

Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Direktor: Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer

**Postpartale Verläufe des sFlt-1/PlGF-Quotienten bei
präeklampsischen Patientinnen und deren
Korrelation mit den üblichen postpartalen
laborchemischen und klinischen Parametern**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von
Jan Rainer Hagmann
geb.: 24.01.1990 in Düsseldorf

Die Versuche zu der vorliegenden Promotionsarbeit wurden in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes in Homburg (Saar) in Kooperation mit der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten und mit dem Institut für allgemeine und spezielle Pathologie durchgeführt.

Teile dieser Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

- 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Stuttgart, 19.10.2016 – 22.10.2016
A. Hamza, **J. Hagmann**, E.-F. Solomayer, J. Radosa, G. Meyberg-Solomayer, Z. Takacs, M. Kasoha, *Die Wertigkeit von sFlt-1 und PlGF zur Prädiktion des postpartalen Verlaufes bei Präeklampsie*
- 17. Deutscher Gestose-Kongress, Leipzig, 28.04.2017 – 29.04.2017
- ISSHP European Congress, Berlin, 06.09.2017 – 09.09.2017
- 28. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, 30.11.2017 – 02.12.2017

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Fachzeitschriften veröffentlicht:

- A. Hamza, C. Gerlinger, J. Radosa, E.-F. Solomayer, **J. Hagmann**, U. Sester, R. Bohle, R. Stroeder, Z. Takacs, G. Meyberg-Solomayer, I. Juhasz-Boess, M. Kasoha, *Pilot study: placental biomarker predictive capability (sFlt-1, PlGF and their ratio) of postpartum maternal outcome*, Archives of Gynecology and Obstetrics (2019) 299: 1557, Springer, <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05128-6>

Inhalt

| | |
|---|----|
| Inhalt | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 1 Zusammenfassung | 7 |
| 1.1 Abstract | 8 |
| 2 Einleitung | 9 |
| 2.1 Historisches | 11 |
| 2.2 Klassifizierung hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft | 14 |
| 2.2.1 Unterscheidung verschiedener Formen der Präeklampsie | 15 |
| 2.2.2 Internationale Definitionen | 16 |
| 2.3 Pathogenese der Präeklampsie | 18 |
| 2.3.1 Risikofaktoren | 21 |
| 2.3.2 Folgeerkrankungen | 21 |
| 2.4 Screening-Verfahren | 25 |
| 2.4.1 Screening im I. Trimenon | 25 |
| 2.4.2 Screening im II. Trimenon | 26 |
| 2.4.3 Bedeutung des sFlt-1/PIGF-Quotienten | 28 |
| 2.5 Komplikationen der Präeklampsie | 29 |
| 2.5.1 HELLP-Syndrom | 29 |
| 2.5.2 Eklampsie | 30 |
| 2.6 Therapie der Präeklampsie | 31 |

| | |
|---|----|
| 2.7 Prävention und Prophylaxe der Präeklampsie..... | 32 |
| 2.8 Postpartale Präeklampsie | 33 |
| 2.9 Zielsetzung der Arbeit | 35 |
| 3 Probandinnen, Material und Methoden..... | 37 |
| 3.1 Probandinnen..... | 37 |
| 3.1.1 Einschlusskriterien..... | 37 |
| 3.1.2 Ausschlusskriterien | 38 |
| 3.2 Material und Geräte..... | 39 |
| 3.2.1 Lösungen, Puffer und Medien | 39 |
| 3.2.2 Geräte | 41 |
| 3.2.3 Computersoftware..... | 41 |
| 3.3 Methoden | 42 |
| 3.3.1 Blutentnahme und HELLP-Labordiagnostik..... | 42 |
| 3.3.2 Bestimmung der Serumspiegel der Biomarker..... | 44 |
| 3.3.3 Messung der sFlt-1-Serumspiegel mittels Sandwich-ELISA..... | 45 |
| 3.3.4 Messung der PlGF-Serumspiegel mittels Sandwich-ELISA..... | 48 |
| 3.3.5 Statistische Auswertung | 49 |
| 4 Ergebnisse..... | 52 |
| 4.1 Deskriptive Statistik | 52 |
| 4.1.1 Serum-Spiegel der Biomarker | 57 |
| 4.1.2 Blutdruck-Werte im zeitlichen Verlauf..... | 58 |
| 4.1.3 Klinische und Laborparameter im zeitlichen Verlauf..... | 60 |

| | |
|---|----|
| 4.2 Korrelation mit klinischen und Laborparametern | 61 |
| 4.2.1 Primärer Endpunkt: Korrelation mit dem generellen maternalen Outcome..... | 61 |
| 4.2.2 Sekundärer Endpunkt: Subgruppenanalyse | 65 |
| | |
| 5 Diskussion | 67 |
| | |
| 5.1 Einordnung der Ergebnisse | 67 |
| 5.2 Einschränkungen der Studie..... | 68 |
| 5.3 Halbwertszeit der Biomarker..... | 69 |
| 5.4 Die Rolle der Biomarker im Zusammenhang mit postpartaler Präeklampsie | 70 |
| 5.5 Ausblick | 71 |
| | |
| 6 Anhang | 73 |
| | |
| 6.1 Abbildungsverzeichnis..... | 73 |
| 6.2 Tabellenverzeichnis | 74 |
| 6.3 Literaturverzeichnis | 75 |
| | |
| 7 Danksagung | 86 |
| | |
| 8 Lebenslauf | 87 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erläuterung |
|-------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| ACOG | The American College Of Obstetricians and Gynaecologists |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| APGAR-Score | Zurückgehend auf Dr. Virginia Apgar (1909-1974) Akronym aus dem Nachnamen für: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration (Deutsch: Hautfarbe, Herzfrequenz, Grimassieren, Muskeltonus, Atemanstrengung). Vergeben werden pro Item je nach Ausprägung null bis zwei Punkte. |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CI | Confidence Interval Konfidenzintervall |
| DIC | Disseminated intravascular coagulation Disseminierte intravasale Gerinnung |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| ICSI | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| ISSHP | International Society For The Study Of Hypertension in Pregnancy |
| IUGR | intrauterine growth retardation, intratuterine Wachstumsretardierung |
| IVF | In-vitro-Fertilisation |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MAP | Mean Arterial Pressure Mittlerer arterieller Blutdruck |
| PAPP-A | Pregnancy Associated Plasma Proteine A |
| PE | Präeklampsie |
| PI | Pulsatilitätsindex |
| PIGF | Placenta-Growth-Factor Plazenta-Wachstums-Faktor |
| sFlt-1 | soluble-FMS-like-thyrosine-kinase-1 löslicher VEGF-Rezeptor |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| Tab. | Tabelle |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor, Endothelwachstumsfaktor |

1 Zusammenfassung

Präeklampsie (PE) und andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen treten in bis zu zehn Prozent aller Schwangerschaften auf [1, 2] und tragen zu 20 bis 25 Prozent der perinatalen Mortalität bei. In den Industrienationen führen sie damit die Statistik der maternalen Todesursachen nach der perinatalen Blutung unter der Geburt an [3]. Viele Arbeiten zum Thema beschäftigten sich vor allem mit der PE vor der Geburt. Wenig untersucht wurden bisher hingegen die postpartalen Verläufe der PE.

Im Jahr 2003 wurden durch Sharon Maynard und Kollegen zwei mutmaßlich durch die Plazenta gebildete Biomarker identifiziert, die eng mit der Ausbildung der für die PE typischen Symptome verknüpft waren. Das antiangiogen wirksame *soluble-FMS-like-tyrosine-kinase 1* (sFlt-1) und der angiogen wirksame *placental growth factor* (PlGF) [4]. Einige dieser Erkenntnis folgende Arbeiten konnten die Bedeutung dieser Biomarker für die Diagnosefindung im präpartalen Setup bestätigen [5-8].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung dieser beiden Biomarker nun im postpartalen Verlauf näher zu untersuchen und zu überprüfen, inwieweit die Serumspiegel mit dem postpartalen maternalen Outcome korrelieren.

Wir haben 30 Patientinnen zwischen 22 und 42 Jahren mit einer milden oder schweren Präeklampsie zwischen der 23+5 bis 41+6 SSW rekrutiert. Unmittelbar vor der Geburt und zwei Stunden nach Entbindung erfolgte eine Blutentnahme und eine klinische Untersuchung inklusive Bestimmung des maternalen Blutdrucks. Mittels Sandwich ELISA bestimmten wir im hauseigenen Labor die Serumspiegel der beiden Biomarker.

In der Auswertung wurden diese mit den erfassten klinischen und Laborparametern mithilfe der logistischen Regression auf ihre Korrelation untereinander überprüft.

Wir konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen maternalem mittlerem systolischem Blutdruck und dem Serumspiegel von PlGF ($p=0,0239$) nachweisen. Der Serumspiegel von sFlt-1 und der sFlt-1/PlGF Quotient zeigten keinerlei Zusammenhang. Diese Beobachtung steht im Einklang mit einigen aktuelleren Arbeiten zum Thema [9, 10] und bietet einen Angriffspunkt für in Zukunft folgende Studien. Der zukünftige Ansatz sollte aus Gründen der Objektivierbarkeit multizentrisch erfolgen.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem generellen maternalen Outcome und den Serumspiegeln von PlGF, sFlt-1 und dem sFlt-1/PlGF-Quotienten bestand hingegen nicht.

1.1 Abstract

Preeclampsia and hypertensive diseases in pregnancy complicate up to ten percent of all gestations [1, 2] causing 20 to 25 percent of perinatal mortality. It comprises the leading cause of maternal deaths in industrialized nations [3].

Most research on this topic was primarily concerned with PE before birth. However, we still know little about the postpartum courses of preeclampsia in particular.

In 2003 Sharon Maynard and colleagues discovered two biomarkers which are suspected of being synthesized inside the placenta and are strongly associated with preeclampsia. These are the anti-angiogenic metabolite *soluble-FMS-like-tyrosin-kinase-1* (sFlt-1) and on the other hand with contrary impact angiogenic *placental growth factor* (PlGF) [4].

Following intensive research, sFlt-1 and PlGF today are known to play an important role in the diagnostic concept in the prepartum set-up [5-8].

The main purpose of this study was to evaluate the postpartal course of placental biomarkers and their clinical significance with regards the prediction of the postpartal outcome.

We enrolled 30 patients age between 22 and 42 with mild or severe preeclampsia between 23+5 and 41+6 weeks (w). Immediately pre-partum and two hours after delivery, we performed a blood sample and a clinical examination including determination of maternal blood pressure. We used Sandwich-ELISA in the in-house laboratory to determine the serum levels of the two biomarkers later on.

In the evaluation, we correlated the serum levels of our biomarkers with the recorded clinical and laboratory parameters by means of logistic regression.

We could show a statistically significant relationship between maternal mean systolic blood pressure and the serum level of PlGF ($p = 0.0239$). The serum level of sFlt-1 and the sFlt-1 / PlGF ratio showed no correlation. This observation is in line with some recent work on the topic [9, 10] and offers a starting point for future studies. To improve the objectivity, those should be planned multicentric.

We could not verify a statistically significant relationship between the overall maternal outcome and serum levels of PlGF, sFlt-1, and the sFlt-1/PlGF ratio.

2 Einleitung

Die Geburt eines gesunden Kindes ist für viele Paare die Erfüllung eines lang gehegten Wunsches. Ein möglichst komplikationsloser Schwangerschaftsverlauf ist dabei wohl für jede werdende Mutter mehr als wünschenswert. Sehr belastend hingegen ist es für die Betroffenen, wenn es zu Erkrankungen kommt, die den Verlauf einer Schwangerschaft negativ beeinflussen können.

In ein bis vier Prozent der Schwangerschaften sind diese von Erkrankungen, die den Organismus der Mutter betreffen beeinflusst [11]. Sämtliche therapeutischen Maßnahmen, die hierbei ergriffen werden, betreffen direkt oder indirekt auch den Fötus. Therapeutische Interventionen können folglich:

1. Das Überleben der Mutter sichern und gleichzeitig eine optimale Reifung für den Fötus gewährleisten.
2. Lebensbedrohlich für Mutter und Kind sein.
3. Das Überleben der Mutter sichern und für den Fötus lebensbedrohlich sein. Oder das Überleben des Fötus sichern und dabei das mütterliche Outcome negativ beeinflussen.

Daher muss ein frühzeitiges Erkennen von Hochrisikoverläufen und eine optimale Betreuung in jedem Fall gewährleistet sein [12].

Ein besonderer Stellenwert kommt in diesem Zusammenhang den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zu, zu denen die PE gehört. Diese treten in zehn Prozent aller Schwangerschaften auf [1, 2] und tragen zu 20 bis 25 Prozent der perinatalen Mortalität bei. In entwickelten Ländern stehen sie an erster Stelle der mütterlichen Todesursachen [3], nicht etwa die postpartale Blutung, die beispielsweise in vielen Ländern auf dem afrikanischen Kontinent und anderen Ländern mit weniger gut entwickelten Gesundheitssystemen und einer generell schlechter entwickelten Infrastruktur an erster Stelle steht [13]. Damit ist den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen in den entwickelten Ländern eine besondere Priorität beizumessen.

In den Industrienationen sind erstgebärende Mütter im Durchschnitt zunehmend älter [14]. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Hier besteht folglich auch ein gewisser Zusammenhang [12].

Seit Etablierung der Methode in den 1960er und 1970er Jahren durch Robert Edwards kommt bei unerfülltem Kinderwunsch im höheren Alter immer häufiger auch die Verfahren der in vitro Fertilisation (IVF) und der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) zum Einsatz [15].

Auch hier ist das Risiko an einer PE zu erkranken statistisch erhöht [16]. Zudem treten aufgrund der Implantation von bis zu drei Eizellen nachgewiesenermaßen häufiger Mehrlingsschwangerschaften nach IVF oder ICSI auf [17]. Auch diese sind mit dem gehäuftem Auftreten einer PE assoziiert [18].

Obwohl ein kombiniertes Ersttrimester-Screening und die Einnahme von 150 mg ASS pro Tag bis zur 36. Schwangerschaftswoche (SSW) die PE-Rate nachweislich senken kann [19], kommt es noch immer zu tödlichen Verläufen. Viele dieser Todesfälle, ausgelöst durch PE, HELLP-Syndrom (**H**igh-**E**levated-**L**iver-**E**nzymes, **L**ow-**P**latelet-**C**ount) und Eklampsie sind potentiell vermeidbar [20]. Einem besseren Verständnis der bislang nicht hinlänglich geklärten Ursachen der Erkrankung zur Verbesserung der Therapie und Senkung der perinatalen Mortalität ist demzufolge höchste Priorität beizumessen. Nur dann wird es in Zukunft möglich sein, noch effektivere diagnostische Algorithmen zu entwickeln, um komplizierte Verläufe frühzeitig zu erkennen und direkt in spezialisierte Zentren einzusteuern [21, 22]

An dieser Stelle soll die vorliegende Arbeit ansetzen, um auch auf dem begrenzt Evidenzen aufweisenden Gebiet der postpartalen Verläufe einer PE in Zukunft bessere diagnostische Werkzeuge etablieren zu können und somit den Verlauf solcher mitunter dramatischen Fälle positiv beeinflussen zu können

2.1 Historisches

Die erste Beschreibung von präeklampsischen Symptomen erfolgte durch Hippokrates um 400 vor Christus. Er konstatierte, dass das Auftreten von Kopfschmerz, verbunden mit Schwerfälligkeit und Krämpfen während der Schwangerschaft ein schlechtes Zeichen sei. Dies war die erste historisch erfasste Überlegung hinsichtlich der Tatsache, dass es sich hierbei um eine eigene Entität verbunden mit einer pathologischen Schwangerschaft handeln könnte [23]. Trotz dieser Erkenntnis war die einzige Therapie dieser Zeit der Grundannahme der Viersäftelehre geschuldet, „die Säfte des Körpers wieder in Einklang zu bringen“, indem man zur Ader lies oder Einläufe und alterierte Diäten verordnete [24].

Dieser Kenntnisstand hielt sehr lange vor. Erst im späten 19. Jahrhundert, als sich das heutige Fach der Geburtshilfe erstmals als eigenes Spezialgebiet etablierte, veränderte sich die Theorie hinsichtlich der Ursachen der Erkrankungen. Man ging nun davon aus, es handele sich um einen toxischen Prozess. Der Begriff „Schwangerschaftsvergiftung“, der teilweise noch heute unter Laien gebräuchlich ist, war geboren. Der Irrtum, es handle sich um eine toxische Genese wurde erst sehr viel später aufgeklärt [25]. Frauen mit Kopfschmerzen und Ödemen (Symptome der Präeklampsie) war es jetzt erlaubt, im Krankenhaus zu liegen. Hier wurden sie allerdings weiterhin nur mit den bisher etablierten Methoden – Aderlass und Einläufen – behandelt, um Krampfanfällen vorzubeugen und den Körper von überflüssigen Giften zu reinigen [23]. Hinzu kamen Opiate, um die Reizbarkeit der Frauen herabzusenken. Half beides nicht, wurde empfohlen, die Gesichter der Patientinnen mit kaltem Wasser zu bespritzen oder sie in eine Badewanne mit warmem Wasser zu legen [26].

Bossier de Sauvages gelang es 1739 die Krämpfe als Teil der Symptomatik einer Eklampsie gegen eine Epilepsie abzugrenzen. Seine Theorie zu den Krampfanfällen war, dass sie durch die Natur verursacht wurden, die versucht durch diesen Mechanismus den Organismus von krankheitserregenden Elementen zu befreien [27, 28].

Demanet beschrieb 1797 erstmals die Schwellungen, die bei eklampsischen Patientinnen auftraten [27]. Pierre Rayer entdeckte 1840 Proteine im Urin seiner Patientinnen [29]. Sein britischer Kollege John Lever wies 1843 nach, dass diese Proteinurie spezifisch bei präeklampsischen Patientinnen auftritt und nicht etwa Symptom eines anderen Nierenleidens ist, das auch bei nicht schwangeren Patientinnen beobachtet wurde [30].

Mitte des 19. Jahrhunderts führte das häufige gemeinsame Auftreten der Leitsymptome Kopfschmerz, temporärer Visusverlust, starke Bauchschmerzen und Ödeme an der oberen Körperhälfte zu der Erkenntnis, es müsse sich hierbei um einen prä-eklampsischen (vor den

Krampfanfällen stattfindenden) Krankheitszustand handeln, der für sich genommen schon lebensbedrohlich sein kann [23].

Erst die von Scipione Riva-Rocci 1896 entwickelte Methode der quantitativen Blutdruckmessung lies nun keinen Zweifel mehr an der Tatsache zu, dass es sich bei der Präeklampsie um eine hypertensive Erkrankung in der Schwangerschaft handeln muss [31].

Der Fortschritt im gesamten biologischen Verständnis während des 20. Jahrhunderts ermöglichte es, die pathophysiologischen Zusammenhänge, die hinter der Erkrankung stecken, besser zu verstehen. Dabei war zunächst der Begriff der EPH-Gestose gebräuchlich [32]. Er beschreibt das Vorhandensein von Ödemen (E für engl. Edema), Proteinurie (P für engl. Proteinuria) und Hypertonie (H für engl. Hypertension). Gestosen wurden alle die schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen genannt, deren Ätiologie noch nicht hinreichend bekannt war [33]. Später fand man dann heraus, dass das Auftreten von Ödemen die Prognose der Patientinnen nicht maßgeblich verschlechtert [34], zudem treten diese in bis zu 30% aller Schwangerschaften auf [35]. Daraufhin entschied man sich, einen anderen Namen für die Erkrankung zu nutzen. Der Begriff Präeklampsie wurde in seiner heutigen Bedeutung geprägt [36].

Die genaue Untersuchung von Plazentagewebe, die Möglichkeit der zellbiologischen Analyse, die Entdeckung der Spiralarterien, das Verständnis um Antioxidantien, die Beteiligung von angiogenetischen und antiangiogenetischen Faktoren, die bessere Kenntnis des Ablaufs von inflammatorischen Prozessen und vieles mehr waren in der Ursachenforschung besonders hilfreich [37-40].

Die moderne Geschichte ist vor allem durch die *International Society For The Study Of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) geprägt. Gegründet im Jahr 1978, mit Sitz in Cork, Irland, werden auf Basis von internationalen Erkenntnissen regelmäßig aktualisierte Richtlinien, Definitionen und Therapieleitlinien durch diese Organisation veröffentlicht [41].

Bis heute ist es jedoch nicht gelungen, die genauen Zusammenhänge hinter der Erkrankung im Einzelnen zu verstehen. Man geht von einem zweistufigen Modell der Pathogenese aus. Beide Phasen sind für sich im Detail heute sehr gut beschrieben, es fehlt bisher allerdings der genaue Zusammenhang der Phasen zueinander [42]:

1. Eine verminderte Perfusion der Plazenta, sekundär, auf dem Boden einer gestörten Implantation.
2. Eine daraus folgende Schädigung der Mutter, gekennzeichnet durch eine endotheliale Dysfunktion und konsekutive pathophysiologische Veränderungen.

In diesem Zusammenhang ist klar, dass die gestörte Perfusion der Plazenta nicht ausreicht, um die weitreichenden Folgen für den Organismus der Mutter zu erklären. Immerhin treten reduzierte Perfusion und eine abnorme Implantation auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, wie der intrauterinen Wachstumsrestriktion, oder der Frühgeburt auf [43, 44]. Hier fehlt allerdings die Beteiligung des mütterlichen Organismus. Daher liegt die Hypothese nahe, dass eine Wechselwirkung zwischen plazentarer Minderdurchblutung und mütterlicher Konstitution der Erkrankung zugrunde liegen muss [45].

Weltweit ist die genaue Verbindung beider Phasen untereinander im Mittelpunkt des Interesses aktueller Forschung. Das genaue Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge wird in Zukunft helfen, die Therapie weiter zu verbessern.

2.2 Klassifizierung hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft

Die Klassifizierung der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft ist in Deutschland in der AWMF-Leitlinie festgehalten, diese orientiert sich weitgehend an den Definitionen der ISSHP [46]:

- Chronische Hypertonie: Präkonzeptionell oder im ersten Trimester diagnostizierte Hypertonie (entsprechend der Definition der deutschen Hochdruckliga bzw. der European Society Of Hypertension - ESH) [47]
- Gestationshypertonie: Im Verlauf der Schwangerschaft neu auftretende Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg bei einer zuvor normotensiven Schwangeren ohne zusätzliche Kriterien, die eine Präeklampsie definieren.
- Gestationsproteinurie: Neu in der Schwangerschaft aufgetretene Proteinurie ≥ 300 mg/d oder Protein/Kreatinin-Quotient ≥ 30 mg/mmol ohne weitere Kriterien, die den Zustand der Präeklampsie erfüllen und ohne vorbestehende renale Ursache.
- PE: Jeder (auch vorbestehend) erhöhte Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg in der Schwangerschaft mit mindestens einer neu auftretenden Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann. Typischerweise ist hiermit die Manifestation an der Niere (Proteinurie ≥ 300 mg/d oder Protein/Kreatinin-Quotient ≥ 30 mg/mmol) gemeint. Bei Fehlen einer Proteinurie ist eine PE wahrscheinlich, wenn folgende Organsysteme betroffen sind: Niere, Leber, respiratorisches System, hämatologisches System, Plazenta (*Small for gestational age, SGA / intrauterine growth retardation, IUGR*) oder das zentrale Nervensystem. Liegt eine Hypertonie vor und ein PE-spezifisches Marker-System (z.B. angiogene Faktoren) zeigt pathologische Werte, kann von einer PE ausgegangen werden, auch wenn andere Organmanifestationen fehlen.
- HELLP-Syndrom: Steht für **H**igh-**E**levated-**L**iver-Enzymes, **L**ow-**P**latelet-Count, eine typischerweise in der Schwangerschaft auftretende Laborkonstellation aus Hämolyse, erhöhten Transaminasen und Thrombozytopenie < 100 G/l, häufig assoziiert mit einer Präeklampsie
- Eklampsie: Im Rahmen einer Schwangerschaft auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle (häufig assoziiert mit Präeklampsie), die keiner anderen neurologischen Ursache (z. B. Epilepsie) zugeordnet werden können

2.2.1 Unterscheidung verschiedener Formen der Präeklampsie

Die PE wurde in älteren Arbeiten der ISSHP [48] sowie der der aktuellen Fassung vorausgehenden Version der AWMF-Leitlinie [49] noch in eine leichte und eine schwere Form unterschieden. Eine schwere Präeklampsie lag dem zufolge dann vor, wenn zusätzlich zu den oben genannten eines der folgenden Kriterien erfüllt wird [48, 50, 51]:

- Blutdruck > 160/110 mmHg
- Nierenfunktionseinschränkung mit Serumkreatinin > 0,9 mg/dl oder Oligurie < 500 ml/24 h
- Leberbeteiligung mit Transaminasenanstieg und/ oder persistierenden Oberbauchschmerzen
- Lungenödem
- Hämatologische Störungen (Thrombozytopenie <100 Gpt/l, Hämolyse)
- Neurologische Symptome (starke Kopfschmerzen oder Sehstörungen)
- Fetale Wachstumsrestriktion (fetales Schätzwert < fünften Perzentile und/ oder pathologischer Doppler der A. umbilicalis)

Das Ausmaß der Proteinurie war kein Kriterium für diese Definition [48].

