die Präeklampsie gibt (59), können vor allem jene Schwangere mit atypischen Symptomen, die eine hohe Komplikationswahrscheinlichkeit besitzen, frühzeitig erkannt werden und von einer Anbindung an spezialisierte Perinatalzentren profitieren. Dies wurde bereits von der Arbeitsgruppe Rana et al. postuliert (24). Besonders in ländlichen Regionen kann eine rechtzeitige Einweisung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum von großem Nutzen sein.

In unserer Studie lieferte die automatisierte Messung des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei Erstpräsentation signifikant höhere Werte bei Schwangeren, welche Komplikationen innerhalb von vier Wochen entwickelten im Vergleich zu Schwangeren, bei denen keine Komplikationen zu beobachten waren. Zwei Trennwerte ergaben eine hohe prädiktive Genauigkeit für das Auftreten bzw. Ausbleiben von Komplikationen.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient erwies sich im gesamten Patientenkollektiv als einzige konstante signifikante Vorhersagevariable. Außerdem besteht bei Schwangeren mit einem höheren sFlt-1/PIGF-Quotienten eine höhere Chance, dass Präeklampsie-assoziierte Komplikationen auftreten.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient, analysiert von handelsüblichen und vollautomatisierten Immunoassays, scheint zur Risikostratifizierung im Sinne einer Prädiktion von Komplikationen hilfreich zu sein. Schwangere können somit von der additiven Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten profitieren, da dadurch eine bessere Einschätzung ihrer Komplikationswahrscheinlichkeit erreicht wird.

Diskussion

Studien mit höheren Fallzahlen und ähnlich definierten Komplikationen sollten durchgeführt werden, um mehrere Trennwerte für verschiedene Komplikationen und zu deren genaueren Einordnung zu erhalten. Außerdem sollten weitere Studien den optimalen Zeitpunkt für eine erneute Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten nach initialer Bestimmung evaluieren. Darüber hinaus sind prospektive Interventionsstudien notwendig, um die Auswirkung von ärztlichen Entscheidungen wie Art und Zeitpunkt der Diagnostik und Therapie, die aufgrund der Ergebnisse des sFlt-1/PlGF-Quotienten getroffen wurden, auf die Entwicklung von maternalen und kindlichen Komplikationen zu untersuchen.

Kürzlich zeigte eine erste prospektive Studie, dass sich das klinische Management bei Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie nach Kenntnis des sFlt-1/PlGF-Quotienten veränderte. Diese Veränderung verbesserte die klinische Entscheidungsfindung, vermied unnötige Hospitalisierungen und minimierte zusätzlich Kosten (181). Daneben konnte bereits in einem entscheidungsanalytischen Modell gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Nutzung des vollautomatisierten Elecsys-Tests Kosten eingespart werden können (93).

4.6 Zusammenfassung

Wie bereits dargestellt zählt die Multisystemerkrankung Präeklampsie zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und ist mit schweren Komplikationen assoziiert. Diese gehen einerseits mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität für den Fetus einher, andererseits können auch mütterlicherseits schwerwiegende Schäden bei Beteiligung wichtiger Organe wie Nieren, Leber und Gehirn entstehen. Dies erklärt, warum der Verdacht auf Präeklampsie eine der häufigsten Vorstellungsgründe von Schwangeren in der Geburtshilfe ist. Besonders das frühe Manifestationsalter birgt ein hohes Risiko für Komplikationen. Eine frühzeitige Erkennung des Komplikationsrisikos ist daher essentiell, um eine bestmögliche schwangerschaftsbegleitende medizinische Versorgung zu gewährleisten und den individuellen Entbindungszeitpunkt optimal zu planen.

Für die Diagnosestellung werden zwar die beiden als Goldstandard angesehenen klinischen Parameter Blutdruckmessung und Proteinbestimmung im Urin verwendet, sind aber für die Diagnose und Prädiktion einer Präeklampsie sowie ihrer assoziierten Komplikationen nicht ausreichend.

Unterschiedliche Studien lieferten Hinweise darauf, dass die in der Plazenta gebildeten pro-angiogenen (PlGF) und anti-angiogenen (sFlt-1) Faktoren eine Schlüsselposition in der Pathophysiologie der Präeklampsie einnehmen. Im Fokus steht die gegensätzlich signifikant veränderte Serumkonzentration dieser Faktoren sowohl zum Diagnosezeitpunkt als auch bereits Wochen vor Manifestation der Erkrankung. Dieses Ungleichgewicht, das zugunsten der anti-angiogenen Faktoren verschoben ist und deren sFlt-1/PlGF-Quotient erhöht ist, scheint sich für die Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen zu eignen.

Vor diesem Hintergrund wollten wir herausfinden, ob die Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten geeignet ist, das Auftreten bzw. Ausbleiben von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen bei Vorliegen der Verdachtsdiagnose einer Präeklampsie < 37 . SSW und insbesondere < 34 . SSW zu detektieren.

Die vorliegende Arbeit untersuchte den im Serum gemessenen Quotienten aus sFlt-1 und PlGF mit dem Ziel, Unterschiede in den Serumkonzentrationen von Probandinnen mit und ohne Präeklampsie-assoziierten Komplikationen nachzuweisen sowie die Vorhersage verschiedener Komplikationen mit unterschiedlichen Sensitivitäten, Spezifitäten, positiven und negativen prädiktiven Werten bei unterschiedlichen Trennwerten zu ermöglichen. Daneben wurden die Vorhersagegenauigkeiten des sFlt-1/PlGF-Quotienten und anderer klinischer Parameter auf Signifikanz für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der definierten Komplikationen überprüft und festgestellt, ob ein Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten mit einer erhöhten Chance assoziiert ist,

Diskussion

dass Präeklampsie-bedingte Komplikationen auftreten. Der Beobachtungszeitraum betrug vier Wochen ab initialer Vorstellung.

Die Erhebung der beschriebenen Daten erfolgte im Zeitraum von 2010 bis 2014 an 209 Probandinnen ab der 24 + 0 bis zur 36 + 6 SSW im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, doppelt-verblindeten Studie („PROGNOSIS“). Verschiedene Komplikationen wurden definiert und in entsprechende Gruppen eingeteilt (Gruppe 1: iatrogene Entbindung wegen Präeklampsie, HELLP, Eklampsie, Gruppe 2: iatrogene Entbindung wegen Präeklampsie-Symptomen bzw. -Befunden, Gruppe 3: fetale Komplikationen, Gruppe 4: maternale Komplikationen, Gruppe 5: fetale und/oder maternale Komplikationen, Gruppe 6: mindestens eine Komplikation aller definierten Komplikationen sowie Untergruppe 6 < 34. SSW). Die Serummarker sFlt-1 und PlGF wurden mittels automatisierten Elecsys® ELISA von Roche Diagnostics (Penzberg, Deutschland) quantifiziert.