Der Aufbau dieser Einteilung macht deutlich, dass die Findung der exakten Diagnose immer auch ein Stück weit subjektiven Bewertungskriterien unterlag. Der Zustand der Patientinnen kann sich jederzeit verschlechtern, sodass bei der individuellen Einschätzung Achtsamkeit und vorsichtige Beurteilung des Krankheitsverlaufes unbedingt dem Denken in Kategorien vorzuziehen war [52].

Die ISSHP vertrat 2018 in Übereinkunft mit der ACOG (*The American College of Obstetricians and Gynaecologists*) die Auffassung, eine Unterscheidung in leichte bzw. schwere Präeklampsie im klinischen Alltag sei nicht sinnvoll. Jeder Verlauf sei potentiell lebensbedrohlich. Zu groß sei das Risiko, dass unerfahrene Therapeuten sich anhand der Definition dazu verleiten lassen, schwerwiegende Verläufe zu unterschätzen [53].

Eine weitere verbreitete Unterscheidung findet anhand des Zeitpunktes des Auftretens der PE statt. Diese hat aufgrund einer unterschiedlichen Pathophysiologie auch Einfluss auf das Risikoprofil für Mutter und Kind [54, 55]:

- Early-Onset-Präeklampsie: Manifestation der PE vor der 34+0 SSW
- Late-Onset-Präeklampsie: Manifestation der PE ab der 34+0 SSW

So wird bei der Early-Onset PE fast immer eine intrauterine Wachstumsretardierung beobachtet, während die Kinder bei der Late-Onset PE meist normalgewichtige sind [56]. Bei

der Early-Onset PE finden sich also insgesamt Elemente, die einer gestörten Trophoblasteninvasion geschuldet sind, die bei der Late-Onset PE fehlen können [57]. Der Verlauf der Early-Onset PE ist daher häufig akut und erfordert dementsprechend unmittelbare therapeutische Intervention, während bei einer Late-Onset PE häufig der Spontanpartus angestrebt werden kann [56].

2.2.2 Internationale Definitionen

Die Leitlinie der AWMF erfuhr im Jahr 2019 eine umfangreiche Überarbeitung. Gegenüber der vorausgehenden Fassung aus dem Jahr 2013 verfolgt man nun das Ziel eines Leitfadens für den klinischen Gebrauch [46]. Die Orientierung ist nun deutlich stärker an die internationalen Empfehlungen der ISSHP sowie amerikanischer, kanadischer, australischer und britischer Fachgesellschaften angelehnt. Diese Fachgesellschaft veröffentlicht jährlich aktualisierte Versionen ihrer Richtlinien und Therapieempfehlungen. Im Jahr 2018 definierte die ISSHP die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen wie folgt [53]:

- Hypertonien (Blutdruck $<140/90$ mmHg), die vor einer Schwangerschaft bestehen, oder in den ersten 20 Wochen der Schwangerschaft erstmals auftreten [58]. :
 - (1) chronische Hypertonie: Hoher Blutdruck vor der Schwangerschaft oder vor der 20. SSW entdeckt.
 - essentiell
 - sekundär
 - (2) White-Coat-Hypertension (=Weißkittel-assoziierte Hypertonie): Blutdruck-Werte von $>140/90$ mmHg, gemessen im Zusammenhang mit einem Arztbesuch oder einem Krankenhausaufenthalt. Diese Form der Hypertonie ist nicht völlig ungefährlich und geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie einher [59]. Die 24-Stunden-Blutdruckmessung gilt als geeignete Methode, um diese auszuschließen [60, 61].
 - (3) Maskierte Hypertonie: Hypertonie, die durch einen normal gemessenen Blutdruck beim Arztbesuch und erhöhte Blutdruckwerte in anderen Situationen charakterisiert ist. Auch diese ist in der Regel durch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung detektierbar.

- Neu aufgetretene Hypertonie in oder nach der 20. SSW [53]:
 - (1) Transiente Gestationshypertonie: Neu aufgetretene Hypertonie, die sich ohne Therapie im Verlauf wieder zurückbildet.
 - (2) Gestationshypertonie: Persistierende, neu aufgetretene Hypertonie in Abwesenheit von Symptomen einer Präeklampsie.
 - (3) Präeklampsie (neu aufgetreten oder eine chronische Hypertonie überlagernd): Gestationshypertonie begleitet von einem oder mehreren der folgenden Symptome:
 - Proteinurie
 - andere maternale Organdysfunktion
 - Akute Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin $>90 \mu\text{mol/l}$; 1 mg/dl
 - Leberbeteiligung mit erhöhten Transaminasen (AST oder ALT $>40 \text{ IU/l}$) mit oder ohne abdominale Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder epigastrisch
 - Neurologische Komplikationen wie Eklampsie, veränderter Geisteszustand, Blindheit, Schlaganfall, Klonus, schwere Kopfschmerzen, persistierende Skotome
 - Hämatologische Komplikationen wie Thrombozytopenie (Thrombozyten unter $150000 /\mu\text{l}$), DIC oder Hämolyse
 - Uteroplazentare Dysfunktion wie fetale Wachstumsrestriktion, abnormale dopplersonographisch ermittelte Wellenform der Umbilikalarterie oder Fehlgeburt

Die Blutdruckmessung sollte bei erhöhten Werten wiederholt werden. Sind sie über 160 mmHg systolisch und 110 mmHg diastolisch erhöht innerhalb von 15 Minuten, andernfalls innerhalb von einigen Stunden [53]. Die erste Messung sollte dabei an der sitzenden Schwangeren nach ausreichender Ruhephase [62] und mindestens 30 Minuten nach dem Genuss von Tabak oder Koffein erfolgen [63]. Dabei sollte der diastolische Blutdruck als Korotkoff fünf (K5=Verschwinden des Tones) oder Korotkoff vier (K4=Leiserwerden des Tones), wenn K5 nicht messbar ist, registriert werden [60, 61]. Außerdem sollten an den Oberarmumfang adaptierte Manschetten verwandt werden [62, 64]. Zum Ausschluss einer Seitendifferenz ($>20 \text{ mmHg}$) sollte die Messung primär an beiden Armen erfolgen [46].

2.3 Pathogenese der Präeklampsie

Die Unterscheidung der in 2.2 genannten Krankheitsbilder untereinander ist oft schwierig [63]. Klinische Verläufe der PE sind oft variabel und zeichnen sich mitunter durch atypische Verläufe aus [56, 65]. Dabei ist die PE eine Erkrankung, die sowohl für die Mutter als auch den Feten verheerende Folgen haben kann. Es handelt sich hier um eine äußerst heterogene Multisystemerkrankung, die zu Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Plazentalösung und perinataler Morbidität und Mortalität führen kann [66, 67]

Sie kommt in etwa fünf Prozent aller Schwangerschaften vor [68], ihre Häufigkeit variiert in Abhängigkeit von der geographischen Herkunft. Zehn bis 15 Prozent aller maternalen Todesfälle stehen im Zusammenhang mit der Präeklampsie, damit ist sie weltweit für mindestens 70.000 mütterliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich [49].

Die genauen Ursachen sind weiterhin unbekannt. Allerdings wurden in der Vergangenheit die verschiedensten Theorien zu ihrer Entstehung veröffentlicht, was der PE den Beinamen *Erkrankung der Theorien* einbrachte [69].

Eine davon befasst sich mit der gestörten Trophoblasteninvasion. Einige Autoren behaupten, dass diese der Ursprung der Symptome der Early-Onset-Präeklampsie ist [56]. Schon 1967 konnten Brosens et al. nachweisen, dass die Plazenten von Frauen, die an PE erkrankt waren, eine veränderte Trophoblasteninvasion zeigten [70].

Im Wesentlichen bedeutet das, dass die fetalen Zellen, der Zytotrophoblast, nur in reduziertem Maße in die maternale Dezidua und das Myometrium des Uterus einwandern. Das zieht eine inkomplette Umwandlung der maternalen Spiralarterien nach sich. Die nun regelhaft stattfindende Weitstellung der Gefäße bleibt aus [71, 72] (siehe auch Abb. 1 u. 2).

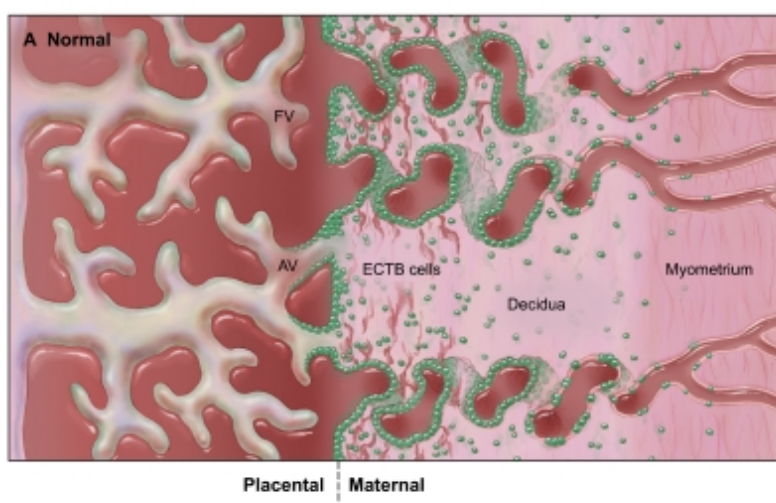


Abbildung 1: Physiologische Weitstellung der zuführenden Spiralarterien [73]

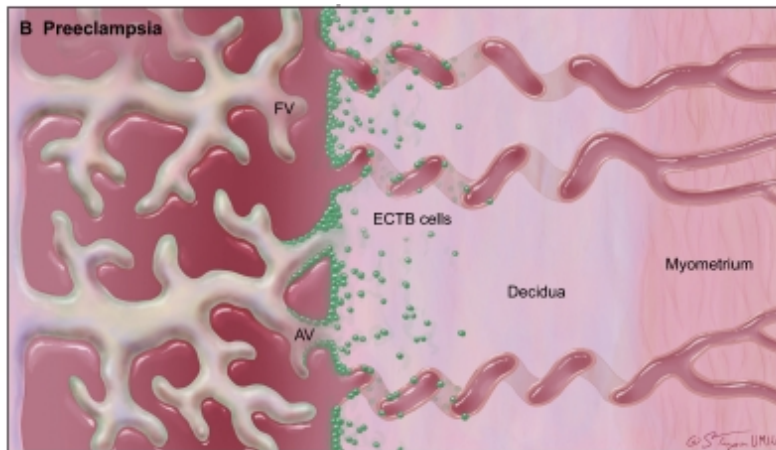


Abbildung 2: Ausbleibende Weitstellung der maternalen Spiralarterien [73]

Die physiologisch stattfindende Trophoblasteninvasion scheint also von entscheidender Bedeutung für die optimale Entwicklung des Feten zu sein. Sie gewährleistet den steigenden Nährstoffbedarf im Wachstum ab Ende des ersten Trimesters [74].

Dieser Ansatzpunkt führte zur Entwicklung der Zwei-Phasen-Theorie nach Chris Redman und Kollegen [42]. Die hier erwähnten Zwei Phasen sind in zweierlei Hinsicht namensgebend:

1. Die zeitliche Diskrepanz zwischen einer gestörten Trophoblasteninvasion im ersten und frühen zweiten Trimester [75] - und dem Auftreten des maternalen Syndroms, dem Auftreten von Hypertonie und Proteinurie, das definitionsgemäß erst nach der 20. SSW auftritt [56].
2. Ein lokaler Prozess, die gestörte Trophoblasteninvasion, zieht eine generalisierte, systemische Erkrankung nach sich [76]. Auch die Ausbreitung dieses Prozesses spiegelt die Zweiphasigkeit wieder [77].

Beide Phasen sind für sich genommen im Detail sehr gut beschrieben, allerdings fehlt das Bindeglied der Phasen untereinander.

Arbeitsgruppen um Emanuel Friedman aus Harvard und James Roberts aus Pittsburgh fanden heraus, dass die dysfunktionale Plazenta offenbar eine oder mehrere vasoaktive Substanzen in den Organismus der Mutter freigibt [78], die für die Entwicklung des maternalen Syndroms verantwortlich zu sein scheinen. Dabei war die Erkenntnis von Philipp Baker et al. hilfreich, der maternale Spiralarterien gesunder Mütter isolierte und mit dem Plasma von an PE erkrankten Müttern inkubierte. Er beobachtete die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion in diesen Blutgefäßen [79]. Diese vasoaktive Substanz – oder vasoaktiven Substanzen – die in der Literatur gerne als *Faktor X* bezeichnet werden, führen zu einer generalisierten Endothelzellaktivierung bzw. Schädigung und damit zur Ausprägung der

renalen, kardiovaskulären und neurologischen Symptome, die in diesem Zusammenhang beobachtet werden [80].

Einige Annahmen zu Faktor X und der damit verbundenen Entstehung der PE gelten mittlerweile als bewiesen. Alle pathophysiologischen Vorgänge scheinen eng mit der Anwesenheit von Plazenta-Gewebe verbunden zu sein [52]. So persistierten die Symptome einer Präeklampsie bei einigen Patienten mit einer Blasenmole in Abwesenheit eines Fetus.

Die daraufhin erfolgte Untersuchung von Plazentagewebe bei Patientinnen mit Präeklampsie zeigte eine wiederholt auftretende aberrante Entwicklung der Blutgefäße im Plazentabett. Im Kern bedeutet dies eine gestörte Trophoblasten-Invasion des Myometriums und der Spiralarterien, die wahrscheinlich auf dem Boden einer Dysbalance von vasoaktiven Substanzen [52] entsteht.

Viele Substanzen scheinen in diesem Zusammenhang eine Rolle zu spielen. Um Faktor X nun näher benennen zu können, wurden Mikropartikel des Plazentagewebes, Teile des Synzytiotrophoblasten [81, 82] und der Einfluss von reaktiven Sauerstoffspezies untersucht [83].

Dabei wurden zwei davon als Mitglieder der Familie der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (*Vascular Endothelial Growth Factor* = VEGF) das lösliche sFlt-1 und der PlGF identifiziert [84, 85]. PlGF ist dabei mit einer maternalen Angiogenese assoziiert, während sFlt-1 als Antagonist der Angiogenese gilt. Die Beteiligung noch weiterer Substanzen an der Pathogenese der PE ist fortlaufend der Gegenstand der aktuellen Forschung.

Im Falle eines regelhaften Schwangerschaftsverlaufes stehen die maternalen Serumspiegel von sFlt-1 und PlGF in einem streng regulierten Verhältnis zueinander. Bei Patientinnen mit Präeklampsie wurden im Verhältnis höhere Spiegel von sFlt-1 und niedrigere Spiegel von PlGF im maternalen Serum festgestellt [4]. Maynard et al. stellten 2003 fest, dass diese Dysbalance *in vitro* zu einer endothelialen Dysfunktion führte, die durch exogene Hinzugabe von PlGF bzw. VEGF aufgehoben werden konnte. Ferner führte die Gabe von PlGF bzw. VEGF zur mikrovaskulären Relaxation der renalen Arteriolen im Tiermodell, die wiederum durch die Gabe von sFlt-1 blockiert werden konnte. Nachdem nun auch noch die Gabe von sFlt-1 an schwangere Ratten Bluthochdruck, Proteinurie und glomeruläre Endotheliose, eine für PE typische Schwellung der Endothelzellen, hervorrufen konnte, lag die Vermutung nahe, dass hohe sFlt-1-Serumspiegel präpartal entschieden zur Pathogenese der PE beitragen [4].

Die gemeinsame Folge all dieser Prozesse im maternalen Organismus, das maternale Syndrom, ist nunmehr Folge der generalisierten Schädigung des Endothels [86]. und zwar gleichermaßen bei Early- und Late-Onset-PE [57]. Diese äußert sich in der Niere im Speziellen als glomeruläre

Endotheliose und ist für die Ausprägung der für die PE typischen Symptome wie Proteinurie, erhöhte kapillare Permeabilität und die Ausbildung von Ödemen verantwortlich [86]. Durch die daraus entstehende zerebrale Hypoxie kann es in der Folge zu eklamptischen Krämpfen kommen.

2.3.1 Risikofaktoren

Die Liste der prädisponierenden Faktoren lässt sich in modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren unterteilen [87]:

- Modifizierbare Risikofaktoren: Body-Mass-Index (BMI), Anämie, niedriges Bildungsniveau
- Nicht modifizierbare Risikofaktoren: Maternales Alter, Primiparität, multiple Schwangerschaften, hypertensive Schwangerschaftserkrankung während vorausgehender Schwangerschaften, Gestationsdiabetes, vorbestehende hypertensive Erkrankung, vorbestehender Diabetes mellitus Typ II (DMII), vorbestehende Harnwegsinfekte, positive Familienanamnese hinsichtlich hypertensiver Erkrankungen, genetische Veränderungen wie beispielsweise ein Einzel-Nukleotid-Polymorphismus im Angiotensinogen-Gen.

2.3.2 Folgeerkrankungen

Epidemiologische Studien belegten bereits vielfach Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und verschiedenen Systemerkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit (KHK), Herzversagen, Arrhythmie, Schlaganfall, Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ II, terminaler Niereninsuffizienz und Kardiomyopathie [87].

Chambers et al. stellten 2001 fest, dass die endotheliale Funktion von Patientinnen, die eine PE in der Vorgeschichte haben, auch nach der Schwangerschaft eingeschränkt ist [88]. Eine vor diesem Hintergrund 2008 groß angelegte Metaanalyse aus fünf Fall-Kontroll und zehn Kohortenstudien, in die 116.175 Frauen mit Präeklampsie/Eklampsie und 2.259.576 ohne involviert waren, konnte zudem herausstellen, dass die Frauen mit einer PE oder Eklampsie in der Vorgeschichte ein etwa doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer frühen Herzkrankheit, zerebrovaskulären und peripher arteriellen Komplikationen und eines Herztodes haben [89]. Damit gehört die PE für die American Heart Association offiziell zu den Risikofaktoren für die Ausbildung einer KHK [90]. Vor diesem und dem Hintergrund der letzten Veröffentlichung des Bundesamtes für Statistik, der zufolge mit 37,2%, absolut 338.700 Toten, die Entität der Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Statistik der Todesursachen in

Deutschland mit weitem Abstand anführen, lässt sich die Bedeutung dieses Zusammenhangs erahnen [91].

Auch zwischen dem Auftreten einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und dem Auftreten eines Schlaganfalls während oder im Langzeit-Verlauf nach der Schwangerschaft gibt es Evidenzen [92, 93]. Dabei variiert das Risiko für einen Schlaganfall oder für eine Sinusvenenthrombose während der Schwangerschaft zwischen zehn und 34 pro 100.000 Schwangerschaften [94-96].

Insbesondere postpartal ist der Hauptrisikofaktor für einen Schlaganfall während der Schwangerschaft das Vorliegen einer PE [95]. Da sich die Entitäten zudem in der Pathophysiologie stark ähneln und einen Teil der Risikofaktoren teilen, ist es nicht verwunderlich, dass das Vorliegen einer PE in der Vorgeschichte auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls im späteren Leben einhergeht [97].

Auch das Auftreten einer arteriellen Hypertonie ist mit der PE direkt verknüpft. Ein Review aus dem Jahr 2007 hat 13 Studien untersucht. 21.030 Frauen haben die Kriterien für das Risiko einer späteren arteriellen Hypertonie erfüllt. 1885 von 3658 Frauen, die an einer PE litten, entwickelten eine arterielle Hypertonie in ihrem späteren Leben. Damit lag das relative Risiko für die Entwicklung einer chronischen Hypertonie nach einer PE bei 3,7 (mit einem Konfidenzintervall von 2,7 bis 5,05), verglichen mit Frauen, die keine Präeklampsie entwickelten [97].

Eine besondere Rolle kommt dem Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus (DM) und der PE zu. Betrachtet man das vergleichsweise niedrige Risiko der Ausbildung einer PE bei Frauen, die keinen DM haben, liegt dieses bei zwei bis sieben Prozent [98, 99]. Bei Frauen, die einen DM Typ I haben, wird hingegen in 15-20 Prozent eine PE diagnostiziert [100-102], bei Frauen mit DM Typ II in zehn bis 14 Prozent [102, 103] der Fälle. Dabei ist Übergewicht der Hauptrisikofaktor, den sowohl PE als auch DM Typ II gemeinsam aufweisen. Hier sei allerdings angemerkt, dass Frauen mit DM Typ II auch dann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer PE haben, wenn ihr BMI normwertig ist [104].

Auch das Langzeit Risiko für die Entwicklung eines DM Typ II korreliert mit dem Auftreten einer PE in der Vorgeschichte. Chesley und Kollegen veröffentlichten bereits 1976 eine Publikation, die sich mit dem Langzeitrisiko von DM und einer Eklampsie in der Vorgeschichte beschäftigte. Unter 270 Frauen, die eine Eklampsie in der Zeit von 1931 bis 1951 überlebt hatten, war eine erhöhte Inzidenz für DM nachweisbar, auch wenn zu dieser Zeit möglicherweise andere Diagnosekriterien gegolten haben [105]. Aktuellere Studien belegten nun auch einen Zusammenhang zwischen einer PE in der Vorgeschichte und dem Risiko im

Langzeitverlauf an einem DM zu erkranken [106-110]. Dabei wurde dieser Zusammenhang gemeinsam mit dem Auftreten eines Gestationsdiabetes untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass Frauen, die ausschließlich an PE erkrankt waren, ein moderat erhöhtes Risiko, Frauen, die ausschließlich einen Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte haben, ein stark erhöhtes und Frauen, die sowohl an PE, als auch an Gestationsdiabetes litten, das höchste Risiko für die Entwicklung eines Diabetes im Langzeit Follow-Up aufwiesen [106, 107].

Das Risiko für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz ist bei Patientinnen mit einer PE in der Vorgeschichte ebenfalls erhöht [111-115]. Hildebrand und Kollegen veröffentlichten 2017 eine Arbeit im American Journal Of Kidney Diseases, die mittels logistischem Regressionsmodell ein vierfach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz bei Patientinnen mit einer PE in der Vorgeschichte nachweisen konnte [116]. Nierenerkrankungen betreffen einen aus zehn Erwachsenen auf der Welt [117], auch dieser Verbindung kommt somit eine enorme Tragweite zu.

Weiterhin besteht eine starke Assoziation zwischen Gen-Variationen, die an Entzündung, oxidativem Stress, Thrombophilie, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der PE beteiligt sind [118]. In einer Meta-Analyse von Studien, die sich mit genetischen Variationen beschäftigte, die in Zusammenhang mit PE auftraten, wurden 22 dieser Gen-Varianten identifiziert, die über alle Studien reproduzierbar waren. Davon blieben dann sieben signifikant [119]. Die stärkste Assoziation bestand dabei zwischen Thrombophilie-Genen und dem Auftreten der PE [120].

Im Jahr 1989 publizierte David Barker eine Arbeit im Lancet-Journal, in der er postulierte, dass Männer, die mit niedrigem Geburtsgewicht zur Welt kommen, im späteren Leben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen [121]. Diese von nun an als Barker-Hypothese bezeichnete Erkenntnis erfuhr international viel Beachtung und legte den Grundstein für weitere Untersuchungen. Beeinflussen der Verlauf einer Schwangerschaft und die damit verknüpften metabolischen Bedingungen das Risiko für die Ausprägung von Krankheiten im späteren Leben für Mutter und Kind? Offenbar bestehen hier vor allem auf dem Gebiet der kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen interessante Zusammenhänge [122, 123].

In Deutschland formierte sich eine Arbeitsgruppe um Birgit Arabin, die es sich zur Aufgabe gemacht hat, das Zeitfenster der Schwangerschaft aus epidemiologischer Sicht nutzen zu wollen. Optimale Betreuung und möglichst effektive interdisziplinäre Zusammenarbeit können helfen die komplexen genetischen und epigenetischen Zusammenhänge für längerfristige Gesundheit zu verstehen [124]. Valide diagnostische Werkzeuge, der Einsatz von Spezialisten aller Fachgebiete, die Unterstützung der Politik und die zuverlässige Mitarbeit von

Gesundheitsdienstleitern aller Art ist Voraussetzung für die Gestaltung einer funktionierenden Primärprävention [124]. Dazu wurden sämtliche elektronischen Plattformen nach den Suchbegriffen „Fetale Programmierung“ und „Schwangerschaftskomplikationen kombiniert mit maternaler Erkrankung“ bis Januar 2017 durchforstet. Zudem wurden Studien, die Schwangerschaftskomplikationen mit zukünftigen kardiovaskulären, metabolischen und thrombotischen Erkrankungen verbanden untersucht. Man fand heraus, dass es einerseits eine Korrelation zwischen abnormen Schwangerschaften und kardiovaskulären Erkrankungen, metabolischen Komplikationen und früherer Mortalität gibt. Andererseits haben Frauen, die eine normale Schwangerschaft haben offenbar ein geringeres Risiko an diesen Folgeerkrankungen zu leiden, als die durchschnittliche weibliche Bevölkerung [124].