Bei der Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten bestanden zwischen allen Gruppen mit versus ohne Komplikationen signifikante Unterschiede mit erhöhten Medianen in den Gruppen mit Komplikationen. Außerdem konnten verschiedene Präeklampsie-assoziierte Komplikationen mit unterschiedlichen Sensitivitäten, Spezifitäten, negativen prädiktiven und positiven prädiktiven Werten bei unterschiedlichen Trennwerten ermittelt werden. Besonders für den Trennwert der ersten und der sechsten Gruppe < 34. SSW konnte eine hohe prädiktive Genauigkeit bestimmt werden (Gruppe 1: + LR = 7,19, - LR = 0,24; Gruppe 6 < 34. SSW: + LR = 6,00, - LR = 0,15). Zu erwähnen ist, dass sich beide Trennwerte eher für die Prädiktion des Ausbleibens von Komplikationen innerhalb der nächsten vier Wochen eignen (Gruppe 1: Trennwert 114,4, Sensitivität = 79 %, Spezifität = 89 %, NPV = 98 %, PPV = 35 %; Gruppe 6 < 34. SSW: Trennwert 49,4, Sensitivität = 87 %, Spezifität = 85 %, NPV = 96 %, PPV = 60 %).

Eine Prädiktion der einzelnen Komplikationen, die in den verschiedenen Gruppen zusammengefasst wurden, gelang uns aufgrund schwacher prädiktiver Genauigkeiten nicht. Es zeigt sich jedoch die Tendenz, dass Komplikationen, die eine iatrogene Entbindung aufgrund einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms umfassen, einen deutlich höheren Trennwert besitzen (Gruppe 1: Trennwert von 114,4) als eine iatrogene Entbindung aufgrund von Präeklampsie-Symptomen exklusive dieser Diagnosen (Gruppe 2: Trennwert von 43,8), fetale (Gruppe 3: Trennwert von 33,8) oder maternale (Gruppe 4: Trennwert 26,8) Komplikationen. Dies verdeutlicht, dass eine bessere Einordnung des initial gemessenen sFlt-1/PlGF-Quotienten bezogen auf die auftretenden Komplikationen prinzipiell möglich wäre.

Diskussion

Des Weiteren ist in allen Gruppen nur der sFlt-1/PlGF-Quotient eine durchgehend signifikante Vorhersagevariable für Präeklampsie-assoziierte Komplikationen. Außerdem besteht bei Schwangeren mit einem höheren sFlt-1/PlGF-Quotienten eine höhere Chance, dass Präeklampsie-assoziierte Komplikationen auftreten. Andere Variablen leisten nur einen geringen zusätzlichen Beitrag zu einer verbesserten Vorhersagekraft.

Die zusätzliche Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten ist im klinischen Alltag für die Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen insofern hilfreich, als eine höhere Trennschärfe bei der Risikostratifizierung erreicht wird. Insbesondere Schwangere mit atypischen Symptomen, denen eine vermeintlich geringere Komplikationsrate zugeschrieben werden könnte, oder Schwangere mit Symptomen einer Präeklampsie anderer Genese, können von solch einem Test profitieren. Zuletzt ist zu erwähnen, dass aufgrund der geringen Fallzahlen die Aussagekraft der in dieser Arbeit erhobenen Daten eingeschränkt ist, unsere Ergebnisse jedoch dem aktuellen Forschungsstand entsprechen und diesen darüber hinaus erweitern.

5. Literaturverzeichnis

1. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension in pregnancy*. 2003;22:109-27.
2. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Seminars in perinatology*. 2012;36(1):56-9.
3. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2011;25(4):391-403.
4. Arora N, Mahajan K, Jana N, Taraphder A. Pregnancy-related acute renal failure in eastern India. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2010;111(3):213-6.
5. 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):1-22.
6. Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, Manley J, Shlossman P, Colmorgen GH. Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(3):511-5.
7. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993;341(8858):1447-51.
8. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, Pile-Spellman J, Simpson LL, Sacco RL, Berman MF. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology*. 2006;67(3):424-9.
9. Lanska DJ, Kryscio RJ. Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. *Neurology*. 1998;51(6):1622-8.
10. Reubinoff B, Schenker J. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1991;36(2):95-102.
11. Boisrame T, Sananes N, Fritz G, Boudier E, Aissi G, Favre R, Langer B. Placental abruption: risk factors, management and maternal-fetal prognosis. Cohort study over 10 years. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;179:100-4.
12. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *Journal of pregnancy*. 2011:1-7.
13. Schneider S, Freerksen N, Maul H, Roehrig S, Fischer B, Hoeft 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.
14. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
15. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
16. 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.
17. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(3):244 e1-8.
18. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, 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.
19. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2008;21(1):9-23.
 20. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, Group CS. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2006;355(10):992-1005.
 21. Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom 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.
 22. 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 & Gynecology*. 2010;202(2):161.e1-e.11.
 23. 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.
 24. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125(7):911-9.
 25. Moore AG, Young H, Keller JM, Ojo LR, Yan J, Simas TA, Maynard SE. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;25(12):2651-7.
 26. Sibide J, Guibourdenche J, Dionne MD, Le Ray C, Anselm O, Serreau R, Goffinet F, Tsatsaris V. Placental growth factor for the prediction of adverse outcomes in patients with suspected preeclampsia or intrauterine growth restriction. *PloS one*. 2012;7(11):e50208.
 27. Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan Z, Kusanovic J, Ogge G, Soto E, Dong Z, Tarca A, Gaurav B, Hassan S. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2011;24(10):1187-207.
 28. Bulletins--Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(1):159-67.
 29. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. 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.
 30. Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Schlembach D, Stepan H, Walther T. S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen: Deutsche

Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); 2013 [16.11.2016]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0181_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf.

31. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(5):481 e1-7.
32. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, Charnock-Jones DS, Redman CW. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013;61(5):932-42.
33. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
34. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2008;2(6):484-94.
35. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51(4):970-5.
36. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(5):580-9.
37. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, Demirayak G. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014;290(1):53-7.
38. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O'Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118 Suppl 1:1-203.
39. Moodley J. Maternal deaths associated with hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Hypertension in pregnancy*. 2004;23(3):247-56.
40. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
41. Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2011;25(3):329-42.
42. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(1):254-8.
43. Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *American journal of epidemiology*. 1998;147(11):1062-70.
44. Ziadeh S, Yahaya A. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265(1):30-3.
45. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193:965-72.
46. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004;111(3):200-6.

Literaturverzeichnis

47. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(1):156-61.
48. Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, Mackenbach JP, Raat H. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *Journal of Hypertension*. 2008;26(6):1200-8.
49. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008;199(1):1-7.
50. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *Bmj*. 2009;338:b2255.
51. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of maternal-fetal medicine*. 2001;10(2):91-6.
52. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(4):1042-8.
53. Pampus van M, Wolf H, Buller H, Huygens P, Jacobs C, Dekker G. Underlying disorders associated with severe preeclampsia and HELLP syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;176:S26.
54. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 2008;51(4):1002-9.
55. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, MacPherson C, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Dombrowski M. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *The New England journal of medicine*. 1998;339(10):667-71.
56. Murakami S, Saitoh M, Kubo T, Koyama T, Kobayashi M. Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(6):945-9.
57. Henne MB, Zhang M, Paroski S, Kelshikar B, Westphal LM. Comparison of obstetric outcomes in recipients of donor oocytes vs. women of advanced maternal age with autologous oocytes. *The Journal of reproductive medicine*. 2007;52(7):585-90.
58. Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2009;28(1):1-12.
59. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000;356(9237):1260-5.
60. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
61. Khalil R, Granger J. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283(1):R29-45.
62. Sandrim VC, Palei AC, Metzger IF, Gomes VA, Cavalli RC, Tanus-Santos JE. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia. *Hypertension*. 2008;52(2):402-7.
63. Moran P, Lindheimer M, Davison J. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2004;24(6):588-95.
64. Chesley L, Williams L. Renal glomerular and tubular function in relation to the hyperuricemia of pre-eclampsia and eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1945;50(4):367-75.

65. Fadel HE, Northrop G, Misenhimer HR. Hyperuricemia in pre-eclampsia. A reappraisal. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976;125(5):640-7.
66. Schaffer NK, Dill LV, Cadden JF. Uric Acid Clearance in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 1943;22(2):201-6.
67. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):307-12.
68. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1982;142(2):159-67.
69. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(5 Pt 1):981-91.
70. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(4):1000-6.
71. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(2):460-4.
72. Martin JN, Jr., Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180:1373-84.
73. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertension in pregnancy*. 2003;22(2):203-12.
74. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2007;335(7627):974.
75. 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(b3129).
76. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(11):1177-84.
77. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(2):261-7.
78. Fisher K, Luger A, Spargo B, Lindheimer M. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:267-76.
79. Anumba D, Lincoln K, Robson S. Predictive value of clinical and laboratory indices at first assessment in women referred with suspected gestational hypertension. *Hypertension in pregnancy*. 2010;29(2):163-79.
80. 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.
81. Papageorgiou A, Yu C, Erasmus I, Cuckle H, Nicolaides K. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(6):703-9.
82. Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler

- velocimetry. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008;102(2):146-51.
83. Williams K, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(8):628-32.
84. Thangaratinam S, Ismail K, Sharp S, Coomarasamy A, Khan K. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113:369-78.
85. Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(5):1313-6.
86. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JIP, Bonsel GJ, Wolf H. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006;195(2):495-503.
87. Thangaratinam S, Gallos I, Meah N, Usman S, Ismail K, Khan K. How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90:564-73.
88. Brooten D, Kaye J, Poutasse SM, Nixon-Jensen A, McLean H, Brooks LM, Groden S, Polis NS, Youngblut JM. Frequency, timing, and diagnoses of antenatal hospitalizations in women with high-risk pregnancies. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 1998;18(5):372-6.
89. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus*. 2006;15:148-55.
90. Powe C, Thadhani R. Diabetes and the kidney in pregnancy. *Semin Nephrol*. 2011;31:59-69.
91. Seely EW, Solomon CG. Improving the Prediction of Preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2016;374(1):83-4.
92. Schnettler W, Dukhovny D, Wenger J, Salahuddin S, Ralston S, Rana S. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of pre-eclampsia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120:1224-32.
93. Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, van der Helm W, Creeden J. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *Journal of medical economics*. 2010;13(4):728-37.
94. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *Bmj*. 2006;332(7539):463-8.
95. American College of Obstetricians and Gynecologists TFOHiP. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122:1122-31.
96. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG, group Hs. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979-88.

97. Publications Committee SfM-FM, Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(3):191-8.
98. Perales A, Torregrosa G, Salom B, Barberá M, Jover T, Alborch E. Effects of magnesium sulphate on the noradrenaline-induced cerebral vasoconstrictor and pressor responses in the goat. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997;104(8):898-903.
99. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, Smith G, von Dadelszen P, Leduc L, Audibert F, Moutquin JM, Piedboeuf B, Shatenstein B, Parra-Cabrera S, Choquette P, Winsor S, Wood S, Benjamin A, Walker M, Helewa M, Dube J, Tawagi G, Seaward G, Ohlsson A, Magee LA, Olatunbosun F, Gratton R, Shear R, Demianczuk N, Collet JP, Wei S, Fraser WD, group Is. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(3):239 e1- e10.
100. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 1997;337(2):69-76.
101. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
102. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(10):695-703.
103. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, 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):649-58.
104. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, Damsky CH. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(9):2139-51.
105. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1995;86(5):775-9.
106. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun CC, Kimura T, Baschat AA. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol*. 2007;24(4):257-66.
107. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:32-7.
108. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, Luft FC. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(9):2440-8.
109. Zhou Y, Damsky C, Fisher S. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(9):2152-64.
110. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1994;101(8):669-74.
111. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009;24:147-58.
112. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology annual*. 1972;1:177-91.

113. Hawfield A, Freedman BI. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2009;3(1):65-73.
114. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;29(7):576-82.
115. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005;46(5):1077-85.
116. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, Momoeda M, Kozuma S, Taketani Y. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*. 2004;145(11):4838-45.
117. Karumanchi S, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the "chicken-and-egg" question. *Endocrinology*. 2004;145(11):4835-7.
118. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, Alitalo K, Damsky C, Fisher SJ. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *The American journal of pathology*. 2002;160(4):1405-23.
119. Lash GE, Cartwright JE, Whitley GS, Trew AJ, Baker PN. The effects of angiogenic growth factors on extravillous trophoblast invasion and motility. *Placenta*. 1999;20(8):661-7.
120. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, Lim KH, Bdolah-Abram T, Epstein FH, Karumanchi SA. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008;198(4):428.e1-.e6.
121. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Norden-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(6):1368-74.
122. Tidwell S, Ho H, Chiu W, Torry R, Torry D. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;184:1267-72.
123. Stepan H, Jank A. Angiogene Faktoren und ihre Rolle in der Entstehung und Vorhersage der Präeklampsie. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2009;213:101-5.
124. Mustonen T, Alitalo K. Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis. *The Journal of cell biology*. 1995;129(4):895-8.
125. Shibuya M. Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1 (Flt-1). *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(4):409-20.
126. 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):10705-9.
127. Rajakumar A, Michael HM, Rajakumar PA, Shibata E, Hubel CA, Karumanchi SA, Thadhani R, Wolf M, Harger G, Markovic N. Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1, (Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women. *Placenta*. 2005;26(7):563-73.
128. Herse F, Fain JN, Janke J, Engeli S, Kuhn C, Frey N, Weich HA, Bergmann A, Kappert K, Karumanchi SA, Luft FC, Muller DN, Staff AC, Dechend R. Adipose tissue-derived soluble fms-like tyrosine kinase 1 is an obesity-relevant endogenous paracrine adipokine. *Hypertension*. 2011;58(1):37-42.
129. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2000;80(4):443-54.

130. Ahmed A, Li XF, Dunk C, Whittle MJ, Rushton DI, Rollason T. Colocalisation of vascular endothelial growth factor and its Flt-1 receptor in human placenta. *Growth factors*. 1995;12(3):235-43.
131. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clinical science*. 2012;122(2):43-52.
132. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, Jank A, Kribs A, Cornely OA, Kreyssig C, Hemphill L, Rigby AC, Khedkar S, Lindner TH, Mallmann P, Stepan H, Karumanchi SA, Benzing T. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011;124(8):940-50.
133. Autiero M, Lutun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(7):1356-70.
134. McDonald NQ, Hendrickson WA. A structural superfamily of growth factors containing a cystine knot motif. *Cell*. 1993;73(3):421-4.
135. Yang W, Ahn H, Hinrichs M, Torry RJ, Torry DS. Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PlGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells. *Journal of reproductive immunology*. 2003;60(1):53-60.
136. Clark DE, Smith SK, Licence D, Evans AL, Charnock-Jones DS. Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation. *The Journal of endocrinology*. 1998;159(3):459-67.
137. Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N. Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(41):25646-54.
138. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Experimental cell research*. 2006;312(5):549-60.
139. de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science*. 1992;255(5047):989-91.
140. Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME, Dimitrov D, Armellino DC, Gospodarowicz D, Bohlen P. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochemical and biophysical research communications*. 1992;187(3):1579-86.
141. Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH. Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(43):26988-95.
142. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *American journal of physiology Cell physiology*. 2001;280(6):C1358-66.
143. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, Gomez R, Edwin S. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Young Investigator Award. American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(6):1541-7; discussion 7-50.
144. Mijal RS, Holzman CB, Rana S, Karumanchi SA, Wang J, Sikorskii A. Mid-pregnancy levels of angiogenic markers as indicators of pathways to preterm delivery. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012;25(7):1135-41.
145. Wang A, Holston AM, Yu KF, Zhang J, Toporsian M, Karumanchi SA, Levine RJ. Circulating anti-angiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of

- respiratory distress syndrome in preterm neonates. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2012;25(8):1447-52.
146. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gotsch F, Kim Y, Kim G, Goncalves L, Edwin S, JP K, Erez O, Than N, Hassan S, Romero R. The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2008;21(1):25-40.
147. 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 PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clinical biochemistry.* 2010;43(9):768-70.
148. Widmer M, Cuesta C, Khan KS, Conde-Agudelo A, Carroli G, Fusey S, Karumanchi SA, Lapaire O, Lumbiganon P, Sequeira E, Zavaleta N, Frusca T, Gulmezoglu AM, Lindheimer MD. Accuracy of angiogenic biomarkers at 20weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study. *Pregnancy hypertension.* 2015;5(4):330-8.
149. Villa PM, Hamalainen E, Maki A, Raikkonen K, Pesonen AK, Taipale P, Kajantie E, Laivuori H. Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia in a high-risk cohort. *BMC pregnancy and childbirth.* 2013;13:110.
150. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2012;206(1):58 e1-8.
151. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension.* 2007;351:818-24.
152. Rana S, Schnettler W, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira A, Verlohren S, Perschel F, Arany Z, Lim K, Thadhani R, Karumanchi S. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertension in pregnancy.* 2013;32(2):189-201.
153. 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;14:324.
154. Schneider E, Gleixner A, Hänel R, Leyhe Y, Kleinschmidt C, Beck G, Steinberg M, Denk B, Gassner D. Technical performance of the first fully automated assays for human soluble fms-like tyrosine kinase 1 and human placental growth factor. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie.* 2009;213:213 - A8.
155. GmbH RD. Elecsys® sFlt-1 2015 [03.10.2016]. Available from: https://www.roche.de/res/content/7859/sflt-1_factsheet.pdf?sid=3e58e7fc882b590e3be972f7a89260ba.
156. GmbH RD. Elecsys® PlGF 2015 [03.10.2016]. Available from: https://www.roche.de/res/content/7859/plgf_factsheet.pdf?sid=3e58e7fc882b590e3be972f7a89260ba.
157. Magann EF, Martin JN, Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology.* 1999;42(3):532-50.