In Anbetracht all dieser möglichen Folgen mit zum Teil verheerendem Ausmaß rückt die Wichtigkeit effektiver Screening Methoden für die PE, natürlich auch im postpartalen Setting, in den Mittelpunkt des Interesses und hat uns unter anderem bewegt, diese Studie zu initiieren. Die Daten in der Langzeitfortschreibung des Verlaufs der PE nach der Geburt liegen vor. Wenig bekannt ist hingegen über die ersten Tage nach der Geburt. Hier soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

2.4 Screening-Verfahren

Ein effektiver alleiniger Screening-Test für die sichere Vorhersage einer PE steht laut der Leitlinie der AWMF in ihrer aktuell gültigen Fassung bisher nicht zur Verfügung [125-131]. Die Diagnosestellung kann anhand einer Blutdruckmessung und der Bestimmung des Proteingehaltes im Urin gestellt werden [56]. Da aber die adäquate Risikoabschätzung eminent wichtig erscheint, stehen dem Untersuchenden im ersten und zweiten Trimenon anamnestische Angaben, mittlerer arterieller Blutdruck, biochemische Marker sowie die Dopplersonographie zur Verfügung [132]. Die genauen Richtlinien zu diesen Untersuchungen wurden von der ISSHP erstellt [62]. Immer wieder werden auch neue Verfahren in diesem Zusammenhang erprobt. So publizierten Rood und Kollegen im Jahr 2019 im Lancet-Journal eine Arbeit, die sich mit dem Kongo-Rot-Urinteststreifen und der damit offenbar schneller möglichen Diagnosestellung einer PE befasst [133]. Die ersten Ergebnisse sind dabei durchaus vielversprechend. Fortgesetzte Bemühungen werden die Diagnosestellung, Risikoabschätzung und Prädiktion kritischer Verläufe in Zukunft sicherlich weiter vereinfachen. Abhängig vom Zeitpunkt der Erstmanifestation sind unterschiedliche diagnostische Kriterien zu wählen.

2.4.1 Screening im I. Trimenon

Ranjid Akolekar und Kollegen entwickelten 2011 in der Arbeitsgruppe um Kypros Nikolaidis einen Algorithmus zur Erkennung der Early-Onset PE, der eine Erkennungsrate von 93,4 bzw. 95,2 Prozent bei einer Falschpositivrate von fünf bis zehn Prozent erreichen kann [134]. Er ermöglicht eine effektive Vorhersage einer Präeklampsie in der elften bis 13. SSW. Dieser umfasst folgende Kriterien:

- maternale Risikofaktoren: Alter, Anamnese, BMI, ethnische Zugehörigkeit
- biophysikalische Parameter: MAP, dopplersonographisch bestimmtem, adjustierten Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae
- biochemische Parameter: PAPP-A (=pregnancy associated plasma protein A) und PIGF

Für die Late-Onset-Präeklampsie ist dieses Verfahren nur bedingt tauglich und erreicht erkennbar schlechtere Erkennungsraten (37,8 bzw. 71,1 Prozent) [135].

Die Anwendung der einzelnen biophysikalischen und biochemischen Methoden als alleiniger Screening-Test für die PE ist aufgrund eines geringen negativen prädiktiven Wertes und einer hohen Falschpositivrate nicht zu empfehlen [125, 129, 135-139].

Basierend auf diesem Algorithmus wurde die groß angelegte Präventionsstudie ASPRE ebenfalls von Nikolaidis und Kollegen konzipiert, die 2017 publiziert, wertvolle weitere Erkenntnisse hinsichtlich Diagnostik und Prävention liefern konnte [19] (siehe auch 2.7).

2.4.2 Screening im II. Trimenon

Das Screening auf PE im II. und III. Trimenon besteht in der regelmäßigen Erhebung von Blutdruck und Proteinurie nach Mutterschaftsrichtlinien [46]. Auf Basis der aktuellen Studienlage kann darüber hinaus kein Screening auf PE im II. und III. Trimenon empfohlen werden [140].

Im II. Trimenon gilt entweder die Bestimmung des mittleren Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae allein oder aber in Kombination mit der dopplersonographisch darstellbaren postsystolischen Inzisierung („Notching“, siehe Abbildung 3 und 4) als bester Indikator für eine drohende PE mit einer Sensitivität von bis zu 93 Prozent [141]. Dabei sind die Erkennungsraten auch hier für die Early-Onset-Präeklampsie mit $>1,6$ (95. Perzentile) im Niedrigrisikokollektiv bei fünf Prozent Falschpositivrate deutlich besser, als für die Late-Onset-Präeklampsie.

Die dopplersonographischen Verfahren weisen in diesem Zusammenhang insbesondere eine hohe Spezifität und einen hohen negativen Vorhersagewert von bis zu 99 Prozent auf [142]. Die dopplersonographische Darstellung der postsystolischen Inzisierung („Notching“) gilt als zuverlässiges Zeichen im Hinblick auf das Screening der PE, da sie jedoch untersucherabhängig ist, weist sie unglücklicherweise eine recht hohe Fehlerquote auf [46].

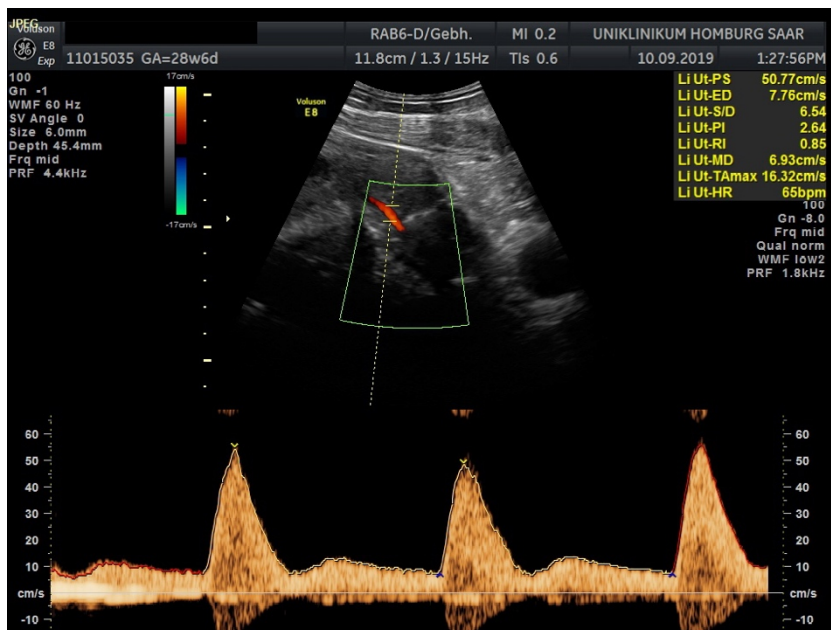


Abbildung 3: Dopplersonographisch dargestellte, postsystolische Inzisierung [143]

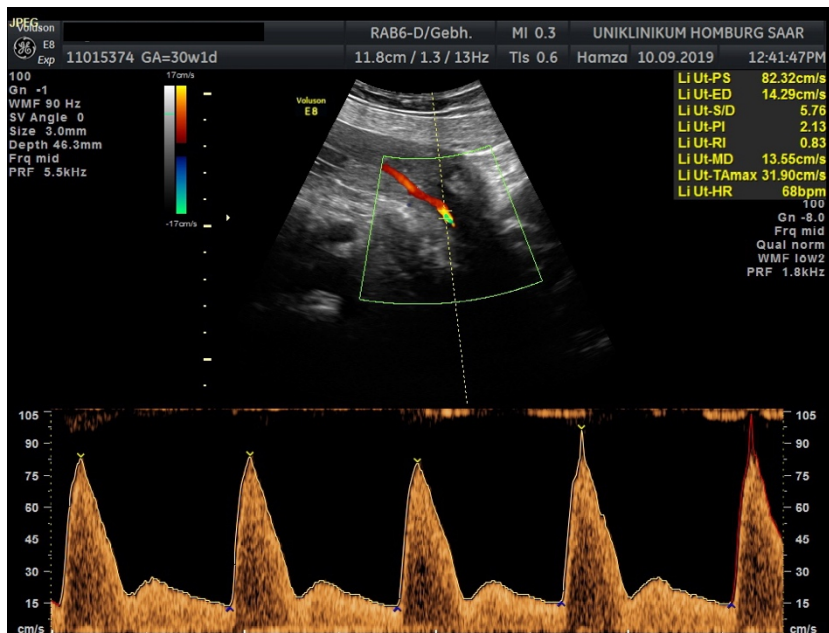


Abbildung 4: Dopplersonographisch dargestellte, postsystolische Inzisierung [144]

Im Falle eines pathologischen Dopplerbefundes im II. Trimenon ist eine weitere Einschätzung des Risikos hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der prognostischen Abschätzung mittels laborchemischer Bestimmung der angiogenetischen/ antiangiogenetischen Faktoren im maternalen Serum möglich [130]. Hier konnte gezeigt werden, dass die Serumspiegel von sFlt-1 und PlGF bereits Wochen vor der Manifestation der Erkrankung Veränderungen unterliegen und die quantitative Bestimmung des Flt-1/PlGF-Quotienten einen prognostischen Nutzen hat [145, 146].

2.4.3 Bedeutung des sFlt-1/PlGF-Quotienten

In vorausgehenden Arbeiten konnte die diagnostische Wertigkeit des sFlt-1/PlGF-Quotienten für das Screening der PE bereits validiert werden. Stefan Verlohren und Kollegen aus Berlin konnten 2016 zudem ein „antiangiogenes Kontinuum“ etablieren. Hier konnte gezeigt werden, dass auch bei Patientinnen mit einer IUGR aber ohne PE vor der 34. SSW analog zu Patientinnen mit PE erhöhte Serumlevel von sFlt-1, PlGF oder deren Quotienten gemessen wurden. Der sFlt-1/PlGF-Quotient war bei IUGR im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht ($p < 0,001$). Damit ist der sFlt-1/PlGF-Quotient dazu in der Lage eine placentare Dysfunktion zu detektieren [147]. Diese Erkenntnis untermauert zudem die Schlussfolgerungen aus vorausgehenden Arbeiten, dass diese Dysfunktion eine Schlüsselrolle in der Pathogenese spielt [78-80].

Für die praktische, klinische Anwendung als diagnostisches Werkzeug mussten nun konkrete Grenzwerte für den klinischen Alltag etabliert werden:

In der PROGNOSIS-Studie aus dem Jahr 2016 fanden Zeisler et al. heraus, dass in einer Entwicklungskohorte von 500 Frauen ein sFlt-1/PlGF-Quotient mit einem Cutoff von 38 einen erheblichen prädiktiven Wert hinsichtlich der Entwicklung einer PE hat [148]. In einer nachfolgenden Validierungsstudie unter weiteren 550 Frauen hatte ein sFlt-1/PlGF-Quotient von 38 oder niedriger einen negativen Vorhersagewert (hier: keine Präeklampsie in der Folgewoche) von 99,3 Prozent (95 Prozent Konfidenzintervall (=CI), 97,9 zu 99,9), mit 80,0 Prozent Sensitivität (95 Prozent CI, 51,9 bis 95,7) und 78,3 Prozent Spezifität (95 Prozent CI, 74,6 bis 81,7). Der positive prädiktive Wert des sFlt-1/PlGF-Quotienten über 38 für eine PE-Diagnose innerhalb von 4 Wochen betrug 36,7 Prozent (95 Prozent CI, 28,4 bis 45,7) mit einer Sensitivität von 66,2 Prozent (95 Prozent CI, 54,0 bis 77,0) und 83,1 Prozent Spezifität (95 Prozent CI, 79,4 bis 86,3) [148].

Für den klinischen Umgang bedeutet dies, dass der sFlt-1/PlGF-Quotient dazu benutzt werden kann, bei Frauen mit konkretem klinischem Verdacht auf eine PE diese Diagnose kurzfristig ausschließen zu können. Allerdings, so von Verlohren und Kollegen 2014 publiziert, fehlt bisher eine fundierte Datenlage hinsichtlich einer therapeutischen Intervention auf Basis der Erkenntnisse durch das Bestimmen des Quotienten [149].

Ein alleiniges Screening mit dem sFlt-1/PlGF-Quotienten bei allen Schwangeren sollte aufgrund der geringen Prävalenz und der nur sehr geringen Vorhersageraten nicht erfolgen [150, 151].

2.5 Komplikationen der Präeklampsie

In diesem Zusammenhang sind insbesondere das HELLP-Syndrom und die Eklampsie zu nennen.

2.5.1 HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom ist eine schwerwiegende Komplikation der Präeklampsie, HELLP-steht für [152]:

- **Hemolysis**
Das Vorliegen einer Hämolyse.
- **Elevated Liver-Enzymes**
pathologisch erhöhte Leberenzyme
- **Low Platelet Count**
Das Vorliegen einer Thrombozytopenie ($< 100000 \frac{1}{l}$)

Das Auftreten eines HELLP-Syndroms ist mit einer signifikanten Erhöhung der fetalen und maternalen und fetalen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Es tritt in 0,5-0,9 Prozent aller Schwangerschaften und in zehn bis 20 Prozent der Schwangerschaften mit diagnostizierter schwerer PE auf [153].

Die Diagnose des HELLP-Syndroms erfolgt anhand der genannten Parameter. Die Grenzen in denen sie sich bewegen dürfen, schwanken je nach zugrundeliegender Literatur: Martin et al. publizierten 1999 eine retrospektive Analyse, in der 777 Patientinnen mit HELLP-Syndrom mit 193 Patientinnen mit diagnostizierter schwerer PE verglichen wurden [154]. Er definiert Hämolyse auf der Basis fortschreitender Anämie, erhöhter LDH (>600 IU/l), ALT und AST >40 IU/l und einer Thrombozytenzahl von <100000 .

Sibai definiert in seiner Arbeit von 2004 Grenzen für die LDH bei 700 IU/l, AST >70 IU/l und Thrombozyten unter 100000 [155].

Weiterhin als etabliert gilt die Mississippi-Klassifikation [154], die drei Gruppen anhand der Thrombozytenzahl unterscheidet (Tabelle 1):

| Klasse | Thrombozytenzahl |
|--------|------------------|
| 1 | ≤ 150000 |
| 2 | ≤ 100000 |
| 3 | ≤ 50000 |

Tabelle 1: Mississippi-Klassifikation - HELLP-Syndrom

Therapeutisch kommt auch für das HELLP-Syndrom als einzig kurative Maßnahme die Entbindung infrage. Im klinischen Alltag werden häufig Kortikosteroide im Rahmen der Prolongation der Schwangerschaft eingesetzt [156, 157]. Die hier zugrundeliegende Arbeit aus dem Jahre 1999 legt eine klinische Stabilisierung sowie eine signifikante Besserung der gemessenen laborchemischen und klinischen Parameter im Falle eines antenatal stattfindenden Hochdosis-Kortikosteroid-Einsatzes zugrunde. Grundsätzlich kommen dazu unterschiedliche Therapieschemata mit Dexamethason oder Bethamethason zum Einsatz [158, 159]. Dieser Zusammenhang wurde zuletzt kontrovers diskutiert. So konnte die Einnahme von Dexamethason in einer von Fonseca und Kollegen 2005 publizierten Arbeit keine Verbesserung des klinischen Outcome bewirken [160]. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2010 ergab schlicht keine eindeutige Evidenz für irgendeinen Effekt der Kortikosteroid-Therapie [161].

In der AWMF-Leitlinie wird aufgrund dieser Datenlage der Einsatz von Kortikosteroiden in Deutschland aktuell nicht empfohlen [46, 161, 162].

2.5.2 Eklampsie

Eine weitere gravierende Komplikation der Präeklampsie ist die Eklampsie. Diese ist definiert als erstmaliges Auftreten von tonisch klonischen Anfällen, oder nicht anders erklärbares Koma nach vorherigem Bestehen von präeklampsischen Symptomen [12].

Sie tritt in zwei bis drei Prozent der Fälle schwerer PE auf und in 0,6 Prozent der Fälle ohne Zeichen einer schweren PE [163].

Dabei treten 25 Prozent aller eklampsischen Anfälle postpartal auf [9]. Therapeutische Eckpfeiler im Falle eines eklampsischen Anfalls sind: Traumaprävention, Prävention einer maternalen Hypoxämie, die antihypertensive Therapie (siehe 2.6), die Prävention von erneuten Krampfanfällen zum Beispiel mit Magnesiumsulfat i.v. in hoher Dosis (vier bis sechs Gramm in 20 Minuten als Bolus und danach ein bis zwei Gramm pro Stunde über einen Perfusor) und die Evaluation der Entbindungsindikation [46]. Die Vitalparameter (Blutdruck, Atemfrequenz, Puls, EKG, Reflexe und Urinausscheidung) sollten einem intensiven Monitoring unterliegen, da insbesondere die Gabe von Magnesium in hoher Dosierung Atemdepression, kardiale Erregungsleitungsstörungen und Muskellähmung bewirken kann.

Als kurativer Ansatz verbleibt lediglich die Entbindung als therapeutische Maßnahme [68].

2.6 Therapie der Präeklampsie

Die Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Therapie sollte erst nach stationärer Beobachtung gestellt werden [49], denn nur unter kontrollierten Bedingungen kann die Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie ermittelt werden. Dabei gelten als Grenzwert für die Einleitung einer medikamentösen Therapie: länger bestehende Blutdruck-Werte von ≥ 150 mmHg systolisch und/oder ≥ 100 mmHg diastolisch, oder spätestens ab Werten von 160/110 mmHg [49], [164].

Ein Zielwert von 130 bis 150 mmHg systolisch und 80 bis 100 mmHg diastolisch sollte dabei angestrebt werden [165].

Bei der Auswahl geeigneter Antihypertensiva sollten mögliche Auswirkungen auf die fetale Entwicklung durch eine fetale Überwachung beachtet werden.

Dabei ist das vorrangige Ziel der antihypertensiven Therapie die Vermeidung von zerebralen und vaskulären Komplikationen auf der Seite der Mutter [166]. Zur Eklampsie-Prophylaxe kann der Einsatz von Magnesium-Sulfat bei schweren Fällen oder imminenter Eklampsie notwendig werden [167].

Ein Benefit für die Entwicklung des Fetus und damit eine Verbesserung der kindlichen Prognose durch die medikamentöse Blutdrucksenkung konnte bislang nicht nachgewiesen werden [46].

| | Medikament | Dosierung | Anmerkungen |
|------------------------|---|--|--|
| geeignet | Alpha-Methyldopa | 250-500 mg oral (2-4 x/d, max. 2 g/d) | Mittel der ersten Wahl |
| | Nifedipin retard | 20-60 mg ret. oral max. 120 mg/d | Keine teratogenen Effekte nachgewiesen |
| eingeschränkt geeignet | Selektive β -1-Rezeptorblocker (z.B. Metoprolol) | 25-100 mg (2 x tgl) | erhöhtes Risiko fetaler Wachstumsrestriktion |

Tabelle 2: Geeignete orale Antihypertensiva [49, 164, 168, 169]

| Medikament | Anmerkungen |
|-------------------------------|---|
| Diuretika | Potentielle Beeinträchtigung der uteroplazentaren Perfusion durch zusätzl. Plasmavolumenreduktion |
| ACE-Hemmer | keine teratogenen Effekte, Kontraindikation im II. und III. Trimenon: Akutes Nierenversagen bei Neugeborenen, Oligohydramnion |
| AT1-Antagonisten | potentiell teratogen, Oligohydramnion, Schädelknochenhypoplasie, nephrotoxisch für Neugeborene |
| alle anderen Antihypertensiva | keine ausreichenden Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft |

Tabelle 3: In der Schwangerschaft ungeeignete orale Antihypertensiva [49, 164, 168, 169]

Die einzige Möglichkeit der kausalen Therapie ist allerdings die Entbindung. Der Zeitpunkt ist in diesem Zusammenhang genau abzuwägen. Die Fortführung der Schwangerschaft dient der Vermeidung der Frühgeburt und darf nur in Betracht gezogen werden, wenn daraus ein erkennbarer Vorteil für das Kind entsteht [165]. Somit ist die Entbindung generell erst ab der abgeschlossenen 37. SSW (37+0 SSW) empfohlen [170].

2.7 Prävention und Prophylaxe der Präeklampsie

Eine zuverlässige Risikovorhersage hinsichtlich einer Erkrankung ist aktuell noch nicht möglich, Ansätze dazu sind in der Entwicklung [171]. Die momentan einzige sinnvolle pharmakologische Option ist die Gabe von Acetylsalicylsäure [172]. Vor einigen Jahren galt in Deutschland eine Gabe von 100 mg ASS pro Tag bei Frauen mit nicht näher bezeichneten „Risikofaktoren“ (wie z.B. einer schweren PE in der Anamnese) von der Frühschwangerschaft (spätestens 16. SSW) bis zur 34. SSW als *lege artis* [49].

Das Team um Kypros Nicolaides veröffentlichte 2017 im *New England Journal of Medicine* die Ergebnisse der ASPRE-Studie [19]. Diese konnte als groß angelegte randomisierte Multizentrum-Doppelblind-Studie zeigen, dass die Gabe von ASS in einer Dosierung von 150 mg pro Tag ab der elften bzw. 14. SSW bis zur 36. SSW für Schwangere mit Hochrisikoprofil die Rate von Präeklampsien signifikant senken kann [19]. Ein „hohes Risiko“ hatten demnach Schwangere, die - neben Merkmalen wie hohem MAP und BMI - eine PE in der Anamnese, einen niedrigen dopplersonographisch bestimmten PI, sowie niedrige maternale Serumspiegeln von PAPP-A und PIGF aufwiesen [135].

Zuvor war die generelle Indikation für ASS in diesem Zusammenhang kontrovers diskutiert worden [173-175]. Diese Erkenntnis kann insofern als Durchbruch bezeichnet werden, als nun einerseits Einigkeit über das konkrete Patientenkollektiv besteht, in dem die ASS-Prophylaxe zum Einsatz kommen sollte. Andererseits konnte erstmals in einer randomisierten Studie das Auftreten einer PE durch die Gabe von ASS um zwei Drittel gesenkt werden.

Primärer Endpunkt war eine Präeklampsie mit einer Geburt vor der 37. Woche. Diese trat bei 13 von 798 Frauen in der Aspirin-Gruppe (1,6 Prozent) und bei 35 von 822 Frauen (4,3 Prozent) in der Placebo-Gruppe auf (insgesamt hatten dabei 152 Frauen die Auswertung ihrer Daten verweigert). Rolnik et al. ermittelten eine Odds-Ratio von 0,38, die mit einem 95-Prozent-Konfidenzintervall von 0,20 bis 0,74 hoch signifikant war [19].

2.8 Postpartale Präeklampsie

Bis zu 28 Prozent der Eklampsien [176] und sieben bis 30 Prozent der HELLP Syndrome finden postpartal statt [177]. Ein Fortsetzen der intensivierten Überwachung für bis zu 48 Stunden nach Entbindung kann daher bei klinischem Verdacht indiziert sein. Auch die Gabe von Magnesiumsulfat i.v. für bis zu 48 Stunden postpartal, insbesondere bei schwerer PE, kann dann notwendig werden [176]. In dieser Zeit ist das Risiko für das Auftreten einer postpartalen Eklampsie besonders erhöht [178]. Ebenso kann es zu einer späten, postpartalen PE kommen [179]. Auch Fälle einer späten postpartalen PE bis zu sechs Wochen nach der Geburt sind beschrieben [180].

Solche schwerwiegenden postpartalen Komplikationen für die Mutter, können mitunter lebensbedrohliche Ausmaße annehmen, ihre Verläufe haben nachweislich schlechtere Prognosen, als die antepartalen. Sie treten zudem in bis zu 15 Prozent der Fälle unerwartet rasch und ohne Vorausgehen von Warnsymptomen auf [181].

Nur mithilfe von ausgereiften diagnostischen Mitteln ist die Entwicklung von Algorithmen zur sicheren Erkennung von Hochrisikopatientinnen und damit das rechtzeitige Erkennen von schweren Verläufen möglich. Klar ist dabei, dass die Überwachung und Therapie solcher postpartalen Verlaufsformen nur in einer spezialisierten Einrichtung stattfinden sollte [49]. Eine bestmögliche Versorgung der PE-Patientinnen, um das Überleben von Mutter und Kind zu gewährleisten, ist sicherlich das oberste Ziel jedweder Überlegung.

Für die optimale, risikoadaptierte und auch gesundheitsökonomisch gerechte Behandlung, spielen in Zeiten knapper personeller Ressourcen auch wirtschaftliche und personalpolitische Aspekte eine Rolle in dieser Frage [182]. Umso wichtiger erscheint daher eine frühzeitige und effektive Triage. Nur dann ist eine kluge Verteilung von Ressourcen möglich. Wie bereits

erwähnt, werden dazu im Rahmen von Screening-Verfahren zur Erkennung des Hochrisikokollektivs Serumspiegel von verschiedenen Serummarkern, unter anderem auch sFlt-1 und PlGF verwendet, hierzu wurde allerdings bisher wenig bis gar nicht publiziert [148, 183].

Über die postpartale PE ist insgesamt nur wenig bekannt. In der Literatur existieren wenig Originalarbeiten zu dem Thema. Vor allem aber ist bisher nur wenig über die Rolle der Serummarker im Zusammenhang mit der postpartalen PE bekannt [184].

2.9 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll an dieser Stelle ansetzen und die diagnostische Verwertbarkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten hinsichtlich der Prädiktion des postpartalen Verlaufes von ausgewählten Patientinnen untersuchen. Nachdem für den Verlauf der PE vor der Geburt der Quotient aus den Serumspiegeln der beiden Metaboliten im Rahmen des diagnostischen Algorithmus von Nicolaides und Kollegen [134] bereits als diagnostisches Mittel etabliert werden konnte, soll nun überprüft werden, inwieweit die Serumspiegel postpartal mit den üblichen laborchemischen und klinischen Parametern korrelieren, die im Zusammenhang mit einer PE erhoben werden.

Die Akquise der Patientinnen erfolgte gemäß dem nachfolgenden Algorithmus (Abb. 5):

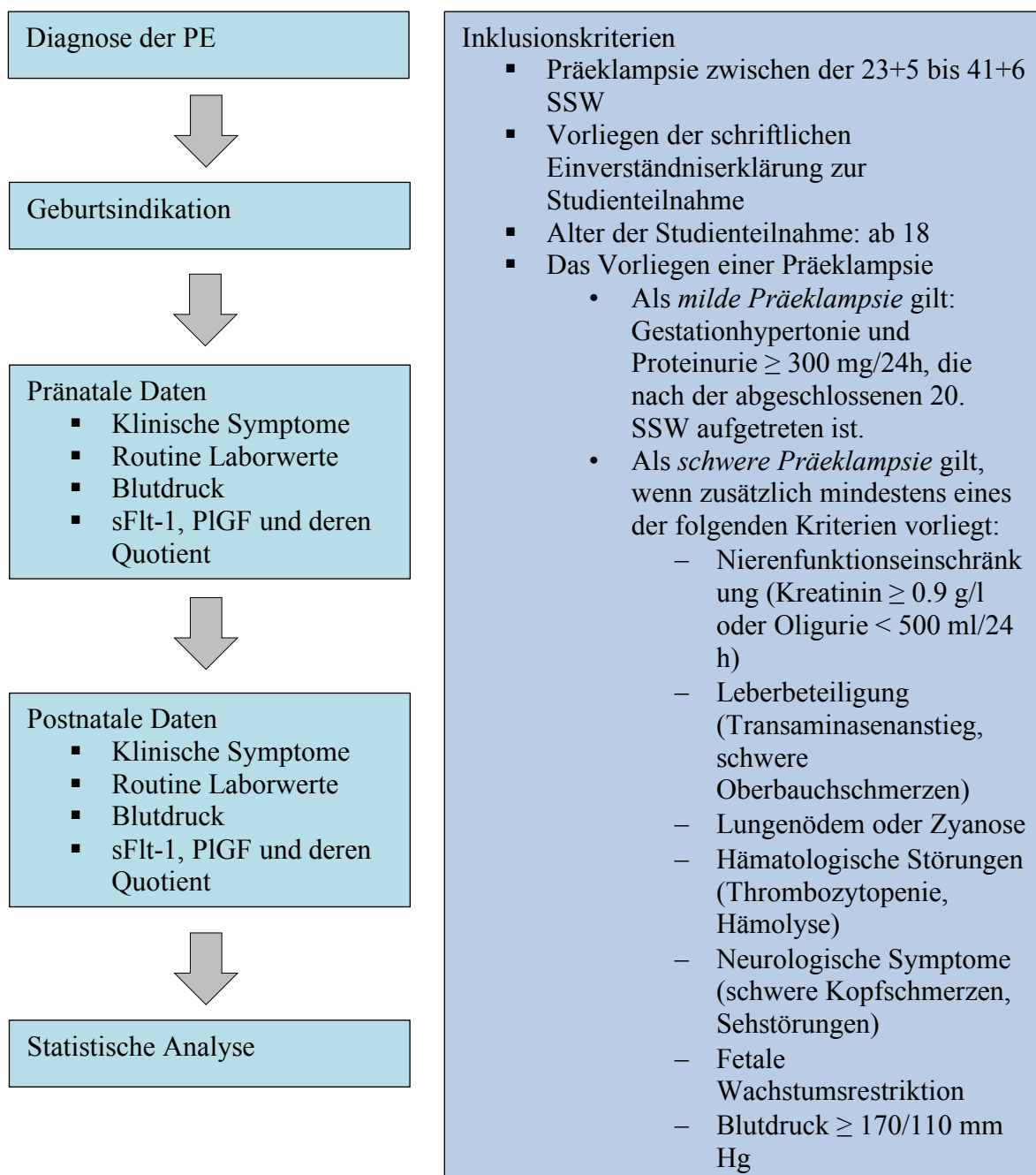


Abbildung 5: Studienalgorithmus postpartale Verteilung

Wäre hier ein Zusammenhang erkennbar, könnte der sFlt-1/PlGF-Quotient auch bei postpartalen Verläufen zur Diagnostik und vor allem zur Verlaufskontrolle herangezogen werden.

Therapeutisch wäre ein solcher Laborparameter, der ihm eine Aussage hinsichtlich des weiteren klinischen Verlaufs im postpartalen Setting ermöglicht, ein großer Gewinn.

Idealerweise wäre mithilfe der Serummarker die frühzeitige Erkennung von Hochrisikoverläufen möglich. Es könnten direkt die richtigen therapeutischen Konsequenzen getroffen und eine dann zwingend erforderliche intensivmedizinische Überwachung eingeleitet werden. Die wie bereits erwähnt knappen Ressourcen würden richtig verteilt und – was letztlich höchste Priorität hat – den betroffenen Müttern und ihren Kindern würde die bestmögliche Therapie zuteil. Somit kann zur weiteren Risikoratifizierung im Bereich der Präeklampsie beigetragen werden. Diese und andere Überlegungen können helfen, die hypertensiven Erkrankungen überall auf der Welt zu einem besser beherrschbaren Krankheitsbild werden zu lassen.

3 Probandinnen, Material und Methoden

Im Folgenden werden die Auswahl der Probanden, sowie die verwendeten Materialien und Methoden vorgestellt.

3.1 Probandinnen

Die Auswahl der Probandinnen erfolgte aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg/Saar im Zeitraum Juli 2014 bis April 2016. Insgesamt wurden 30 Patientinnen im Alter zwischen 22 und 42 Jahren für die Studie ausgewählt. Für jede der Patientinnen wurden zwei Zeitpunkte definiert, an denen jeweils eine Blutentnahme sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt wurde. Es wurde anamnestisch erhoben, ob Kopfschmerzen, Doppelbilder oder Oberbauchschmerzen bestanden haben, sowie der Blutdruck gemessen.

Die zwei Zeitpunkte waren unmittelbar vor der Geburt und zwei Stunden nach der Geburt. Das Studiendesign wurde zuvor der Ethikkommission (Ärztekammer des Saarlandes, Reg. Nr. 249/13) vorgestellt und angenommen. Die Probandinnen wurden bei der Rekrutierung mündlich und schriftlich aufgeklärt und haben schriftlich ihr Einverständnis dargelegt.

3.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren:

- (1) Vorliegen einer milden oder schweren Präeklampsie zwischen der 23+5 bis 41+6 SSW (siehe unten).
- (2) Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme
- (3) Alter bei Studienteilnahme: Vollendetes 18. Lebensjahr

Als milde Präeklampsie gilt: Gestationhypertonie und Proteinurie ≥ 300 mg/24h, die nach der abgeschlossenen 20. SSW aufgetreten ist.

Als schwere Präeklampsie gilt, wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt [48]:

- Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin ≥ 0.9 g/l oder Oligurie < 500 ml/24 h)
- Leberbeteiligung (Transaminasenanstieg, schwere Oberbauchschmerzen)
- Lungenödem oder Zyanose
- Hämatologische Störungen (Thrombozytopenie, Hämolyse)
- Neurologische Symptome (schwere Kopfschmerzen, Sehstörungen)
- Fetale Wachstumsrestriktion
- Blutdruck $\geq 170/110$ mm Hg

3.1.2 Ausschlusskriterien

Kriterien für den Ausschluss aus der Studie waren:

- (1) Kein Vorliegen einer unter 3.1.1 genannten Diagnose
- (2) Deutliche Einschränkung der geistig-psychischen Leistungsfähigkeit oder eine ausgeprägte Sprachbarriere, die eine Aufklärung und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nicht ermöglichen.
- (3) Fehlende schriftliche Einverständniserklärung
- (4) Nikotinkonsum.
- (5) Maternale Begleiterkrankungen oder chronische Vorerkrankungen.

3.2 Material und Geräte

3.2.1 Lösungen, Puffer und Medien

Quantikine®-ELISA Kit Human VEGF R1/Flt-1 Immunoassay

R&D-Systems, Minneapolis, USA

| Bezeichnung | Menge | Beschreibung |
|---------------------------------|-----------------------------|--|
| Ansatz-Verdünnung RD1-68 | 1 Fläschchen, 11 ml | gepufferte Protein-Lösung mit Konservierungsstoffen |
| Farb-Reagenz A | 1 Fläschchen, 12 ml | stabilisiertes Wasserstoffperoxid |
| Farb-Reagenz B | 1 Fläschchen, 12 ml | stabilisiertes Chromogen-Substrat, Tetramethylbenzidine |
| Human VEGF R1 Standard | 2 Fläschchen, jeweils 21 ml | Rekombinantes humanes sFlt-1 in einem Puffer mit Konservierungsstoffen, lyophilisiert |
| Human VEGF R1 Konjugat | 1 Fläschchen, 21 ml | spezifischer polyklarer sFlt-1-Antikörper konjugiert mit Merrettich-Peroxidase mit Konservierungsstoffen |
| Human VEGF R1 Mikroplatte | 1 Platte | 96 Vertiefungen fassende Polystyrol-Mikroplatte, enthält für humanes sFlt-1 spezifische monoklonale Antikörper |
| Kalibrierungs-Verdünnung RD6-10 | 2 Fläschchen, jeweils 21 ml | gepufferte Protein-Base mit Natriumazid und Konservierungsstoffen |
| Mikroplatten-Siegel | 4 Folien | selbstklebend |
| Stopp-Lösung | 1 Fläschchen, 6 ml | Schwefelsäure, 2 molare Lösung |
| Waschpuffer-Konzentrat | 1 Fläschchen, 21 ml | 25-fach konzentrierte Lösung mit gepuffertem Tensid und Konservierungsstoffen |
| Zell-Lyse-Puffer 2 | 1 Fläschchen, 21 ml | gepufferte Lösung mit Konservierungsstoffen |

Tabelle 4: Bestandteile R&D-Systems Quantikine® ELISA Kit Human VEGF R1/Flt-1 [185]

Quantikine®-ELISA Kit Human PIGF Immunoassay

R&D-Systems, Minneapolis, USA

| Bezeichnung | Menge | Beschreibung |
|---------------------------------|-----------------------------|--|
| Ansatz-Verdünnung RD1-22 | 1 Fläschchen, 11 ml | gepufferte Protein-Base mit Konservierungsstoffen |
| Farb-Reagenz A | 1 Fläschchen, 12 ml | stabilisiertes Wasserstoffperoxid |
| Farb-Reagenz B | 1 Fläschchen, 12 ml | stabilisiertes Chromogen-Substrat, Tetramethylbenzidin |
| Human PIGF Standard | 2 Fläschchen, jeweils 21 ml | Rekombinantes humanes PIGF in einem Puffer mit Konservierungsstoffen, lyophilisiert |
| Human PIGF Konjugat | 1 Fläschchen, 21 ml | spezifischer polyklarer PIGF-Antikörper konjugiert mit Meerrettich-Peroxidase mit Konservierungsstoffen |
| Human PIGF Mikroplatte | 1 Platte | 96 Vertiefungen fassende Polystyrol-Mikroplatte, enthält für humanes PIGF spezifische monoklonale Antikörper |
| Kalibrierungs-Verdünnung RD5K | 1 Fläschchen, 21 ml | gepufferte Protein-Base mit Konservierungsstoffen |
| Kalibrierungs-Verdünnung RD6-11 | 1 Fläschchen, 21 ml | gepufferte Protein-Base mit Konservierungsstoffen |
| Mikroplatten-Siegel | 4 Folien | selbstklebend |
| Stopp-Lösung | 1 Fläschchen, 6 ml | Schwefelsäure, 2 molare Lösung |
| Waschpuffer-Konzentrat | 1 Fläschchen, 21 ml | 25-fach konzentrierte Lösung mit gepuffertem Tensid und Konservierungsstoffen |

Tabelle 5: Bestandteile R&D Systems Quantikine® ELISA Kit Human PIGF [186]

3.2.2 Geräte

| | |
|--|-------------------------------------|
| Kryoröhrchen CRYO.S™ | Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen |
| Mikroplatten-Leser TECAN-Sunrise™ | Tecan Life Science, Männedorf, CHE |
| Mikroplatten-Schüttler Thermomixer Comfort | Eppendorf, Hamburg |
| Ministar-Silverline Mikrozentrifuge | VWR-International GmbH, Darmstadt |
| Pipetten | Eppendorf, Hamburg |
| Rotixa / RP®-Stand-Zentrifuge | Hettich, Tuttlingen |
| Safety-Multifly® 21G, (Schlauchlänge 200 mm) | Sarstedt, Nümbrecht |
| S-Monovette® 7.5 ml Z-Gel | Sarstedt, Nümbrecht |
| S-Monovette® 3 ml 9NC | Sarstedt, Nümbrecht |
| S-Monovette® 2.7 ml K3E | Sarstedt, Nümbrecht |
| Vortex Genie 2 Mikroshaker | Scientific Industries, Bohemia, USA |

3.2.3 Computersoftware

| | |
|----------------------------|------------------------------------|
| Acrobat Reader | Adobe Systems, San José, USA |
| Excel 2016 for Mac | Microsoft, Redmond, USA |
| Magellan 7.2 | Tecan Life Science, Männedorf, CHE |
| SAS 9.4 | SAS Inc. Cary, USA |
| SPSS Statistics 25 for Mac | IBM, Armonk, USA |
| SAP-Kliniksoftware | SAP, Walldorf |
| Word 2016 for Mac | Microsoft, Redmond, USA |

3.3 Methoden

3.3.1 Blutentnahme und HELLP-Labordiagnostik

Die Blutentnahme erfolgte aus peripheren Venen. Angewandt wurde das im Haus übliche Aspirations-Blutentnahme-Verfahren, das auf das Material der Firma Sarstedt aufbaut.

Je Probandin und Blutentnahme-Zeitpunkt umfasste eine Blutentnahme:

- Drei Serum-Monovetten
- Eine Citrat-Monovette
- Eine EDTA-Monovette

Anschließend wurden jeweils eine Serum-, sowie eine Citrat- und EDTA-Monovette an das Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes geschickt. Hier wurden die im Haus üblichen Parameter für die HELLP-Diagnostik erhoben [187]. Diese umfassen ein kleines Blutbild, klinische Chemie, Werte für die restliche Chemie, Gerinnungsparameter und Werte der Immunologie (siehe Tabelle 6).

| | Messwert | Maßeinheit |
|--------------------------------------|--|-------------------------------|
| Kleines Blutbild | Erythrozyten-Zahl | 10 ¹² /l |
| | Hämatokrit | % |
| | Hämoglobin-Konzentration | g/dl |
| | Leukozyten-Zahl | 10 ⁹ /l |
| | mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC) | g/dl |
| | mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH) | pg |
| | mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) | fl |
| | mittleres Thrombozyten-Volumen (Mean-Platelet-Volume, MPV) | fl |
| | Thrombozyten-Zahl | 10 ⁹ /l |
| | Verteilungsbreite (Red-Cell-Distribution-Width, RDW) | % |
| | Klinische Chemie | Alanin-Aminotransferase (ALT) |
| Aspartat-Aminotransferase (AST) | | U/l |
| Bilirubin (gesamt) | | mg/dl |
| Chlorid | | mmol/l |
| Eiweiß | | g/l |
| Gamma-GT | | U/l |
| Harnsäure | | mg/dl |
| Kalium | | mmol/l |
| Kalzium | | mmol/l |
| Kreatinin | | mg/dl |
| LDH | | U/l |
| Natrium | | mmol/l |
| Restliche Chemie | | Haptoglobin |
| | Blutgerinnung | D-Dimer |
| Fibrinogen | | mg/dl |
| International-Normalized-Ratio (INR) | | % |
| Quick-Wert | | % |
| partielle Thromboplastinzeit (PTT) | | s |
| Thrombinzeit | | s |
| Immunologie | C-reaktives-Protein (CRP) | mg/l |

Tabelle 6: Laborparameter

3.3.2 Bestimmung der Serumspiegel der Biomarker

Die Bestimmung der Serumspiegel für sFlt-1 und PlGF erfolgten im hauseigenen Labor der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin. Dazu wurden je zwei 7.5 ml Serum-Monovetten unmittelbar nach der Entnahme im Labor bei Raumtemperatur (21°C) für zehn Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Aus dem Überstand wurden nun je Probe drei Mal ein Milliliter Serum in je ein 2 ml Kryoröhrchen abpipettiert. Nach der korrekten Beschriftung mittels Pseudonym (erster Buchstabe Vorname, erster Buchstabe Nachname sowie laufender Nummer in der Reihenfolge der teilnehmenden Patientinnen) erfolgte nun die Lagerung bis zur Messung in einem Gefrierschrank bei -80°C. Die Studie verlief pseudonymisiert.

3.3.3 Messung der sFlt-1-Serumspiegel mittels Sandwich-ELISA

Zur Messung der sFlt-1- und PlGF-Serumspiegel wurden *Quantikine®-ELISA* Kits der Firma R&D Systems verwendet. Die Lagerung der Kits erfolgte bei einer Temperatur von sechs Grad Celsius, das Verfallsdatum wurde jeweils streng beachtet.

Auf einer ELISA-Platte mit 96 Vertiefungen [185] konnten neben den ersten beiden Reihen, die für den Messstandard vorgesehen waren, insgesamt 40 Proben jeweils doppelt gemessen werden (Abb. 6). Der Mittelwert aus beiden Messungen ergab den jeweiligen Messwert der Probe.

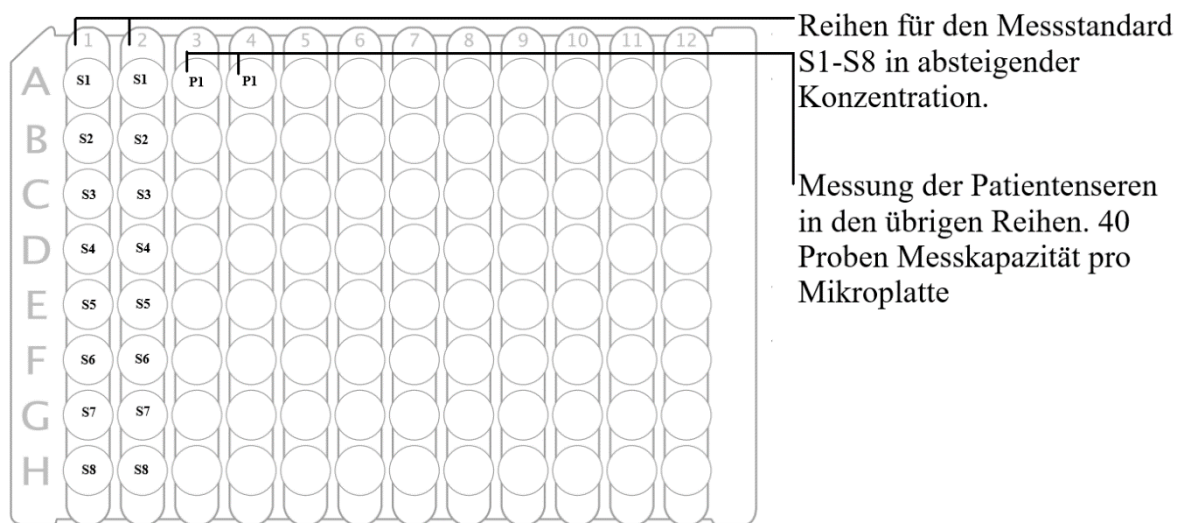


Abbildung 6: R&D Systems *Quantikine®-ELISA* Schema, ELISA-Platte mit 96 Vertiefungen

Bei zwei Messzeitpunkten und 30 Patientinnen mussten je 60 Messungen sFlt-1 und PlGF gemacht werden. Dazu waren insgesamt zwei *Quantikine®-ELISA* Kits *Human PlGF* und zwei *Quantikine®-ELISA* Kits *Human VEGF R1/Flt-1* notwendig. Für einen Versuchsansatz war jeweils ein Zeitansatz von etwa acht Stunden angesetzt. Die Messung erfolgte direkt im Anschluss.

Zur Messung wurden je 40 Proben Serum in chronologischer Reihenfolge aus dem Gefrierschrank (-80 °C) entnommen und auf Eis gelagert, bis sie soweit aufgetaut waren, dass sie sich im komplett flüssigen Aggregatzustand befanden und sich das Serum durch eine Pipette entnehmen ließ. Unterdessen wurde der Versuchsansatz vorbereitet.

Dazu wurde zunächst 500 ml Waschpuffer hergestellt. Es wurden 20 ml des Waschpuffer-Konzentrates mit 480 ml destilliertem Wasser vermischt, um 500 ml Waschpuffer zu erhalten. Anschließend erfolgte die Erstellung einer Verdünnungsreihe zur Herstellung des sFlt-1-Messstandards. Zum Inhalt eines *Human VEGF R1* Standard Fläschchens wurde 1 ml

destilliertes Wasser gegeben und unter sanftem Schütteln 15 Minuten vermengt. Damit wurde eine sFlt-1-Standard-Lösung mit einer Konzentration von 20.000 pg/ml hergestellt. Nun wurden acht Eppendorf-Hütchen vorbereitet und beschriftet (S1-S8). In das erste Hütchen wurden 900 µl Kalibrierungs-Verdünnung RD6-10 pipettiert, in S2-S8 jeweils 500 µl. Nun wurden in S1 100µl des sFlt-1-Standards pipettiert und gut vermengt. Damit enthält S1 2000 pg/ml humanes sFlt-1. Anschließend wurde eine Verdünnungsreihe mit jeweils 500 µl aus dem vorausgehenden in das nächste Hütchen pipettiert, um eine absteigende Konzentration nach dem unten angegebenen Schema herzustellen (siehe Abbildung 7).

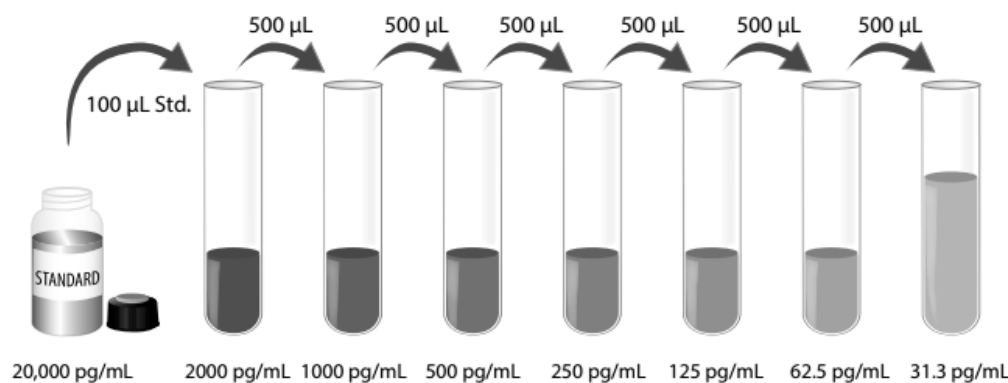


Abbildung 7: Verdünnungsreihe zur Herstellung des Messstandards sFlt-1 [185]

Vorausgehende Messungen zeigten, dass die Serum-Spiegel für sFlt-1 ohne Verdünnung Werte außerhalb des messbaren Bereiches ergaben. Daher wurde ein Verdünnungsschema mit destilliertem Wasser für beide Blutentnahme-Zeitpunkte etabliert. Im Rahmen einiger Probemessungen zeigte sich, dass eine Verdünnung von 1:40 für beide Messzeitpunkte Werte im messbaren Bereich ergab.

Nun konnte mit der eigentlichen Messung begonnen werden. Nach der Zugabe von 100 µl Ansatz-Verdünnung RD-68 in jede Vertiefung der Mikroplatte wurden jeweils 100 µl der Patientenseren bzw. deren Verdünnungen hinzugegeben. Anschließend erfolgte die Abdeckung per Klebefolie und Inkubation im horizontal-orbitalen Mikroplattenschüttler für zwei Stunden bei Raumtemperatur und einer Drehzahl von 500 Umdrehungen pro Minute.

Anschließend wurde vier Mal nacheinander mit 400 µl Waschpuffer gewaschen. Zwischen den Schritten wurde jeweils auf komplettes Entfernen der Flüssigkeit aus den Vertiefungen geachtet. Nach Zugabe von 200 µl *Human VEGF R1*-Konjugat erfolgte die erneute Abdeckung per Klebefolie und anschließende Inkubation für weitere zwei Stunden auf dem Mikroplattenschüttler. Es folgte ein erneuter Wasch-Schritt analog zur bereits beschriebenen Art und Weise. Nun wurden die Farbreagenzien A und B unmittelbar vor Gebrauch im Verhältnis 1:1

miteinander vermischt und je Vertiefung 200 μ l hinzugefügt. Unter Lichtschutz fand hiernach eine erneute Inkubation auf einer ebenen Oberfläche für 30 Minuten statt. Darauf folgte die Hinzugabe von 50 μ l Stopp-Lösung pro Vertiefung.