158. Stepan H. Intrauterine Wachstumsretardierung. In: Wacker J, Bastert G, Sillem M, Beckmann M, editors. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. Heidelberg: Springer Medizin; 2007. p. 45-50.
159. Rath W, Schmidt S. [Iatrogenic late preterm births]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2011;215(4):131-2.
160. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. 2014. Available from: <http://www.R-project.org/>.
161. Harrell FE. rms: Regression Modeling Strategies. R package version 4.4-0 ed2015.
162. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* 2011;12:77.
163. López-Ratón M, Rodríguez-Álvarez MX, Cadarso-Suárez C, Gude-Sampedro F. OptimalCutpoints: An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *Journal of Statistical Software.* 2014;61(8):1-63.
164. He X, Fu B, Fung W. Median regression for longitudinal data. *Statistics in Medicine.* 2003;22(23):3655-69.
165. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology.* 2010;21(1):128-38.
166. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-5.
167. Harrell FE. Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. 1 ed. New York: Springer; 2001. 572 p.
168. Akaike H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: Petrov BN, Csaki F, editors. Second International Symposium on Information Theory. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1973. p. 267-81.
169. Janssen J, Laatz W. Statistische Datenanalyse mit SPSS, Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests,. Berlin: Springer Gabler; 2008.
170. Maynard SE, Moore Simas TA, Solitro MJ, Rajan A, Crawford S, Soderland P, Meyer BA. Circulating angiogenic factors in singleton vs multiple-gestation pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2008;198(2):200.e1-e7.
171. Gynecologists CoTBotACoOa. ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219--January 1996 (replaces no. 91, February 1986). *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 1996;53(2):175-83.
172. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1988;158(4):892-8.
173. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1990;163(5 Pt 1):1691-712.
174. The hypertensive disorders of pregnancy. Report of a WHO study group. World Health Organization technical report series. 1987;758:1-114.
175. Redman CW, Jefferies M. Revised definition of pre-eclampsia. *Lancet.* 1988;1(8589):809-12.
176. Redman C, Lodge T, Meacher H, Marks J, Simms C, Sargent I. Triage® PIGF test: point-of-care assay of plasma placental growth factor to diagnose pre-eclampsia. *Adv Perinatal Med.* 2010;Proceedings(ECPM):181-5.
177. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2013;128(19):2121-31.

Literatuurverzeichnis

178. Odendaal H, Pattinson R, Bam R, Grove D, Kotze T. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(6):1070-5.
179. Odendaal HJ, Pattinson RC, du Toit R. Fetal and neonatal outcome in patients with severe pre-eclampsia before 34 weeks. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1987;71(9):555-8.
180. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(1):178-93.
181. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, Schaffenrath H, van der Does R, Messinger D, Verhagen-Kamerbeek WD, Reim M, Hund M, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PloS one*. 2016;11(5):e0156013.

6. Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arteriae
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ALT	Alanin-Aminotransferase
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1	Angiotensin II Typ 1 Rezeptor
AUC	Area under the curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
d.h.	das heißt
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
dt.	deutsch
eCRF	electronic Case Report Form
ELISA	Enzym-linked Immunosorbant Assay
engl.	englisch
ggf.	gegebenenfalls
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count
IQR	Interquartilsabstand
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung engl. intrauterine growth restriction
KI	Konfidenzintervall
LLR	Likelihood Ratio
M	Mittelwert
MD	Median
MI	Milliliter
NHBPEB	National High Blood Pressure Education Program
NO	Stickstoffmonoxid

Abkürzungsverzeichnis

NPV	negative prädiktive Wert
o.g.	oben genannt
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatility index
PIGF	plazentare Wachstumsfaktor engl. Placental Growth Factor
PPV	positive prädiktive Wert
ROC	Receiver operating characteristic
RR	Blutdruck („Riva-Rocci“)
sEng	soluble Endoglin
sFlt-1	lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 engl. soluble Fms-like tyrosine kinase-1
SGA	small for gestational age
SLE	systemische Lupus erythematodes
sog.	sogenannt
SSW	Schwangerschaftswoche
SUE	schwere unerwünschte Ereignis
u.a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignis
VEGF	vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor, engl. Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antonia Vanessa Jurth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktion von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen mit Hilfe des sFlt-1/PlGF-Quotienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

30.01.2017

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

8. Lebenslauf

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

Danksagung

9. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt allen Schwangeren, die an der Studie teilgenommen haben.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater PD. Dr. med. Stefan Verloren für die Unterstützung im Rahmen der Studienarbeit, für die Überlassung des Themas und die Begutachtung der Dissertation.

Herrn Robert Röhle aus der Abteilung Biometrie des Koordinierungszentrums für klinische Studien der Charité Universitätsmedizin Berlin (KKS Charité) danke ich für die statistische Betreuung.

Ich danke den beiden Ko-Doktorandinnen Maria Ehrich und Dorothea Raskovic für die sehr gut funktionierende Zusammenarbeit. Durch unsere gemeinsame Koordination und Organisation ist es uns gelungen, eine hohe Anzahl an Probandinnen einzuschließen.

Der klinischen Monitorin Monika Sonner danke ich für die angenehme und sehr nette Zusammenarbeit im Rahmen der Überwachung unserer Studie.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern, die mich während meines gesamten Studiums unterstützten und immer hinter meinen Entscheidungen stehen.

Anhang

10. Anhang**Einverständniserklärung und Probandeninformation**

Campus Benjamin Franklin | Campus Buch | Campus Mitte | Campus Virchow-Klinikum

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin | in Kooperation mit Roche Diagnostics GmbH | Clinical Trials RPD | 82377 Penzberg

Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie

- Bitte lesen dieses Formular sorgfältig durch.
- Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten.

Studientitel: Eine multizentrische*, prospektive**, doppel-verblindete‡, nicht-interventionelle# Studie zur Untersuchung der Kurzzeitprognose von Präeklampsie / Eklampsie / HELLP in schwangeren Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie

Kurztitel: **PROGNOSIS**
(Studie bezüglich Vorhersage von kurzfristigen klinischen Folgen in schwangeren Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie, Engl.: Prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia study)

- * Mehrere Studienzentren sind an der Studie beteiligt
- ** Vorausschauend
- ‡ Arzt und Patientin kennen die Testergebnisse nicht
- # Die übliche Behandlung wird durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst

.....
Name der Patientin (in Druckbuchstaben)

geb. am **Patienten/Probanden-Nr.**

Ort der Studie: Charité - Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin,
Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Sponsor: Roche Diagnostics GmbH, Clinical Trials Roche Professional Diagnostics,
Nonnenwald 2, 82377 Penzberg

- Ich wurde vom unterzeichnenden Arzt mündlich und schriftlich über die Ziele, den Ablauf der Studie, über mögliche Vor- und Nachteile sowie über eventuelle Risiken informiert.
- Ich habe die zur oben genannten Studie abgegebene schriftliche Patienteninformation vom 30. Juni 2012 gelesen und verstanden. Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie sind mir zufriedenstellend beantwortet worden. Ich kann die schriftliche Patienteninformation behalten und erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einverständniserklärung.

- Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu treffen.
- Ich bin darüber informiert, dass eine Versicherung Schäden deckt, falls solche im Rahmen der Studie auftreten. Stelle ich während der klinischen Studie gesundheitliche Probleme oder Schäden fest, die ich in einem möglichen Zusammenhang mit der Studienteilnahme sehe, so wende ich mich unverzüglich an den verantwortlichen Arzt (Dr. Stefan Verloren, Tel.: +49 30 9406 3894). Dieser weiß über die geltende Gesetzgebung Bescheid und wird für mich die nötigen Schritte einleiten.
- Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil. Ich kann jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufen, ohne dass mir deswegen Nachteile bei der weiteren medizinischen Betreuung entstehen.
- Ich bin mir bewusst, dass während der Studie die in der Patienteninformation genannten Anforderungen und Einschränkungen einzuhalten sind. Im Interesse meiner Gesundheit kann mich der Prüfarzt jederzeit von der Studie ausschließen. Zudem orientiere ich den Prüfarzt über die gleichzeitige Behandlung bei einem anderen Arzt sowie über die Einnahme von Medikamenten (vom Arzt verordnete oder selbstständig gekaufte).

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung/Leistungsbewertungsprüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Leistungsbewertungsprüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Leistungsbewertungsprüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform an der Charité (*Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin, Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin*) sowie auf elektronischen Datenträgern beim Sponsor (*Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377 Penzberg*) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde, sowie ggf. an die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes, in denen die Leistungsbewertungsprüfung ebenfalls durchgeführt wird
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Zudem erkläre ich mich damit einverstanden, dass der Versicherer im Falle eines Schadenfalles in meine Originaldaten Einsicht nehmen darf, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Leistungsbewertungsprüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen; die anonymisierten Prüfbögen werden aber für die Dauer von 5 Jahren aufbewahrt.
5. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung bis zum Ablauf von fünf Jahren nach Beendigung der Leistungsbewertungsprüfung aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.
1. Ich bin auch damit einverstanden, dass im Rahmen der o.g. Leistungsbewertungsprüfung entnommenen Blut- und Urinproben verschlüsselt an ein qualifiziertes Labor, das vom Sponsor beauftragt wird, zum Zweck der Auswertung weitergegeben werden.
2. Darüber hinaus bin ich mit einer Information meines Hausarztes/meiner Hausärztin über meine Teilnahme an der o.g. Leistungsbewertungsprüfung einverstanden (bitte zutreffendes ankreuzen): Ja Nein

Hiermit erkläre ich mich bereit an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Ein Exemplar der Probanden-Information und meine unterschriebene Patienten-Einverständniserklärung habe ich erhalten. Ein Exemplar meiner unterschriebenen Patienten-Einverständniserklärung verbleibt im Prüfzentrum.
Der Inhalt der Studie ist vertraulich und ich verpflichte mich außer Personen meines Vertrauens oder meinem Hausarzt zum Stillschweigen gegenüber Dritten.

.....
Ort, Datum

.....
Name und Unterschrift der Patientin

Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Patientin Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie erläutert habe. Ich versichere, alle im Zusammenhang mit dieser Studie stehenden Verpflichtungen zu erfüllen. Sollte ich zu irgendeinem Zeitpunkt während der Durchführung der Studie von Aspekten erfahren, welche die Bereitschaft der Patientin zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten, werde ich sie umgehend informieren.

.....
Ort, Datum

.....
Name und Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes/der Prüfarztin



Campus Benjamin Franklin | Campus Buch | Campus Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin | in Kooperation mit Roche Diagnostics GmbH | Clinical Trials RPD | 82377 Penzberg

Patienten -/Probandeninformation

Studientitel: Eine multizentrische*, prospektive**, doppel-verblindete‡, nicht-interventionelle# Studie zur Untersuchung der Kurzzeitprognose von Präeklampsie / Eklampsie / HELLP in schwangeren Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie

Kurztitel: **PROGNOSIS**
(Studie bezüglich Vorhersage von kurzfristigen klinischen Folgen in schwangeren Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie, Engl.: Prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia study)

- * Mehrere Studienzentren sind an der Studie beteiligt
- ** Vorausschauend
- ‡ Arzt und Patientin kennen die Testergebnisse nicht
- # Die übliche Behandlung wird durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst

Sehr geehrte Patientin,

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Sicherheit, Eignung und Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten und diagnostischen Tests zu gewinnen oder deren Anwendungsbereich zu erweitern.

Die oben genannte Studie wurde – wie es das Gesetz verlangt – von einer Ethikkommission zustimmend bewertet und bei der zuständigen Behörde angezeigt. Sie wird nach geltenden deutschen Gesetzen und international anerkannten Grundsätzen durchgeführt. Insgesamt sollen ungefähr 1000 schwangere Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie teilnehmen. Die Studie wird in mehreren Ländern durchgeführt und wird organisiert und finanziert durch Roche Diagnostics GmbH, dem Sponsor dieser Studie.

Der Prüfarzt hat Ihnen bereits mündlich Informationen zu der geplanten klinischen Studie gegeben. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Studienteilnahme zu entscheiden.

Ort der Studie: Charité - Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin,
Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Sponsor: Roche Diagnostics GmbH, Clinical Trials Roche Professional Diagnostics,
Nonnenwald 2, 82377 Penzberg

1. Freiwilligkeit der Studienteilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung geben. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Das gleiche gilt, wenn Sie Ihre dazu gegebene Einwilligung zu einem späteren Zeitpunkt widerrufen. Diese Möglichkeit haben Sie jederzeit. Einen allfälligen Widerruf Ihrer Einwilligung bzw. den Rücktritt von der Studie müssen Sie nicht begründen. Im Falle eines Widerrufs werden die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten weiter verwendet.

2. Zweck der Studie

In der geplanten Studie werden Daten über den von Roche Diagnostics entwickelten Test zur Unterstützung der Diagnose von Präeklampsie und dessen mögliche Vorhersagekraft über den weiteren Verlauf Ihrer Schwangerschaft gesammelt. Ihre Studienteilnahme hat keinerlei Einfluss auf Ihre Behandlung und sie müssen auch keine Testmedikamente zu sich nehmen.