In den anschließenden 30 Minuten erfolgte schließlich die Messung der Absorption mittels Mikroplatten-Leser TECAN-Sunrise™ mit anschließender Auswertung der Daten per Computersoftware Magellan 7.2.

3.3.4 Messung der PIGF-Serumspiegel mittels Sandwich-ELISA

Die Vorbereitung des Versuchsansatzes erfolgte analog zur Messung der sFlt-1-Serumspiegel, beginnend mit dem Auftauen der Proben und dem Herstellen des Waschpuffers.

Nun folgte die Vorbereitung des Messstandards. Dazu wurde der Inhalt des Human-PIGF-Standard-Fläschchens mit einem Milliliter destilliertem Wasser in Lösung gebracht. Hierzu wurde ein Milliliter der Kalibrierungsverdünnung RD6-11 gegeben und unter sanftem Schütteln 15 Minuten inkubiert. Somit wurde ein Messstandard PIGF mit einer Konzentration von 1000 pg/ml hergestellt. Auch in diesem Experiment wurde nun eine Verdünnungsreihe nach dem in Abbildung 8 gezeigten Schema hergestellt.

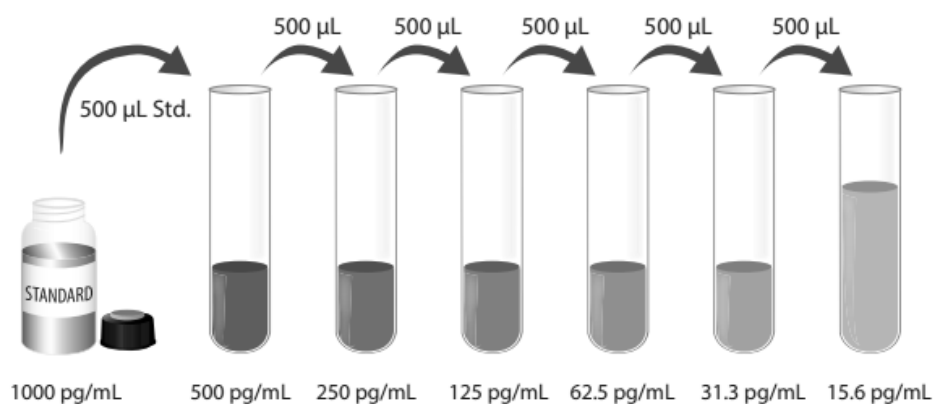


Abbildung 8: Verdünnungsreihe zur Herstellung des Messstandards PIGF [186]

Kalibrierungsverdünnung RD6-11 diente dabei als 0 pg/ml-Standard.

In die Vertiefungen der Mikroplatte wurden je 100 µl Ansatz-Verdünnung RD1-22 gegeben. Anschließend wurden je 100 µl Messstandard oder Probe hinzugegeben. Es folgte die Abdeckung mittels Klebefolie und Inkubation im Mikroplattenschüttler mit einer Drehzahl von 500 Umdrehungen pro Minute bei Raumtemperatur für zwei Stunden. Hiernach fand ein Waschgang nach dem bekannten Schema statt. Anschließend wurden 200 µl *Human-PIGF*-Konjugat in jede Vertiefung gegeben, gefolgt von einer erneuten Inkubation auf dem Mikroplattenschüttler für weitere zwei Stunden. Hiernach wurde erneut gewaschen. Die Farbreagenzen A und B wurden auch hier im Verhältnis 1:1 gemischt, in jede Vertiefung wurden 200 µl der hieraus entstandenen Substrat-Lösung gegeben. Die Inkubation für weitere 30 Minuten fand unter Lichtschutz auf einer ebenen Oberfläche statt. Nun wurden 50 µl der Stopp-Lösung in jede Vertiefung gegeben. Es folgte die Absorptionsmessung und Datenauswertung mittels Mikroplatten-Leser und Magellan 7.2 Software.

3.3.5 Statistische Auswertung

Die Sammlung der Patientendaten aus der klinikeigenen SAP-Datenbank erfolgte über Microsoft Excel 2016. Folgende postpartale klinische Parameter wurden nun analog zu den Zeitpunkten der Blutentnahme erhoben:

- Mittelwert aus allen Blutdruck-Messungen zum Messzeitpunkt (systolisch)
- Mittelwert aus allen Blutdruck-Messungen zum Messzeitpunkt (diastolisch)
- Mittelwert aus allen Blutdruck-Messungen zum Messzeitpunkt mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- Maximalwert Blutdruck (systolisch)
- Maximalwert Blutdruck (diastolisch)
- Maximalwert mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- Puls
- Alanin-Aminotransferase (ALT)
- Aspartat-Aminotransferase (AST)
- De-Ritis-Quotient
- Bilirubin
- Kreatinin
- International-Normalized-Ratio (INR)
- Quick-Wert
- Harnsäure
- Hb-Wert
- Thrombozyten-Wert
- Fibrinogen-Wert
- Natrium
- Kalium
- Auftreten von Symptomen (Kopfschmerzen, Augenflimmern, Oberbauchschmerzen, Eklampsie)

Der primäre Endpunkt der Studie wurde wie folgt definiert:

Inwieweit ermöglichen die Biomarker eine Vorhersage hinsichtlich des generellen maternalen Outcomes? Dazu erfolgte die Einteilung der Studienpopulation in komplizierte und unkomplizierte klinische Verläufe. Diese wurden in die Variablen:

- 0 für unkomplizierte und
- 1 für komplizierte Verläufe kodiert.

Es wurden nun zwei verschiedene Annahmen getestet.

1. In der ersten Annahme gingen wir davon aus, dass der Serumspiegel des Plazenta-Biomarkers zum Messzeitpunkt 2 Stunden nach Geburt eine Korrelation mit der Verschlechterung des maternalen Outcomes aufweist.
2. In der zweiten Annahme gingen wir davon aus, dass die Differenz der Serumspiegel der Plazenta-Biomarker unmittelbar vor der Geburt und 2 Stunden postpartal eine Korrelation aufzeigt.

Im sekundären Endpunkt folgte nun die Subgruppenanalyse bezogen auf einzelne erhobene klinische- und Laborparameter und deren Korrelation mit den Serumspiegeln der Biomarker. Dazu wurde für den Messzeitpunkt 2 Stunden nach Geburt die Differenz des klinischen Verlaufsparameters zum Zeitpunkt unmittelbar vor der Geburt erhoben. Nun erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen anhand der gesammelten Daten und es wurde wie folgt kodiert:

- 0 für sinkende oder gleichbleibende Werte
- 1 für steigende Werte

Der De-Ritis-Quotient ist ein Maß für die Leberzellschädigung [188] und berechnet sich als Quotient aus den Werten der Transaminasen:

$$DR = \frac{AST}{ALT}$$

Der mittlere arterielle Blutdruck berechnet sich näherungsweise aus dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck, er beschreibt den Mittelwert der Blutdruckkurve [189]:

$$MAP = RR_{diastolisch} + \frac{1}{3} \cdot (RR_{systolisch} - RR_{diastolisch})$$

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte teils via IBM SPSS Statistics 25 für Mac und SAS 9.4. Die Korrelation des Auftretens der klinischen Merkmale mit den Serumspiegeln der Biomarker wurde mittels logistischer Regressionen überprüft.

Die logistische Regression (oder Logit-Modell) eignet sich zur Beschreibung der Verteilung diskreter Variablen. Dabei ist die abhängige Variable in der Regel dichotom (binär) kodiert. Die unabhängige Variable kann ein beliebiges Skalenniveau aufweisen. Dabei muss keine Normalverteilung vorliegen [190]. Der jeweilige klinische Parameter wurde jeweils als abhängige Variable eingesetzt, während der Biomarker als unabhängige Variable fungierte.

Die Hypothesen wurden wie folgt formuliert:

H_0 : Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel des jeweiligen Biomarkers bzw. dem sFlt-1/PIGF Quotient und der jeweiligen klinischen Variable.

H_1 : Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel des jeweiligen Biomarkers bzw. dem sFlt-1/PIGF Quotienten und der jeweiligen klinischen Variable.

Untersucht wurden dabei zunächst der Messzeitpunkt zwei Stunden nach Geburt im Vergleich zum Messzeitpunkt unmittelbar präpartal. Dabei galt ein p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant.

Um die Korrelation der Serumspiegel mit den jeweiligen klinischen Biomarkern zu visualisieren, wurden außerdem Boxplots erstellt. Zunächst wurde dabei das generelle maternale Outcome durch die Einteilung der Studienpopulation in unkomplizierte und komplizierte Verläufe dargestellt, um eine erste Aussage über den prädiktiven Wert der plazentaren Biomarker machen zu können.

Der Box-Plot oder auch Box-Whisker-Plot eignet sich dazu, die Verteilung einer mindestens ordinal skalierten Variable zu visualisieren. In der grafischen Darstellung werden in einem Diagramm alle Elemente der Fünf-Punkte-Zusammenstellung, also unterer- und oberer Extremwert, unteres- und oberes Quartil sowie der Median auf einen Blick dargestellt [191].

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen und die Auswertung der erhobenen Statistik dargestellt.

4.1 Deskriptive Statistik

Untersucht wurden 30 Patientinnen im Alter zwischen 22 und 42 Jahren. Der Altersdurchschnitt lag bei 31,7 Jahren (22-42 Jahre, Abbildung 7). Im Zusammenhang mit der Geburt wurden APGAR-Score-Werte [54] für eine Minute, fünf Minuten und zehn Minuten nach der Geburt erhoben.

Nach einer Minute betrug der APGAR-Score zwischen drei und neun. Nach fünf Minuten lag er zwischen sechs und zehn, und nach zehn Minuten ebenfalls zwischen sechs und zehn (siehe Tabelle 15). Das Geburtsgewicht der Kinder lag zwischen 480 und 3880 Gramm. Im Mittel betrug es 1930 Gramm. Damit lag es im Mittel bei der 18,6. Perzentile. Das Gewicht der Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung lag im Mittel bei 98,4 kg mit einem BMI von durchschnittlich 35,3 kg/m². Der arterielle pH lag zum Zeitpunkt der Entbindung im Mittel bei 7,3 (siehe Tabelle 7).

| Item | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | Std.-Abw. |
|--|----|---------|---------|------------|-----------|
| Alter [J] | 30 | 22 | 42 | 31,7 | 4,8 |
| Gestationsalter [t] | 30 | 186 | 282 | 236,3 | 30,76 |
| Geburtsgewicht [g] | 30 | 480 | 3880 | 1930 | 987 |
| Geburtsgewicht (Perzentile) | 30 | 1 | 69 | 18,6 | 20,1 |
| Maternales Gewicht [kg] | 30 | 54 | 168 | 98,4 | 25,8 |
| Maternaler BMI $\left[\frac{kg}{m^2}\right]$ | 30 | 20,8 | 56,1 | 35,3 | 9 |
| APGAR min 1 | 30 | 3 | 9 | 6,9 | 2,1 |
| APGAR min 5 | 30 | 6 | 10 | 9,0 | 1 |
| APGAR min 10 | 30 | 6 | 10 | 9,3 | 0,9 |
| arterieller pH | 30 | 7,17 | 7,39 | 7,3 | 0,05 |

Tabelle 7: Klinische Daten Studienpopulation

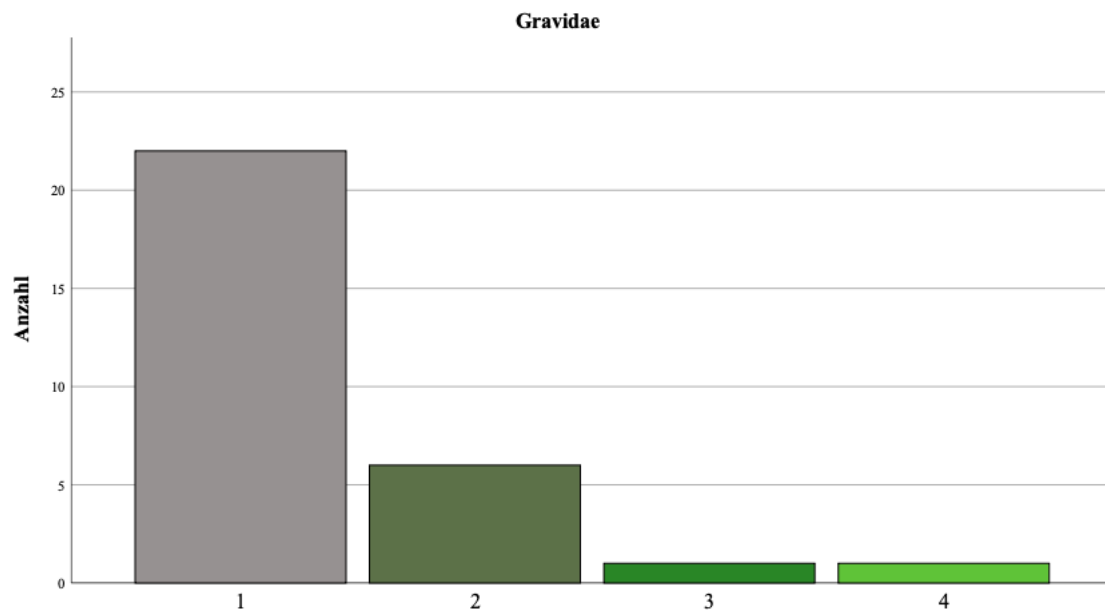


Abbildung 9: Gravidae in der Studienpopulation

Abbildung 9 gibt die Anzahl der Gravidae in der Studienpopulation wieder. 22 werdende Mütter befanden sich in ihrer ersten, 6 in der zweiten, und jeweils eine in der dritten und vierten Schwangerschaft.

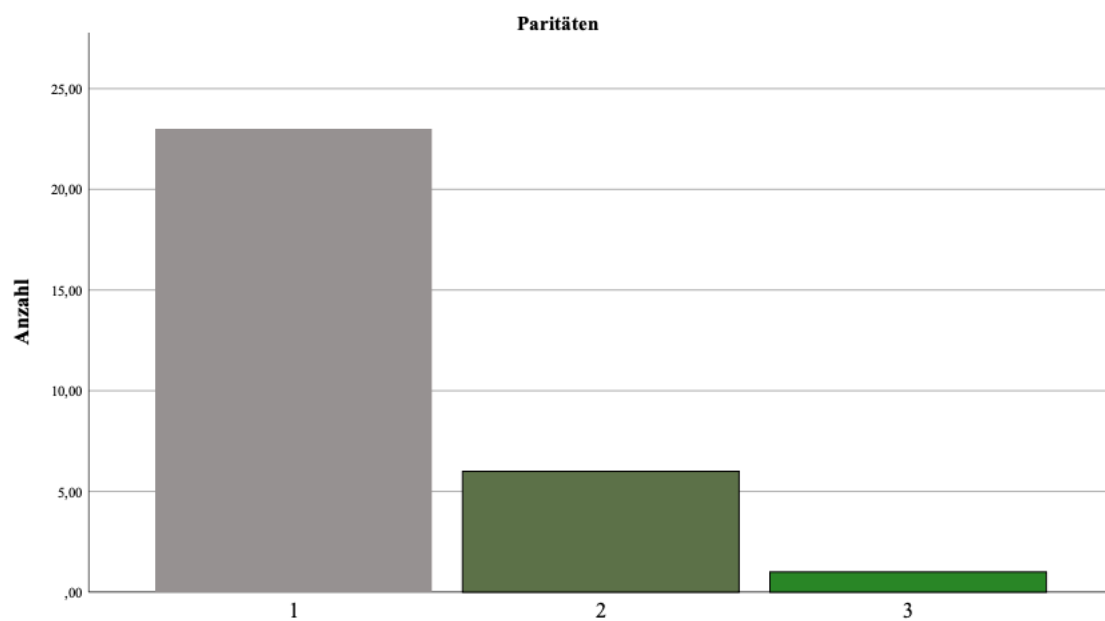


Abbildung 10: Anzahl der Paritäten

Abbildung 10 zeigt die Anzahl der Geburten in der Studienpopulation. 23 Mütter waren Erstgebärend, 6 Zweit- und eine Drittgebärend.

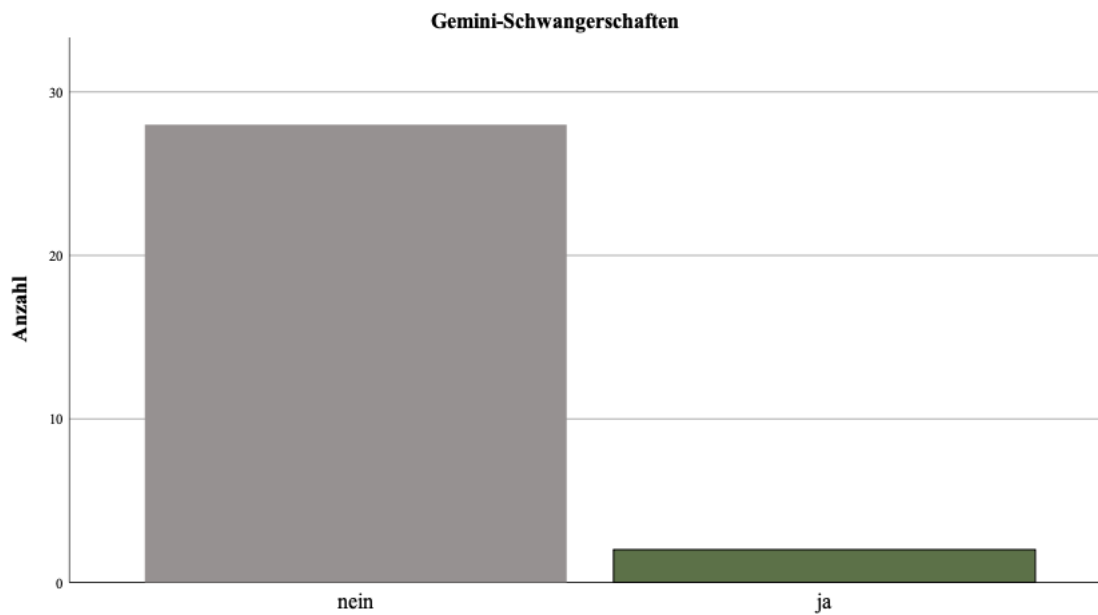


Abbildung 11: Anzahl Gemini-Schwangerschaften

Abbildung 11 zeigt die Anzahl der Mehrlingsschwangerschaften in der Studienpopulation. Zwei der Mütter brachten Zwillinge zur Welt, die übrigen Teilnehmenden brachten jeweils ein Kind zur Welt.

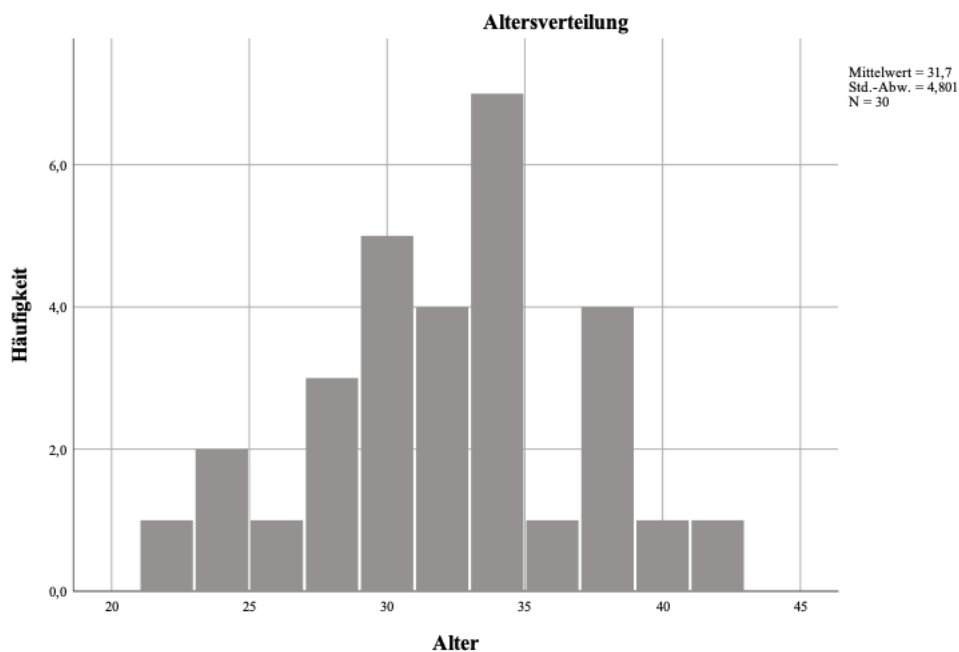


Abbildung 12: Altersverteilung in der Studienpopulation

Abbildung 12 zeigt die Altersverteilung in der Studienpopulation.

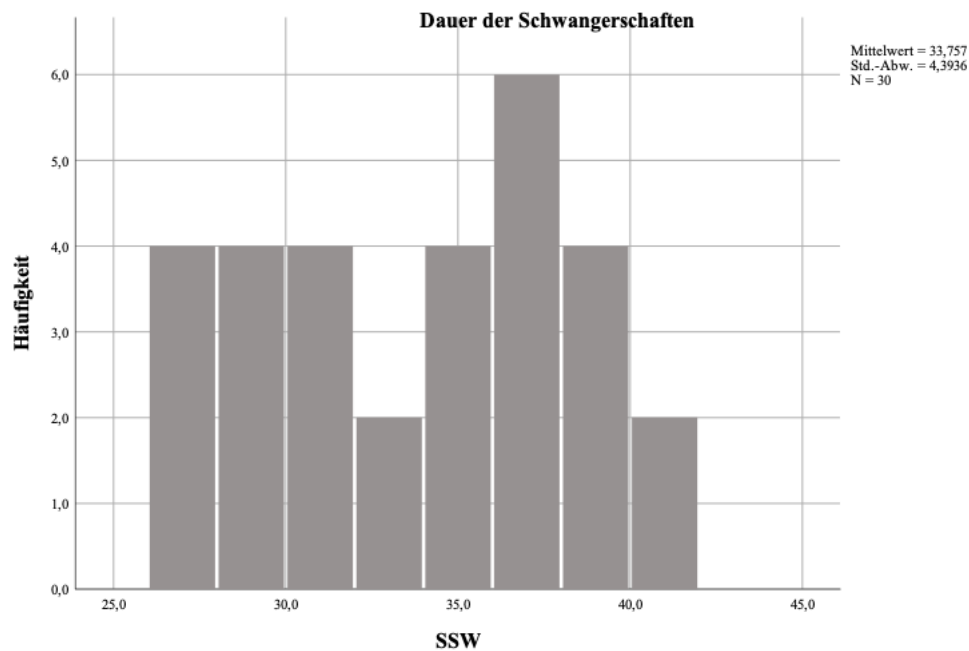


Abbildung 13: Dauer der Schwangerschaften

In Abbildung 13 ist die Dauer der Schwangerschaften in SSW visualisiert. Das Gestationsalter betrug zwischen 186 (26+4 SSW) und 282 (40+2 SSW) Tagen. Im Mittel waren das 236,3 Tage (33+5 SSW)

Analog zur unter 2.2 genannten Unterscheidung wurde eine vereinfachte Einteilung in schwere und leichte Verläufe vorgenommen. Den Daten zufolge litten demnach 47 % der untersuchten Frauen an einer leichten und 53 % an einer schweren Präeklampsie. Von 30 untersuchten Patientinnen entwickelten sieben (23%) ein HELLP-Syndrom, davon zwei erst postpartal. Unter den Probandinnen entwickelten 15 Patientinnen eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR). Die Verbindung zwischen diesen beiden Erkrankungen ist nach wie vor unklar, offenbar haben Präeklampsien, die zusätzlich eine IUGR entwickeln einen schwereren Verlauf [55]. 15 Mütter durchlitten bezogen auf das gesamte klinische Outcome eine postpartale Verschlechterung (50%). Bei 9 von 30 war der Einsatz von MgSO₄ notwendig (30%). 12 Frauen der Studienpopulation wurden per Kaiserschnitt entbunden (40%).

Bei 2 Entbindenden war die Übernahme auf eine Intensivstation notwendig (6,7%, siehe auch Tab. 8, Abb. 14)

| Item | Gesamt | Anzahl | Rel. Häufigkeit [%] |
|--------------------------------|--------|--------|---------------------|
| Schwere PE | 30 | 18 | 60 |
| Assoziiertes HELLP-Syndrom | 30 | 7 | 23,3 |
| Postpartales HELLP-Syndrom | 30 | 2 | 6,7 |
| Assoziierte IUGR | 30 | 15 | 50 |
| Verschlechterung postpartal | 30 | 15 | 50 |
| MgSO ₄ verabreicht | 30 | 9 | 30 |
| Entbindung per Sectio caesarea | 30 | 12 | 40 |
| Übernahme auf ICU notwendig | 30 | 2 | 6,7 |

Tabelle 8: Prä- und postpartale Daten zur Studienpopulation

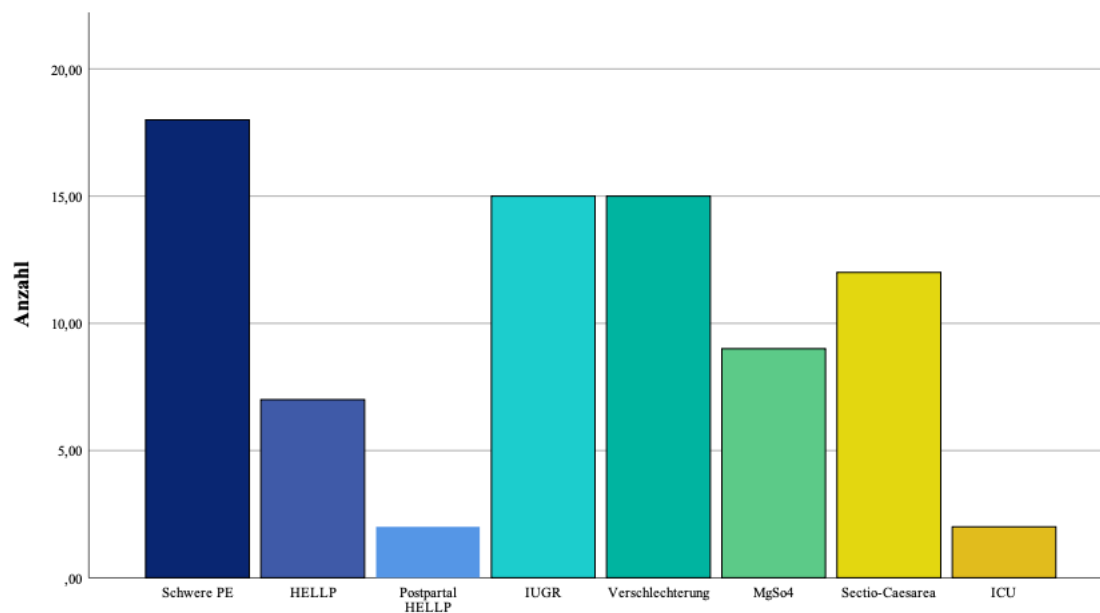


Abbildung 14: Verschiedene Daten zur Studienpopulation

4.1.1 Serum-Spiegel der Biomarker

In Tabelle 9 und Abbildung 15 sind die erhobenen Biomarker zu den jeweiligen Messpunkten dargestellt.

| Item | Mittelwert | Median | Std.-Abw. | Minimum | Maximum | Unt. Quartil | Oberes Quartil |
|-----------------|------------|--------|-----------|---------|---------|--------------|----------------|
| sFlt-1 Geburt | 32521,93 | 27444 | 18581,25 | 5429 | 66419 | 18287,5 | 50038,5 |
| sFlt-1 2h | 21736,38 | 18029 | 13163,63 | 4193 | 60015 | 12484,75 | 30614 |
| PlGF Geburt | 91,57 | 73 | 78 | 16 | 385 | 35,5 | 117,75 |
| PlGF 2h | 44 | 29 | 39,1 | 10 | 191 | 19 | 58 |
| Quotient Geburt | 730,62 | 421,41 | 794,79 | 22,66 | 2656,76 | 171,99 | 1014,13 |
| Quotient 2h | 959,68 | 610,60 | 1034,28 | 53,08 | 4286,79 | 218,15 | 1451,78 |

Tabelle 9: Biomarker-Serumspiegel zu den jeweiligen Messzeitpunkten, Geburt=unmittelbar vor Geburt, 2h=2 Stunden nach Geburt in pg/ml

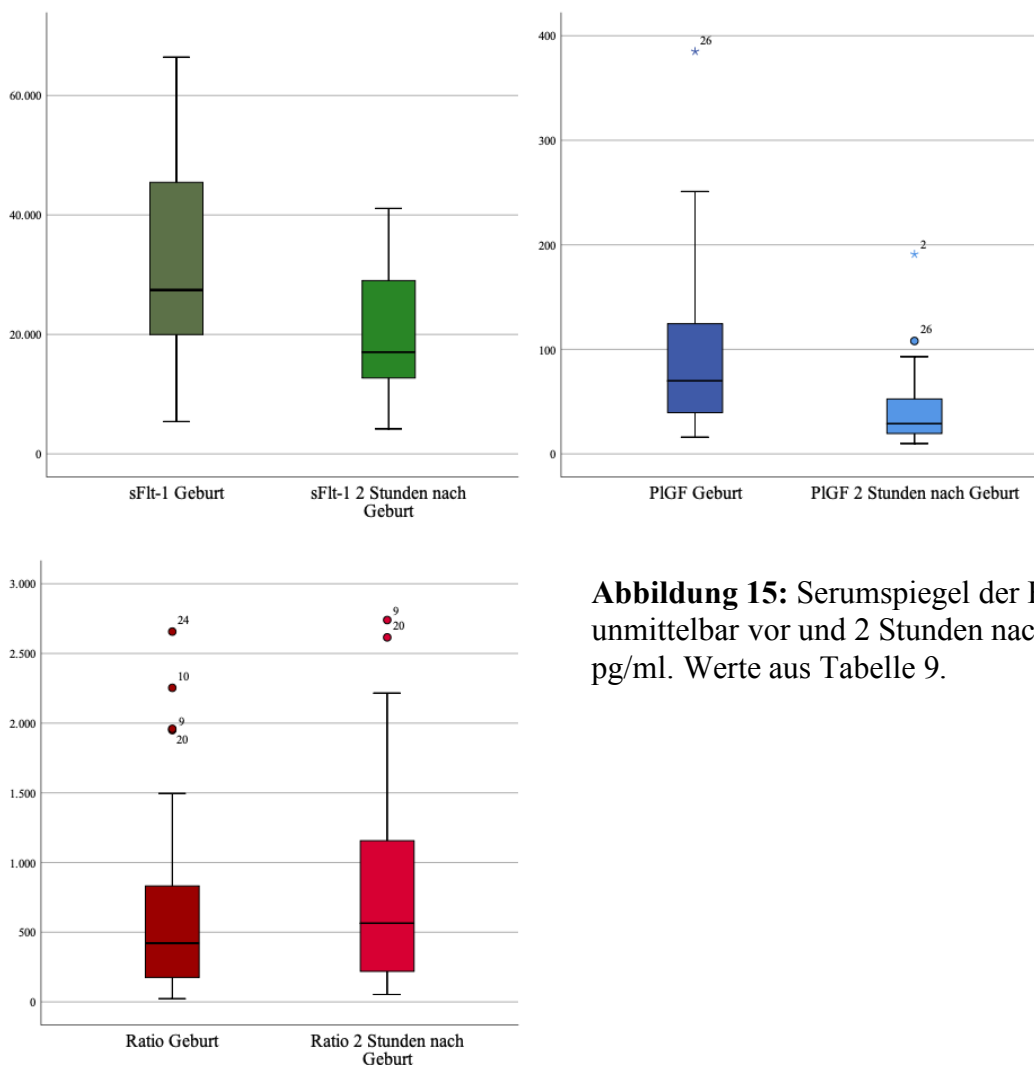


Abbildung 15: Serumspiegel der Biomarker unmittelbar vor und 2 Stunden nach Geburt in pg/ml. Werte aus Tabelle 9.

4.1.2 Blutdruck-Werte im zeitlichen Verlauf

Tabelle 10 zeigt die Blutdruck-Werte an den jeweiligen Messzeitpunkten. Dabei sind zu jedem Messzeitpunkt der Mittelwert des systolischen, des diastolischen und des mittleren arteriellen Blutdrucks dargestellt. Zusätzlich wurden die Maximalwerte der Blutdruckmessung zu den jeweiligen Messzeitpunkten erfasst. Auch hier sind maximaler systolischer, maximaler diastolischer und maximaler arterieller Blutdruck dargestellt. Da die hypertensive Entgleisung ein Leitsymptom der PE darstellt ist der Blutdruck als klinischer Verlaufsparemeter im Folgenden gesondert behandelt

| Item | Mittelwert | Median | Std.-Abw. | Minimum | Maximum | Unt. Quartil | Ob. Quartil |
|--------------------------|------------|--------|-----------|---------|---------|--------------|-------------|
| Mittelw. syst., Geburt | 148,3 | 147,5 | 16,18 | 110 | 180 | 140 | 160 |
| Mittelw. diast., Geburt | 89,63 | 90 | 11,08 | 122,7 | 60 | 110 | 100 |
| Mittelw. MAP, Geburt | 109,2 | 110 | 11,78 | 77 | 130 | 100,5 | 117 |
| Maximalw., syst., Geburt | 162,93 | 167,5 | 18,11 | 130 | 200 | 150 | 170 |
| Maximalw., diast. Geburt | 97,9 | 100 | 12,13 | 80 | 120 | 90 | 101,3 |
| Maximalw., MAP, Geburt | 119,6 | 120 | 12,15 | 97 | 147 | 110 | 124 |
| Mittelw. syst., 2h | 149,3 | 150 | 17,21 | 110 | 185 | 140 | 160 |
| Mittelw. diast., 2h | 89,5 | 90 | 10,78 | 60 | 110 | 80 | 100 |
| Mittelw. MAP, 2h | 109,8 | 111 | 12,26 | 77 | 135 | 100 | 120 |
| Maximalw. syst., 2h | 170,7 | 170 | 20,29 | 130 | 210 | 150 | 190 |
| Maximalw. diast., 2h | 97 | 100 | 11,27 | 80 | 125 | 90 | 105 |
| Maximalw. MAP, 2h | 120,9 | 121,5 | 12,9 | 97 | 150 | 110 | 130 |

Tabelle 10: Blutdruck-Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten, Mittelw.=Mittelwert. Maximalw.=Maximalwert, syst.=systolisch, diast.=diastolisch, Geburt=Messzeitpunkt Geburt, 2h=Messzeitpunkt 2 Stunden nach der Geburt, MAP=Mittlerer arterieller Blutdruck, Werte jeweils gemessen in mmHg

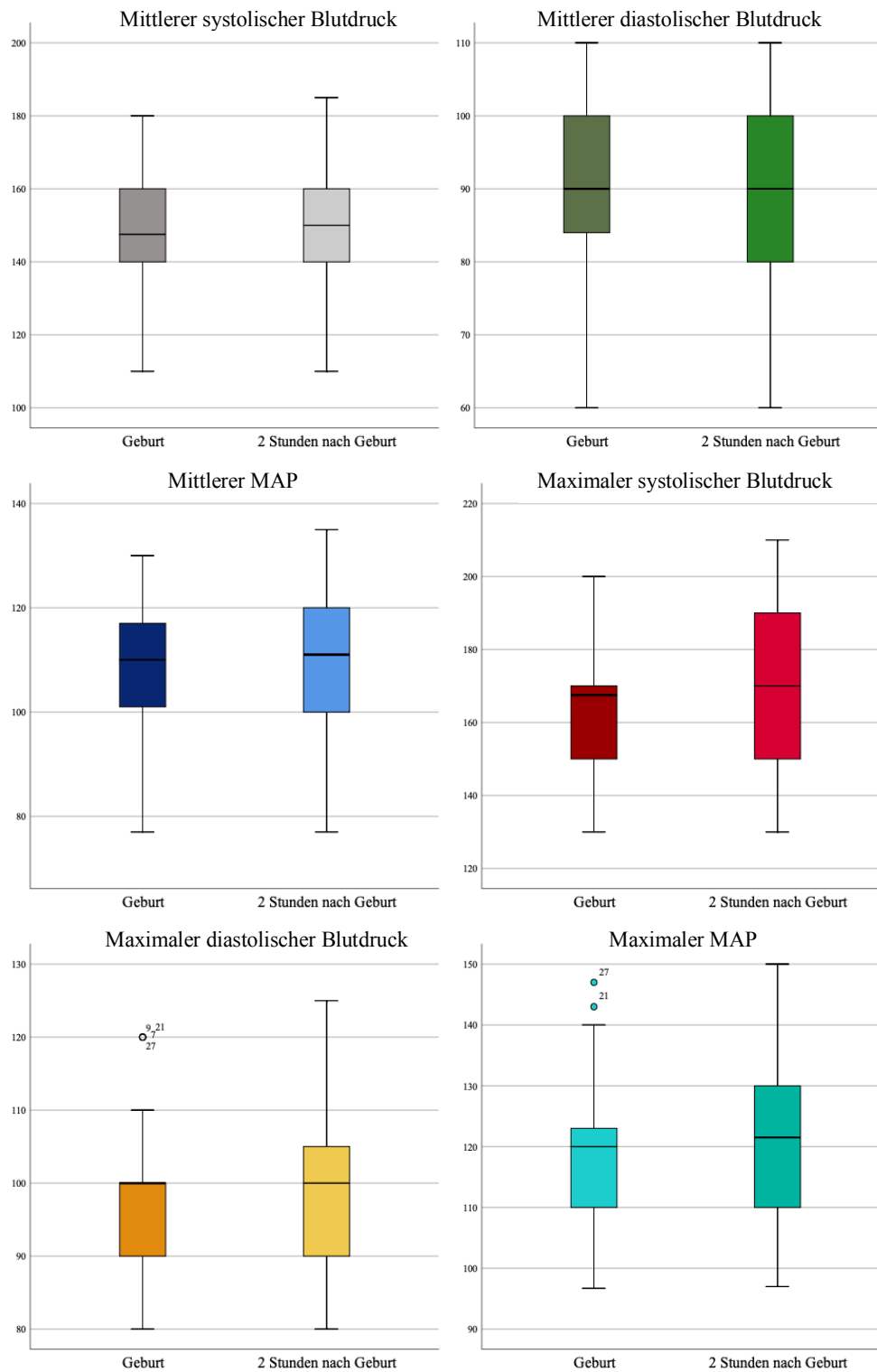


Abbildung 16: Verteilung der Blutdruckwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Blutdruckwerte in mmHg. Werte aus Tabelle 10.

4.1.3 Klinische und Laborparameter im zeitlichen Verlauf

In Tabelle 11 sind die klinischen- und Laborparameter zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt.

| Item | Mittelwert | Median | Std.-Abw. | Mini mum | Maxi- mum | Unt. Quartil | Ob. Quartil |
|-----------------------------|------------|--------|-----------|----------|-----------|--------------|-------------|
| Puls bei Geburt | 77,3 | 80 | 11,4 | 54 | 105 | 69 | 80 |
| Puls 2 h nach Geburt | 78 | 78 | 11,63 | 60 | 105 | 71,5 | 86,5 |
| Natrium i.S. bei Geburt | 136,78 | 137 | 3,15 | 128 | 141 | 135 | 139 |
| Natrium i.S. 2 h nach Geb. | 137,13 | 138 | 3,77 | 128 | 144 | 134,5 | 139 |
| Kalium i.S. bei Geburt | 4,42 | 4,4 | 0,36 | 4 | 5 | 4,1 | 4,8 |
| Kalium i.S. 2 h nach Geb. | 4,53 | 4,5 | 0,45 | 3,8 | 5,7 | 4,23 | 4,78 |
| ALT bei Geburt | 49,2 | 21 | 78,03 | 8 | 392 | 13 | 58 |
| ALT 2 h nach Geburt | 48 | 26,5 | 80,87 | 6 | 407 | 12 | 52,5 |
| AST bei Geburt | 46,4 | 33 | 49,13 | 7 | 242 | 22 | 53 |
| AST 2 h nach Geburt | 46,29 | 31,5 | 50,94 | 14 | 266 | 21,25 | 50,5 |
| De-Ritis bei Geburt | 1,35 | 1,17 | 0,69 | 0,58 | 3,4 | 0,86 | 1,77 |
| De-Ritis 2 h nach Geburt | 1,45 | 1,27 | 0,64 | 0,65 | 3,13 | 0,95 | 1,76 |
| Serumkreatinin bei Geburt | 0,74 | 0,73 | 0,15 | 0,53 | 1,03 | 0,63 | 0,81 |
| Serumkreatinin 2h nach Geb. | 0,89 | 0,65 | 0,13 | 0,51 | 0,98 | 0,56 | 0,79 |
| INR bei Geburt | 0,84 | 0,84 | 0,03 | 0,82 | 0,94 | 0,83 | 0,86 |
| INR 2 h nach Geburt | 0,85 | 0,85 | 0,03 | 0,81 | 0,99 | 0,84 | 0,86 |
| Quick bei Geburt | 97 | 100 | 18 | 1 | 100 | 100 | 100 |
| Quick 2 h nach Geburt | 96 | 100 | 19 | 1 | 100 | 100 | 100 |
| Fibrinogen bei Geburt | 446,88 | 461,5 | 124,14 | 100 | 599 | 399,25 | 534,5 |
| Fibrinogen 2 h nach Geburt | 408,16 | 409 | 123,25 | 100 | 567 | 348,5 | 510 |
| Harnsäure bei Geburt | 6,18 | 6 | 1,31 | 3,8 | 9 | 5,15 | 7 |
| Harnsäure 2 h nach Geburt | 6,86 | 6,25 | 4,47 | 3,7 | 27 | 5,2 | 6,88 |
| Hb bei Geburt | 12,33 | 12,4 | 0,66 | 11,2 | 13,5 | 11,78 | 12,75 |
| Hb 2 h nach Geburt | 11,6 | 11,8 | 1,05 | 9,6 | 14 | 10,8 | 12,25 |
| Thromb. bei Geburt | 200,19 | 186,5 | 90,2 | 62 | 407 | 141,75 | 259,25 |
| Thromb. 2 h nach Geburt | 192 | 174 | 71 | 52 | 348 | 139 | 249 |
| Bilirubin bei Geburt | 0,36 | 0,25 | 0,26 | 0,1 | 1,1 | 0,2 | 0,53 |
| Bilirubin 2h nach Geburt | 0,25 | 0,2 | 0,14 | 0,1 | 0,6 | 0,2 | 0,4 |

Tabelle 11: Klinische und Laborparameter zu den jeweiligen Messzeitpunkten

4.2 Korrelation mit klinischen und Laborparametern

Es folgt die Analyse der Serumspiegel in Korrelation mit den klinischen- und Laborparametern innerhalb der getesteten Zeiträume.

4.2.1 Primärer Endpunkt: Korrelation mit dem generellen maternalen Outcome

Der primäre Endpunkt der Studie war als die mögliche Aussage der Biomarker hinsichtlich des generellen maternalen Outcome definiert. Diese ist in den unten dargestellten Boxplots visualisiert. 0 steht hierbei für unkomplizierte Verläufe und 1 für komplizierte Verläufe.

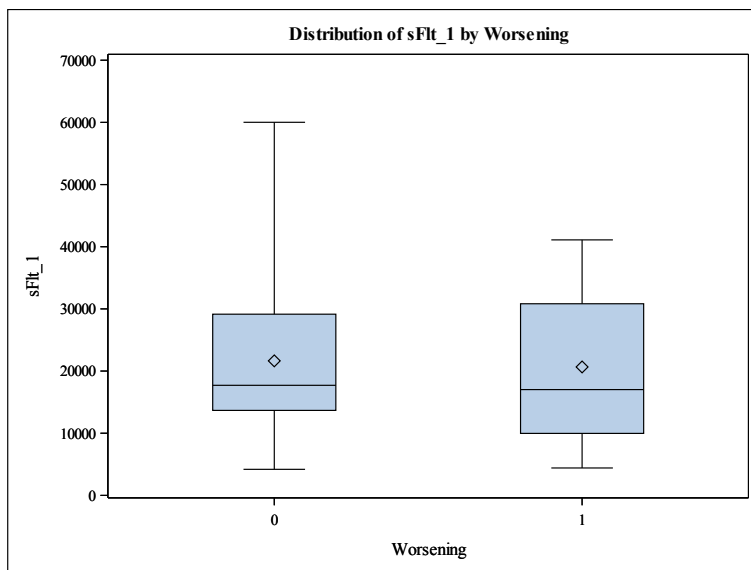


Abbildung 17: sFlt-1-Serumspiegel 2 Stunden nach Geburt in Korrelation mit dem generellen maternalen Outcome, $p < 0,05$

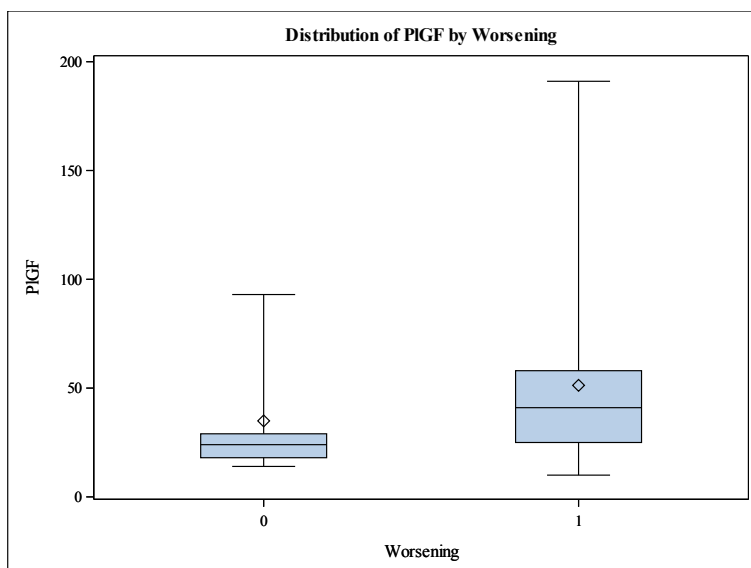


Abbildung 18: PlGF-Serumspiegel 2 h nach Geburt in Korrelation mit dem generellen maternalen Outcome, $p < 0,05$

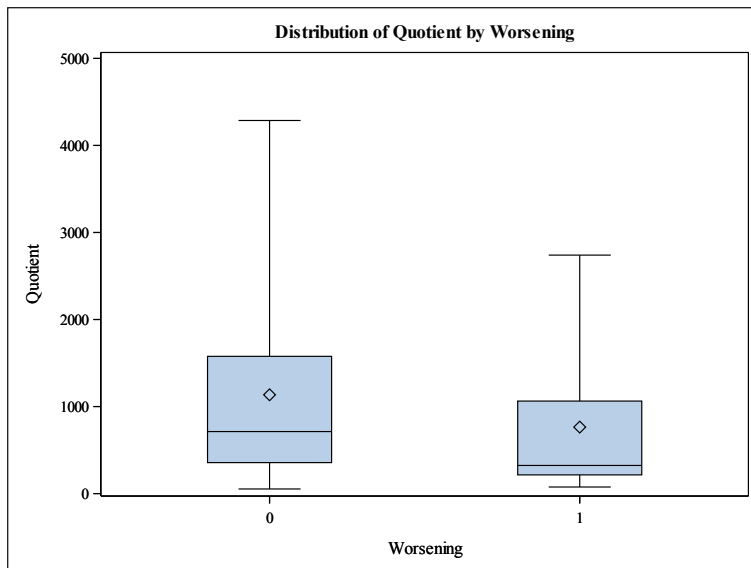


Abbildung 19: sFlt-1/PlGF-Quotient 2 h nach Geburt in Korrelation mit dem generellen maternalen Outcome, $p < 0,05$

Die Serumspiegel der Biomarker sind hier jeweils innerhalb dieser Kategorien dargestellt. Ein p-Wert von $< 0,05$ galt dabei als statistisch signifikant.

Wie in den Grafiken dargestellt, war weder der Serumspiegel von sFlt-1 zum Zeitpunkt 2 Stunden nach Geburt (Abb. 17) noch der Serumspiegel von PlGF (Abb. 18) oder der sFlt-1/PlGF-Quotient (Abb. 19) in der Lage, eine generelle maternale Verschlechterung vorherzusagen. Die Verteilung der Werte unterscheidet sich in beiden Gruppen kaum.

In der Gruppe der unkomplizierten Verläufe ($n=15$) betrug der Serumspiegel von sFlt-1 im Mittel 21638,42 pg/ml, der von PlGF 34,92 pg/ml und der Quotient 1135,04.

In der Gruppe der komplizierten Verläufe ($n=15$) betrug der Serumspiegel von sFlt-1 im Vergleich dazu im Mittel 20659,80 pg/ml, der von PlGF 51,27 pg/ml und der Quotient 763,81.

Im nun folgenden Schritt wurde die Differenz der Serumspiegel der Biomarker zum Zeitpunkt 2 Stunden nach Geburt zum Zeitpunkt der Geburt gebildet. Auch diese Verläufe wurden innerhalb der Kategorien unkomplizierte Verläufe (0) und komplizierte Verläufe (1) graphisch dargestellt.