Präeklampsie ist eine Erkrankung die nur schwangere Frauen betrifft und sich durch hohen Blutdruck und das Auftreten von Proteinen (Eiweißsubstanzen) im Urin auszeichnet. Sie kann sich schwerwiegend auf die Gesundheit von Mutter und Baby auswirken und z.B. zur Beeinträchtigung des kindlichen Wachstums, zu Frühgeburten oder in seltenen Fällen zu Komplikationen bis hin zum Tod der Mutter oder des Kindes führen. Ein wichtiges Ziel ist es daher zu bestimmen, ob eine Frau mit Verdacht auf Präeklampsie diese Krankheit tatsächlich entwickelt, so dass nötigenfalls gezielt eine intensivere Schwangerschaftsbetreuung erfolgen kann.

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Biomarker „sFlt-1“ und „PlGF“ werden schon jetzt im Rahmen eines diagnostischen Tests als Hilfe zur Präeklampsie-Diagnose verwendet. Die Marker werden im Blut der schwangeren Frau nachgewiesen, wobei ein bestimmtes Verhältnis der beiden Marker die klinische Diagnose einer Präeklampsie erhärten. Der von Roche Diagnostics entwickelte diagnostische Test ist in Europa seit 2009 auf dem Markt erhältlich und wird in mehreren Kliniken in der Routine verwendet. Mit dieser Studie soll untersucht werden, ob sich der Test – neben Hilfe zur Präeklampsie-Diagnose - auch zur kurzzeitigen Vorhersage der Krankheitsentwicklung in Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie verwenden lässt.

3. Durchführung der Studie

Vor Aufnahme in diese Studie klärt der Prüfarzt ab, ob Sie die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für diese Studie erfüllen. Bei Teilnahme an der Studie werden Ihnen im Rahmen von 5 Visiten im Abstand von einer Woche jeweils ca. 4 ml (1-1.5 Teelöffel) Blut abgenommen und 5 ml (2 ml) Spontanurin zur Bestimmung der Präeklampsie-Marker gesammelt. Des Weiteren werden übliche Laborwerte erfasst. Dazu zählen ein Leber- und ein Nierenwert, ein Wert über Blutgerinnung und über Hämolyse. Falls Schwangerschaftskomplikationen auftreten sollten, werden zusätzliche Blut- und Urinproben im Rahmen weiterer Visiten gesammelt. Zusätzlich werden noch Daten über die Geburt, den Gesundheitszustand des Neugeborenen und Ihren

Gesundheitszustand nach der Geburt erhoben. Sollte es Ihnen nicht möglich sein, das Krankenhaus für eine weitere Visite nach der Entbindung aufzusuchen, können die erforderlichen Daten auch bei Ihrem niedergelassenen Hausarzt/Gynäkologen angefragt werden.

Die Studie wird doppelt-verblindet durchgeführt. Das bedeutet, dass weder der Prüfarzt noch die Patientin während der Studie die Messergebnisse der zwei Tests „sFlt-1“ und „PlGF“ erfährt. Die Studie wird im Universitätsklinikum Charité - Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin, Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland, durchgeführt.

4. Verwendung der Proben

In den pseudonymisierten (= verschlüsselten, siehe Paragraph 10) Proben aller Studienteilnehmer werden die Biomarker, sFlt-1 und PlGF, gemessen. Hierfür werden Ihre Proben dem Studiensponsor (Roche Diagnostics GmbH) übereignet und nach der Analyse in einer zentralen Probenbank für maximal 20 Jahre gelagert. Die Proben werden dabei ausschließlich zu wissenschaftlichen Untersuchungen im Indikationsfeld „Schwangerschaftskomplikationen und daraus resultierende Folgeerkrankungen“ verwendet und nicht kommerziell veräußert. Zu einem späteren Zeitpunkt kann die Versendung in ausgesuchte Messlabors erfolgen, wo die Proben hinsichtlich neuer diagnostischer Parameter untersucht werden können. Solche zusätzliche Untersuchungen werden ausschließlich zur Bewertung neu entwickelter labordiagnostischer Tests im Indikationsfeld „Schwangerschaftskomplikationen und daraus resultierende Folgeerkrankungen“ durchgeführt. Eine Gewinnung, Lagerung oder Analyse von Erbgut tragenden Nukleinsäuren (DNA) aus den Blutzellen wird nicht vorgenommen. Bei Widerruf Ihrer Studienteilnahme können Sie jederzeit die Vernichtung Ihrer Proben beantragen.

5. Pflichten des Studienteilnehmers und des Prüfarztes

Sie werden gebeten, sich während der gesamten Studiendauer an folgende Anweisungen zu halten:

- Voraussetzung für die Studienteilnahme ist, dass Sie die fünf Termine am Studienzentrum einhalten können.
- Sie müssen den medizinischen Anweisungen Ihres Prüfarztes folgen und sich an den Studienplan halten.
- Falls Sie sich im Rahmen eines medizinischen Notfalles einer medizinischen Behandlung unterziehen, so ist der Prüfarzt, der die klinische Studie durchführt, unverzüglich davon in Kenntnis zu setzen.
- Sie müssen den Prüfarzt über die gleichzeitige Behandlung bei einem anderen Arzt und über die Einnahme von Arzneimitteln informieren. Zu den Arzneimitteln gehören auch alle selbstgekauften, ohne ärztliches Rezept erhältliche und/oder alternativmedizinische Präparate (Kräuter, Pflanzen, homöopathische und spagyrische Essenzen = spezielle Pflanzenessenzen, asiatische Heilmittel, Speziallebensmittel und Vitamine).
- Stellen Sie während der klinischen Studie gesundheitliche Probleme oder andere Schäden fest, welche Sie im Zusammenhang mit der Studie sehen, müssen Sie unverzüglich mit dem verantwortlichen Arzt (Dr. Stefan Verlohren, Tel.: +49 30 9406 3894) Kontakt aufnehmen. Dieser ist über die geltende Gesetzgebung informiert und wird für Sie die notwendigen Schritte einleiten.

- Sie sind damit einverstanden, dass Ihr niedergelassener Hausarzt/Gynäkologe vom Studienpersonal bei Bedarf kontaktiert wird. Diese Kontaktaufnahme dient ausschließlich dazu, Informationen über die Geburt, den Gesundheitszustand des Neugeborenen und Ihren Gesundheitszustand zu erhalten.

6. Persönlicher Nutzen und Kosten

Durch die Teilnahme an dieser Studie werden Sie zunächst keinen persönlichen gesundheitlichen Nutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, künftig die Diagnose und kurzzeitige Vorhersage einer Präeklampsie zu verbessern. Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie und Ihre Krankenkasse keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie pro Visite eine Aufwandsentschädigung in Form von Einkaufsgutscheinen in Höhe von 20 Euro.

7. Risiken

Es besteht für Sie kein Risiko bei der Studienteilnahme, außer dem üblichen Risiko einer Blutentnahme. Für die Blutentnahme werden ausschließlich zugelassene CE-gekennzeichnete Blutentnahmesysteme verwendet.

In sehr seltenen Fällen kann es im Rahmen einer Blutabnahme zu Komplikationen wie Nachblutungen, Gerinnungen, blaue Flecke (Hautblutung), Nervenverletzungen, versehentlichen Arterienverletzungen und/oder Infektionen kommen. Die geringe Menge des entnommenen Blutes kann als solches keine Blutarmut hervorrufen.

8. Deckung von Schäden und Versicherungsschutz

Für alle Studienteilnehmer besteht eine Probandenversicherung bei folgender Versicherung

Zurich Insurance plc NfD (Niederlassung für Deutschland)

Somsstrasse 27-37, D-60486 Frankfurt

Telefon: +49 (0)69-7115-0

Fax: +49 (0)69-7115-3358

Versicherungsnummer:

801.380.025.704

(Ansprechpartner bei Roche Diagnostics : Frau Andrea Fronius

Telefon: +49 (0)621 759 2407 Fax: +49 (0)621 759 6292)

Die Versicherungsbestätigung und die Versicherungsbedingungen werden Ihnen durch den Prüfarzt ausgehändigt.

Je versicherte Person bilden EUR 500.000,00 die Höchstgrenze für die Leistungen des Versicherers.

Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden sind Sie verpflichtet, dies unverzüglich direkt der Versicherung sowie dem Prüfarzt mitzuteilen. Sofern der Prüfarzt in Ihrem Auftrag die Versicherung informiert, erhalten Sie eine Kopie der Meldung..

Im Schadensfall sind Sie verpflichtet, bei der Aufklärung mitzuwirken. Im Schadensfall ist dem Versicherer zudem auf Verlangen Zugang zu den Patientendaten zu gewähren unter strikter Wahrung der Vertraulichkeit. Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zum Studienzentrum nicht unfallversichert sind.

9. Unfreiwilliger Studienabbruch

Ihre Teilnahme an dieser Studie kann durch den Prüfarzt oder den Studiensponsor abgebrochen werden. Folgende Gründe können dazu führen:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar.
- Sie halten sich nicht an die Studienanweisungen.
- Die gesamte klinische Studie wird abgebrochen.

Es entstehen für Sie aber im Falle eines Studienabbruchs keine Nachteile für die weitere medizinische Betreuung.

10. Erklärungen zum Datenschutz

In dieser Studie werden persönliche Daten von Ihnen erfasst und von Ihrem Prüfarzt in der Prüfstelle geführt. Die persönlichen Daten werden pseudonymisiert das heißt, dass Nummerncodes verwendet werden, ohne Nennung Ihres Namens oder anderer personenbezogener Daten, die unmittelbar Rückschlüsse auf Ihre Person zulassen, wie z.B. Ihre Initialen oder Ihre Adresse. Die persönlichen Daten sind nur Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung zugänglich.

Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen persönlichen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:

- a) an den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
- b) im Falle schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde, sowie ggf. an die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes, in denen die Leistungsbewertungsprüfung ebenfalls durchgeführt wird.

Die Aufbewahrung der Prüfbögen mit den pseudonymisierten Daten beim Hersteller erfolgt für die Dauer von 5 Jahren nach Beendigung der Leistungsbewertungsprüfung.

Sie können Auskunft über die Sie betreffenden Daten erhalten, sofern dies nicht aufgrund einer zwischenzeitlich vorgenommenen Löschung der identifizierenden Merkmale und Kennwörter zur Entschlüsselung technisch unmöglich ist. Bitte wenden Sie sich in diesem Fall an den Prüfer oder den Sponsor. Unrichtig verarbeitete Daten, die Sie betreffen, werden auf Ihren Wunsch hin korrigiert.

Die zuständigen Fachleute des Sponsors können im Rahmen eines sogenannten Monitorings oder Audits die Durchführung der Studie überprüfen. Diese, sowie im Rahmen von Inspektionen auch Mitglieder der zuständigen Behörden oder der Versicherer im Falle eines Schadenfalles, können Einsicht in Ihre Originaldaten nehmen. Ebenso kann die zuständige Ethikkommission Einsicht in die Originaldaten nehmen. Während der ganzen Studie und bei den

erwähnten Kontrollen wird die Vertraulichkeit strikt gewahrt. Ihr Name wird in keiner Weise in Rapporten oder Publikationen, die aus der Studie hervorgehen, veröffentlicht. Gegen unbefugten Zugriff sind die Daten gesichert. Eine Entschlüsselung der pseudonymisierten Daten erfolgt nur unter bestimmten vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

11. Neue Erkenntnisse

Der Prüfarzt informiert Sie über alle neuen Erkenntnisse, die den Nutzen oder die Sicherheit der Studie und somit Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie beeinflussen können. Sie werden diese Informationen schriftlich erhalten.

12. Ansprechpartner bei weiteren Fragen

Bei Unklarheiten, Notfällen, unerwarteten oder unerwünschten Ereignissen, die während der Studie auftreten, können Sie sich jederzeit an die untenstehende Kontaktperson wenden:

Prüfarzt: **Dr. Stefan Verlohren, Tel.: +49 30 9406 3894**

Charité, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin
Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin,
Tel.: +49 30 450 564072, Fax: +49 30 450 564 901

Sie können sich bezüglich der Teilnahme gerne nochmals mit einer Person Ihres Vertrauens oder Ihrem Hausarzt beraten. Der Inhalt der Studie ist jedoch vertraulich und wir bitten Sie, keine Informationen an Dritte, außerhalb des hier genannten Personenkreises, weiterzugeben.