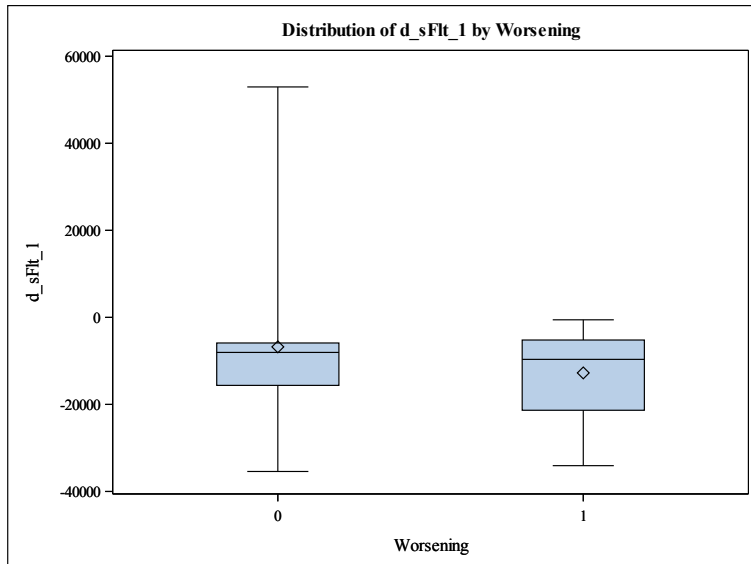


Abbildung 20: Differenz der sFlt-1-Serumspiegel: 2 h nach Geburt - unmittelbar vor Geburt, $p < 0,05$

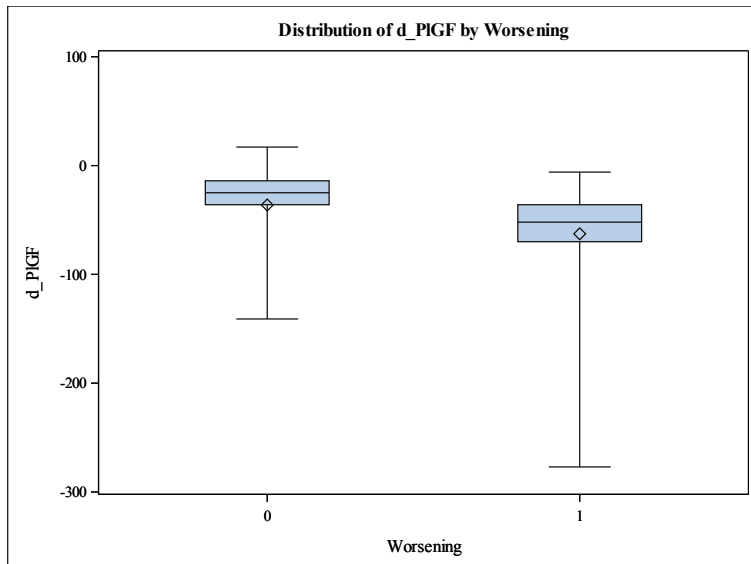


Abbildung 21: Differenz der PlGF-Serumspiegel: 2 h nach Geburt - unmittelbar vor Geburt, $p < 0,05$

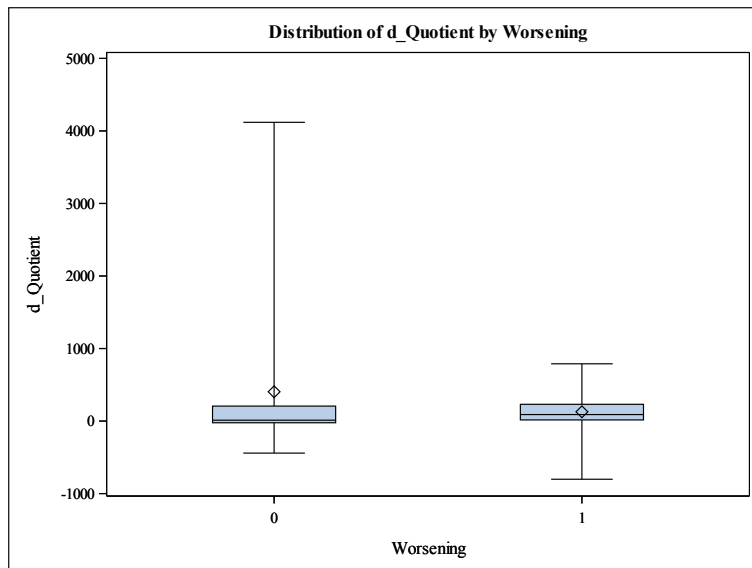


Abbildung 22: Differenz des Quotienten: 2 h nach Geburt - unmittelbar vor Geburt, $p < 0,05$

Auch hier galt ein p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant. Nach Bildung der Differenzwerte zwischen den Zeitpunkten 2 Stunden nach Geburt und unmittelbar vor der Geburt ließ sich ebenfalls keine signifikante Korrelation nachweisen.

Mittels der uns vorliegenden Werte lässt sich aus den Serumspiegeln der Biomarker also weder alleine noch als Quotient eine Aussage über das generelle maternale Outcome ableiten (Abb. 20, 21 und 22).

4.2.2 Sekundärer Endpunkt: Subgruppenanalyse

Der sekundäre Endpunkt war definiert als Korrelation der erhobenen klinischen und Laborparameter mit den Serumspiegeln der Biomarker. Dazu wurde je eine separate Analyse mittels logistischer Regression durchgeführt. Ein p-Wert von $<0,05$ galt dabei als statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

| Parameter 2 Stunden nach Entbindung | sFlt-1 | PIGF | Quotient |
|--|--------|---------------|---------------|
| Anstieg des mittleren systolischen Blutdrucks | 0,061 | 0,0239 | 0,0723 |
| Anstieg des mittleren diastolischen Blutdrucks | 0,9466 | 0,2658 | 0,7735 |
| Anstieg des Mittelwertes MAP | 0,6872 | 0,5557 | 0,3951 |
| Anstieg des maximalen systolischen Blutdrucks | 0,61 | 0,4035 | 0,7760 |
| Anstieg des maximalen diastolischen Blutdrucks | 0,9041 | 0,3804 | 0,6028 |
| Anstieg des Maximalwertes MAP | 0,6872 | 0,5443 | 0,2556 |
| Anstieg des mittleren maternalen Pulses | 0,8517 | 0,3503 | 0,6386 |
| Anstieg des Natriumserumspiegels | 0,4493 | 0,8343 | 0,3869 |
| Anstieg des Kaliumserumspiegels | 0,2715 | 0,5759 | 0,9075 |
| Anstieg des Serumkreatinins | 0,1435 | 0,4589 | 0,2268 |
| Anstieg des Harnsäurewertes | 0,0511 | 0,2036 | 0,0395 |
| Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) | 0,7912 | 0,9215 | 0,6164 |
| Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST) | 0,7322 | 0,026 | 0,1595 |
| Hyperbilirubinämie | 0,0981 | 0,9103 | 0,2027 |
| Hämoglobin-Abfall | 0,1548 | 0,8575 | 0,7133 |
| Thrombozyten-Abfall | 0,3316 | 0,4845 | 0,1873 |
| Pathologischer INR-Wert | 0,2806 | 0,4367 | 0,1963 |
| Pathologischer Quick-Wert | 0,1920 | 0,4854 | 0,3635 |
| Abfall des Fibrinogen-Wertes | 0,9880 | 0,9127 | 0,8673 |

Tabelle 12: Subgruppenanalyse der klinischen- und Verlaufsparameter, dargestellt sind jeweils die p-Werte

Die Konzentration von PIGF war bei Patientinnen mit einem Anstieg des mittleren systolischen Blutdrucks signifikant erhöht gegenüber Patienten, die sinkende oder gleichbleibende mittlere systolische Blutdruckwerte im Verlauf boten (Abb. 23). Außerdem konnte ein signifikant erhöhter sFlt-1/PIGF-Quotient bei Patientinnen mit einem Anstieg des Harnsäurewertes gegenüber denen mit sinkenden oder gleichbleibenden Harnsäurewerten festgestellt werden.

Die verbleibenden Parameter: Anstieg des mittleren diastolischen Blutdrucks, Anstieg des Mittelwertes MAP, Anstieg des maximalen systolischen Blutdrucks, Anstieg des maximalen diastolischen Blutdrucks, Anstieg des Maximalwertes MAP, Anstieg des mittleren maternalen Pulses, Anstieg des Natriumserumspiegels, Anstieg des Kaliumserumspiegels, Anstieg des Serumkreatinins, Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT), Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST), Auftreten einer Hyperbilirubinämie, Hämoglobin-Abfall, Thrombozyten-Abfall, pathologischer INR-Wert, pathologischer Quick-Wert sowie ein Abfall des Fibrinogen-Wertes (siehe Tab. 12) konnten nicht durch Bestimmung der plazentaren Biomarker alleine oder durch Bildung von deren Quotient vorhergesagt werden.

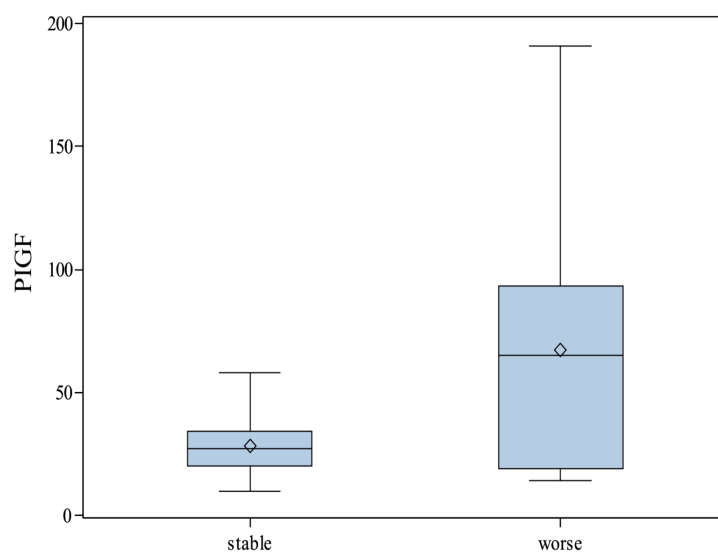


Abbildung 23: Box-Plot, zeigt den Zusammenhang zwischen signifikant erhöhten PIGF-Serumspiegeln bei Patientinnen mit Anstieg des mittleren systolischen Blutdrucks, $p=0.0239$

5 Diskussion

Es gibt bisher nur wenig Evidenzen zu postpartalen Verläufen einer PE. Wir haben daher versucht, die Vorhersagekraft zweier bereits im präpartalen Setting etablierter Biomarker für Präeklampsie zu untersuchen.

Weder der absolute Serumspiegel von sFlt-1 oder PlGF noch ihr Quotient, der sogenannte sFlt-1/PlGF-Quotient, waren dazu in der Lage, eine generelle Verschlechterung des maternalen Outcomes vorherzusagen.

Ein postpartal erhöhter PlGF-Serumspiegel war jedoch mit einer postpartalen Erhöhung des mittleren systolischen Blutdruckes assoziiert. Weiterhin war ein erhöhter sFlt-1/PlGF-Quotient mit der postpartalen Erhöhung des Harnsäurespiegels im physiologischen Bereich verbunden.

5.1 Einordnung der Ergebnisse

Nachdem Sharon Maynard und Kollegen im Jahr 2003 erstmals herausfanden, dass sFlt-1 und der PlGF, maßgeblich an der Pathogenese der Präeklampsie beteiligt sind [4], war ein wichtiger Schritt zur Identifikation der bis dato als *Faktor X* bezeichneten „vasoaktiven Substanz“, die ursächlich an der Schädigung des Endothels und damit an der Ausbildung der für die PE typischen Symptome beteiligt ist getan. Fortan beschäftigten sich einige Arbeitsgruppen mit der Frage, inwieweit die Serumspiegel dieser Biomarker zu diagnostischen Zwecken einsetzbar sind.

Zeisler und Kollegen bestätigten zuletzt 2016 die diagnostische Wertigkeit im präpartalen Setting, als sie im Rahmen der PROGNOSIS-Studie herausfanden, dass der sFlt-1/PlGF-Quotient von 38 oder niedriger einen negativen Vorhersagewert für das Auftreten einer Präeklampsie in der Folgewoche hat [148].

Bisher gab es nur wenige Arbeiten, die sich mit der Rolle dieser vasoaktiven Substanzen im postpartalen Setting beschäftigten. Auch hier lag der Gedanke nahe, die vasoaktiven Substanzen könnten nicht nur an der Pathogenese der postpartalen PE beteiligt sein, sondern ließen sich sogar zu diagnostischen Zwecken nutzen. Wichtig war also die Entwicklung der klinischen und Verlaufparameter in Abhängigkeit von den Serumspiegeln der Biomarker einmal näher zu betrachten.

Wie bereits von Noori und Kollegen 2011 publiziert stehen die beobachteten Biomarker im Falle einer PE oder einer Gestationshypertonie in einem bestimmten Verhältnis zueinander. Hier unterscheiden sich die Serumspiegel, verglichen mit denen von gesunden Müttern insofern, als vor der Geburt erhöhte sFlt-1 und erniedrigte PlGF-Spiegel, sowie ein erhöhter sFlt-1/PlGF-Quotient feststellbar waren. Erstaunlicherweise beobachteten die Autoren, dass

sich im postpartalen Follow-Up, zumindest das PIGF betreffend, eine gegensätzliche Entwicklung einstellte. Hier waren bei Müttern, die an einer PE oder einer Gestationshypertonie litten, signifikant höhere PIGF-Serumspiegel messbar. Eine Veränderung der Serumspiegel von sFlt-1 oder eine Veränderung des Quotienten waren gegenüber den gesunden Müttern nicht feststellbar [10].

Unsere Annahme, die absoluten Serumspiegel oder das Verhältnis der beiden Biomarker zueinander stünden im beobachteten postpartalen Setting bei Vorliegen einer Präeklampsie in enger Verbindung zum generellen maternalen Outcome hat sich zunächst nicht bestätigt. Lediglich die Verbindung zwischen erhöhten PIGF-Spiegeln und erhöhtem mittleren systolischem Blutdruck war in unserer klinischen Studie nachweisbar. Sie ist sicherlich als erster Angriffspunkt für weitere Untersuchungen in diese Richtung zu betrachten. An dieser Stelle decken sich unsere Ergebnisse interessanterweise indirekt mit denen von Noori et al. Auch hier ist eine statistisch signifikante Erhöhung der PIGF-Serumspiegel in Verbindung mit erhöhtem mittleren systolischem Blutdruck und Vorhandensein einer Präeklampsie oder einer Gestationshypertonie beschrieben [10].

5.2 Einschränkungen der Studie

Die größte Einschränkung unserer klinischen Studie war die geringe Anzahl von Fällen. Bei lediglich 30 involvierten Patientinnen ist die Aussagekraft unserer Beobachtungen natürlich begrenzt.

Obwohl wir in unseren Ergebnissen zunächst keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem maternalen antiangiogenen Status und dem postpartalen maternalen Outcome nachweisen konnten, sind Teile unserer Beobachtungen durchaus vielversprechend. Eine größere Anzahl klinischer Daten könnte diese Ansätze weiter bestätigen oder ablehnen.

Da die Inzidenz der PE-Erkrankungen bezogen auf ein Zentrum alleine nur schwerlich ausreicht, um eine fundierte Datenlage erheben zu können, sollte der künftige Ansatz im besten Fall multizentrisch geplant werden, um die Anzahl der Fälle zu erhöhen.

Der Zeitpunkt der Entbindung unserer Patientinnen ließ sich logischerweise nie genau planen. Dies führte zu logistischen Problemen bezogen auf die Rekrutierung neuer Probandinnen: Um die Proben des Serums gewinnen und durch Zentrifugieren und anschließendes Einlagern bei -80°C für eine spätere Messung konservieren zu können, musste jeweils ein Mitarbeiter unseres Teams bei der Geburt in der Klinik anwesend sein. Und das zu jeder Tages- und Nachtzeit. Auch dieser Umstand stellte eine Einschränkung für unsere Studie dar.

Interne Absprachen mit den Teams im Kreißaal und auf der Wochenbett-Station funktionierten leider nicht immer optimal. Hier gingen mitunter Anweisungen zur Bestimmung von klinischen- und Laborparametern verloren.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf unser Datenkollektiv ist der Umstand, dass es sich bei der Universitäts- Frauenklinik Homburg/Saar um ein sogenanntes tertiäres Zentrum, also ein Haus der Maximalversorgung handelt. Bezogen auf unsere Studienpopulation spiegelt sich dies beispielsweise am Anteil von schweren Präeklampsien wieder. 18 von 30 Patientinnen durchlitten eine solche schwere Verlaufsform. Hier liegt ebenfalls ein gewisser Bias zugrunde, da diese hohe Rate an schweren Verläufen das durchschnittliche Auftreten der PE bezogen auf eine für die Gesamtbevölkerung repräsentative Gruppe keinesfalls realistisch abbildet. Auch hier ließe sich mittels eines multizentrischen Ansatzes gegensteuern.

5.3 Halbwertzeit der Biomarker

Saleh und Kollegen aus Rotterdam veröffentlichten 2018 eine Arbeit, in der sie sich mit dem Monitoring der Serumspiegel der Biomarker im Bereich oberhalb des von Zeisler und Kollegen etablierten Cutoffs des Quotienten von 38 beschäftigten [192]. Sie konnten nachweisen, dass die Halbwertzeit von sFlt-1 $1,4 \pm 0,3$ Tage, die von PlGF $3,7 \pm 4,3$ Tagen und die des sFlt-1/PlGF Quotienten $0,6 \pm 0,7$ Tage betrug, um dann ein stabiles Niveau bei im Mittel 77 pg/ml mit einem Streubereich von 52–3594 pg/ml (sFlt-1), 9pg/ml mit einem Streubereich 4–24 pg/ml (PlGF), beziehungsweise 10 mit einem Streubereich von 6–274 (sFlt-1/PlGF-Quotient) zu erreichen. Dabei beobachteten sie, dass die Serumspiegel der Biomarker sich auf <1% (sFlt-1), 30% (PlGF) und 2% (sFlt-1/PlGF- Quotient) einstellten. Die erste Blutentnahme musste von uns bei der Konzeption des Studiendesigns folglich sehr früh angesetzt werden. Wir entschieden uns für einen Zeitpunkt 2 Stunden nach Entbindung. Angesichts der erheblichen Streuung der Halbwertzeiten kann auch hier nur eine größere Zahl von Fällen ein objektiveres Bild der Situation ermöglichen.

5.4 Die Rolle der Biomarker im Zusammenhang mit postpartaler Präeklampsie

Doch welche Rolle spielen nun die Biomarker sFlt-1 und PlGF im Zusammenhang mit der postpartalen PE? Die folgende Betrachtung legt zumindest einige Schlüsse nahe:

Vergleicht man eine Reihe von Studien, die in der Vergangenheit zum Thema der sofortigen postpartalen Kürettage präeklampstischer Patientinnen veröffentlicht wurden, lag der Schluss vielfach nahe, diese Maßnahme sei dazu in der Lage, das maternale Outcome entschieden zu verbessern [193-197]. Im Zusammenhang mit der Kürettage nach der Entbindung wurde von Ossada et al. 2016 eine Abnahme der maternalen Serum-sFlt-1 Konzentration beschrieben [198].

Mc Lean und Kollegen haben nun im Jahr 2017 eine randomisierte, kontrollierte Studie veröffentlicht, in der 442 Patientinnen mit PE oder Eklampsie involviert waren. Bei 223 wurde eine Kürettage vorgenommen, bei 219 nicht. Gleichzeitig wurden systolischer und diastolischer Blutdruck sowie eine ganze Reihe laborchemischer Parameter und die Diurese erfasst. Am Ende war schlicht keine Verbesserung des laborchemischen oder klinischen maternalen Outcome durch die uterine Kürettage bei Patientinnen mit Präeklampsie nachweisbar [9].

Nach Ossada et al. sollte ein niedriger Serumspiegel von sFlt-1 erwiesenermaßen zumindest in der Gruppe der kürettierten Patientinnen erreicht worden sein. Dieser Fakt legt die Vermutung nahe, dass es keine Korrelation zwischen dem maternalen Outcome und dem sFlt-1 Serumspiegel gibt. An dieser Stelle stützt diese Annahme die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, nach denen es nicht möglich war, das maternale Outcome anhand der Serumspiegel der Biomarker vorherzusagen.

Wie wir in dieser Arbeit zeigen konnten, gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen postpartal erhöhten PlGF-Serumspiegeln und dem Auftreten eines erhöhten maternalen mittleren arteriellen Blutdrucks (Abb. 19). An dieser Stelle decken sich unsere Erkenntnisse mit denen von Noori und Kollegen [10]. Dieser Effekt sollte sicherlich weitergehend untersucht werden.

Warum aber gibt es im postpartalen Setting eine Korrelation für Teile des maternalen Outcomes mit den Serumspiegeln von PlGF, nicht aber mit denen von sFlt-1?

Eine mögliche Erklärung ist im mutmaßlichen Entstehungsort von sFlt-1 begründet. Diese Annahme lässt sich aus der Halbwertszeit ableiten: Während der Serumspiegel von sFlt-1 um 99% seines präpartalen Niveaus sinkt, fällt der von PlGF nur auf 30% seines Ausgangswertes vor der Geburt ab [199]. Bei einigen Patientinnen war sogar ein Anstieg des PlGF-

Serumspiegels unmittelbar postpartal zu verzeichnen. Möglicherweise liegt das daran, dass der Serumspiegel von sFlt-1 postpartal so schnell absinkt und die bisher verfügbaren Tests ausschließlich freies PIGF messen. Der rapide, fast vollständige Abfall des sFlt-1 Serumspiegels legt dabei den Schluss nahe, dass es nahezu ausschließlich in der Plazenta gebildet wird [192]. Auch diese Annahme stützt die Theorie, dass es keine Korrelation zwischen dem Serumspiegel von sFlt-1 und dem postpartalen maternalen Outcome gibt.

Das Ergebnis einer weiteren Arbeit zum Thema Nierenfunktion im postpartalen Follow-Up lässt wiederum Gegenteiliges vermuten. Kaleta und Kollegen untersuchten 44 Patientinnen mit PE und verglichen die gegenwärtige Nierenfunktion und die Serumspiegel der Biomarker sFlt-1 und PIGF mit einer Kontrollgruppe aus 39 gesunden Müttern zum Zeitpunkt der Geburt, 6 Monate und 12 Monate postpartal. Hier wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedriger glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und anhaltender Proteinurie 12 Monate nach der Geburt mit dem Auftreten einer PE beschrieben. Das präpartal bestimmte sFlt-1 war hierbei zwar richtungsweisend, die Aussage die sich aus den bestimmten Werten ableitete war allerdings nicht ausreichend, um eine PE vorherzusagen [200].

5.5 Ausblick

Die postpartale PE ist ein ernstzunehmendes Krankheitsbild, über dessen Ursachen und Entstehungsmechanismen bisher nur wenig bekannt ist. Sind mitunter schon die präpartalen Verläufe fulminant und potentiell lebensbedrohlich für Mutter und Kind, haben die postpartalen häufig eine noch schlechtere Prognose und treten in bis zu 15% rasch und ohne Vorausgehen von Warnsymptomen auf [181].

Effektive diagnostische Mittel können in diesem Zusammenhang einen immensen Vorteil bedeuten und durch frühzeitiges Erkennen von Hochrisikoverläufen, korrekte Risikoratifizierung und frühzeitiges, richtiges Verteilen von Ressourcen das Überleben der Betroffenen sichern.

Die vorliegende Arbeit konnte einen Beitrag zum besseren Verständnis der Rolle der Biomarker sFlt-1 und PIGF im postpartalen Setting liefern.

Die initial vermutete Vorhersagbarkeit des generellen maternalen Outcomes durch die Bestimmung der Biomarker konnten wir am Ende nicht nachweisen. Jedoch ist durch die Verbindung zwischen PIGF und mittlerem systolischem Blutdruck postpartal zumindest ein weiterer Angriffspunkt für zukünftige Studien in diese Richtung geschaffen. Außerdem lässt sich in Kombination mit den Erkenntnissen anderer Arbeitsgruppen der Entstehungsort der beiden Biomarker mehr und mehr eingrenzen.

Die Datenlage ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht zufriedenstellend. Weitere Studien sind in diesem Zusammenhang dringend erforderlich. Aus Gründen der Objektivierbarkeit sollten künftige Ansätze multizentrisch geplant werden.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Physiologische Weitstellung der zuführenden Spiralarterien | 18 |
| Abbildung 2: Ausbleibende Weitstellung der maternalen Spiralarterien | 19 |
| Abbildung 3: Dopplersonographisch dargestellte, postsystolische Inzisur..... | 26 |
| Abbildung 4: Dopplersonographisch dargestellte, postsystolische Inzisur..... | 27 |
| Abbildung 5: Studienalgorithmus postpartale Verteilung..... | 35 |
| Abbildung 6: R&D Systems <i>Quantikine</i> ®-ELISA Schema, ELISA-Platte mit 96 Vertiefungen | 45 |
| Abbildung 7: Verdünnungsreihe zur Herstellung des Messstandards sFlt-1 | 46 |
| Abbildung 8: Verdünnungsreihe zur Herstellung des Messstandards PIGF | 48 |
| Abbildung 9: Gravidae in der Studienpopulation..... | 53 |
| Abbildung 10: Anzahl der Paritäten | 53 |
| Abbildung 11: Anzahl Gemini-Schwangerschaften | 54 |
| Abbildung 12: Altersverteilung in der Studienpopulation..... | 54 |
| Abbildung 13: Dauer der Schwangerschaften..... | 55 |
| Abbildung 14: Verschiedene Daten zur Studienpopulation..... | 56 |
| Abbildung 15: Serumspiegel der Biomarker unmittelbar vor und 2 Stunden nach Geburt. ... | 57 |
| Abbildung 16: Verteilung der Blutdruckwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten..... | 59 |
| Abbildung 17: sFlt-1-Serumspiegel 2 Stunden nach Geburt in Korrelation mit dem generellen maternalen Outcome | 61 |
| Abbildung 18: PIGF-Serumspiegel 2 h nach Geburt in Korrelation mit dem generellen maternalen Outcome | 61 |
| Abbildung 19: sFlt-1/PIGF-Quotient 2 h nach Geburt in Korrelation mit dem generellen maternalen Outcome | 62 |
| Abbildung 20: Differenz der sFlt-1-Serumspiegel: 2 h nach Geburt-unmittelbar vor Geburt 63 | |
| Abbildung 21: Differenz der PIGF-Serumspiegel: 2 h nach Geburt-unmittelbar vor Geburt 63 | |
| Abbildung 22: Differenz des Quotienten: 2 h nach Geburt-unmittelbar vor Geburt..... | 64 |
| Abbildung 23: Box-Plot, zeigt den Zusammenhang zwischen signifikant erhöhten PIGF- Serumspiegeln bei Patientinnen mit Anstieg des mittleren systolischen Blutdrucks | 66 |

6.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Mississippi-Klassifikation - HELLP-Syndrom..... | 29 |
| Tabelle 2: Geeignete orale Antihypertensiva | 31 |
| Tabelle 3: In der Schwangerschaft ungeeignete orale Antihypertensiva..... | 32 |
| Tabelle 4: Bestandteile R&D-Systems Quantikine® ELISA Kit Human VEGF R1/Flt-1 | 39 |
| Tabelle 5: Bestandteile R&D Systems Quantikine® ELISA Kit Human PlGF..... | 40 |
| Tabelle 6: Laborparameter | 43 |
| Tabelle 7: Klinische Daten Studienpopulation..... | 52 |
| Tabelle 8: Prä- und postpartale Daten zur Studienpopulation..... | 56 |
| Tabelle 9: Biomarker-Serumspiegel zu den jeweiligen Messzeitpunkten | 57 |
| Tabelle 10: Blutdruck-Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten Geburt | 58 |
| Tabelle 11: Klinische- und Laborparameter zu den jeweiligen Messzeitpunkten..... | 60 |
| Tabelle 12: Subgruppenanalyse der klinischen- und Verlaufparameter..... | 65 |

6.3 Literaturverzeichnis

- [1] Wagner SJ, Barac S, Garovic VD: Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(7): 560-566.
- [2] Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P: Births: Final Data for 2016. *Natl Vital Stat Rep* 2018;67(1): 1-55.
- [3] Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Current opinion in obstetrics & gynaecology*. 2013.
- [4] Maynard S, Min J, Merchan J, Lim K. 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: 649-658.
- [5] Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al.: A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(11): 1021-1038.
- [6] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al.: Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7): 672-683.
- [7] Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al.: Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355(10): 992-1005.
- [8] Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al.: A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(1): 9-23.
- [9] Mc Lean G, Reyes O, Velarde R: Effects of postpartum uterine curettage in the recovery from Preeclampsia/Eclampsia. A randomized, controlled trial. *Pregnancy Hypertens* 2017;10: 64-69.
- [10] Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ: Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010;122(5): 478-487.
- [11] Bouvier-Colle MH, Mohangoo AD, Gissler M, Novak-Antolic Z, Vutuc C, Szamotulska K, et al.: What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. *Bjog* 2012;119(7): 880-889; discussion 890.
- [12] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al.: 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal* 2018;39(34): 3165-3241.
- [13] Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller AB, Daniels J, et al.: Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(6): e323-333.
- [14] Barclay K, Myrskylä M. Advanced maternal age and offspring outcomes: causal effects and countervailing period trends. Rostock: Max Planck Institute for Demographic Research. 2015.
- [15] V B, U C, D F, K F, C G, JS Ks, et al.: D.I.R.-Annual 2017. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2018;15 (5-6): 216-249.
- [16] Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, et al.: Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14: 69.
- [17] De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al.: ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-

- monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018;33(9): 1586-1601.
- [18] Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, Hourizadeh T, Hastings J, Rebarber A: Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. *Am J Perinatol* 2014;31(2): 163-166.
- [19] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al.: Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377(7): 613-622.
- [20] Schutte JM, Schuitemaker NWE, van Roosmalen J, Steegers EAP. Dutch Maternal Mortality Committee. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *BJOG - An International Journal Of Obstetrics And Gynaecology*. 2008.
- [21] Ghulmiyyah L, Sibai B: Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol* 2012;36(1): 56-59.
- [22] Lam MTC, Dierking E: Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2017;7(3): 136-141.
- [23] Bell MJ. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *Journal of Obstetrics & Gynaecology & Neonatal Nursing*. London: Taylor & Francis. 2010.
- [24] Demand NH. Birth, death, and motherhood in Classical Greece. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1994.
- [25] Friedberg V, Hochuli E. Schwangerschaftstoxikosen. *Gynäkologie und Geburtshilfe, II: Schwangerschaft und Geburt*. Stuttgart: Thieme. 1967.
- [26] Denman T. An Introduction to the practice of midwifery. New York: E. Bliss & E White. 1821.
- [27] Chesley L. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century- Crofts. 1978.
- [28] Friedlander W. The history of modern epilepsy: The beginning, 1865–1914. Westport: Greenwood Press. 2001.
- [29] Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Scioscia M, Iacobelli S, Hulsey TC: Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed optimistic view of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2017;123: 72-77.
- [30] Thomas H: Classical contribution to obstetrics and gynecology: Thomas, Herbert, With a Foreword by Howard A. Kelly, Springfield, III., Charles C. Thomas, 1935. *The American Journal of Surgery* 1936;31(1): 189.
- [31] Lees C, Ferrazzi E: Relevance of Haemodynamics in Treating Pre-eclampsia. *Current hypertension reports* 2017;19(9): 76-76.
- [32] Gleicher N, Siegel I. The immunologic concept of EPH-gestosis. *Progress in clinical and biological research*. 1981.
- [33] Diedrich K. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Heidelberg: Springer. 2007.
- [34] Rath W. Präeklampsie: aktuelles Management. *Die Hebamme*. 2008.
- [35] Davison JM: Edema in pregnancy. *Kidney Int Suppl* 1997;59: S90-96.
- [36] Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al.: The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4(2): 97-104.
- [37] 2,400 Years of Preeclampsia History. 2013.
- [38] Leeman L, Fontaine P: Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 2008;78(1): 93-100.
- [39] Caniggia I, Taylor CV, Ritchie JW, Lye SJ, Letarte M: Endoglin regulates trophoblast differentiation along the invasive pathway in human placental villous explants. *Endocrinology* 1997;138(11): 4977-4988.

- [40] Jerkic M, Rivas-Elena JV, Prieto M, Carron R, Sanz-Rodriguez F, Perez-Barriocanal F, et al.: Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *Faseb j* 2004;18(3): 609-611.
- [41] Davison J, Lindheimer M. A History of ISSHP. Cork, Ireland: ISSHP. 2015.
- [42] Redman CWG: Pre-eclampsia and the placenta. *Placenta* 1991;12(4): 301-308.
- [43] Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93(10): 1049-1059.
- [44] Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT: Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(2): 585-591.
- [45] Roberts JM: Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000;24(1): 24-28.
- [46] Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF-Registry No. 015/018, March 2019). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>.
- [47] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al.: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28): 2159-2219.
- [48] Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM: The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens* 2013;3(1): 44-47.
- [49] Schlembach D, Rath W, Kuse-Föhl S, Klokenbusch W, Schauf B, Stepan H, et al. 015/018 – S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2013.
- [50] ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99(1): 159-167.
- [51] Excellence NIoHaC. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London. 2010.
- [52] Jido TA, Yakasai IA. Preeclampsia: A review of the evidence. *Annals of African Medicine*. 2013.
- [53] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al.: The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13: 291-310.
- [54] Raymond D, Peterson E: A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(8): 497-506.
- [55] James JL, Whitley GS, Cartwright JE: Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol* 2010;221(4): 363-378.
- [56] Verlohren S. Experimentelle und klinische Aspekte der Pathophysiologie und Diagnostik der Präeklampsie. Charité - Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik - CC 17
Klinik für Geburtsmedizin, Campus Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin Prof Dr Wolfgang Henrich. Berlin: Berlin. 2012.
- [57] 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* 2006;113(5): 580-589.
- [58] Redman CWG, Jacobson S-L, Russell R: Hypertension in Pregnancy. *de Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice* 2010.

- [59] Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C: The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *Bjog* 2005;112(5): 601-606.
- [60] Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M: Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996;347(8995): 139-142.
- [61] Brown MA, Buddle ML, Farrell T, Davis G, Jones M: Randomised trial of management of hypertensive pregnancies by Korotkoff phase IV or phase V. *Lancet* 1998;352(9130): 777-781.
- [62] Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquoin J-M. The Classification and Diagnosis of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in Pregnancy*. London: Taylor & Francis. 2001.
- [63] ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133(1): e26-e50.
- [64] Pettit F, Brown MA: The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160(1): 6-12.
- [65] Sibai BM, Stella CL: Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(5): 481.e481-487.
- [66] Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008: 75-84.
- [67] Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011: 1-203.
- [68] Stauber M, Weyerstahl T. *Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, KG. 2005.
- [69] Jeffcoate TN: Pre-eclampsia and eclampsia: the disease of theories. *Proc R Soc Med* 1966;59(5): 397-404.
- [70] Robertson WB, Brosens I, Dixon HG: The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967;93(2): 581-592.
- [71] Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG: The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1: 177-191.
- [72] Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I: Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4(4): 397-413.
- [73] Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ: Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech* 2012;5(1): 9-18.
- [74] Goldman-Wohl D, Yagel S: Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187(1-2): 233-238.
- [75] Pijnenborg R, Vercruyssen L, Carter AM: Deep trophoblast invasion and spiral artery remodelling in the placental bed of the lowland gorilla. *Placenta* 2011;32(8): 586-591.
- [76] Roberts JM, Hubel CA: The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009;30 Suppl A: S32-37.
- [77] Verlohren S, Dudenhausen J. *Präeklampsie und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen*. Frauenheilkunde up2date. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2009: 461-472.
- [78] Roberts JM, Lain KY: Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23(5): 359-372.
- [79] Hayman R, Warren A, Brockelsby J, Johnson I, Baker P: Plasma from women with pre-eclampsia induces an in vitro alteration in the endothelium-dependent behaviour of myometrial resistance arteries. *Bjog* 2000;107(1): 108-115.

- [80] Lam C, Lim KH, Karumanchi SA: Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46(5): 1077-1085.
- [81] Redman CW, Sargent IL: Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308(5728): 1592-1594.
- [82] Redman CW, Sargent IL: Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 2008;29 Suppl A: S73-77.
- [83] Roberts JM, Hubel CA: Is oxidative stress the link in the two-stage model of preeclampsia? *Lancet* 1999;354(9181): 788-789.
- [84] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al.: The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1): 58.e51-58.
- [85] Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, et al.: Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011;124(8): 940-950.
- [86] Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK: Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(5): 1200-1204.
- [87] Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertension Research*. 2016.
- [88] Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS: Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *Jama* 2001;285(12): 1607-1612.
- [89] McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ: Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156(5): 918-930.
- [90] Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al.: Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(12): 1404-1423.
- [91] Bundesamt S. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland. Wiesbaden. 2017.
- [92] Bushnell C, Chireau M: Preeclampsia and Stroke: Risks during and after Pregnancy. *Stroke research and treatment* 2011;2011: 858134-858134.
- [93] Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al.: Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(5): 1545-1588.
- [94] Jaigobin C, Silver FL: Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000;31(12): 2948-2951.
- [95] James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER: Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005;106(3): 509-516.
- [96] Lanska DJ, Kryscio RJ: Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. *Neurology* 1998;51(6): 1622-1628.
- [97] 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.
- [98] Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE: Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61(2): 127-133.
- [99] Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al.: Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95(1): 24-28.

- [100] Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al.: Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004;27(12): 2819-2823.
- [101] Persson M, Norman M, Hanson U: Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care* 2009;32(11): 2005-2009.
- [102] Knight KM, Thornburg LL, Pressman EK: Pregnancy outcomes in type 2 diabetic patients as compared with type 1 diabetic patients and nondiabetic controls. *J Reprod Med* 2012;57(9-10): 397-404.
- [103] Groen B, Links TP, van den Berg PP, Hellinga M, Moerman S, Visser GH, et al.: Similar adverse pregnancy outcome in native and nonnative dutch women with pregestational type 2 diabetes: a multicentre retrospective study. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013: 361435.
- [104] Knight KM, Pressman EK, Hackney DN, Thornburg LL: Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(6): 611-615.
- [105] Chesley LC: Remote prognosis after eclampsia. *Perspect Nephrol Hypertens* 1976;5: 31-40.
- [106] Engeland A, Borge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, et al.: Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011;26(2): 157-163.
- [107] Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, et al.: Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2013;10(4): e1001425.
- [108] Libby G, Murphy DJ, McEwan NF, Greene SA, Forsyth JS, Chien PW, et al.: Preeclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. *Diabetologia* 2007;50(3): 523-530.
- [109] Mannisto T, Mendola P, Vaarasmaki M, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, et al.: Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation* 2013;127(6): 681-690.
- [110] Savitz DA, Danilack VA, Elston B, Lipkind HS: Pregnancy-induced hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery. *Am J Epidemiol* 2014;180(1): 41-44.
- [111] Bar J, Kaplan B, Wittenberg C, Erman A, Boner G, Ben-Rafael Z, et al.: Microalbuminuria after pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5): 1129-1132.
- [112] McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ: Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55(6): 1026-1039.
- [113] Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM: Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3): 837-845.
- [114] Wang IK, Muo CH, Chang YC, Liang CC, Chang CT, Lin SY, et al.: Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *Cmaj* 2013;185(3): 207-213.
- [115] Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM: Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359(8): 800-809.
- [116] Hildebrand AM, Hladunewich MA, Garg AX: Preeclampsia and the Long-term Risk of Kidney Failure. *Am J Kidney Dis* 2017;69(4): 487-488.
- [117] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al.: Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888): 260-272.
- [118] Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD: Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(2): 198-202.

- [119] Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, et al.: Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(3): 289-303.
- [120] Staines-Urias E, Paez MC, Doyle P, Dudbridge F, Serrano NC, Ioannidis JP, et al.: Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis. *Int J Epidemiol* 2012;41(6): 1764-1775.
- [121] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2(8663): 577-580.
- [122] Rich-Edwards JW, McElrath TF, Karumanchi SA, Seely EW. Breathing life into the lifecourse approach: pregnancy history and cardiovascular disease in women. *Hypertension*. 2010: 331-334.
- [123] Sattar N, Greer IA: Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *Bmj* 2002;325(7356): 157-160.
- [124] Arabin B, Baschat AA: Pregnancy: An Underutilized Window of Opportunity to Improve Long-term Maternal and Infant Health-An Appeal for Continuous Family Care and Interdisciplinary Communication. *Front Pediatr* 2017;5: 69.
- [125] Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC: Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(4): 225-239.
- [126] Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M: World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104(6): 1367-1391.
- [127] Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH: An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(2): 429-436.
- [128] Papageorghiou AT, Leslie K: Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(2): 103-109.
- [129] Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, et al.: Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4): 383.e381-388.
- [130] Thilaganathan B, Wormald B, Zanardini C, Sheldon J, Ralph E, Papageorghiou AT: Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2010;115(6): 1233-1238.
- [131] Scazzocchio E, Figueras F: Contemporary prediction of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(2): 65-71.
- [132] Lachmann R, Schlembach D: Screening, Prädiktion und Prävention der Präeklampsie. *Frauenarzt* 2013;4: 326-331.
- [133] Rood KM, Buhimschi CS, Dible T, Webster S, Zhao G, Samuels P, et al.: Congo Red Dot Paper Test for Antenatal Triage and Rapid Identification of Preeclampsia. *EClinicalMedicine* 2019;8: 47-56.
- [134] Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH: Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31(1): 66-74.
- [135] Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH: Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(1): 8-15.
- [136] Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO: First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 2010;30(4): 293-308.
- [137] Carbillon L: First trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia and foetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7): 877-883.

- [138] Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, et al.: Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2012;119(7): 778-787.
- [139] McElrath TF, Lim KH, Pare E, Rich-Edwards J, Pucci D, Troisi R, et al.: Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5): 407.e401-407.
- [140] Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al.: Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2008;12(6): iii-iv, 1-270.
- [141] Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. United States. 2006: 330.
- [142] Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al.: Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Cmaj* 2008;178(6): 701-711.
- [143] Hamza A. Dopplersonographisch bestimmtes "Notching", postsystolische Inzisur Abbildung I. General Electric Voluson E8. Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik Homburg. 2019.
- [144] Hamza A. Dopplersonographisch bestimmtes "Notching", postsystolische Inzisur Abbildung II. General Electric Voluson E8. Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik Homburg. 2019.
- [145] Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R: Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension* 2007;49(4): 818-824.
- [146] Gomez-Arriaga PI, Herraiz I, Lopez-Jimenez EA, Gomez-Montes E, Denk B, Galindo A: Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(5): 530-537.
- [147] Dröge L, Verlohren S, Henrich W: Klinische Anwendung und Risikostratifizierung des maternalen und fetalen Schwangerschaftsausgangs mittels sFlt-1 und PlGF. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2016;76(01).
- [148] Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al.: Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374(1): 13-22.
- [149] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al.: New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(2): 346-352.
- [150] Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H: Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(3): 507-518.
- [151] Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al.: Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3): 241-246.

- [152] Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics & Gynaecology* 103(5 Pt 1):981-91. 2004.
- [153] Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:8.
- [154] Martin JNj, Rinehart JK, 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 & Gynecology* 180(6 Pt 1):1373-84. 1999.
- [155] Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics & Gynecology* 103(5 Pt 1):981-91. 2004.
- [156] Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN, Jr.: Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4): 1148-1153.
- [157] Martin JN, Jr., Rose CH, Briery CM: Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(4): 914-934.
- [158] van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJ, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HW: A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128(1-2): 187-193.
- [159] Fischer T, Krause M, Beinder E, Schlembach D: Schwangerschaftsverlängerung bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1999;59(07): 335-345.
- [160] Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F: Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(5): 1591-1598.
- [161] Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T: Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(9): Cd008148.
- [162] Dennis AT: Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia* 2012;67(9): 1009-1020.
- [163] Sibai BM: Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6): 1520-1526.
- [164] Abalos E, Duley L, Steyn DW: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(2): Cd002252.
- [165] National Collaborating Centre for Women's and Children's H. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG PressRoyal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2010.
- [166] Redman CW, Roberts JM: Management of pre-eclampsia. *Lancet* 1993;341(8858): 1451-1454.
- [167] Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al.: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359(9321): 1877-1890.
- [168] Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S: How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(3): 394-401.
- [169] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. München: Urban & Fischer. 2012.

- [170] Cruz MO, Gao W, Hibbard JU: What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3): 214.e211-216.
- [171] Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ: Preeclampsia. *Lancet* 2016;387(10022): 999-1011.
- [172] Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al.: Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1): 402-414.
- [173] Gallery EDM, Ross MR, Hawkins M, Leslie G, Györy ÁZ: Low-Dose Aspirin in High-Risk Pregnancy? *Hypertension in Pregnancy* 1997;16(2): 229-238.
- [174] Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al.: Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338(11): 701-705.
- [175] CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343(8898): 619-629.
- [176] Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105(2): 402-410.
- [177] 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). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4): 1000-1006.
- [178] Sibai BM: Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6): 470-475.
- [179] Larsen WI, Strong JE, Farley JH: Risk factors for late postpartum preeclampsia. *J Reprod Med* 2012;57(1-2): 35-38.
- [180] Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM: Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(5): 1464-1466.
- [181] Kuehnert M: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. *Hessisches Aerzteblatt* 2016.
- [182] Nehls A. Schwere Geburt - Hebammen-Mangel in Deutschland. Deutschlandfunk. Köln. 2017.
- [183] Zeisler H, Hund M, Verlohren S. The sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. United States. 2016: 1785-1786.
- [184] Hamza A, Gerlinger C, Radosa J, Solomayer EF, Hagmann J, Sester U, et al.: Pilot study: placental biomarker predictive capability (sFlt-1, PIGF and their ratio) of postpartum maternal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(6): 1557-1566.
- [185] Systems RD. <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/dvr100b.pdf>. Published 2018.
- [186] Systems RD. <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/dpg00.pdf>. Published 2015.
- [187] Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes KCuL-Z. <http://zentrallaborweb.med-rz.uniklinik-saarland.de/labor/Verfahrensliste.pdf>. Published 2018.
- [188] Botros M, Sikaris KA: The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev* 2013;34(3): 117-130.
- [189] Klinker R, Pape H-C, Silbernagl S. Physiologie. Stuttgart: Thieme. 2014: 231.
- [190] Andreß H-JH, Jacques A. Kühnel, Jacques A. Log-lineare Modelle, latente Klassenanalyse, logistische Regression und GSK-Ansatz. Analyse von Tabellen und kategorialen Daten. Berlin: Springer. 1997: XX, 455.

- [191] Tukey JW. Explanatory Data Analysis. Boston: Addison-Wesley Publishing Company. 1977.
- [192] Saleh L, van den Meiracker AH, Geensen R, Kaya A, Roeters van Lennep JE, Duvekot JJ, et al.: Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor kinetics during and after pregnancy in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51(6): 751-757.
- [193] Ragab A, Goda H, Raghieb M, Barakat R, El-Samanoudy A, Badawy A: Does immediate postpartum curettage of the endometrium accelerate recovery from preeclampsia-eclampsia? A randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(5): 1035-1038.
- [194] 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): 257-266.
- [195] Alkan A, Tugrul S, Oral O, Uslu H, Kose D, Catakli FT: Effects of postpartum uterine curettage on maternal well-being in severe preeclamptic patients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33(1): 55-58.
- [196] Magann EF, Bass JD, Chauhan SP, Perry KG, Jr., Morrison JC, Martin JN, Jr.: Accelerated recovery from severe preeclampsia: uterine curettage versus nifedipine. *J Soc Gynecol Investig* 1994;1(3): 210-214.
- [197] Magann EF, Martin JN, Jr., Isaacs JD, Perry KG, Jr., Martin RW, Meydrech EF: Immediate postpartum curettage: accelerated recovery from severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993;81(4): 502-506.
- [198] Ossada V, Jank A, Stepan H: The impact of uterine curettage postpartum on maternal sFlt-1 concentration. *J Perinat Med* 2016;44(3): 351-354.
- [199] Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN, et al.: A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod* 1998;59(6): 1540-1548.
- [200] Kaleta T, Stock A, Panayotopoulos D, Vonend O, Niederacher D, Neumann M, et al.: Predictors of Impaired Postpartum Renal Function in Women after Preeclampsia: Results of a Prospective Single Center Study. *Dis Markers* 2016;2016: 7861919.

7 Danksagung

Keine wissenschaftliche Arbeit ist das Werk einer einzelnen Person. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer. Vielen Dank für Ihr Vertrauen in die Arbeitsgruppe Präeklampsie, Ihre stetige Hilfe und Ihre Anregungen. Vielen Dank dafür, dass Sie mir die Möglichkeit gegeben haben, diese Arbeit durchführen zu dürfen.

Ein weiterer Dank geht an Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil. Ihre fortlaufende statistische Beratung hat uns sehr geholfen, unser Datenkollektiv sinnvoll zu nutzen.

Ich bedanke mich natürlich bei meinem Betreuer, Dr. med. Amr Hamza. Nicht nur das grundlegende Konzept der Studie, auch die unermüdliche Akquise der Patientinnen, die fortlaufende Motivation des gesamten Teams und die stets väterlichen Ratschläge habe ich Ihnen zu verdanken. Nicht jeder Betreuer investiert derart viel Zeit und Mühe in einen Doktoranden. Ich danke Dir lieber Amr von Herzen für die großartige Betreuung.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an Dr. rer. nat. Mariz Kasoha. Als Leiterin des gynäkologischen Forschungslabors hast Du es stets vermocht mich als Doktoranden und absoluten Neuling im Bereich der wissenschaftlichen Methodik geduldig und kompetent zu beraten und anzuleiten. Stets hast Du mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ohne Dich wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Vielen Dank an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Universitäts- und Frauenklinik in den Reihen der Hebammen und Gesundheits- und Krankenpflegerinnen und Krankenpfleger. Nach kurzer anfänglicher Skepsis wurde ich in allen Bereichen herzlich aufgenommen und professionell unterstützt.

Ebenso geht mein Dank an alle Probandinnen. Ohne unmittelbaren persönlichen Nutzen haben Sie es uns durch Ihre Teilnahme ermöglicht das Krankheitsbild der Präeklampsie ein wenig besser zu verstehen. Sie haben alle wirklich hervorragend mit uns zusammengearbeitet.

Nicht zuletzt geht mein Dank an meine lieben Eltern Ruth Maria und Dr. med. Michael Ernst Christian Hagmann. Ohne Eure Unterstützung wäre ich nicht da, wo ich heute bin. Dein Lektorat lieber Vater, Deine stets sinnvollen und konstruktiven Beiträge haben mir immer wieder sehr geholfen.

Am Ende noch ein besonderer Dank an meine liebe Lebensgefährtin Maren Polzin. Zahllose Abende vor Tabellen, stetige Anteilnahme und liebevolle Zuwendung haben mich immer wieder motiviert, meine Bemühungen fortzusetzen. Du warst stets an meiner Seite.

8 Lebenslauf

Kolloquiumsvermerk

Tag der Promotion: 09.09.2020

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Prüfer: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
2. Prüfer: Prof. Dr. med. Thomas Volk
3. Prüfer: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals