

**Prädiktiver Wert von Angiogenesefaktoren und uteriner
Dopplersonographie zur Präeklampsie-Diagnostik in einer
ecuadorianischen Population**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Carolin Isabelle Kienast

aus Oberhausen

2016

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. A. Geipel
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. A. Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.02.2016

Aus der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	7
2.	Zielsetzung	14
3.	Material und Methoden	15
3.1	Anamnestiche Untersuchungen	17
3.2	Körperliche Untersuchungen	17
3.3	Sonographische Untersuchungen	18
3.3.1	Uterine Dopplerindizes	18
3.3.2	Fetale Biometrie	19
3.3.3	Fruchtwassermenge	19
3.4	Outcome	19
3.5	Laboruntersuchungen	21
3.6	Statistische Auswertung	22
4.	Ergebnisse	23
4.1	Studienkollektiv	23
4.2	Klinische Untersuchungsergebnisse	24
4.3	Univariate Analysen	25
4.4	Multivariate Analysen	27
4.5	Prädiktion von Präeklampsie und IUGR	28
5.	Diskussion	31
5.1	Uterine Dopplersonographie	31
5.2	PLGF und sFlt-1	35
5.3	sFlt-1/PLGF Ratio	40
5.4	Kombination von sFlt-1 und PLGF mit uterinen Dopplerindizes	42
5.5	Multivariate Analyse	43
5.6	Schlussfolgerung	44
5.7	Limitationen	44
6.	Zusammenfassung	46
7.	Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis	47
8.	Literaturverzeichnis	60

9.	Danksagung	69
10.	Lebenslauf	70

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AFI	Amniotic-Fluid-Index
AGA	Appropriate For Gestational Age
AU	Abdomenumfang
AUC	Area Under The Curve
DBD	Diastolischer Blutdruck
BMI	Body Mass Index
BPD	Biparietale Kopfdurchmesser
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FL	Femurlänge
FOD	Frontookzipitale Kopfdurchmesser
GA	Gestationsalter
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets
HIF	Placental Hypoxia-Inducible Factor
IQR	Interquartilabstand
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion (intrauterine growth retardation)
KU	Kopfumfang
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau
PAPP-A	Pregnancy-Associated Plasma Protein A
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatilitätsindex
PLGF	Plazentawachstumsfaktor (placental growth factor)
PPA	Positive Predictive Accuracy
RI	Resistanceindex
ROC	Receiver Operator Characteristic
RR	Riva-Rocci, Blutdruck
SBD	Systolischer Blutdruck

SD	Standardabweichung
sFit-1	soluble Fms-like tyrosine kinase 1
SGA	Small For Gestational Age
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SPSS	Statistical Package For The Social Sciences
SSW	Schwangerschaftswoche
sVEGF	soluble Vascular Endothelial Growth Factor
sVEGFR-1	soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1
UAD	Uteriner Arterieller Doppler
VEGF	vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus

1. Einleitung

Präeklampsie ist eine systemische Schwangerschaftskomplikation, die durch eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie und Proteinurie nach der 20. SSW charakterisiert wird (ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, 2002). Sie stellt eine der führenden Ursachen maternaler und fetaler Morbidität und Mortalität dar und betrifft weltweit etwa 3-5 % aller Schwangerschaften (World Health Organisation, 2005; Ray, 2005). Trotz aktueller Forschung und zahlreicher Ansätze zur Diagnostik und Therapie dieser Schwangerschaftskomplikation führt Präeklampsie jährlich zu > 60.000 Fällen von Müttersterblichkeit weltweit (World Health Organisation, 2005). Hierbei sind besonders Entwicklungsländer betroffen, in denen die medizinische Notfallversorgung oftmals unzureichend ausgebaut oder nicht vorhanden ist (Duley, 2009).

Die genaue Pathogenese der Präeklampsie ist bis heute nicht vollständig geklärt, obwohl allgemein anerkannt ist, dass der Ursprung der Erkrankung in der Plazenta liegen muss (Hahn et al., 2006; Huppertz et al., 2007; Jauniaux et al., 2006). Die Entbindung gilt als einzige bisher bekannte Behandlungsmöglichkeit dieser Erkrankung und auch die Tatsache, dass Frauen mit einer Blasenmolen-Schwangerschaft, in denen sich kein Fetus entwickelt, aber der Trophoblast eine gesteigerte Proliferationsaktivität zeigt, in der Lage sind, eine Präeklampsie zu entwickeln, bestätigt diese Annahme. Nach Kürettage und Beseitigung der Mole sistiert die Symptomatik (Koga et al., 2010).

Während der normalen Entwicklung der Plazenta dringen in der Frühschwangerschaft Cytotrophoblasten fetaler Herkunft in die maternalen Spiralarterien ein (Lam et al., 2005; Pijnenborg et al., 1981). Durch Verdrängung der dort sitzenden Endothelzellen führt dies zu einer Umwandlung der bis dahin kleinlumigen Gefäße mit hohem Widerstand in großlumige Kapazitätsgefäße, was die zunehmende plazentare Perfusion gewährleistet, die der Fet zum Wachstum benötigt (Schneider et al., 2004). Die Umstrukturierung ist auf die oberflächliche Dezidua beschränkt und endet ungefähr zwischen der 18. und 20. SSW (Robertson et al., 1967; Gerretsen et al., 1981).

In präeklampischen Plazenten sind die Cytotrophoblasten nicht in der Lage, effektiv in die Spiralarterien zu migrieren. Als Ursache hierfür werden genetische, immunologische sowie umweltbedingte Faktoren diskutiert. Dadurch bleibt die Umwandlung der uterinen Gefäße in Kapazitätsgefäße aus, was zu einer verminderten plazentaren Perfusion führt

(Lam et al., 2005). Die Plazenta erleidet hierunter eine Hypoxie, die phasenweise zwischen Zuständen von Hypoperfusion und Reoxygenierung alteriert. Dies kann vermehrt oxidativen Stress und gleichzeitig apoptotische sowie nekrotische Vorgänge am placentaren Gewebe auslösen (Lim et al., 2008; De Vivo et al., 2008). Dieses Geschehen ist mit einer veränderten placentaren Sekretion von löslichen angiogenetischen Faktoren in den maternalen Blutkreislauf assoziiert (Gerretsen et al., 1981; Kanter et al., 2010; Roberts et al., 2001). Zu den bisher am besten erforschten angiogenetischen Faktoren im Zusammenhang mit Präeklampsie zählen VEGF (vascular endothelial growth factor), sFlt1-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase 1), PLGF (placental inhibitor growth factor), sEndoglin (soluble Endoglin) sowie PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A). Das Ungleichgewicht dieser Faktoren in präeklampsischen Schwangerschaften verursacht eine ausgedehnte mikroangiopathische Dysfunktion auf Niveau des Endothels spezifischer Gefäßbetten, speziell denen der Niere, des zentralen Nervensystems und der Leber (McElrath et al., 2012). Dies führt zu Hypertension, Proteinurie und anderen systemischen Manifestationsformen der Präeklampsie (Maynard et al., 2003; Venkatesha et al., 2006). Schwere Verläufe einer Präeklampsie können sich zu einem HELLP-Syndrom oder einer Eklampsie entwickeln (Sibai et al., 1993; Altman et al., 2002).

Neue Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass Mütter mit einer durchgemachten Präeklampsie neben der akuten Symptomatik dieser Pathologie auch eine langfristig erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen. Das Risiko für Patientinnen mit Präeklampsie, innerhalb der nächsten 7 Jahre eine chronische Hypertension oder Mikroalbuminurie zu entwickeln, liegt um 20 % höher als für Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften (2 %). Frauen mit Präeklampsie oder schwangerschaftsinduziertem Hypertonus in ihrer Vorgeschichte haben ein, im Vergleich zu unkomplizierten Schwangerschaften, doppelt so hohes Risiko für kardio- sowie cerebrovaskuläre Krankheiten (Nisell et al., 1995; Irgens et al., 2001; Ray et al., 2005).

Eine Präeklampsie kann sich auch in einer erhöhten fetalen Morbidität sowie Mortalität äußern. Dazu zählen fetale sowie neonatale Komplikationen wie iatrogene Frühgeburtlichkeit, fetale intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), Oligohydramnion und eine erhöhte Rate an intrauterinem Fruchttod (IUFT) sowie perinataler Sterblichkeit (Sibai et al., 2005).

Eine IUGR stellt eine fetale Mangelentwicklung dar, bei der der Fet sein optimales Wachstumspotential nicht ausschöpft. Sie stellt ein heterogenes Syndrom dar und kann auch mit hypertensiven Krankheitsbildern assoziiert sein. Betroffene Feten haben im Vergleich zu AGA-Feten eine höhere Rate an perinataler Mortalität, neonatalen Komplikationen und langfristigen Beeinträchtigungen wie Diabetes mellitus und koronaren Herzerkrankungen (Kiely et al., 1994).

Diese Tatsachen zeigen, dass eine frühzeitige Diagnostik wichtig ist, um Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie und IUGR die bestmögliche Überwachung anbieten zu können, noch bevor die Symptomatik und die damit verbundenen oft irreversiblen Folgen der Krankheit auftreten. Dies kann eine frühzeitige Steroidbehandlung für die kindliche Lungenreife bedeuten, eine rechtzeitige Magnesiumgabe zur Prophylaxe einer drohenden Eklampsie, eine antihypertensive Medikation oder die Entscheidung zu einer vorzeitigen Entbindung (Young et al., 2010). Mehrere Autoren untersuchten den Einfluss von einer prophylaktischen Gabe Aspirin auf Präeklampsie. Villa et al. (2003) fanden bei Schwangeren mit einer pathologischen uterinen Perfusion, die ab der 16. SSW 50-150 mg Aspirin einnahmen, ein signifikant niedrigeres Risiko, eine Präeklampsie zu entwickeln, im Vergleich zur Kontrollgruppe. You et al. (2015) bestätigten dies in einer Metaanalyse mit 860 Risikopatientinnen. Die Einnahme von Aspirin ab der 16. SSW führte nicht nur zu einer Prävention von Präeklampsie, sondern auch von IUGR, SIH und Frühgeburtslichkeit sowie zu einem signifikant höheren kindlichen Geburtsgewicht.

Die Methoden zur Diagnose einer Präeklampsie haben sich in den letzten 20 bis 30 Jahren nicht wesentlich verändert und basieren vorrangig auf den klinischen Symptomen einer Präeklampsie; dem arteriellen Blutdruck sowie der Proteinausscheidung im Urin (PRECOG Development group, 2004; National Institute for Clinical Excellence, 2008; ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, 2002). Diese Messvariablen sind nicht-spezifisch für Präeklampsie, können auch bei anderen Pathologien wie Diabetes mellitus oder Lupus erythematodes verändert sein und somit die klinische Diagnose einer manifesten Präeklampsie erschweren. Hinzu kommt, dass sich die klinischen Symptome erst im Verlauf der Pathologie zeigen, zu einem Zeitpunkt, in dem Schäden für Mutter und Kind oftmals nur noch schwer zu beheben sind, weit entfernt von einer möglichen effektiven Prophylaxe. Daraus resultiert, dass ein

spezifischer Parameter für eine präsymptomatische Diagnose einer Präeklampsie einen großen Benefit für die betroffenen Frauen sowie die behandelnden Ärzte darstellen würde (Lapaire et al., 2010).

Seit einiger Zeit ist als zusätzlicher diagnostischer Parameter ein Serumtest für die Beurteilung einer Präeklampsie auf dem europäischen Markt erhältlich. Diese Methode basiert auf der Bestimmung des Antiangiogenesefaktors soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) und seines Gegenspielers placental growth factor (PLGF) (Lapaire et al., 2010). Zusammen mit dem Angiogenesefaktor vascular endothelial growth factor (VEGF) spielen sie in der Pathogenese der Präeklampsie sowie IUGR eine Schlüsselrolle unter den im mütterlichen Blutkreislauf zirkulierenden, von der Plazenta sezernierten Angiogenesefaktoren (Bdolah et al., 2005). Das Verhalten der serologischen Marker ist für Präeklampsie sowie IUGR ähnlich, da beide Pathologien auf einer gestörten plazentaren Entwicklung beruhen.

VEGF spielt eine zentrale Rolle für die Stabilität endothelialer Zellen. Einer seiner wichtigsten Rezeptoren ist Flt-1 (auch bekannt als VEGF-Rezeptor-1 (VEGFR-1)), über die er Reparaturvorgänge des Endothels im gesamten Körper triggert (Maynard et al., 2003; Maharaj et al., 2008). PLGF verstärkt die Wirkung von VEGF, indem er statt VEGF an dessen Rezeptor bindet, sodass VEGF an dem noch wirksameren VEGF-Rezeptor-2 binden kann (Autiero et al., 2003; Kendall et al., 1996). PLGF tritt vermehrt bei ischämischen und inflammatorischen Prozessen auf. Als eine Spleißvariante des VEGF-Rezeptors Flt-1 gilt die von Syncytiotrophoblasten sezernierte Form von Flt-1 (sFlt-1) als potenter Inhibitor von VEGF und PLGF (Nagamatsu et al., 2004). sFlt-1 bindet sowohl VEGF als auch PLGF im zirkulierenden Blut und verhindert so eine Interaktion mit deren nicht-zirkulierenden VEGF-Rezeptoren (Kendall et al., 1993). Im Laufe der letzten zwei Schwangerschaftsmonate steigt in normotensiven Schwangerschaften das Niveau von sFlt-1 an, während die Konzentration von PLGF sinkt. Dies spiegelt eine physiologische antiangiogenetische Tendenz auf Niveau der Plazenta gegen Ende der Schwangerschaft wider, die den Abschluss der angiogenetischen Phase in der Plazentaentwicklung darstellt (Young et al., 2010). Dieses Verhalten von sFlt-1 und PLGF zeigt sich in präeklampsischen Verläufen früher und ausgeprägter. Im Vergleich zu normotensiven Schwangerschaften findet man in präeklampsischen Verläufen signifikant erhöhte sFlt-1- und VEGF-Spiegel sowie

signifikant erniedrigte PLGF-Werte (Levine et al., 2004; Verlohren et al., 2010).

sFlt-1 und PLGF lassen sich bereits im ersten und zweiten Trimenon zur Risikobeurteilung für Präeklampsie und IUGR heranziehen, weisen ihre größte Diskrepanz zwischen normotensiven und präeklampsischen Verläufen jedoch erst einige Wochen vor Ausbruch der Krankheit auf. sFlt-1 zeigt bei präeklampsischen Patientinnen ab 5 Wochen vor Auftreten von Hypertonie und Proteinurie seinen größten Anstieg im Vergleich zu normotensiven Schwangeren (Levine et al., 2004; Hertig et al., 2004; McKeeman et al., 2004;). PLGF zeigt die größte Konzentrationssenkung 9 bis 11 Wochen vor Ausbruch der Krankheit, mit einem besonders deutlichen Abfall 5 Wochen vor Krankheitsbeginn (Levine et al., 2004; Torry et al., 1998; Taylor et al., 2003; Tjoa et al., 2001).

De Vivo et al. zeigen in ihrer Studie von 2008, dass die Kombination aus sFlt-1 und PLGF, in Form des sFlt-1/PLGF Quotienten, bessere prädiktive Ergebnisse erzielt als jeder Marker für sich alleine. In ihrer Studie mit 52 präeklampsischen und 52 gesunden Schwangeren ergab sich im zweiten Trimenon für sFlt-1 ein AUC (area under the curve) – Wert von 0,88 und für PLGF ein Wert von 0,87. Durch eine Quotientenbildung der beiden Marker vergrößerte sich der AUC – Wert auf 0,92.

Neben sFlt-1 und PLGF als Serummarker wurde die Rolle der Doppler - Sonographie als Screeningparameter zur Prädiktion von Präeklampsie und IUGR von verschiedenen Autoren untersucht. Verschiedene Studien belegen, dass ein erhöhter Blutflusswiderstand der uterinen Gefäße in Form eines hohen Pulsatilitätsindex (PI) sowie eines frühdiastolischen Notches im 2. Trimenon mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie und IUGR in der Schwangerschaft einhergehen (Gómez et al., 2005; Albaiges et al., 2000; Bower et al., 1993). Das prädiktive Potential dopplersonographischer Untersuchungen der Aa. uterinae für Präeklampsie ist im 2. Schwangerschaftstrimenon im Vergleich zu anderen Zeitpunkten während der Schwangerschaft am höchsten (Cnossen et al., 2008). Im Rahmen einer Untersuchung des uteroplazentaren Flusswiderstandes können in der 23. bis 24. SSW etwa 40 % der Schwangeren mit Entwicklung einer Präeklampsie und 20 % der Frauen mit Entwicklung eines IUGR-Feten identifiziert werden (Papageorghiou et al., 2002). Dieses Verfahren hat zwar nur eine moderate Sensitivität für alle Fälle von PE und/oder IUGR, allerdings eine deutlich höhere (90 %) für schwere Verläufe mit Entbindung vor der 32. SSW

(Papageorghiou et al., 2001). Ebenso besitzt das Verfahren einen hohen negativen Vorhersagewert, d. h. bei unauffälligen uterinen Blutflussmustern ist in der Regel mit einem unauffälligen Schwangerschaftsverlauf zu rechnen.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Kombination aus den angiogenetischen Markern sFlt-1 und PLGF und dopplersonographischen Untersuchungen der uterinen Gefäße bessere prädiktive Ergebnisse erzielt als jede Untersuchung für sich alleine (Stepan et al., 2007; Diab et al.; 2008).

Im Hochland Ecuadors ist die Prävalenz von Präeklampsie mit 12-15 % deutlich höher als in der europäischen und amerikanischen Population (3 bis 5 %) und stellt die zweithäufigste Ursache für Müttersterblichkeit in diesem Land dar (Escudero et al., 2006; INEC, 1997). Verschiedene Theorien hierfür wurden bisher diskutiert. Die Hauptstadt Ecuadors, Quito, in der die Studie durchgeführt wurde, liegt auf einer Höhe von 2.850 m über dem Meeresspiegel. Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass eine Beziehung zwischen der geographischen Höhe und der Prävalenz von Präeklampsie besteht. Diese tritt in großen Höhenlagen zwei- bis viermal häufiger auf als auf niedrigen Höhen (Keyes et al., 2003). Bei Küstenbewohnern Ecuadors liegt die Präeklampsierate bei 5 bis 7 % (Escudero et al., 2006). Ebenso ist die Prävalenz von Präeklampsie bei Höhenbewohnern aus Colorado und Saudi-Arabien erhöht (Palmer et al., 1999; Mahfouz et al., 1994).

Es konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung einer Präeklampsie sowie einer IUGR unter anderem von der Verfügbarkeit von Sauerstoff abhängt (Zamudio, 2007). Mit steigender Höhe nimmt der Sauerstoffpartialdruck in der Umgebungsluft linear ab (Krampl et al., 2001). Die Entwicklung der Plazenta durchläuft in großen Höhenlagen spezielle Anpassungsvorgänge, die zu einer plazentaren Hypoxie und Ischämie führen können und die Entstehung von Präeklampsie und IUGR begünstigen (Zamudio, 2003; Escudero et al., 2006). Bisher ist ungeklärt, ob Präeklampsie zu plazentarer Hypoxie und Ischämie führt oder ob sie daraus resultiert (Young et al., 2010). Frauen mit einem präeklampsischen Schwangerschaftsverlauf weisen eine Überexpression des Placental Hypoxia-Inducible Factor (HIF) auf, der die Differenzierung invasiver Trophoblasten behindert, die für die Umbauprozesse von Spiralarterien zu Kapazitätsgefäße verantwortlich sind (Rajakumar et al., 2004; Rajakumar et al., 2006). Schwangere aus großen Höhenlagen weisen ebenso eine erhöhte Konzentration von HIF auf (Escudero

et al., 2006). In der Studie wird ebenfalls der mögliche Einfluss einer Eisenmangelanämie auf die erhöhte Prävalenz von Präeklampsie im ecuadorianischen Hochland beschrieben (Escudero et al., 2006). Die Eisenmangelanämie erreicht dort eine Prävalenz von 26% (Yepez et al., 1987). In einer anderen Studie wird eine vermehrte Apoptose von Trophoblasten unter anämischen Bedingungen beschrieben (Kadyrov et al., 2003). Auch sozio-ökonomische sowie nutritionelle Gesichtspunkte können im Bezug auf die Entstehung von Präeklampsie eine Rolle spielen, waren aber bisher nicht Gegenstand umfangreicher Forschung.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Verhalten der serologischen Marker sFlt-1 und PLGF zu zwei verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft (um die 20. SSW und um die 30. SSW) in Kombination mit den dopplersonographischen Werten der maternalen uterinen Arterien in einer ecuadorianischen Risikopopulation im Hinblick auf die Vorhersage von Präeklampsie und IUGR zu untersuchen.

2. Zielsetzung

In der ecuadorianischen Studienpopulation wurde

- die Häufigkeit einer pathologischen uteroplazentaren Perfusion mittels dopplersonographischer Untersuchungen im 2. und 3. Trimenon erfasst.
- das Verhalten der biochemischen Parameter sFlt-1, PLGF und sFlt-1/PLGF im 2. und 3. Trimenon untersucht.
- die Häufigkeit des Auftretens von Präeklampsie und IUGR evaluiert.
- die Korrelation zwischen dopplersonographischen und serologischen Untersuchungen aus dem 2. und 3. Trimenon mit dem Auftreten von Präeklampsie und IUGR untersucht.
- analysiert, ob die dopplersonographischen und serologischen Untersuchungen im 2. und 3. Trimenon allein oder in Kombination die Prädiktion für Präeklampsie und IUGR verbessern.

3. Material und Methoden

Die prospektive Studie umfasste ein Kollektiv von 346 Patientinnen mit Einlingschwangerschaften, die im Rahmen der Schwangerenvorsorge von Fachärzten und Frau C. Kienast in der Pränatalsprechstunde des „Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora“, einem Krankenhaus der Maximalvorsorge mit 234 Betten in Quito, der Hauptstadt Ecuadors, im Zeitraum April 2010 bis Dezember 2010 betreut wurden. Die Patientinnen gaben ihre schriftliche Einwilligung, an der Studie teilzunehmen. Das Ethikkomitee des oben genannten Krankenhauses willigte vor Beginn der Untersuchungen in die Erhebung der Daten ein.

Der Datenerhebung in Ecuador ging eine umfangreiche Einarbeitung über 4 Monate von Frau C. Kienast zum Erlernen einer selbstständigen Durchführung einer fetalen Biometrie sowie Dopplersonographie der umbilikalen und der uterinen Arterien in der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin am Universitätsklinikum Bonn unter der Supervision von Frau Prof. A. Geipel voraus.

Die Studienteilnehmerinnen wurden ab dem 2. Schwangerschaftstrimenon bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung nach Entbindung betreut. Dabei wurden sie in zwei Untersuchungszeiträumen sowie zum Zeitpunkt der Entbindung gesehen. Die erste Untersuchung erfolgte zwischen der 18. bis 25. SSW, die zweite Untersuchung fand zwischen der 28. bis 32. SSW statt (s. Abbildung 1 im Tabellen- und Abbildungsverzeichnis)

Bei allen Patientinnen erfolgte eine allgemeine Schwangerschaftsanamnese sowie eine Risikoanamnese im Hinblick auf Präeklampsie zu Beginn der Untersuchungen. Im Rahmen von beiden Untersuchungen im 2. und 3. Trimenon wurde jeweils eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt, in der das fetale Wachstum überprüft, sonographisch schwerwiegende fetale Fehlbildungen ausgeschlossen sowie die

Fruchtwassermenge beurteilt wurde. Bei allen Schwangeren erfolgte zu diesen beiden Zeitpunkten eine dopplersonographische Untersuchung beider uteriner Arterien. Probandinnen, die pathologische uterine Dopplerwerte aufwiesen, wurden intensivierete Kontrollen angeboten, auch wurde deren betreuender Arzt schriftlich informiert.

Außerdem wurde allen Schwangeren zu den Untersuchungsterminen im 2. und 3 Trimenon eine venöse Blutprobe zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von sFlt-1 und PLGF abgenommen sowie der arterielle Blutdruck gemessen. Bei den Patientinnen, die eine arterielle Hypertonie aufwiesen, wurde eine Urinprobe auf eine mögliche Proteinurie hin untersucht.

Am Tag der Entbindung wurde von allen Patientinnen eine Urinprobe zum Nachweis einer Proteinurie abgegeben und der arterielle Blutdruck gemessen um Schwangere mit einer möglichen Präeklampsie zu identifizieren. Ebenso wurden durch Aktenstudium weitere Komplikationen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, wie HELLP-Syndrom und Eklampsie, sowie der Verlauf der Patientinnen im Hinblick auf eine postpartale Hypertonie bis zur Entlassung dokumentiert.

Das Gestationsalter wurde in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen angegeben (z.B. 21+3 SSW entspricht 21 SSW). Beurteilungskriterien waren das Datum der letzten Regelblutung, die Biometrie der ersten Ultraschalluntersuchung innerhalb der Studie sowie, falls vorhanden, die Befunde einer Ultraschalluntersuchung aus dem ersten Trimenon (Scheitelsteiβlänge).

Folgende Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen:

Schwangere

- zwischen der 18. und 25. SSW bei Erstkontakt
- mit Einlingsschwangerschaften
- ohne schwerwiegende körperliche Beeinträchtigungen
- die per Telefon kontaktierbar waren
- die über die Studie aufgeklärt wurden und ihre schriftliche Einwilligung für die Teilnahme gaben

Folgende Patientinnen wurden nicht in die Studie eingeschlossen:

- Schwangere, deren Feten schwerwiegende Fehlbildungen in der ersten

Ultraschalluntersuchung aufwiesen (n=3)

Es gingen insgesamt 346 Patientinnen in die Studie ein, von denen 342 Frauen auch innerhalb des zweiten Untersuchungszeitraumes untersucht wurden. Vor dem zweiten Untersuchungszeitraum kam es unter den Patientinnen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf zu einem IUFT und einer Frühgeburt in 28+4 SSW sowie in der Gruppe von Frauen mit PE & IUGR zu einem Spätabort in 23+0 SSW und einer Frühgeburt in 29+6 SSW.

3.1 Anamnestische Untersuchungen

Im Rahmen der Anamnese wurden die Studienteilnehmerinnen vor der ersten Untersuchung bezüglich Alter, Gewicht vor der Schwangerschaft, präexistenten Erkrankungen wie arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, Nikotinabusus, letzter Regelblutung, Anzahl vorausgegangener Geburten und Entbindungen sowie vorheriger Schwangerschaftskomplikationen befragt.

Als anamnestische Schwangerschaftskomplikationen wurden dokumentiert:

- Präeklampsie (PE): Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg) und Proteinurie (≥ 300 mg/d) nach der 20. SSW bei vorher normotensiven Frauen.
- Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH): Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg) während der Schwangerschaft bei vorher normotensiven Frauen.
- Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR): Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile nach den Referenzwerten der mexikanischen Population von Mikolajczyk et al. (2011).
- Frühgeburtlichkeit: Geburt eines lebenden Kindes vor Beendigung der 36. SSW (abgeschlossene SSW).
- Intrauteriner Fruchttod (IUFT): Absterben des Feten im Uterus in der 2. Hälfte der Schwangerschaft.

3.2 Körperliche Untersuchungen

Zu den Untersuchungszeitpunkten im 2. und 3. Trimenon sowie am Tag der Entbindung wurde der Blutdruck aller Patientinnen mit einem manuellen Blutdruckmessgerät der

Marke „WelchAllyn“ und einem Stethoskop der Marke „Littmann“ bestimmt. Die Messung wurde bei allen Patientinnen im Sitzen nach 5-minütiger Ruhepause durchgeführt. Der systolische und diastolische RR wurden in mmHg angegeben.

Bei den Patientinnen, die bereits im 2. oder 3. Trimenon eine arterielle Hypertonie aufwiesen, wurde bei der jeweiligen Kontrolluntersuchung sowie am Tag der Entbindung eine Proteinurie ausgeschlossen. Bei allen normotensiven Schwangeren erfolgte eine Urinuntersuchung auf Proteinurie lediglich zum Zeitpunkt der Entbindung. Zur Bestimmung der Proteinurie wurde von den Schwangeren eine Probe Mittelstrahlurin in einem sterilen Urinbecher abgegeben. Signifikante Proteinurie wurde definiert als > + 1 Proteinurie auf dem Teststreifen des „Combur-Tests“ von Roche. Dies entspricht > 300 mg totale Proteinausscheidung in 24-Stunden-Sammelurin. Zu diesem Zeitpunkt lagen bei keiner der Studienteilnehmerinnen Anzeichen für einen Harnwegsinfekt vor.

3.3 Sonographische Untersuchungen

3.3.1 Uterine Dopplerindizes

Im Rahmen der Studie wurden in zwei Untersuchungszeiträumen dopplersonographische Untersuchungen durchgeführt. Diese wurden von einem ausgebildeten Untersucher (Frau C. Kienast) an einem modernen hochauflösenden Ultraschallgerät „Voluson 730 Pro“ durchgeführt. Für die transabdominelle Sonographie wurde ein konvexer 3,5 – 5,5 MHz Schallkopf verwendet.

Um die Flusskurven der uterinen Arterien abzuleiten, wurde der Schallkopf im rechten bzw. linken unteren Quadranten des Abdomens plaziert. Mit Hilfe des Farbdopplers wurde die rechte bzw. linke A. uterina an der Überkreuzungsstelle mit der rechten bzw. linken A. iliaca externa aufgesucht und medial eingestellt. Ein geringer Insonationswinkel möglichst nahe an 0 Grad wurde angestrebt. Es wurden 3 bis 5 gleichmäßige Dopplerzyklen abgewartet, der Pulsatilitätsindex gemessen sowie das Vorhandensein eines Notches vom Untersucher analysiert.

Der Pulsatilitätsindex wurde mithilfe folgender Formel berechnet:

$$\text{PI} = \frac{\text{S} - \text{D}}{\text{Tmax}}$$

- S: maximale systolische Geschwindigkeit

- D: enddiastolische Geschwindigkeit
- Tmax: mittlere maximale Geschwindigkeit

Aus PI der rechten und linken A. uterina wurde der jeweilige arithmetische Mittelwert berechnet.

Ein Notch stellt eine frühdiastolische Inzisierung in der Flusskurve der A. uterina dar. Im Rahmen der Studie wurde zwischen dem Auftreten eines bilateralen Notches oder der Abwesenheit desselben unterschieden. Ein unauffälliges und ein pathologisches Flussprofil der Arteria uterina sind in Abbildung 2 und 3 im Tabellen- und Abbildungsverzeichnis dargestellt.

3.3.2 Fetale Biometrie

Neben den dopplersonographischen Untersuchungen beinhalteten die Kontrollen im 2. sowie 3. Trimenon die Erhebung einer fetalen Biometrie. Dabei wurden der biparietale Kopfdurchmesser (BPD), der frontookzipitale Kopfdurchmesser (FOD), der Kopfumfang (KU), der Abdomenumfang (AU) und die Femurlänge (FL) gemessen. Die Berechnung des fetalen Gewichts nach Hadlock et al. (1985) erfolgte anhand folgender Formel: Log_{10} des errechneten fetalen Gewichtes = $1,326 - 0,00326 * \text{AU} * \text{FL} + 0,0107 * \text{KU} + 0,0438 * \text{AU} + 0,158 * \text{FL}$. Das fetale Wachstum wurde nach Snijders et al. (1994) beurteilt. Eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) wurde als Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile nach den Referenzwerten der mexikanischen Population von Mikolajczyk et al. (2011) definiert.

3.3.3 Fruchtwassermenge

Außerdem beinhaltete die Ultraschalluntersuchung im 2. und 3. Trimenon eine Beurteilung der Fruchtwassermenge. Es wurde jeweils das größte freie Depot senkrecht zum Feten in allen 4 Quadranten des Uterus gemessen und addiert und daraus der Amniotic-Fluid-Index (AFI) gebildet. Ein AFI < 50 mm wurde als Oligohydramnion, ein AFI > 250 mm wurde als Polyhydramnion definiert.

3.4 Outcome

Die Dokumentation des maternalen und fetalen Outcomes beinhaltete das Gestationsalter bei Entbindung, das Geburtsgewicht des Neugeborenen sowie

Schwangerschaftskomplikationen.

Als Schwangerschaftskomplikationen wurden erfasst:

- Präeklampsie: Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg oder Blutdruckanstieg von systolisch ≥ 30 mmHg und diastolisch ≥ 15 mmHg) und Proteinurie (≥ 300 mg/d) nach der 20. SSW bei vorher normotensiven Frauen.
 - Milde Präeklampsie: Schwangerschaften mit PE, aber ohne HELLP-Syndrom oder RR $< 160/110$ mmHg.
 - Schwere PE: Schwangerschaften mit PE, HELLP-Syndrom und/oder RR $> 160/110$ mmHg.
- Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus: Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg) während der Schwangerschaft bei vorher normotensiven Frauen.
- HELLP-Syndrom (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets): Schwere Verlaufsform der Präeklampsie mit Hämolyse, erhöhten Leberenzymwerten und Thrombozytopenie (< 100000).
- Eklampsie: Endpunkt der Präeklampsie mit ante-, intra- oder postpartalen generalisierten tonisch-klonische Krämpfen.
- Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR): Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile nach den Referenzwerten der mexikanischen Population von Mikolajczyk et al. (2011).
- Intrauteriner Fruchttod (IUFT): Absterben des Feten im Uterus in der 2. Hälfte der Schwangerschaft.
- Frühgeburtlichkeit: Geburt eines lebenden Kindes vor Beendigung der 36. SSW (abgeschlossene SSW).

Alle Neugeborenen wurden 2 Stunden nach Geburt unbekleidet auf einer Waage „Excell Dolphin II“ der Marke Sisbal gewogen. Die Messergebnisse wurden in Gramm angegeben.

Die Datenerhebung und Dokumentation erfolgte mit Hilfe von eigenständigen Untersuchungen eines Untersuchers (Frau C. Kienast), eines standardisierten

Fragebogens, Krankenakten, im Gespräch mit behandelnden Gynäkologen und Pädiatern und telefonisch im Gespräch mit den Patientinnen.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden 119 Patientinnen, davon 4 aufgrund eines fehlenden Outcomes, 40 wegen Nicht-Erscheinens zur 2. Untersuchung im 3. Trimenon und 75 aufgrund nicht vollständig durchgeführter Messungen. Somit gingen 346 Fälle in die statistische Auswertung ein.

3.5 Laboruntersuchungen

Für die Bestimmung der Serumkonzentrationen von sFlt-1 und PLGF wurden jeder Schwangeren 10 ml venöses Blut mit Hilfe eines Vacutainers in Röhrchen mit Separationsgel abgenommen. Innerhalb von 2 Stunden wurden diese in einer Zentrifuge „Rotofix 32A“ von Hettich bei einer Drehzahl von RPM/RCF x 100 von 40 zentrifugiert und in jeweils 2 Kunststoffröhrchen pipettiert. Innerhalb der nächsten 8 Stunden wurden die Proben im Labor „DISer-LAB-PUCE“ der Póntifica Universidad Católica del Ecuador sowie im Labor des „Hospital Carlos Andrade Marín“ in Quito, Ecuador, bei -80 C° tiefgefroren. Die Serumproben wurden ungefähr 12 Stunden vor deren Verarbeitung bei einer Temperatur von 6° C langsam aufgetaut. Die Serumproben wurden retrospektiv im Labor „Netlab“ in Quito, Ecuador, von Frau C. Kienast, einem Experten von Roche (Frau M.Tapia), sowie Mitarbeitern des Labors mit dem Gerät „Cobas e 411“ analysiert.

Zur Bestimmung von sFlt-1 und PLGF wurden folgende Test-Kits verwendet:

- Elecsys® sFlt-1 (Hersteller: Roche)
- Elecsys® PLGF (Hersteller: Roche)

Die Test Kits wurden von der Firma Roche kostenlos zur Verfügung gestellt.

Testprinzipien: ELISA-Technik

Sandwichtechnik

- 1. Inkubation: 20/50 µl der Probe, ein monoklonaler biotinylierter anti-sFlt-1/anti-PLGF spezifischer Antikörper und ein monoklonaler mit Ruthenium Chelat markierter anti-sFlt-1/anti-PLGF spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.
- 2. Inkubation: Nachdem er die mit Streptavidin bedeckten Mikropartikel aufgenommen hat, heftet der gebildete Komplex durch die Interaktion des Biotin

mit dem Streptavidin in der festen Phase.

- Die Mischung wird in die Kammern übertragen, in der sich die Mikropartikel kurzzeitig magnetisch an die Oberfläche der Elektrode heften. Die nicht haften gebliebenen Elemente werden danach mithilfe von ProCell entfernt. Durch das Anlegen eines definierten elektronischen Stroms wird eine chemisch-lumineszierende Reaktion verursacht, deren Lichtemission direkt über einem Photomultiplikator gemessen wird.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics 20.0 für Windows durchgeführt. Die Rohdaten aus der klinischen Messreihe waren nicht ausreichend normalverteilt und wurden deshalb für die Analysen mit ANOVA und T-Test logarithmisch transformiert. Für die sonstigen Berechnungen wurden nicht-logarithmisch transformierte Werte verwendet, da die Ergebnisse beinahe identisch waren und die Handhabung der Daten im klinischen Alltag einfacher ohne vorherige logarithmische Transformation ist.

Die Verteilung der einzelnen Parameter in den verschiedenen Gruppen und Untergruppen wurde beim Vergleich von mehreren Gruppen mittels einfaktorieller Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA) und beim Vergleich von lediglich zwei Gruppen mittels T-Test für die stetigen und Fisher-Test für die qualitativen Variablen berechnet.

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Serumbiochemie und der einzelnen Risikoklassen wurden mit den Rohdaten Boxplots angefertigt. Die Boxen geben Median und Interquartilabstand (IQR) an. Whisker stellen entweder $1,5 \times \text{IQR}$ oder die Extremwerte der Streuung dar. Werte über- oder unterhalb von $1,5 \times \text{IQR}$ werden als Ausreißer (Kreis) gekennzeichnet. Die Skala der X-Achse wurde mit einer Basis von 10 logarithmisch transformiert. Als Serummarker wurde der sFlt-1/PIGF Quotient gewählt, da dieser das Verhalten der einzelnen Marker widerspiegelt. Zwecks weiterer Auswertung wurden die Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Gruppen in den Boxplots mit der einfaktoriellen ANOVA berechnet und markiert.

Mithilfe der logistischen Regression wurde eine Univarianzanalyse und jeweils eine Multivarianzanalyse für die Messwerte des 2. und des 3. Trimenons durchgeführt. Die damit errechneten Odds Ratios und Konfidenzintervalle gaben weitere Auskunft über den prädiktiven Wert der Ergebnisse.

Receiver operator characteristic (ROC) Kurven wurden erstellt und deren Area Under The Curve (AUC) verwendet um die einzelnen Ergebnisse zu vergleichen. Optimale Cut-offs (das heißt, dass die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal war) wurden basierend auf den ROC-Kurven berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

In das Studienkollektiv eingeschlossen wurden 346 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften, die in der Zeit vom 20.04.2010 bis zum 31.08.2010 das Hospital Gíneco-Obstétrico Isidro Ayora in Quito, Ecuador, zur Schwangerschaftsvorsorge aufsuchten. Tabelle 1 im Tabellen- und Abbildungsverzeichnis gibt eine Übersicht über die Charakteristiken des Studienkollektivs. Das durchschnittliche Alter der untersuchten Frauen lag bei 24 Jahren (14-44 Jahre). 138 (40 %) der Patientinnen waren Primigravidae und 169 (49 %) Primiparae. 28 (8 %) der Studienteilnehmerinnen gaben an, während einer vorangegangenen Schwangerschaft an Präeklampsie gelitten zu haben. 3 (1 %) Studienteilnehmerinnen wiesen in ihrer Eigenanamnese eine präexistente Hypertonie und 2 (1 %) einen systemischen Lupus erythematodes auf. Fragen nach Diabetes mellitus, chronischen kardialen oder renalen Erkrankungen sowie Nikotinabusus wurden von allen Schwangeren verneint. Das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt betrug 39 SSW, das durchschnittliche Geburtsgewicht der Neugeborenen lag bei 2996 g. Es wiesen 239 (69 %) Patientinnen einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf auf. Alle Tabellen und Abbildungen sind im Tabellen- und Abbildungsverzeichnis aufgeführt. Bei 48 (14 %) Patientinnen trat eine Präeklampsie (PE) auf und bei 40 (12 %) eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR). 14 (4 %) Patientinnen hatten sowohl eine PE als auch eine IUGR, diese Patientinnen wurden in den Tabelle 2 und 3 und in den Abbildungen 4 bis 7 für statistische Berechnungen unter der Bezeichnung PE & IUGR als eigene Gruppe geführt. Folglich enthält die Gruppe PE in den Tabellen 2 und 3 und

in den Abbildungen 4 bis 7 nur Patientinnen mit PE ohne IUGR (34 (10 %)) und die Gruppe IUGR nur Patientinnen mit IUGR ohne PE (26 (8 %)).

Von 346 Patientinnen lagen Daten aus dem 2. Trimenon und zum Zeitpunkt der Geburt vor. Daten aus dem 3. Trimenon lagen von 342 Schwangeren vor. Vor dem zweiten Untersuchungszeitraum kam es unter den Patientinnen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf zu einem IUFT und einer Frühgeburt in 28+4 SSW sowie in der Gruppe von Frauen mit PE & IUGR zu einem Spätabort in 23+0 SSW und einer Frühgeburt in 29+6 SSW.

4.2 Klinische Untersuchungsergebnisse

Zum direkten Vergleich der klinischen Ergebnisse wurden in Tabelle 2 im Tabellen- und Abbildungsverzeichnis die anamnestischen Daten, Risikofaktoren für PE und die Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt der Entbindung für die Gruppen PE, IUGR, PE & IUGR und für die Kontrollen dargestellt. Außerdem wurden die Ergebnisse der dopplersonographischen und serologischen Untersuchungen zu den Zeitpunkten 18-25 SSW und 28-32 SSW gezeigt (Tabelle 3, Abbildungen 4 bis 7). Zur Kontrollgruppe zählten bei diesen Berechnungen alle Schwangerschaften ohne PE und/oder IUGR. Die Werte wurden als Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Minima bis Maxima angegeben.

Tabelle 2 zeigt, dass Patientinnen mit PE & IUGR mit einem Alter von 28 (19-44) Jahren signifikant älter waren als die Kontrollgruppe mit 24 (14-41) Jahren ($p < 0,05$). Der BMI vor Schwangerschaft war in den Gruppen PE sowie PE & IUGR signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($24,4 \pm 4$; $24,3 \pm 2$ vs. $22,7 \pm 2$, p jeweils $< 0,001$). Schwangere mit PE und PE & IUGR gaben im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger eine PE in der Eigenanamnese an (29 % (10); 29 % (4) vs. 5 % (13); $p < 0,001$; $p < 0,01$). Hinzu kam, dass beide Gruppen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant häufiger an einer chronischen Hypertension litten (6 % (2); 7 % (1) vs. 0; p jeweils $< 0,05$). 14 % (2) der Patientinnen mit PE & IUGR hatten einen systemischen Lupus erythematodes ($p < 0,01$). Die Gruppe IUGR zeigte im Hinblick auf die anamnestischen Daten keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

Das GA bei Geburt war bei PE und PE & IUGR signifikant niedriger als bei den Kontrollen (38 SSW (33-40); 36 SSW (23-41) vs. 39 SSW (26-42); p jeweils $< 0,001$).

Tabelle 3 zeigt auf, dass der uterine PI zwischen der 18. bis 25. SSW in allen Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht war. Patientinnen mit IUGR und PE & IUGR hatten einen signifikant höheren uterinen PI als die Kontrollen ($1,1 \pm 0,5$; $1,3 \pm 0,5$ vs. $0,9 \pm 0,3$; $p < 0,01$; $p < 0,001$). Schwangere mit PE hatten nur einen gering erhöhten PI-Wert. Die uterinen PI-Werte der untersuchten Gruppen im 2. Trimenon sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Alle untersuchten Gruppen zeigten zudem häufiger ein bilaterales Notching als die Vergleichsgruppe. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei IUGR (12% (3) vs. 1% (3); $p < 0,01$). In allen Gruppen war der PLGF-Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen IUGR mit 264 ± 113 pg/mL, PE & IUGR mit 236 ± 87 pg/mL und den Kontrollen mit 432 ± 251 pg/mL (p jeweils $< 0,001$). Der sFlt1-Wert war in allen untersuchten Gruppen höher als in der Kontrollgruppe, jedoch ohne Signifikanz. Der sFlt-1/PLGF Quotient zeigte ebenfalls in allen Gruppen mit einer Schwangerschaftskomplikation höhere Werte als in den Kontrollen. Für IUGR wie auch für PE & IUGR ergaben sich signifikante Unterschiede zu den Kontrollen ($8,7 \pm 4,8$; $10,2 \pm 6,5$ vs. $5,5 \pm 3,5$; p jeweils $< 0,001$). Die sFlt-1/PLGF Ratios der untersuchten Gruppen aus dem 2. Trimenon sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

Im Untersuchungszeitraum 28 - 32 SSW zeigten sich in allen Gruppen niedrigere mittlere uterine PI-Werte als im 2. Trimenon sowie seltener ein bilaterales Notching (Tab 3). Einen signifikant höheren PI-Wert wies die Gruppe PE & IUGR im Vergleich zu den Kontrollen auf ($1,1 \pm 0,4$ vs. $0,7 \pm 0,2$; $p < 0,05$); Abbildung 6. Patientinnen mit PE & IUGR sowie mit IUGR zeigten zudem signifikant häufiger eine Persistenz des bilateralen Notches (7 % (1); 8 % (2) vs. 0,4 % (1); p jeweils $< 0,05$). In allen Gruppen waren die PLGF-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (PE: 414 ± 241 pg/mL; IUGR: 498 ± 351 pg/mL; PE & IUGR: 185 ± 123 pg/mL; Kontrollgruppe: 790 ± 449 pg/mL ($p < 0,001$ für alle Gruppen)). Die sFlt-1-Werte waren in allen Gruppen mit Schwangerschaftskomplikation höher als in der Kontrollgruppe. Schwangere mit PE hatten mit 2290 ± 1332 pg/mL signifikant höhere sFlt-1-Konzentration als die Kontrollen mit 1808 ± 726 pg/mL ($p < 0,05$). Auch bei PE & IUGR zeigten sich signifikant höhere sFlt-1-Werte als bei den Kontrollen (5109 ± 5438 pg/mL; $p < 0,001$). Die sFlt-1/PIGF Ratio war auch im 3. Trimenon in allen Gruppen mit einer Schwangerschaftskomplikation signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (PE: $7,6 \pm 6,2$; IUGR: $6,7 \pm 6,3$ vs. Ver-

gleichsgruppe: $2,9 \pm 1,8$ (p jeweils $< 0,001$). Für PE & IUGR fand sich eine im Vergleich zu den anderen Gruppen besonders stark erhöhte sFlt-1/PLGF Ratio ($44,3 \pm 58,5$; $p < 0,001$ versus Kontrolle). Die sFlt-1/PLGF Ratios im 3. Trimenon sind in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

4.3 Univariate Analysen

Tabellen 4 und 5 geben einen Überblick über die durchgeführten univariaten Analysen für PE und IUGR im 2. und 3. Trimenon. Das analysierte Kollektiv beinhaltete alle Patientinnen mit PE bzw. IUGR, unabhängig davon, ob gleichzeitig eine IUGR bzw. PE bestand oder nicht. Das Signifikanzniveau wurde gegen die Kontrollgruppe ohne PE bzw. IUGR getestet. Die Gruppe von Frauen ohne PE beinhaltete 298 Schwangere im 2. und 296 Patientinnen im 3. Trimenon; die Gruppe von Schwangeren ohne IUGR enthielt 306 Schwangere im 2. und 304 Patientinnen im 3. Trimenon. Alle Werte wurden als Odds Ratio (Konfidenzintervall) angegeben. Odds Ratios (OR) sind ein Maß dafür, um wie viel größer die Chance zu erkranken (im Sinne einer Quote) in der Gruppe mit Risikofaktor ist, verglichen mit der Gruppe ohne Risikofaktor. Das Quotenverhältnis nimmt Werte zwischen 0 und ∞ an. Der Wert 1 bedeutet ein gleiches Quotenverhältnis. Die Odds Ratios von sFlt-1 und PLGF beziehen sich jeweils auf eine Änderung der Serumkonzentration um 200 pg/mL. Die jeweiligen Berechnungen wurden mit allen anamnestischen Variablen aus Tabelle 2, sowie allen dopplersonographischen und serologischen Parametern aus Tabelle 3 durchgeführt. In den Tabellen wurden nur signifikante Werte ($p < 0,05$) angegeben.

Tabelle 4 zeigt, dass ein um eine Einheit steigender BMI-Wert die Entstehung einer PE um den Faktor 1,4 begünstigte ($p < 0,001$). Das Quotenverhältnis, eine PE zu entwickeln war unter Frauen mit einer PE in einer vorherigen Schwangerschaft acht Mal so hoch wie unter Frauen ohne PE in der Eigenanamnese ($p < 0,001$).

Zwischen der 18. und 25. SSW stieg die Chance, an PE zu erkranken mit jeder Einheit des uterinen PI um den Faktor 4 ($p < 0,001$). Frauen mit einem persistierenden bilateralen Notching hatten eine 4,4-mal größere Chance als Frauen ohne Notching, an einer PE zu erkranken ($p < 0,05$). Pro 200 pg/mL steigender PLGF-Konzentration änderte sich die Quote an PE zu erkranken um den Faktor 0,7 ($p < 0,05$). Patientinnen mit einer um eine Einheit größeren sFlt-1/PLGF Ratio hatten eine um den Faktor 1,2

größere Chance eine PE zu entwickeln als Frauen mit einer um eine Einheit niedrigeren Ratio ($p < 0,01$).

Zwischen der 28. und 32. SSW erhöhte sich pro Einheit steigendem uterinen PI die Quote für PE um den Faktor 8,3 ($p < 0,001$). Ein bilaterales Notching stellte sich nicht als signifikanter Risikofaktor für eine PE dar. Es ergaben sich, anders als im 2. Trimenon, bei Betrachtung der serologischen Parameter signifikante Unterschiede zwischen PE- und Nicht-PE-Fällen. Eine Veränderung der PLGF-Konzentration um 200 pg/mL führte zu einer Änderung des Quotenverhältnisses um den Faktor 0,4 ($p < 0,001$). Eine Erhöhung der sFlt-1-Konzentrationen um 200 pg/mL begünstigte die Entstehung von PE um den Faktor 1,2 ($p < 0,001$). Eine Erhöhung der sFlt-1/PLGF Ratio um eine Einheit begünstigte die Entstehung einer PE um den Faktor 1,3 ($p < 0,001$).

Bei IUGR spielten anamnestiche Parameter als Risikofaktoren keine signifikante Rolle (siehe Tabelle 5). Anders sah es für die dopplersonographischen und serologischen Werte im 2. Trimenon aus. Die Werte für IUGR wiesen im Vergleich zu den Ergebnissen für PE im 2. Trimenon höhere Odds Ratios auf. Frauen mit einem um eine Einheit höheren uterinen PI hatten gegenüber Frauen mit einem niedrigeren PI eine um den Faktor 7,7 erhöhte Chance, IUGR zu bekommen ($p < 0,001$). Das Auftreten eines bilateralen Notches führte zu einer um den Faktor 8,6 erhöhten Quote für IUGR ($p < 0,001$). Schwangere mit einer um 200 pg/mL höheren PLGF-Konzentration hatten gegenüber Frauen mit einer niedrigeren Konzentration eine 0,3-mal so große Chance eine IUGR zu entwickeln ($p < 0,001$). sFlt-1 stellte sich nicht als signifikanter Risikofaktor für IUGR dar. Pro Einheit steigendem sFlt-1/PLGF Ratio erhöhte sich die Chance für IUGR um 30 % ($p < 0,001$).

Zwischen 28 und 32 SSW stellte sich ein erhöhter uteriner PI als signifikanter Prädiktor für eine IUGR dar (OR 9,91; $p < 0,001$). Ebenso erhöhte das Auftreten eines bilateralen Notches die Chance für eine IUGR um den Faktor 24,7 ($p < 0,01$). Eine Veränderung der PLGF-Konzentration um 200 pg/mL führte zu einer Änderung des Quotenverhältnisses um den Faktor 0,5 ($p < 0,001$). Auch bei Betrachtung der sFlt-1-Konzentrationen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den IUGR-Fällen und den Kontrollen (OR 1,2; $p < 0,001$). Eine Erhöhung der sFlt-1/PLGF Ratio um eine Einheit begünstigte die Entstehung einer IUGR um den Faktor 1,2 ($p < 0,001$).

4.4 Multivariate Analysen

Die multivariate Analyse ermöglicht eine individuelle Risikoberechnung für PE und IUGR im klinischen Alltag in Ecuador. Die in Tabelle 4 und 5 aufgeführten anamnestischen, dopplersonographischen und serologischen Variablen stellten signifikante Prädiktoren für PE bzw. IUGR im 2. bzw. 3. Trimenon dar, die für das 2. und 3. Trimenon getrennt in die Berechnungen mit einbezogen wurden. Die OR von sFlt-1 und PLGF beziehen sich bei der multivariaten Analyse jeweils auf eine Änderung der Serumkonzentration um 1 pg/mL und fallen somit kleiner aus als in den univariaten Analysen. Mithilfe der in Tabelle 4 und 5 aufgeführten Variablen wurden durch Weiterführung der logistischen Regression folgende Formeln gebildet:

Risikoabschätzung im 2. Trimenon für PE: $-14,3 + 0,5 * \text{BMI vor Schwangerschaft} + (-0,8) * \text{Schwangerschaften pro Patient} + 2,7 * \text{vorherige PE} + 1,6 * \text{Doppler PI} + 0,1 * \text{sFlt-1/PLGF Ratio}$; **Risikoabschätzung im 3. Trimenon für PE:** $-15,5 + 0,5 * \text{BMI vor Schwangerschaft} + 1,9 * \text{Primigravidae} + 2,8 * \text{vorherige PE} + 0,3 * \text{sFlt-1/PLGF Ratio}$; **Risikoabschätzung im 2. Trimenon für IUGR:** $-1,9 + 1,7 * \text{Doppler PI} + (-0,01) * \text{PLGF}$; **Risikoabschätzung im 3. Trimenon für IUGR:** $-2,2 + 3,2 * \text{bilateraler Notch} + (-0,001) * \text{sFlt-1} + 0,3 * \text{sFlt-1/PLGF Ratio}$.

Die Exponentialfunktion des berechneten Wertes wird durch denselben mit 1 summierten Betrag dividiert. Das Ergebnis kann mit dem berechneten Cut-off aus Tabelle 6 und 7 verglichen werden um das individuelle Risiko der Patientin zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt einschätzen zu können.

Die Risikoabschätzung mit Hilfe der multivariaten Analyse im 2. Trimenon erreichte für PE eine Sensitivität von 79 % bei einer Spezifität von 78 %, für IUGR lagen die korrespondierenden Werte bei 83 % und 64 %. Im 3. Trimenon wurde PE mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 81 %, IUGR mit einer Sensitivität von 64 % bzw. Spezifität von 80 % vorhergesagt (siehe Tabellen 6 und 7).

4.5 Prädiktion von Präeklampsie und IUGR

Tabellen 6 und 7 geben eine Übersicht über die Sensitivitäten und Spezifitäten der dopplersonographischen und serologischen Variablen alleine, in Kombination miteinander sowie in Kombination mit anamnestischen Informationen für PE und IUGR

im 2. und 3. Trimenon. Das Studienkollektiv bestand aus allen Patientinnen mit einer PE bzw. IUGR, unabhängig vom Auftreten beider Pathologien gleichzeitig. Die Kontrollgruppe bestand aus dem kompletten restlichen Studienkollektiv.

Ergänzend zu Tabellen 6 und 7 wurden in den Abbildungen 8 bis 11 Receiver-operating characteristic (ROC)-Kurven für den Vergleich von uterinem PI, sFlt-1/PLGF Ratio, uterinem PI + sFlt-1/PLGF Ratio und der multivariaten Analyse im Hinblick auf die Prädiktion von PE bzw. IUGR im 2. und 3. Trimenon dargestellt. Anhand dieser Daten wurden die in Tabellen 6 und 7 aufgeführten AUC (Area under the curve) - Werte berechnet. Dieser Wert kann zwischen 0 und 1 liegen. Je höher der AUC – Wert, desto besser ist die Klassifizierungsfähigkeit der entsprechenden Variablen.

Tabelle 6 verdeutlicht, dass sich das prädiktive Potenzial der beiden serologischen Marker im 2. wie auch im 3. Trimenon für PE voneinander unterschied. Die PLGF-Konzentration war zu beiden Zeitpunkten aussagekräftiger für PE als die sFlt-1-Konzentration (AUC-Werte: 2. Trimenon: 0,62 vs. 0,49; 3. Trimenon: 0,82 vs. 0,65). Auffällig war, dass im 2. Trimenon für sFlt-1 eine niedrige Sensitivität von 0,25 bei einer hohen Spezifität vorlag (0,84).

Im 2. Trimenon zeigten der uterine PI und die PLGF-Konzentration in etwa den gleichen AUC-Wert (0,63 vs. 0,62). Der uterine PI zeigte insgesamt in allen Gruppen eine niedrige Sensitivität bei hoher Spezifität. Im 3. Trimenon hingegen war der PLGF-Wert mit einem AUC-Wert von 0,82 deutlich größer als der des uterinen PI (0,61). Wobei hier die hohe Spezifität (0,83) des uterinen PI bei niedriger Sensitivität (0,38) zu beachten ist. Zu beiden Zeitpunkten kam es durch die Bildung des sFlt-1/PLGF Ratios zu keiner Vergrößerung des AUC-Wertes im Vergleich zu den einzelnen Parametern. Die Werte entsprachen denen der PLGF-Werte.

Im 2. wie im 3. Trimenon führte die Kombination der dopplersonographischen Untersuchungen mit serologischen Markern zu einer geringen Vergrößerung des prädiktiven Potenzials für PE von 0,3 bis 0,6. Die zusätzliche Berücksichtigung der anamnestischen Risikofaktoren für PE im Rahmen der multivariaten Analyse führte zu beiden Zeitpunkten zu einer Vergrößerung des AUC-Wertes für PE. Im 2. Trimenon erhöhte sich der AUC-Wert auf 0,85, bei einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 78 %; im 3. Trimenon erhöhte sich der AUC-Wert auf 0,89, bei einer Sensitivität von 0,83 und einer Spezifität von 0,81. Dies stellte im Vergleich zu allen anderen Ergebnissen

aus Tabelle 6 und 7 das höchste Ergebnis in Hinblick auf die Prädiktion von PE im 2. und 3. Trimenon dar. Abbildungen 8 und 9 stellen die Ergebnisse aus Tabelle 6 graphisch dar.

Tabelle 7 zeigt, dass die serologischen Marker auch in der Prädiktion von IUGR eine unterschiedliche Gewichtung hatten. PLGF wies im 2. wie auch im 3. Trimenon einen größeren AUC-Wert auf als sFlt-1 (2. Trimenon: 0,75 vs. 0,67; 3. Trimenon: 0,78 vs. 0,65). Anders als bei PE hatte die PLGF-Konzentration bereits ab dem 2. Trimenon einen höheren prädiktiven Aussagewert als der uterine PI für IUGR (0,75 vs. 0,67). Dies bestätigte sich ebenfalls im 3. Trimenon (AUC-Werte: PLGF: 0,78 vs. uteriner PI: 0,63). Ähnlich wie in Tabelle 6 führte die Bildung der sFlt-1/PLGF Ratios zu keiner Vergrößerung des AUC-Wertes im Vergleich zu sFlt-1 bzw. PIGF alleine. Im 2. Trimenon kam es hierbei bei einem optimalen Cut-Off von 4,9 zu einer hohen Sensitivität von 88% und einer im Vergleich geringen Spezifität von 0,52. Die Kombination des uterinen PI mit den Angiogenesefaktoren führte zu beiden Zeitpunkten zu einer leichten Vergrößerung des AUC-Wertes auf 0,77 bzw. 0,88.

Die zusätzliche Berücksichtigung der anamnestischen Faktoren mittels multivariater Analyse führte bei IUGR im 2. Trimenon zu einem weiteren Anstieg des AUC-Wertes auf 0,8. Dies erwies sich im Gegensatz zu PE aus Tabelle 6 eher als geringer Anstieg. Im 3. Trimenon kam es hingegen zu einer Abnahme des AUC-Wertes auf 0,77. Abbildungen 10 und 11 stellen die Ergebnisse aus Tabelle 7 graphisch dar.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit sollte den prädiktiven Nutzen von Angiogenesefaktoren und arteriellen uterinen Dopplerindices in Kombination miteinander und mit anamnestischen Risikofaktoren für PE und IUGR in der ecuadorianischen Bevölkerung untersuchen. Unseres Wissens ist dies die erste Arbeit über sFlt-1 und PLGF in einer Hochlandpopulation. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Kombination aus Angiogenesefaktoren, uteriner Dopplersonographie und mütterlichen Risikofaktoren ein geeignetes Hilfsmittel in der Identifikation von Risikopatientinnen für PE und IUGR ist. Dies ist besonders in einer Population mit limitierten medizinischen Ressourcen sinnvoll um eine adäquate präpartale Versorgung sichern zu können.

Präeklampsie (PE) tritt in der ecuadorianischen Hochebene, in der die Studie durchgeführt wurde, mit einer Prävalenz von 12-15 % (Escudero et al., 2006) deutlich häufiger auf als in der europäischen oder amerikanischen Bevölkerung mit einer Prävalenz von 3-5 % (World Health Org., 2005; Ray et al., 2005). Bisher liegen keine Daten vor, die Ursachen für das gehäufte Auftreten von PE in Ecuador klar belegen. Eine gestörte Plazentation wird als Ursache für die Entstehung von PE gesehen, welche zu einer verminderten uteroplazentaren Perfusion sowie zu Hypoxie führt. Dieses Geschehen ist mit einer veränderten plazentaren Sekretion von löslichen Angiogenesefaktoren wie sFlt-1 und PLGF in den maternalen Blutkreislauf sowie einer generalisierten Endotheldysfunktion verbunden (Levine et al., 2004; Lam et al., 2005).

Auch der intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) liegt eine gestörte Plazentation mit Entwicklung einer placentaren Ischämie zugrunde (Kinzer und Vintzileos, 2008).

5.1 Uterine Dopplersonographie

In verschiedenen Arbeitsgruppen wurde der prädiktive Wert der uterinen Dopplersonographie für Schwangerschaftskomplikationen wie PE und IUGR untersucht. Unter anderem beschrieben Albaiges et al., 2000; Gómez et al., 2006 und 2008; Stepan et al., 2007 sowie Diab et al., 2008, ein gehäuftes Auftreten von einem erhöhten uterinen Pulsatilitätsindex (PI) sowie einem bilateralen Notching bei Patientinnen mit PE und/oder IUGR. Albaiges et al. untersuchten 1757 Schwangere in der 23. SSW auf das Vorliegen eines erhöhten uterinen PI und eines bilateralen Notchings der Arteriae uterinae. Einen PI > 1,45 definierten sie dabei als pathologisch. 35 % der Patientinnen mit einem erhöhten uterinen PI bzw. 32 % der Schwangeren mit einem bilateralen Notching entwickelten im Laufe ihrer Schwangerschaft eine PE. Im Gegensatz dazu wiesen Frauen ohne Komplikation lediglich in 5 % der Fälle einen erhöhten PI bzw. in 3 % der Fälle ein bilaterales Notching auf. Auch Gómez et al. (2006) fanden zwischen der 19. bis 22. SSW einen signifikant höheren uterinen PI sowie häufiger ein bilaterales Notching in hypertensiven Schwangerschaftsverläufen und/oder Fällen mit IUGR. Auch in unserer Arbeit ergaben sich für alle Gruppen mit einer Schwangerschaftskomplikation höhere PI-Werte als bei den Kontrollen. Signifikante Unterschiede zeigten sich im 2. Trimenon für die Gruppen IUGR und IUGR & PE und im 3. Trimenon für die Gruppe PE & IUGR. PE-Fälle zeigten hingegen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede. Auch in unserer Arbeit hatten Patientinnen mit einem bilateralen Notching signifikant häufiger PE und/oder IUGR. 6 % litten im Laufe der Schwangerschaft an einer PE, 12 % an einer IUGR und 14 % an PE und IUGR gleichzeitig versus lediglich 1 % der Frauen ohne Komplikation.

Als weiteres ist die Frage zu klären, wie weit unsere gemessenen uterinen PI-Werte mit denen der internationalen Literatur übereinstimmen. Gómez et al. (2008) stellten durch die Messung des uterinen PI bei 620 gesunden Schwangeren Normwerte für die 11. bis 41. SSW auf. Sie stellten als durchschnittliche 50. Perzentile für den Zeitraum 18 - 25 SSW einen PI von 1 fest und für den Zeitraum 28. – 32. SSW einen mittleren Wert von 0,8. Dies entspricht in etwa unseren PI-Werten der Kontrollgruppe (2. Trimenon: 0,9; 3.

Trimenon: 0,7). In einer anderen Studie vom Jahre 2006 untersuchten Gómez et al. 870 Schwangere zwischen 19 und 22 SSW dopplersonographisch. Die Frauen mit einem normalen Schwangerschaftsverlauf hatten einen medianen uterinen PI von 1,1, wohingegen die Schwangeren mit PE, IUGR oder SGA einen medianen Wert von 1,3 zeigten. In unserer Arbeit ergab sich hingegen eine geringere Differenz zwischen den PI-Werten der Kontroll- bzw. PE-/IUGR-Gruppe (Kontrollen: 0,9; PE: 1; IUGR: 1,1; PE & IUGR: 1,3). Dies könnte auf die geografische Höhe, in der unsere Studie durchgeführt wurde, zurückgeführt werden. Krampfl et al. (2001) stellten heraus, dass die uteroplazentare Impedanz in hohen Höhenlagen niedriger ist als auf Höhe des Meeresspiegels. Dies spiegelte sich in einem niedrigeren uterinen PI-Wert in hohen Höhenlagen wieder. Ihre Normwerte sind vergleichbar mit den PI Werten unserer Kontrollgruppe im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon. Sie führten ihre Untersuchungen auf einer Höhenlage von 4300 m durch, während wir Patientinnen, die auf einer Höhe von 2850 m lebten, untersuchten. Ein niedrigerer uteriner PI in hohen Höhenlagen wurde ebenfalls durch Julian et al. (2008) beschrieben. Er untersuchte Schwangere in 1600 und 3600 m Höhe.

Es stellte sich die Frage, wie prädiktiv dopplersonographische Werte für PE bzw. IUGR seien. Im 2. Trimenon lag die Sensitivität des uterinen PI für PE in unserer Studie bei 56 %. Zwischen der 28. und 32. SSW fand sich zwar eine hohe Spezifität des uterinen PI für PE von 83 %, die Sensitivität lag jedoch lediglich bei 38 %. In beiden Fällen lag der Cut-off bei 0,9. Für IUGR zeigte sich bei einem Cut-off von 1,0. im 2. Trimenon eine Sensitivität von 63 % und im 3. Trimenon mit einem Cut-off von 0,9 eine Sensitivität von 41 %. Zum Vergleich wählten wir die Studien von Stepan et al. (2007) und Diab et al. (2008), da der Cut-off in beiden Studien und in unserer Studie nach der gleichen Methode berechnet wurde. Allerdings ist ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich, da beide Autoren lediglich Schwangere mit einer pathologischen uterinen Perfusion (uteriner Doppler PI > 1,45 und/oder + bilaterales Notching) in ihre Studie einschlossen. Sie beschrieben bei diesen Schwangeren signifikant höhere uterine PI-Werte bei PE und IUGR als bei normalen Schwangerschaftsverläufen. Es fanden sich für PE bei einem Cut-off von 1,74 (Stepan et al., 2007) bzw. 1,84 (Diab et al., 2008) Sensitivitäten von 77 bzw. 64 % und Spezifitäten von 46 bzw. 85 %. Für IUGR ergaben sich bei ähnlichen Cut-offs Sensitivitäten von 73 bzw. 78 % und Spezifitäten von 59 bzw.

67 %. Wir ermittelten für unsere Studienpopulation insgesamt etwas niedrigere Werte, was in den unterschiedlichen Untersuchungsgruppen begründet sein könnte. Hinzu kommt, dass ein direkter Vergleich unserer Arbeit mit Stepan et al. und Diab et al. durch die verschiedenen Definitionen von IUGR bzw. PE eingeschränkt ist. Bei Stepan et al. (2007) wurde IUGR als Wachstumsrestriktion mit zusätzlichen Zeichen einer plazentaren Dysfunktion, wie einem Oligohydramnion oder einem erhöhten PI-Wert der umbilikalen Gefäße, definiert, wohingegen Diab et al. und wir IUGR mit SGA gleichsetzten, zusätzlich kam erschwerend die Wahl unterschiedlicher Perzentilengrenzwerte von verschiedenen Referenzgruppen hinzu.

Gómez et al. (2006) beschäftigten sich neben ihren bereits erwähnten Untersuchungen zum uterinen PI ebenfalls mit dem prädiktiven Wert des bilateralen Notchings für komplizierte Schwangerschaften. Als komplizierte Schwangerschaften definierten sie PE, SIH und IUGR. Bei diesen Pathologien stellten sie im 2. Trimenon signifikant häufiger ein bilaterales Notching fest als bei normalen Verläufen (33% vs. 11 %; $p < 0,001$). Auch Espinoza et al. (2010) untersuchten das prädiktive Potenzial des bilateralen Notchings für PE und SGA. Bei 4190 Patientinnen zwischen der 23. und 25. SSW fanden sie eine Sensitivität des bilateralen Notchings für SGA von 13 % mit einer Spezifität von 93 %. Für PE lagen die Werte bei 22 (Sensitivität) bzw. 93% (Spezifität). Auch in unserer Studie stellte sich bilaterales Notching als Prädiktor für PE bzw. IUGR dar. Ein bilaterales Notching im 2. Trimenon war mit einem 8,6-fach (4,4-fach) höheren Risiko für IUGR (PE) vergesellschaftet. Dieser höhere prädiktive Wert für IUGR im Vergleich zu PE spiegelte sich besonders im 3. Trimenon wider. Hier ergab sich für IUGR eine Odds Ratio von 24,7, wobei die Analyse von PE keinen signifikanten Wert ergab. Im Hinblick auf den uterinen PI zeigten sich hingegen auch im 3. Trimenon signifikante Unterschiede bei beiden Pathologien. Ein im 3. Trimenon um eine Einheit erhöhter uteriner PI steigerte das Risiko für PE um den Faktor 8 bzw. für IUGR um den Faktor 10; im 2. Trimenon hingegen nur um den Faktor 4 (PE) bzw. 8 (IUGR). Auch Espinoza et al. fanden bei Persistenz des bilateralen Notches im 3. Trimenon eine erhöhte neonatale Morbidität. 36 % der Schwangeren mit einem bilateralen Notching im 2. und 3. Trimenon entwickelten eine PE oder eine Wachstumsretardierung im Vergleich zu 9 % bzw. 14 % von Patientinnen ohne persistierendes Notching im 3. Trimenon. Ghi et al. (2010) beschrieben ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von PE sowie IUGR bei

Persistenz der pathologischen uterinen Perfusion zwischen 26-28 SSW. Eine pathologische uterine Perfusion wurde hierbei als mittlerer uteriner PI-Wert oberhalb der 95. Perzentile der Referenzgruppe definiert, die Präsenz eines Notchings wurde nicht vermerkt. Ein persistierender pathologischer Dopplerwert erhöhte das Risiko für PE und besonders für IUGR stärker als ein lediglich im 2. Trimenon erhöhter Widerstand.

In unserer Untersuchung zeigte besonders die Gruppe PE & IUGR pathologische uterine Dopplerwerte. Auch bei Yu et al. (2008), die dopplersonographische Untersuchungen zwischen der 22. und 24. SSW durchführten, ergaben sich deutlich höhere uterine PI-Werte bei kombinierten Formen von PE und IUGR. 59 % der Patientinnen mit kombinierter IUGR und PE hatten einen uterinen PI oberhalb der 95. Perzentile, wohingegen lediglich 26 % der Studienteilnehmerinnen mit isolierter PE und 11 % der Schwangeren mit isolierter IUGR erhöhte Werte hatten. Papageorghiou et al. (2001) untersuchten mittels transvaginalem Doppler die uterinen PI-Werte sowie das Auftreten eines bilateralen Notchings bei 8335 Patientinnen in der 23. SSW. Sie differenzierten zwischen Fällen mit isolierter PE, isolierter IUGR und beiden Pathologien gleichzeitig. Die Autoren konnten zeigen, dass das Auftreten eines hohen uterinen PI oder eines bilateralen Notching prädiktiver für PE & IUGR war als für beide Pathologien einzeln betrachtet. Ein uteriner PI > 1,63 oder ein bilaterales Notching hatten für PE & IUGR eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 89 %. Dahingegen lag die Sensitivität für isolierte PE-Fälle bei 40 % und für isolierte IUGR-Fälle bei 20 %. Analog dazu zeigte unsere Gruppe PE & IUGR einen höheren uterinen PI als die Gruppen mit einer isolierten Pathologie (PE & IUGR: $1,3 \pm 0,5$ vs. isolierte PE: $1 \pm 0,4$; isolierte IUGR: $1,1 \pm 0,5$).

Unserer Untersuchungen belegen, dass der uterine PI wie auch das bilaterale Notching Prädiktoren für PE und IUGR in der ecuadorianischen Population darstellen.

5.2 PLGF und sFlt-1

Verschiedene Arbeitsgruppen zeigten höhere sFlt-1- und niedrigere PLGF-Konzentrationen bei PE und/oder IUGR als bei normotensiven Schwangerschaften (McKeeman et al. (2004); Hertig et al. (2004); Levine et al. (2004); Taylor et al. (2003); Maynard et al. (2003)). Levine et al. bestimmten die Konzentrationen von sFlt-1 und PLGF bei normotensiven Schwangeren und PE-Fällen zwischen der 16. und 42. SSW.

Bei normotensiven Schwangerschaftsverläufen beschrieben die Autoren eine konstante Konzentration von sFlt-1 bis zur 33. bis 36. SSW, gefolgt von einem Anstieg bis zur Entbindung. Bei präeklampsischen Patientinnen stellten Levine et al. hingegen einen Anstieg der sFlt-1-Konzentration ab der 21. bis 24. SSW fest, mit einer stärkeren Zunahme um die 29. bis 32. SSW. Im Gegensatz dazu stieg die PLGF-Konzentration bei normotensiven Schwangerschaften während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester an, das Maximum lag ungefähr in der 29. bis 32. SSW, woraufhin es danach zu einem kontinuierlich Abfall kam. Die Serumkonzentration von PLGF zeigte bei präeklampsischen Patientinnen ein ähnliches Verhalten, war jedoch ab der 13. bis 16. SSW signifikant niedriger als bei normotensiven Verläufen. Levine et al. fanden 11 bis 9 Wochen vor dem Auftreten von PE einen Anstieg von sFlt-1, wobei 5 Wochen vorher ein deutlich stärkerer Anstieg festgestellt wurde. Im Hinblick auf PLGF stellten sie einen beträchtlichen Abfall 11 bis 9 Wochen vor dem Auftreten von PE fest, mit einem zusätzlichen Konzentrations-Abfall ungefähr 5 Wochen vorher. Den starken PLGF-Abfall in den letzten Wochen vor Auftreten der Erkrankung erklärten Lam et al. (2005) als Resultat der zunehmenden sFlt-1-Konzentration gegen Ende der Schwangerschaft und als somit reziprokes Verhalten der beiden Angiogenesefaktoren zueinander: je höher sFlt-1, desto niedriger PLGF.

Dies bestätigte sich in unserer Studie. Schwangere mit PE, IUGR sowie einer Kombination beider Pathologien hatten im 2. und besonders im 3. Trimenon höhere sFlt-1- und niedrigere PLGF-Konzentrationen als Patientinnen mit normalem Schwangerschaftsverlauf. Signifikante Unterschiede zu den Kontrollen zeigten sich im 2. Trimenon lediglich für PLGF. IUGR sowie PE & IUGR wiesen im 2. Trimenon signifikant niedrigere PLGF-Werte auf als die Kontrollgruppe (PE & IUGR: 264 ± 113 251 pg/mL; IUGR: 236 ± 87 vs. Kontrollen: 432 ± 251 pg/mL; p jeweils < 0,001). Zwar zeigten PE-Fälle auch niedrigere Werte als die Kontrollen (379 ± 220 pg/mL), jedoch waren diese ohne signifikanten Unterschied. Im 3. Trimenon zeigten sich hingegen in allen Gruppen signifikant niedrigere PLGF-Konzentrationen im Vergleich zu den Kontrollen (PE: 414 ± 241 pg/mL; IUGR: 498 ± 351 pg/mL; PE & IUGR: 185 ± 123 vs. Kontrollen: 790 ± 449 pg/mL; p jeweils < 0,001). Die sFlt-1-Konzentrationen waren in unserer Studie im 2. und 3. Trimenon in allen Gruppen höher als in der Kontrollgruppe. Allerdings ließen sich signifikante Unterschiede lediglich im 3. Trimenon zwischen den Gruppen PE und PE &

IUGR und den Kontrollen aufweisen (PE: 2290 ± 1332 pg/mL; PE & IUGR: 5109 ± 5438 vs. Kontrollen: 1808 ± 726 pg/mL; $p < 0,005$; $p < 0,001$). Die Konzentrationen von sFlt-1 als auch von PLGF waren bei PE & IUGR-Fällen stärker verändert als bei den isolierten Pathologien. Auch Levine et al. beschrieben stärker veränderte Konzentrationen von sFlt-1 und PLGF bei Schwangeren mit kombinierten Formen von PE und IUGR.

Ein Grund für die nicht signifikanten Unterschiede von sFlt-1 und PLGF im 2. Trimenon könnte im Zeitpunkt der Blutabnahme sowie im Zeitpunkt des Auftretens von PE liegen. Hertig et al. (2004) bestimmten die sFlt-1-Konzentrationen in normotensiven, hypertensiven und präeklampsischen Schwangerschaftsverläufen zu verschiedenen Zeitpunkten. Sie stellten fest, dass es vor der 20. SSW keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gab. Erst ab der 25. bis 28. SSW fanden die Autoren signifikante Unterschiede. Auch McKeeman et al. (2004) beschrieben in ihrer Studie signifikante Unterschiede zwischen normotensiven und präeklampsischen Schwangerschaften im Hinblick auf sFlt-1 erst ab der 30. SSW. Wathén et al. (2006) fanden eine Erhöhung der sFlt-1-Serumkonzentrationen zwischen 16. und 20. SSW bei IUGR in Kombination mit PE, nicht aber bei isolierter IUGR. Romero et al. (2008) untersuchten die sFlt-1-Konzentrationen von Schwangeren mit SGA-Kindern zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft und stellten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zu normalen Schwangerschaften fest. Im Gegensatz dazu fanden Chaiworapongsa et al. (2008) ab der 20. SSW signifikant höhere sFlt-1-Werte bei Patientinnen mit SGA als bei normalen Schwangerschaften. Dies traf allerdings nur für die Patientinnen mit SGA-Kindern zu, die im 2. Trimenon eine pathologische uterine Perfusion aufwiesen. SGA-Patientinnen mit normalen uterinen RI-Werten sowie ohne Notching hatten keine signifikant höheren sFlt-1-Konzentrationen als die Kontrollen. Niedrigere PLGF-Konzentrationen wurden bei Schwangeren mit einer späteren PE ab dem frühen zweiten Trimester beschrieben (Taylor et al. (2003), Torry et al. (1998) und Tjoa et al. (2001)). Andere Arbeitsgruppen wiesen hingegen bereits ab dem 1. Trimenon signifikant niedrigere Konzentrationen von PIGF bei Patientinnen mit späterer IUGR nach (Romero et al. (2008) und Thadani et al. (2004)). Es zeigte sich, dass in der Literatur kontroverse Daten zum Zeitpunkt der Konzentrationsänderungen von PIGF und besonders von sFlt-1 bei pathologischen Schwangerschaften vorliegen. Eine weitere Ursache für die geringe Signifikanz der Angiogenesefaktoren im 2. und 3. Trimenon in unserer Arbeit könnte im Zeitpunkt der

Manifestation von PE liegen. Obwohl die Prävalenz von PE bei 9,8% lag, entwickelten lediglich 1,7% unserer Patientinnen Symptome vor der 34. SSW. Crispi et al. (2006) beschrieben in Fällen von PE > 34 SSW (late-onset PE) mildere Veränderungen der placentaren Biomarker als in Fällen von PE < 34 SSW (early-onset PE). Diese Ergebnisse wurden sowohl von Widmers et al. (2007) wie auch von Myers et al. (2013) bestätigt. Zudem stellten sie fest, dass Patientinnen mit late-onset PE und pathologischem uterinen PI ähnliche Konzentrationen an Angiogenesemarkern aufwiesen wie Frauen mit early-onset PE. Im Gegensatz dazu hatten Frauen mit late-onset PE und normalen maternalen Dopplerindizes ähnliche Konzentrationen von sFlt-1 und PLGF wie die der normotensiven Schwangerschaftsverläufe. Diese Untergruppe definierten Crispi et al. als late-onset PE mit minimaler plazerarer Beteiligung.

Wie prädiktiv sind sFlt-1 und PLGF für die Entwicklung von PE und IUGR in der ecuadorianischen Population im internationalen Vergleich? Dazu eigneten sich die Studien von Stepan et al. (2007) und Diab et al. (2008). Sie bestimmten die Serumkonzentrationen von sFlt-1 und PLGF zwischen der 19. und 24. SSW bzw. in der 23. SSW in den Gruppen PE, IUGR und PE & IUGR bei Patientinnen mit einer pathologischen uterinen Perfusion im 2. Trimenon (PI > 1,45 und/oder bilaterales Notching). Beide Autoren stellten signifikant höhere sFlt-1- und signifikant niedrigere PLGF-Werte in den untersuchten Gruppen im Vergleich zu den Kontrollen fest. In unserer Population von Schwangeren ergaben sich für die Prädiktion von PE im 2. Trimenon anhand von sFlt-1 bei einem Cut-off von 2607 pg/mL eine Sensitivität von 25% und eine Spezifität von 84%. Stepan et al. hingegen beschrieben in der deutschen Population im 2. Trimenon bei einem Cut-off von 500,5 pg/mL eine Sensitivität von 62% und eine Spezifität von 70%. Für PIGF ergab sich in unserer Studie im Hinblick auf die Prädiktion von PE im 2. Trimenon eine Sensitivität von 73 % bei einer Spezifität von 48 %. Diese Werte lagen etwas unterhalb der Ergebnisse von Stepan et al. (Sensitivität: 77 %; Spezifität: 62 %). Im Hinblick auf die Prädiktion von IUGR unterschieden sich unsere sFlt-1- und PLGF-Werte nicht stark von Stepan's Werten (sFlt-1: Sensitivität: wir: 63 % vs. Stepan et al.: 64 %; Spezifität: 61 % vs. 54 %; PIGF: Sensitivität: 63 % vs. 36 %; Spezifität: 76 % vs. 84 %). Diab et al. zeigten hingegen in allen Vergleichen stärker prädiktive Ergebnisse als Stepan et al. und wir. Neben den unterschiedlichen Studienpopulationen könnte eine weitere Ursache für die Divergenz der Ergebnisse in

den unterschiedlichen Eigenschaften der Studienkollektive liegen. 24 % bzw. 30 % der Studienteilnehmerinnen von Diab et al. hatten eine PE bzw. IUGR mit Manifestation vor der 34. SSW versus 10 % der Patientinnen in unserer Studie. Wie bereits erläutert, weisen Patienten mit einer early-onset PE < 34 SSW stärker veränderte Konzentrationen von Angiogenesefaktoren auf, als Fälle von late-onset PE > 34 SSW haben (Verlohren et al., 2010; Crispi et al., 2008). Stepan et al. hingegen führten getrennte Berechnungen für unterschiedliche Entbindungszeiträume durch, hier zeigte sich eine bessere Prädiktion für Fälle mit Entbindung vor der 34. SSW als nach der 34. SSW. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der starken Varianz der mittleren Serumkonzentrationen von sFlt-1 und PLGF zwischen den verschiedenen Arbeiten beruhen. Dies führte dazu, dass selbst bei Anwendung derselben Methode sehr unterschiedliche Cut-off-Werte resultierten. Stepan et al. und Diab et al. rechneten bei deutlich niedrigeren sFlt-1- und PLGF-Konzentrationen in allen Gruppen auch mit niedrigerer Cut-off-Werte als wir, DeVivo (2008) et al. und Sunderji et al. (2010). Insgesamt erschwerte dies einen direkten Vergleich einzelner Werte.

Auffallend in unserer Arbeit war, dass zu allen Messzeitpunkten PLGF stärker prädiktiv für PE und IUGR war als sFlt-1. Dies spiegelte sich in höheren AUC-Werten für PLGF als für sFlt-1 wider. Dieses Verhalten zeigte sich bereits in mehreren Arbeiten u.a. von McElrath et al. (2012), DeVivo et al. (2008) und Romero et al. (2008). McElrath et al. untersuchten bei 2246 Schwangere in der 10., 17., 25. und 35. SSW die Wertigkeit von PLGF in Hinblick auf das Auftreten einer späteren PE. Sie beschrieben in der 17. wie auch in der 25. SSW größere AUC-Werte für PLGF als für sFlt-1 (17. SSW: 0,57 vs. 0,51; 25. SSW: 0,66 vs. 0,56). In der 35. SSW war das prädiktive Potenzial der Marker hingegen gleich. DeVivo et al. maßen die Biomarker-Konzentrationen zwischen der 24. und 28. SSW bei 104 Schwangeren in Hinblick auf eine spätere PE. Auch sie erhielten einen höheren AUC-Wert für sFlt-1 (0,87) als für PLGF (0,83). Romero et al. untersuchten die Veränderungen von Angiogenesefaktoren in unauffälligen Schwangerschaftsverläufen im Vergleich zu Verläufen mit PE oder SGA-Feten. Im Einklang mit unseren Ergebnissen fanden Romero et al. keine Unterschiede in den sFlt-1 Konzentrationen zwischen unauffälligen Verläufen und denen mit SGA-Feten. Romero et al. fanden in späteren Fällen von PE oder SGA während der gesamten Schwangerschaft erniedrigte PLGF Konzentrationen, während die Konzentration von

sFlt-1 lediglich 7 Wochen vor der Diagnose von PE < 37 SSW bzw. 11 Wochen vor der Diagnose von PE > 37 SSW anstieg. Stepan et al. (2007) hingegen stellten PLGF im Vergleich zu sFlt-1 im 2. Trimenon als stärkeren Prädiktor für IUGR dar (PPA: PLGF: 0,4 vs. sFlt-1: 0,29). In Bezug auf die Prädiktion von PE waren jedoch beide Marker gleichwertig (PPA jeweils 0,42). Verlohren et al. (2010) bestimmten die Biomarker von 351 Schwangeren zu verschiedenen Zeitpunkten in Hinblick auf eine spätere PE. Hierbei ergaben sich identische Ergebnisse für sFlt-1 und PLGF (AUC-Werte jeweils 0,91). Serumproben wurden ab der 10. SSW gesammelt. Auch bei Sunderji et al. (2010) hatten PLGF und sFlt-1 ein übereinstimmendes prädiktives Potenzial für PE. Sie untersuchten 457 Schwangere zwischen der 20. und 36. SSW.

In unserer Population zeigten sich für PE und IUGR im 3. Trimenon höhere AUC-Werte von sFlt-1 und PLGF als im 2. Trimenon. Dies spiegelt den höheren prädiktiven Nutzen der Faktoren im 3. Trimenon wider. Ebenso gaben dies die Ergebnisse unserer Varianzanalyse wider. Auch bei McElrath et al. bestätigte sich diese Annahme. Die AUC-Werte der PLGF- wie auch der sFlt-1-Konzentrationen stiegen von 0,66 bzw. 0,56 in der 24. SSW auf jeweils 0,72 in der 35. SSW.

Sind unsere auf 2850 m gemessenen Konzentrationen der Angiogenesefaktoren vergleichbar mit Werten auf Meereshöhe? Aufgrund der chronischen Hypoxie unter Bewohnern hoher Höhenlagen und des damit verbundenen erhöhten Risikos für eine gestörte Plazentation bzw. eine endotheliale Dysfunktion wurde spekuliert, dass Höhenbewohner höhere Konzentrationen an Antiangiogenesefaktoren wie beispielsweise sFlt-1 aufwiesen als Schwangere auf Meereshöhe (Young et al. (2010), Dávila et al. (2010), Zamudio et al. (2014)). Dies könnte eine Erklärung für die höhere Prävalenz von PE und ein geringeres Geburtsgewicht in hohen Höhenlagen sein. Diese Theorie wurde in der verfügbaren Literatur bisher nicht bestätigt. Neben vergleichbaren Konzentrationen an sFlt-1 und PLGF zwischen Schwangeren in 1600 und 3600 m Höhe fanden Julian et al. (2008) niedrigere Konzentrationen an Metaboliten von Stickstoffmonoxid (NO) bei Schwangeren in 3600 m Höhe. Auch Zamudio et al. (2014) beschrieben vergleichbare Konzentrationen an sFlt-1 und PLGF in Schwangerschaften im Hochland wie auch in Meereshöhe. Dies bedeutet, dass die Konzentrationen von Angiogenesefaktoren nicht per se zwischen verschiedenen Höhenlagen variieren, sie scheinen statt einer kausalen eher eine korrelative Rolle in der Pathogenese von PE

und IUGR zu spielen.

5.3 sFlt-1/PLGF Ratio

Wir fanden in unserer Studie in den untersuchten Gruppen mit PE und/oder IUGR im 2. als auch im 3. Trimenon höhere sFlt-1/PLGF Quotienten als in den Kontrollen. Erhöhte sFlt-1/PLGF Ratios fanden sich auch in anderen Studien (Verlohren et al., 2010 und 2011; de Vivo et al., 2008; Diab et al., 2008; Crispi et al., 2007). Die Unterschiede zwischen den pathologischen Fällen und den Kontrollen waren im 3. Trimenon ausgeprägter als im 2. Trimenon, was sich in der im Rahmen unserer Studie durchgeführten Varianzanalyse widerspiegelte. Im 2. wie auch im 3. Trimenon zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen PE, IUGR und der jeweiligen Kontrollgruppe. Ein Anstieg der sFlt-1/PLGF Ratio um eine Einheit im 2. Trimenon begünstigte die Entstehung einer PE (IUGR) um den Faktor 1,1 (1,2); bzw. im 3. Trimenon um den Faktor 1,3 (1,2).

Verschiedene Arbeitsgruppen stellten fest, dass der Quotient aus sFlt-1 und PLGF ein besserer Prädiktor für PE und IUGR sei, als jeder Faktor für sich alleine betrachtet (de Vivo et al., 2008; Verlohren et al., 2010; Levine et al., 2004; Sunderji et al., 2010). Dies zeigte sich ebenso in unserer Studie. Durch die sFlt-1/PLGF Ratio vergrößerte sich der AUC-Wert im 2. Trimenon von 0,51 (sFlt-1) bzw. 0,69 (PLGF) auf einen Wert von 0,72 (Ratio) für PE. Im 3. Trimenon kam es hingegen zu keiner Zunahme des AUC-Wertes (sFlt-1: 0,75; PLGF: 0,92; Ratio: 0,92). Für die Prädiktion von IUGR kam es durch Kombination beider Faktoren im 2. Trimenon zu einer geringen Vergrößerung des AUC-Wertes (sFlt-1: 0,64; PLGF: 0,64; Ratio: 0,68). Im 3. Trimenon führte die Quotientenbildung ebenso nur zu einer leichten Vergrößerung des AUC-Wertes (sFlt-1: 0,64; PLGF: 0,68; Ratio: 0,7). Dieses Verhalten wurde in den Studien von Verlohren et al. und Sunderji et al. für PE bestätigt. In beiden Arbeiten führte die Bildung des Ratios jeweils zu einer Zunahme des AUC-Wertes von 0,91 bzw. 0,92 auf 0,95 (Verlohren et al., 2010) und von jeweils 0,98 auf 0,99 (Sunderji et al., 2010). Bei Stepan et al. (2007) kam es hingegen durch die Kombination von sFlt-1 und PLGF in Form eines Quotienten im 2. Trimenon zu einer Reduktion des prädiktiven Potenzials für PE (PPA: sFlt-1 und PLGF beide 0,42; Ratio: 0,31). Auch für die Prädiktion von IUGR kam es zu einer Abnahme des PPA-Wertes von 0,29 (sFlt-1) bzw. 0,4 (PLGF) auf 0,27 (Ratio). Die Kombination der beiden

Faktoren in Form einer Addition statt einer Quotientenbildung vergrößerte bei Stepan et al. hingegen den PPA-Wert für PE und IUGR im Vergleich zu den einzelnen Faktoren.

Wie bereits bei den einzelnen Angiogenesefaktoren aufgeführt, liegen auch für den sFlt-1/PLGF Ratio in der Literatur unterschiedliche Cut-off Werte vor. Verlohren et al. beschrieben in einer Studie 2010 bei einem Cut-off von 85 eine hohe Detektionsrate von PE im Laufe der gesamten Schwangerschaft, mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 95 %. In der Untergruppe mit Fällen von PE < 34 SSW resultierte der selbe Cut-off in einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 97 %, während er für Fälle von late-onset PE lediglich eine Sensitivität von 74 % und eine Spezifität von 89 % erreichte. In einer aktuelleren Studie von 2014 schlugen Verlohren et al. deshalb für die präzisere Prädiktion von PE den Einsatz unterschiedlicher Cut-off Werte für Fälle von early- und late-onset PE vor. Ursachen für die Heterogenität der unterschiedlichen Cut-off Werte nicht nur bei Verlohren et al. und uns, sondern beispielsweise auch bei Stepan et al. und Diab et al. könnte zum einen in den bereits beschriebenen unterschiedlichen Zeitpunkten des Auftretens der PE und zum anderen in unterschiedlichen Zeitpunkten der Probeentnahme in der Schwangerschaft begründet sein.

Es zeigt sich, dass die Effektivität der sFlt-1/PIGF Ratio im Vergleich zu den beiden Einzelfaktoren in der Literatur kontrovers beschrieben wird.

5.4 Kombination von sFlt-1 und PLGF mit uterinen Dopplerindizes

Unsere Untersuchungen zeigten im 2. und im 3. Trimenon eine leichte Verbesserung des prädiktiven Wertes der einzelnen Marker durch Kombination des uterinen PI mit der sFlt-1/PLGF Ratio. Auch Crispi et al. (2008) stellten eine Vergrößerung des prädiktiven Potenzials durch Kombination des uterinen PI-Wertes mit sFlt-1 und PLGF in der 24. SSW fest. Die Autoren unterteilten ihre Population aus Schwangeren in späte (< 32 SSW) und frühe (< 32 SSW) PE-Fälle. Sie berechneten für die Gruppe mit einer frühen PE eine Zunahme des AUC-Wertes von 0,85 (uteriner PI) bzw. 0,96 (sFlt-1/PLGF Ratio) auf 0,98 (uteriner PI + sFlt-1/PLGF Ratio). Die Kombination des uterinen PI mit sFlt-1 und PLGF ohne Verwendung der Ratio erzielte allerdings das gleiche Ergebnis (AUC-Wert: 0,98). Für die Gruppe von späten PE-Fällen wiesen sie ebenso eine leichte Vergrößerung des AUC-Wertes durch Kombination auf (uteriner PI: 0,62; sFlt-1/PLGF

Ratio: 0,6; uteriner PI + sFlt-1/PLGF Ratio: 0,67). Jedoch wurde auch hier durch Kombination des uterinen PI mit sFlt-1 und PLGF ohne Quotientenbildung ein vergleichbares Ergebnis erreicht (uteriner PI + PLGF + sFlt-1: 0,65). In unserer Studie wiesen wir in der gesamten Studienpopulation durch Kombination des uterinen PI mit der sFlt-1/PLGF Ratio eine Zunahme des AUC-Wertes im 2. Trimenon für PE von 0,63 (Doppler alleine) bzw. 0,6 (sFlt-1/PLGF alleine) auf 0,66 nach. Auch für IUGR kam es im 2. Trimenon zu einer Vergrößerung des AUC-Wertes auf 0,77 bei Kombination des uterinen PI (0,67) mit der sFlt-1/PLGF Ratio (0,72). Unsere Ergebnisse bestätigen die Daten von Crispi et al. Im Unterschied zu Crispi et al. führten wir jedoch keine Unterscheidung zwischen früher und später PE durch. Auch Stepan et al. (2007) beschrieben eine Verbesserung des prädiktiven Potenzials durch Kombination der beiden Methoden. Sie bezogen sich jedoch ausschließlich auf die bereits beschriebene präselektionierte Risikopopulation. Ferner wurde der uterine Doppler PI nicht mit dem Quotienten aus sFlt-1 und PLGF kombiniert, sondern mit jedem Faktor einzeln. So verbesserte sich der PPA von 0,33 (uteriner PI) bzw. 0,31 (sFlt-1/PLGF Ratio) auf 0,5 (uteriner PI + sFlt-1) bzw. 0,45 (uteriner PI + PLGF). Ähnlich sahen die Ergebnisse von Stepan et al. (2007) bei Betrachtung von IUGR aus, die Kombination von dopplersonographischen und serologischen Ergebnissen führte auch hier zu einer Verbesserung der PPA.

5.5 Multivariate Analyse

Ein systemischer Überblick durch Kleinrouweler et al. (2012) über die plazentaren Biomarker in der Prädiktion von PE stellte die erhebliche Heterogenität aktueller Studien heraus, was als eine Ursache für die große Anzahl unterschiedlicher Testergebnissen angesehen werden kann. Sie fanden in ihrem Review lediglich einen mäßigen Unterschied in den Konzentrationen von sFlt-1 und PLGF zwischen normo- und hypertensiven Schwangerschaftsverläufen. Obwohl sie die Verwendung der einzelnen Angiogenesefaktoren als insuffizient für die Prädiktion von PE im klinischen Alltag beschrieben, deuteten sie bereits eine mögliche bessere Prädiktion durch die Integration plazentarer Biomarker im Rahmen multivariater Modelle an. Diguisto et al. (2013) untersuchten die Prädiktion von Schwangerschaftskomplikationen durch die Kombination von Biomarkern wie PLGF, sFlt-1, sEndoglin, Triglyceriden und Leptin mit uteriner Dopplero-

nographie und maternalen Faktoren wie Alter und Nulliparität. North et al. (2011) beschrieben eine präzisere Diagnostik von PE durch die Erstellung eines individuellen Risikoprofils anhand von maternalen Faktoren, in das zusätzlich maternale Biomarker integriert werden sollen.

In unserer Studie entwickelten wir anhand multivariater Analyse ein solch beschriebenes Risikoprofil, was zu einer erheblichen Verbesserung des prädiktiven Potenzials für Schwangerschaftskomplikationen führte. Durch Verwendung der erstellten Formeln ist es möglich, das individuelle Risiko der Patientin im 2. und im 3. Trimenon für die Entwicklung einer PE oder IUGR anhand von anamnestischen, dopplersonographischen und serologischen Daten zu berechnen. Dieses Verfahren hatte in unserer Studie das am stärksten prädiktive Potenzial. Für PE erzielten wir im 2. Trimenon eine Zunahme des AUC-Wertes von 0,66 (uteriner PI + Ratio) auf 0,85; bzw. im 3. Trimenon von 0,83 auf 0,89. Für IUGR führte die Berücksichtigung von anamnestischen Daten zu einer geringen Vergrößerung des AUC-Wertes von 0,77 auf 0,79 im 2. Trimenon und im 3. Trimenon sogar zu einer Verkleinerung des AUC-Wertes von 0,8 auf 0,77. Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass die bereits bei der univariaten Analyse untersuchten anamnestischen Risikofaktoren keinen Einfluss auf die Entstehung einer IUGR hatten.

Momentan gibt es eine zunehmende Anzahl an Studien, die eine Prädiktion von PE und IUGR anhand multivariater Analysen bereits zwischen 11-13 SSW beschreiben. Akolekar et al. (2011), Karagiannis et al. (2011) sowie Poon et al. (2013) gelang es eine im Verlauf der Schwangerschaft auftretende PE oder IUGR bereits im 1. Trimenon anhand von maternalen Serummarkern, uterinem PI und maternalen prädisponierenden Faktoren vorherzusagen. Poon et al. detektierten early-onset PE mit einer Rate von 95,3 %, late-onset PE mit 47,1 %, SGA < 37 SSW mit 52,6 % und SGA > 37 SSW mit 42,1 % bei einer falsch positiven Rate von 10 %. Lediglich PLGF und PAPP-A erwiesen sich hierbei als geeignete Biomarker im 1. Trimenon, während sFlt-1 und sFlt-1/PLGF Ratio nur ein niedriges prädiktives Potenzial zeigten (Parra-Cordero et al. (2013), Lapaire et al. (2010)).

5.6 Schlussfolgerung

Die serologischen Bestimmungen der Angiogenesefaktoren sFlt-1 und PLGF sowie die dopplersonographischen Untersuchungen der A. uterina erlauben eine präzisere

Risikoeinschätzung bezüglich PE und IUGR bei Schwangeren. Die Kombination aller Parameter erhöht im Gegensatz zur Verwendung der Einzelparameter den prädiktiven Wert. Eine weitere Verbesserung der Prädiktion wird durch die Berücksichtigung anamnestischer Risikofaktoren erreicht. Die Biomarker sFlt-1 und PLGF zeigen im 3. Trimenon eine höhere Sensitivität als im 2. Trimenon.

Die beschriebenen Untersuchungen bieten eine verbesserte Risikoeinschätzung für ecuadorianische Schwangere im Hinblick auf Schwangerschaftskomplikationen. Dies ermöglicht bei frühzeitiger Identifikation eine intensiviertere Überwachung mit der Intention, die maternale sowie fetale Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Weitere Studien in Ecuador mit größeren Fallzahlen wären wünschenswert, um die Aussage unserer Ergebnisse zu bestätigen. Interessant wären gegebenenfalls auch Studien im ersten Trimenon, insbesondere mit dem Aspekt der Intervention, wie beispielsweise ASS 100 mg. Ferner wäre die Untersuchung zusätzlicher, beispielsweise sozioökonomischer Faktoren oder regional-spezifischer Einflüsse sinnvoll, um Aussagen für die gesamte ecuadorianische Population treffen zu können.

5.7 Limitationen

Aufgrund von geringen Fallzahlen in unserer Arbeit berechneten wir einen Teil unserer Daten für isolierte Fälle von PE bzw. IUGR und PE & IUGR getrennt und in anderen Analysen, wie z.B. der Varianzanalyse, differenzierten wir lediglich zwischen PE und IUGR. Für eine Aufteilung in kleinere Gruppen wären die Ergebnisse z.B. aus der Varianzanalyse nicht aussagekräftig gewesen, da die einzelnen Gruppen zu klein für eine Analyse gewesen wären. Dies führte zu unterschiedlichen Fallzahlen (alle Fälle von PE: n=48; alle Fälle von IUGR: n=40; PE ohne IUGR: n=16; IUGR ohne: n=26; PE & IUGR: n=14), was den direkten Vergleich mit anderen Studien einschränkte.

Unsere Studiengruppe repräsentierte nur einen kleinen Teil der ecuadorianischen Population. Da Ecuador eine große Vielfalt an unterschiedlichen kulturellen, sozioökonomischen und ethnischen Gruppen vereint, können die erhobenen Daten nicht auf die komplette Bevölkerung übertragen werden. Dies zeigt sich beispielsweise in der bereits erläuterten unterschiedlichen Prävalenz von PE zwischen der ecuadorianischen Küstenhauptstadt Guayaquil (5 – 7 %) und dem ecuadorianischen Hochland (12 – 15 %) (Instituto Nacional Ecuatoriano de Estadísticas y Censos; 1997).

6. Zusammenfassung

Die Studie untersucht den prädiktiven Wert von Angiogenesefaktoren, maternalen Risikofaktoren und uterinen arteriellen Dopplerindizes für Präeklampsie und intrauterine Wachstumsretardierung in einer ecuadorianischen Hoch-Risiko-Population.

Uterine arterielle Dopplerindizes und Angiogenesefaktoren (soluble Fms-like tyrosine kinase 1 und Plazentawachstumsfaktor) wurden bei 346 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften zu zwei Zeitpunkten in der Schwangerschaft bestimmt (18-25 Schwangerschaftswochen und 28-32 Schwangerschaftswochen). Klinische Endpunkte waren Präeklampsie und intrauterine Wachstumsretardierung. Unterschieden wurde zwischen den Gruppen Präeklampsie (n=34), intrauterine Wachstumsretardierung (n=26), Präeklampsie & intrauterine Wachstumsretardierung (n=14) und einer Kontrollgruppe.

Schwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsretardierung oder Präeklampsie & intrauteriner Wachstumsretardierung zeigten im zweiten Trimenon signifikant höhere uterine arterielle Dopplerindizes, sowie einen höheren soluble Fms-like tyrosine kinase 1/ Plazentawachstumsfaktor Quotienten und niedrigere Werte des Plazentawachstumsfaktor als die Kontrollgruppe. Im dritten Trimenon hatten alle Gruppen mit einer Schwangerschaftspathologie signifikant niedrigere Konzentrationen des Plazentawachstumsfaktor und einen höheren soluble Fms-like tyrosine kinase 1/Plazentawachstumsfaktor Quotienten als normale Schwangerschaftsverläufe. Die Kombination von uterinen arteriellen Dopplerindizes und Angiogenesefaktoren verbesserte das prädiktive Potential für Präeklampsie und intrauterine Wachstumsretardierung, verglichen mit den einzelnen Parametern. Den höchsten prädiktiven Wert erreichten wir durch die Integration von anamnestischen Risikofaktoren.

Uterine arterielle Dopplerindizes und Angiogenesefaktoren sind sinnvolle Parameter für die Prädiktion von Präeklampsie und/oder intrauteriner Wachstumsretardierung in ecuadorianischen Schwangerschaften.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

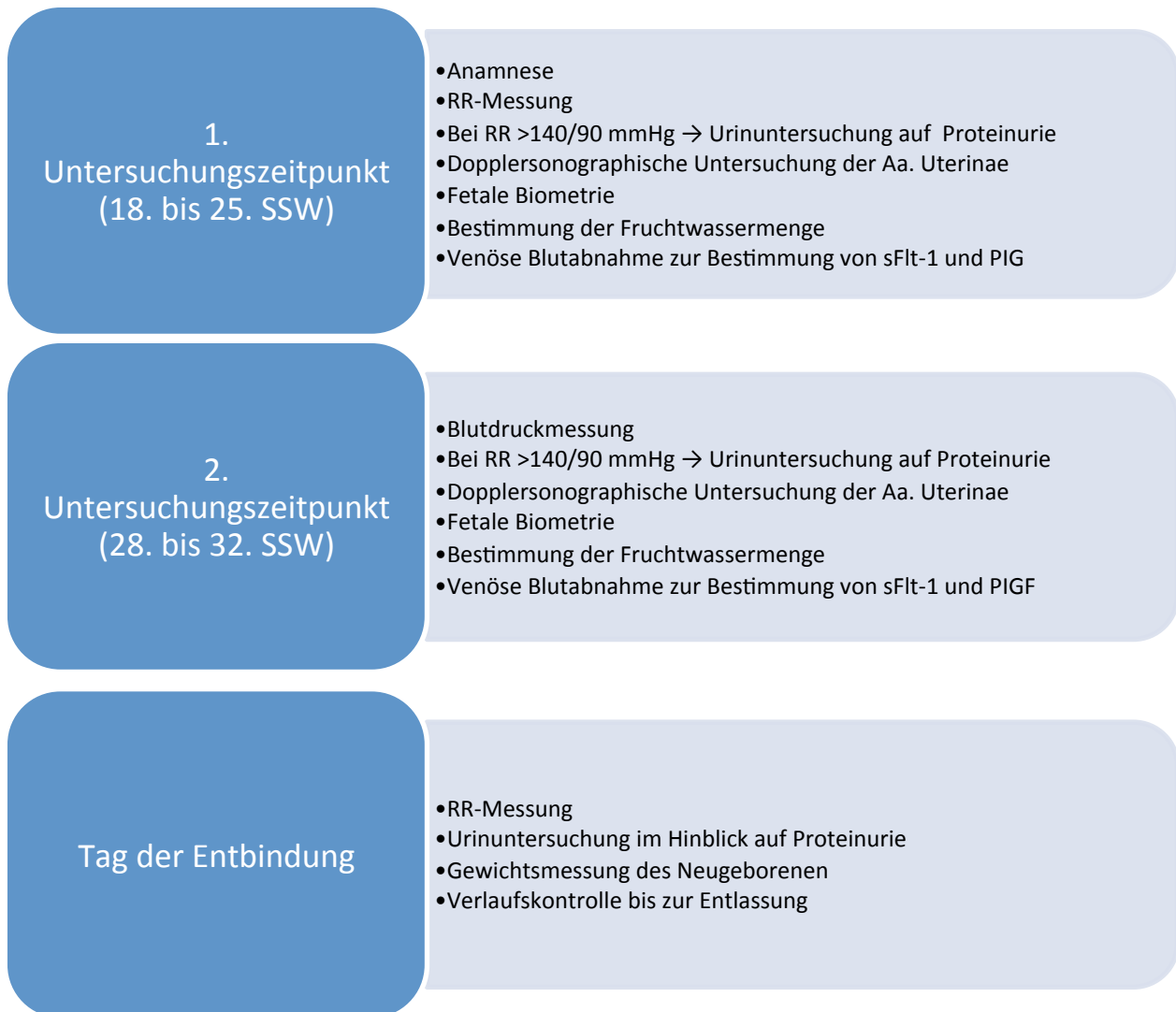


Abb. 1: Die 346 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden zu zwei Untersuchungszeitpunkten und am Tag der Entbindung gesehen. Dieses Flow-Charts gibt einen Überblick über die durchgeführten Untersuchungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten

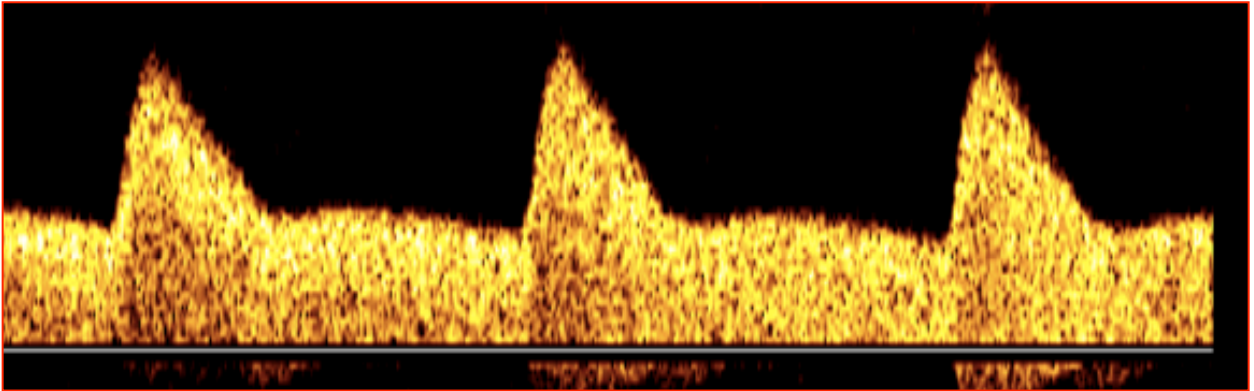


Abb. 2: Unauffälliges Flussprofil der Arteria uterina

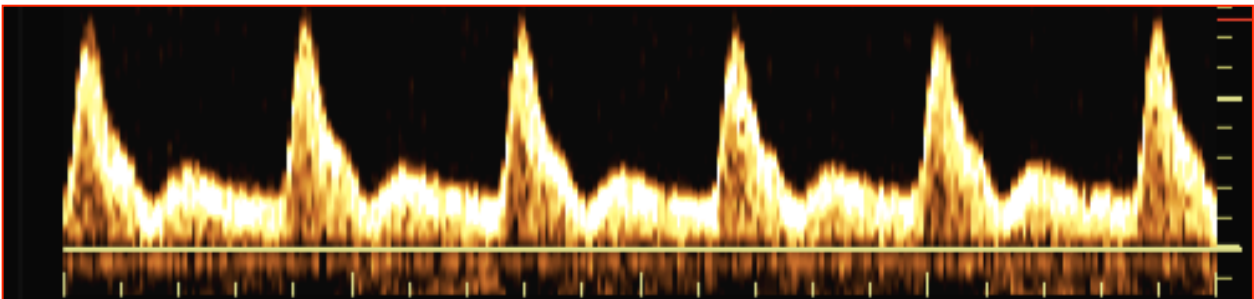


Abb. 3: Pathologisches Flussprofil der Arteria uterina mit hoher Pulsatilität und Notch

Tab. 1: Charakteristik des Studienkollektivs. MW, Mittelwert; BMI, Body Mass Index; PE, Präeklampsie; GA, Gestationsalter.

Charakteristik des Kollektivs (n=346)	MW (Range)
Maternales Alter, Jahre	24 (14 - 44)
BMI vor Schwangerschaft, kg/m ²	23 (19 - 38)
Primigravidae, % (n)	40 (138)
Primiparae, % (n)	49 (169)
Vorherige PE, % (n)	8 (28)
Chronische Hypertonie, % (n)	1 (3)
Systemischer Lupus erythematodes, % (n)	1 (2)
GA bei Entbindung	39 (23 - 42)
Geburtsgewicht (g)	2996 (450 - 4304)

Tab. 2: Anamnestische Daten und Risikofaktoren für PE, sowie Daten zur Entbindung der Gruppen PE, IUGR, PE & IUGR im Vergleich zur Kontrollgruppe. BMI, Body Mass Index; PE, Präeklampsie; GA, Gestationsalter; SSW, Schwangerschaftswochen; SBD, systolischer Blutdruck; DBD, diastolischer Blutdruck.* $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe.

Charakteristiken	Kontrollgruppe (n=272)	PE (n=34)	IUGR (n=26)	PE & IUGR (n=14)
Maternales Alter, Jahre	24 (14 – 41)	25 (14 - 41)	23 (14 - 39)	28 (19 - 44)*
BMI vor Schwangerschaft, kg/m ²	22,7 ± 2	24,4 ± 4*	22,3 ± 1	24,3 ± 2*
Primigravidae, % (n)	38 (103)	50 (17)	50 (13)	36 (5)
Primiparae, % (n)	48 (130)	53 (18)	62 (16)	36 (5)
Vorherige PE, % (n)	5 (13)	29 (10)*	4 (1)	29 (4)*
Chronische Hypertonie, % (n)	0	6 (2)*	0	7 (1)*
Systemischer Lupus erythematodes, % (n)	0	0	0	14 (2)*
GA bei Entbindung, SSW	39 (26 - 42)	38 (33 - 40)	38 (33 - 41)*	36 (23 - 41)*
Geburtsgewicht des Neugeborenen, g	3102 ± 400	2981 ± 426	2410 ± 303*	2063 ± 654*
SBD bei Entbindung, mmHg	111 ± 10	142 ± 8*	108 ± 13	149 ± 12*
DBD bei Entbindung, mmHg	73 ± 8	94 ± 6*	72 ± 10	100 ± 7*
Proteinurie bei Entbindung, g/L	0,1 ± 0,5	1,5 ± 0,7*	0,2 ± 0,8	1,9 ± 0,8*

Tab. 3: Dopplersonographische und serologische Untersuchungsergebnisse der Gruppen PE, IUGR, PE & IUGR im Vergleich zur Kontrollgruppe im 2. und 3. Trimenon. PE, Präeklampsie; SSW, Schwangerschaftswochen; PI, Pulsatilitätsindex; A., Arteria. * p < 0,05 vs. Kontrollgruppe.

	Kontrollgruppe	PE	IUGR	PE & IUGR
18-25 SSW	(n=272)	(n=34)	(n=26)	(n=14)
PI A. uterina	0,9 ± 0,3 (0,4 - 2)	1 ± 0,4 (0,5 - 1,8)	1,1 ± 0,5 (0,5 – 2,3)*	1,3 ± 0,5 (0,6 – 2) *
Bilateraler Notch, % (n)	1 (3)	6 (2)	12 (3)*	14 (2)
PLGF, pg/mL	432 ± 251 (92 - 1813)	379 ± 220 (116 - 1190)	264 ± 113 (89 – 504)*	236 ± 87 (142 – 430) *
sFlt-1, pg/mL	1888 ± 908 (483 - 7534)	1938 ± 1252 (225 - 7280)	1981 ± 706 (661 - 4012)	2158 ± 1308 (614 - 5427)
sFlt-1/PLGF Ratio	5,5 ± 3,5 (0,6 - 21,7)	7,1 ± 6,3 (0,8 - 34,7)	8,7 ± 4,8 (3,5 – 21) *	10,2 ± 6,5 (2 – 25,8)*
28-32 SSW	(n=270)	(n=34)	(n=26)	(n=12)
PI A. uterina	0,7 ± 0,2 (0,3 – 1,8)	0,8 ± 0,3 (0,4 - 1,7)	0,8 ± 0,3 (0,5 - 1,7)	1,1 ± 0,4 (0,5 – 1,8)*
Bilateraler Notch, % (n)	0,4 (1)	0	8 (2)*	7 (1)*
PLGF, pg/mL	790 ± 449 (183 - 3209)	414 ± 241 (162 – 1252)*	498 ± 351 (72 – 1529)*	185 ± 123 (91 – 439)*

Tab. 4: Uni- und multivariate Analyse der anamnestischen, dopplersonographischen und serologischen Untersuchungsergebnisse der Gruppe PE im 2. und 3. Trimenon. Alle Werte wurden als Odds Ratios (Konfidenzintervall) angegeben. Die Odds Ratios (OR) von sFlt-1 und PLGF beziehen sich jeweils auf eine Änderung der Serumkonzentration um 200 pg/mL. BMI, Body Mass Index; PE, Präeklampsie; SSW, Schwangerschaftswochen; PI, Pulsatilitätsindex; A., Arteria.

	Univariate Analyse	Multivariate Analyse 18-25 SSW	Multivariate Analyse 28-32 SSW
BMI vor Schwangerschaft, kg/m ²	1,4 (1,2; 1,6)	1,6 (1,3; 2)	1,6 (1,3; 2)
Primigravidae			6,3 (2,1; 19,2)
Schwangerschaften pro Patient		0,5 (0,3; 0,7)	
Vorherige PE, % (n)	8,4 (3,7; 19)	15,2 (5,2; 44,4)	15,8 (4,5; 56)
18-25 SSW (n=48)			
PI A. uterina	4 (1,7; 9,1)	5,1 (1,9; 13,9)	
Bilateraler Notch, % (n)	4,4 (1,2; 16,3)		
PLGF, pg/mL	0,7 (0,5; 1)		
sFlt-1/PLGF Ratio	1,1 (1; 1,2)	1,1 (1; 1,2)	
28-32 SSW (n=46)			
PI A. uterina	8,3 (2,7; 25,7)		
PLGF, pg/mL	0,4 (0,3; 0,5)		
sFlt-1, pg/mL	1,2 (1; 1,2)		
sFlt-1/PLGF Ratio	1,3 (1,2; 1,4)		1,3 (1,2; 1,4)

Tab. 5: Uni- und multivariate Analyse der dopplersonographischen und serologischen Untersuchungsergebnisse der Gruppe IUGR im 2. und 3. Trimenon. Alle Werte wurden als Odds Ratios (Konfidenzintervall) angegeben. Die Odds Ratios (OR) von sFlt-1 und PLGF beziehen sich jeweils auf eine Änderung der Serumkonzentration um 200 pg/mL. BMI, Body Mass Index; SSW, Schwangerschaftswochen; PI, Pulsatilitätsindex; A., Arteria.

	Univariate Analyse	Multivariate Analyse 18-25 SSW	Multivariate Analyse 28-32 SSW
18-25 SSW (n=40)			
PI A. uterina	7,7 (3,2; 18,4)	5,7 (2,2; 14,9)	
Bilateraler Notch, % (n)	8,6 (2,4; 31,2)		
PLGF, pg/mL	0,3 (0,1; 0,5)	0,99 (0,991; 0,997)	
sFlt-1/PLGF Ratio	1,2 (1,1; 1,2)		
28-32 SSW (n=38)			
PI A. uterina	9,9 (3; 32,5)		
Bilateraler Notch, % (n)	24,7 (2,5; 243,9)		24,3 (194; 304,4)
PLGF, pg/mL	0,5 (0,4; 0,7)		
sFlt-1, pg/mL	1,2 (1; 1,2)		1 (1; 1)
sFlt-1/PLGF Ratio	1,2 (1,1; 1,3)		1,3 (1,2; 1,5)

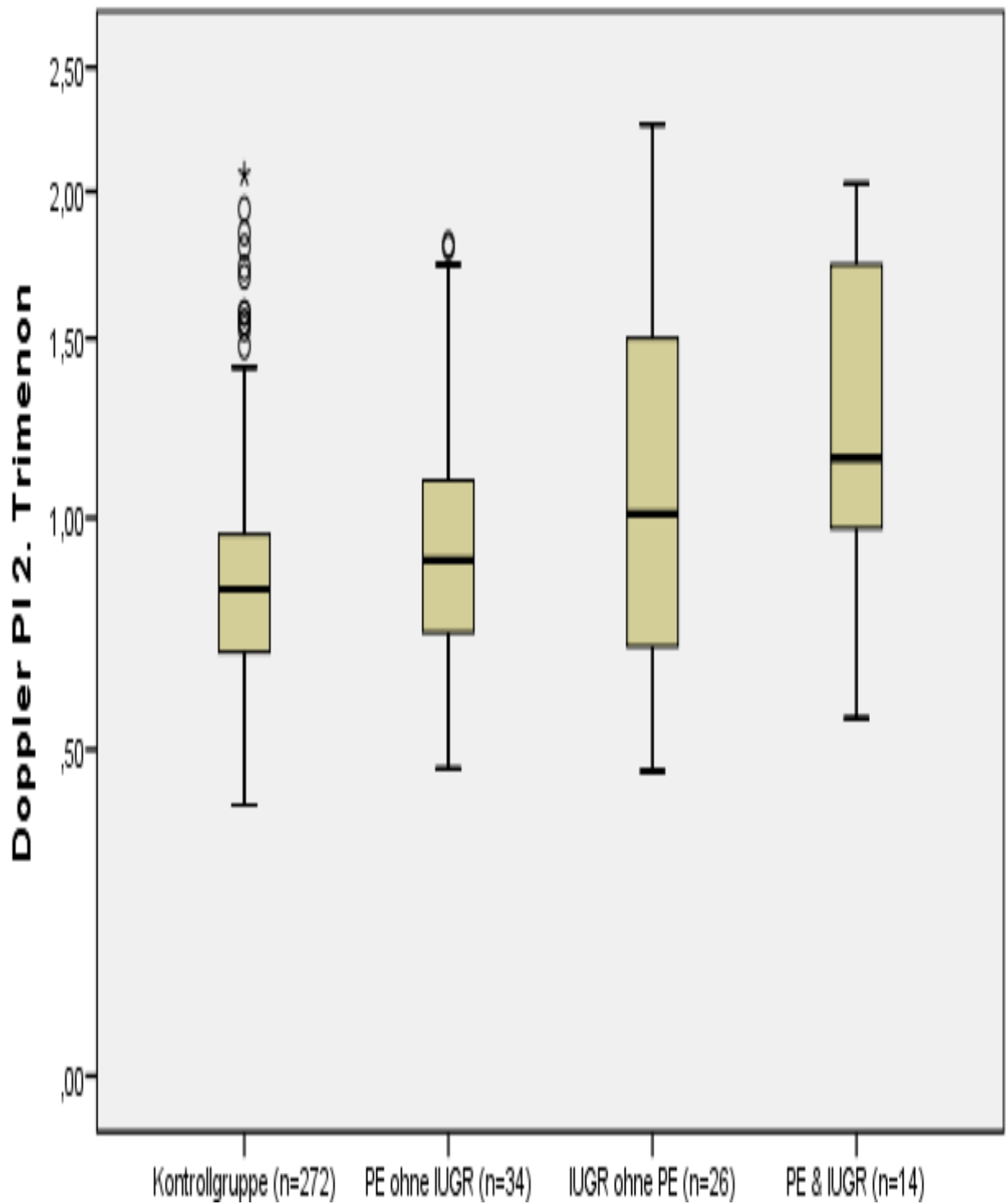


Abb. 4: Mittlerer PI der uterinen Arterien der Gruppen PE, IUGR, PE & IUGR im Vergleich zur Kontrollgruppe im 2. Trimenon. PI, Pulsatilitätsindex; PE, Präeklampsie.

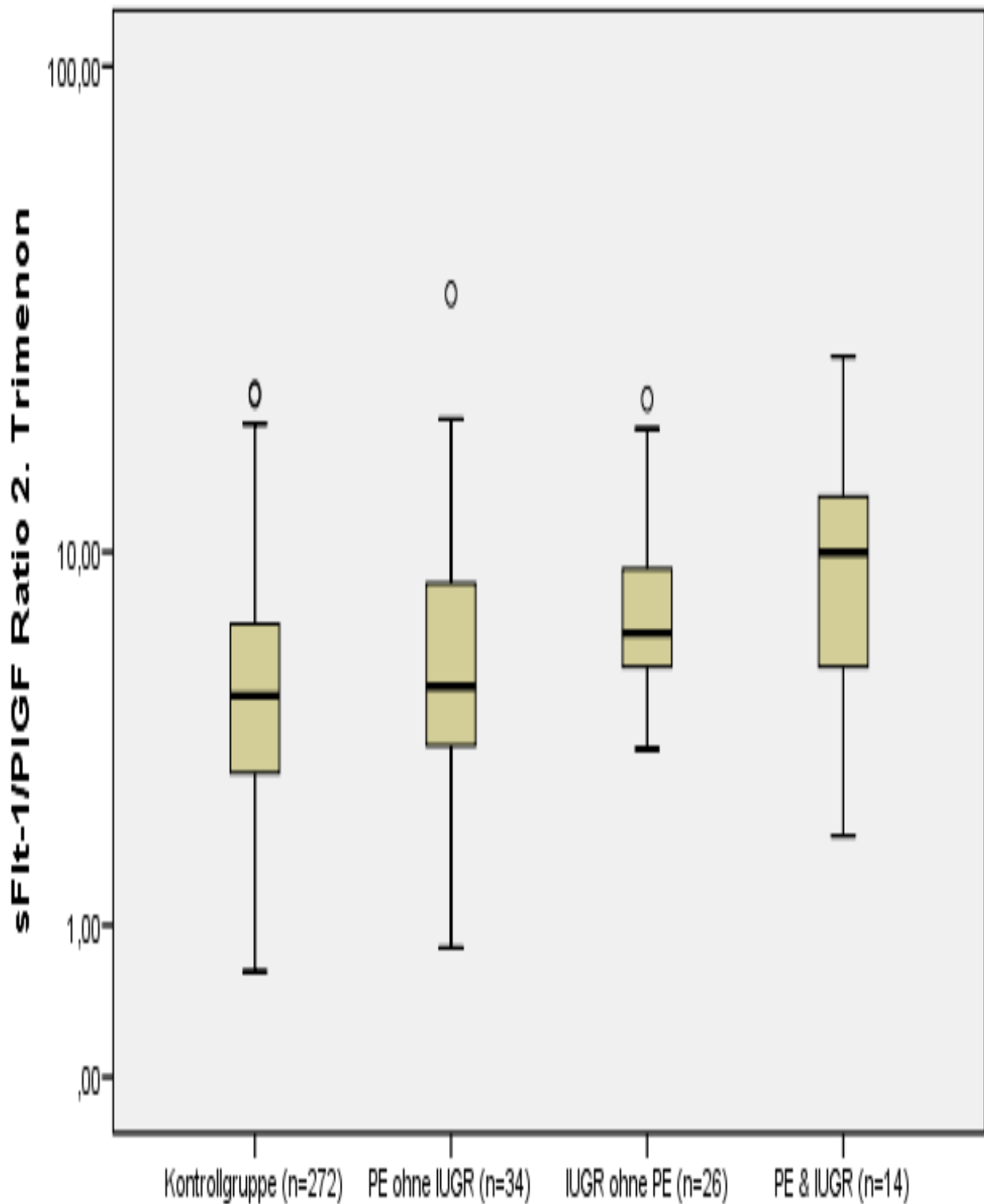


Abb. 5: sFit-1/PIGF Ratio der Gruppen PE, IUGR, PE & IUGR im Vergleich zur Kontrollgruppe im 2. Trimenon. PI, Pulsatilitätsindex; PE, Präeklampsie.

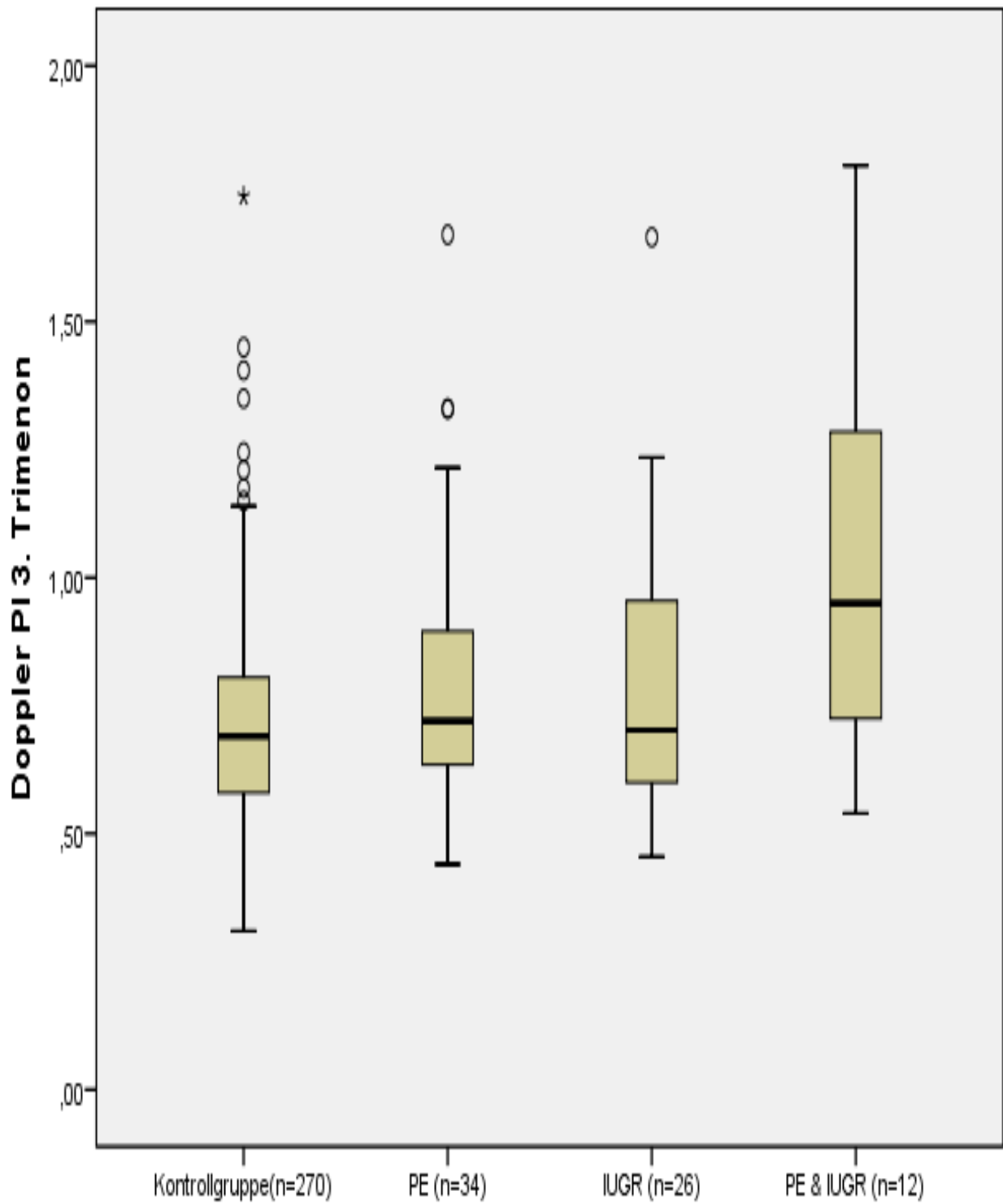


Abb. 6: Mittlerer PI der uterinen Arterien der Gruppen PE, IUGR, PE & IUGR im Vergleich zur Kontrollgruppe im 3. Trimenon. PI, Pulsatilitätsindex; PE, Präeklampsie.

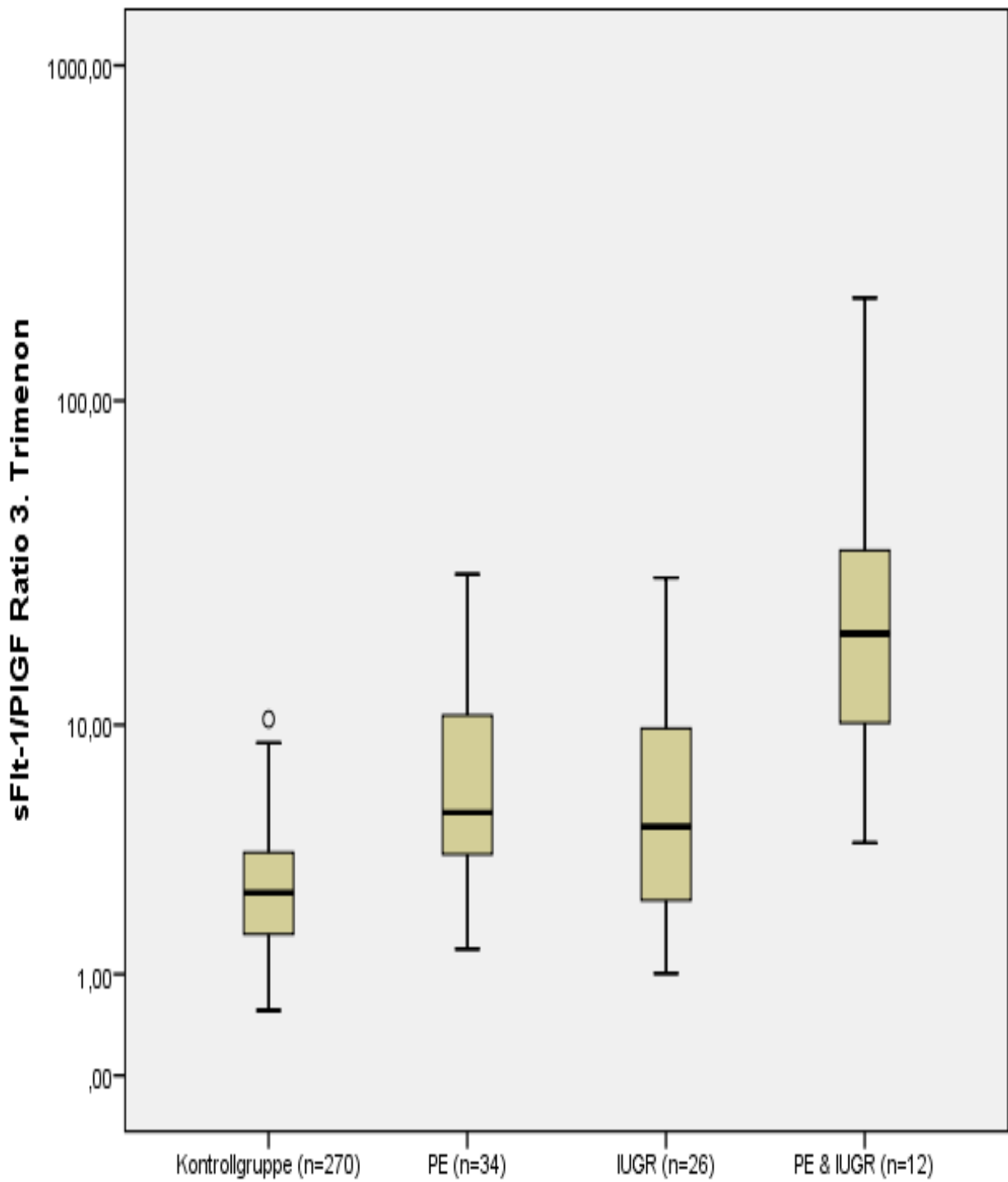


Abb. 7: sFlt-1/PIGF Ratio der Gruppen PE, IUGR, PE & IUGR im Vergleich zur Kontrollgruppe im 3. Trimenon. PI, Pulsatilitätsindex; PE, Präeklampsie.

Tab. 6: Prädiktion von PE. AUC, area under the curve; SSW, Schwangerschaftswochen; PI, Pulsatilitätsindex; A., Arteria.

	AUC	Cut-off	Sensitivität	Spezifität
18-25 SSW (n=48)				
PI A. uterine	0,63	0,9	0,56	0,7
sFlt-1, pg/mL	0,49	2607	0,25	0,84
PLGF, pg/mL	0,62	371	0,73	0,48
sFlt-1/PLGF Ratio	0,6	6,4	0,54	0,68
PI A. uterina + sFlt-1/PLGF Ratio	0,66	0,14	0,65	0,7
Multivariate Analyse	0,85	0,11	0,79	0,78
28-32 SSW (n=46)				
PI A. uterine	0,61	0,9	0,38	0,83
sFlt-1, pg/mL	0,65	2005	0,57	0,71
PLGF, pg/mL	0,82	487	0,81	0,75
sFlt-1/PLGF Ratio	0,82	3,5	0,85	0,71
PI A. uterina + sFlt-1/PLGF Ratio	0,83	0,1	0,79	0,75
Multivariate Analyse	0,89	0,11	0,83	0,81

Tab. 7: Prädiktion von IUGR. AUC, area under the curve; SSW, Schwangerschaftswochen; PI, Pulsatilitätsindex; A., Arteria.

	AUC	Cut-off	Sensitivität	Spezifität
18-25 SSW (n=40)				
PI A. uterine	0,67	1	0,63	0,75
sFlt-1, pg/mL	0,57	1862	0,63	0,61
PLGF, pg/mL	0,75	251	0,63	0,76
sFlt-1/PLGF Ratio	0,72	4,9	0,88	0,52
Doppler PI + sFlt-1/PLGF Ratio	0,77	0,1	0,75	0,72
Multivariate Analyse	0,79	0,1	0,83	0,64
28-32 SSW (n=38)				
PI A. uterine	0,63	0,9	0,41	0,85
sFlt-1, pg/mL	0,65	1791	0,67	0,57
PLGF, pg/mL	0,78	440	0,72	0,75
sFlt-1/PLGF Ratio	0,78	3,9	0,72	0,74
Doppler PI + sFlt-1/PLGF Ratio	0,8	0,09	0,69	0,77
Multivariate Analyse	0,77	0,06	0,64	0,8

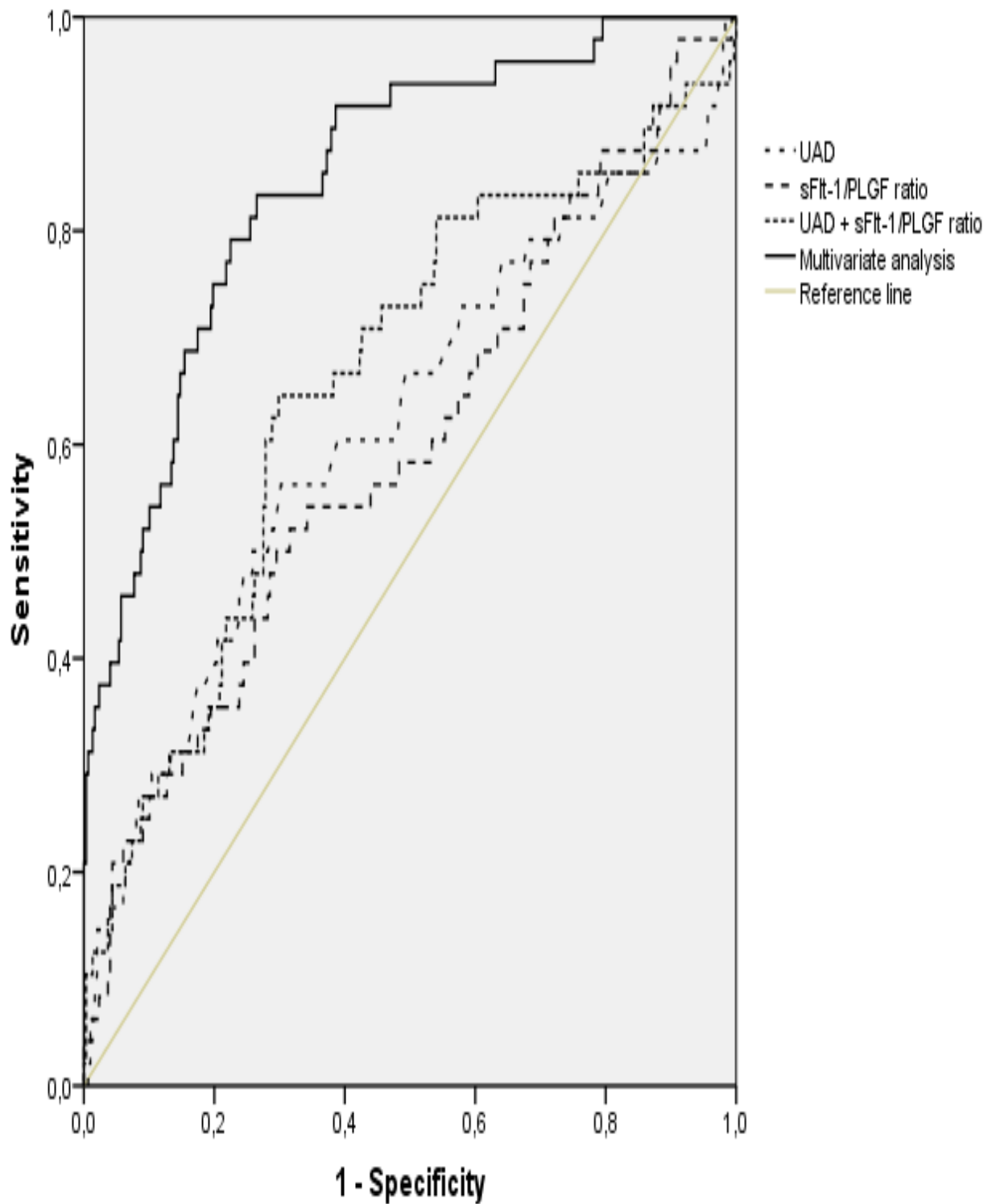


Abb. 8: Receiver-operating characteristic (ROC)-Kurven für den Vergleich von UAD, sFit-1/PLGF Ratio, UAD + sFit-1/PLGF Ratio und der multivariaten Analyse in Hinblick auf die Prädiktion von Präeklampsie im 2. Trimenon. UAD, uteriner arterieller Doppler in Form des PI, Pulsatilitätsindex.

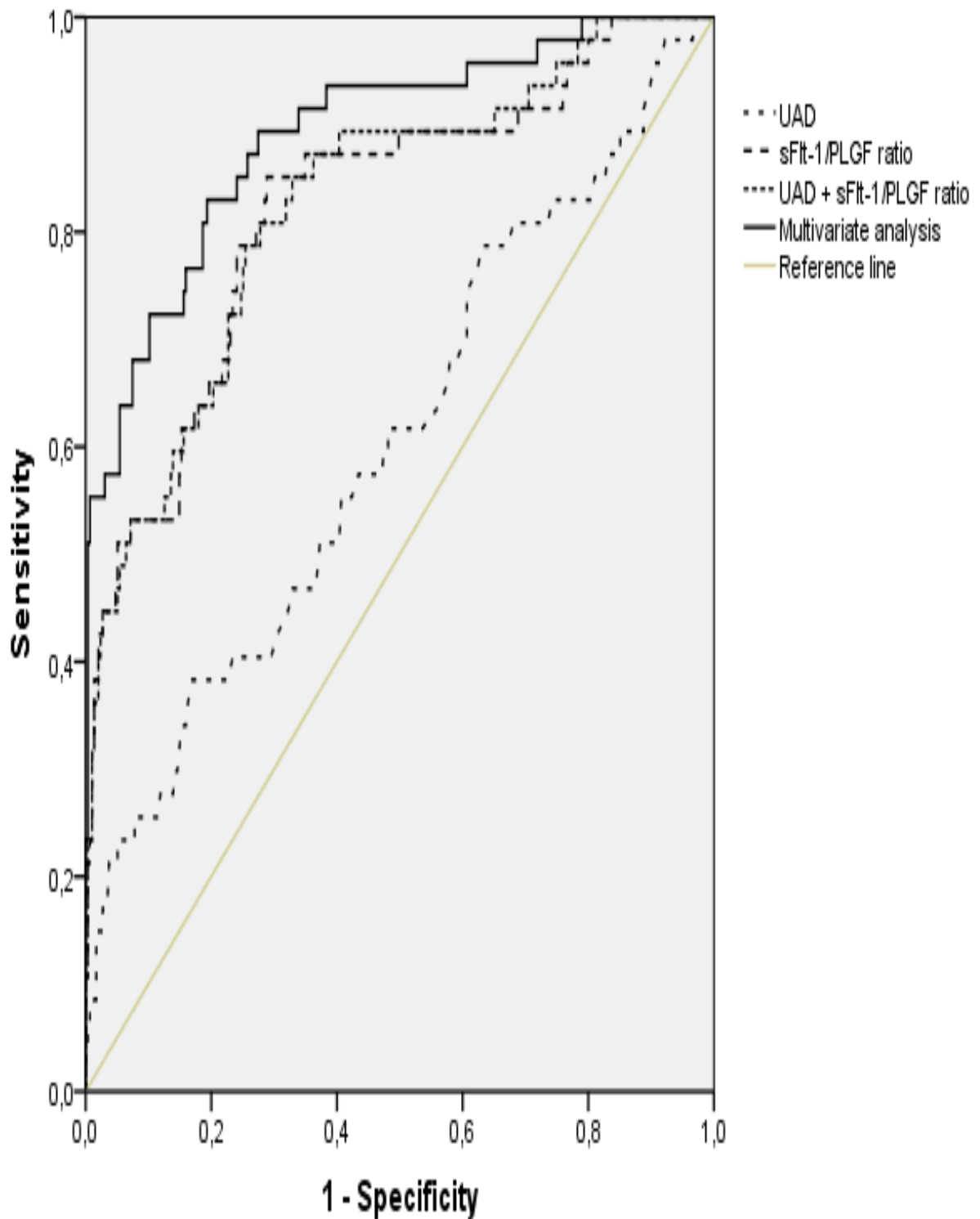


Abb. 9: Receiver-operating characteristic (ROC)-Kurven für den Vergleich von UAD, sFit-1/PLGF Ratio, UAD + sFit-1/PLGF Ratio und der multivariaten Analyse in Hinblick auf die Prädiktion von Präeklampsie im 3. Trimenon. UAD, uteriner arterieller Doppler in Form des PI, Pulsatilitätsindex.

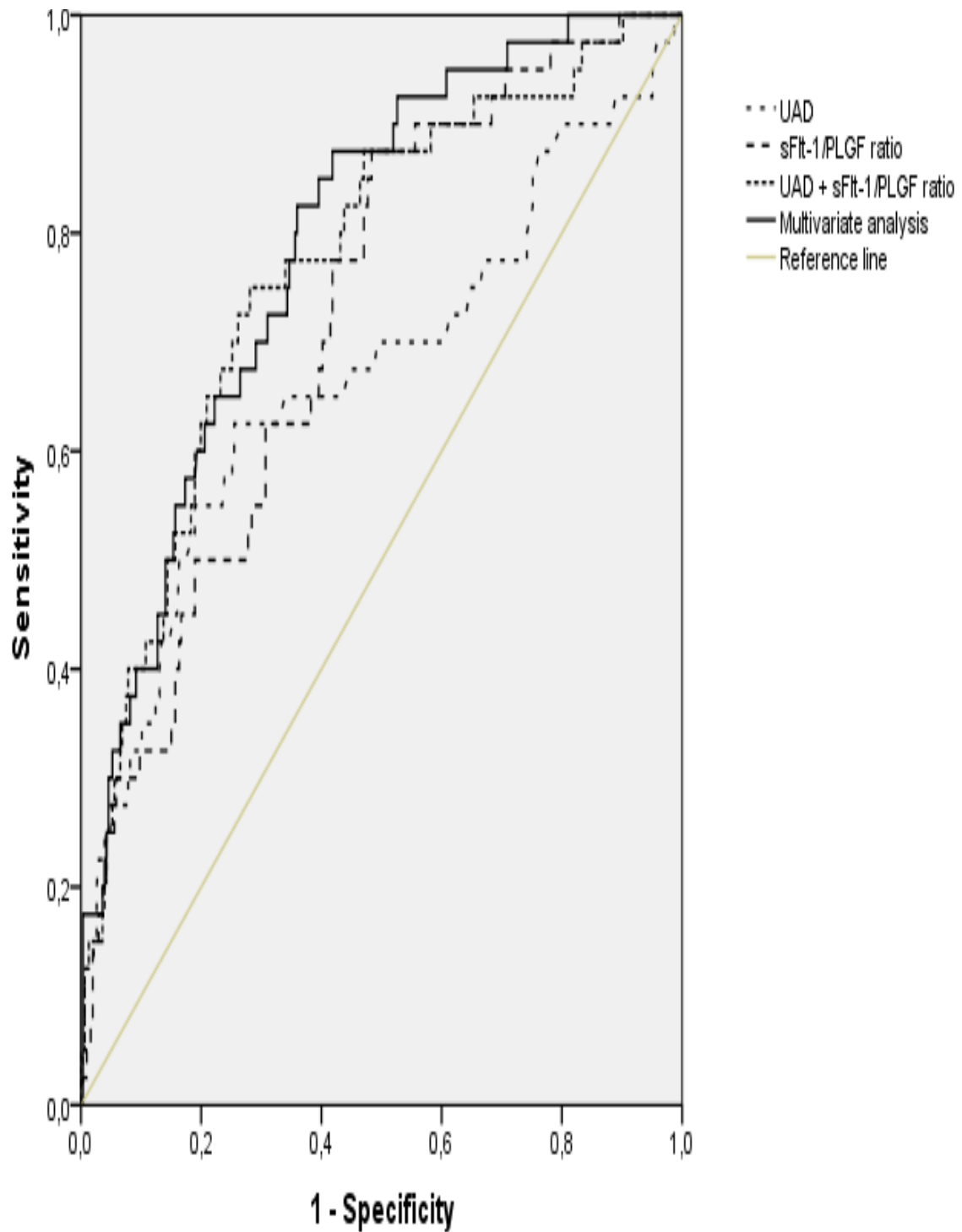


Abb. 10: Receiver-operating characteristic (ROC)-Kurven für den Vergleich von UAD, sFit-1/PLGF Ratio, UAD + sFit-1/PLGF Ratio und der multivariaten Analyse in Hinblick auf die Prädiktion von IUGR im 2. Trimenon. UAD, uteriner arterieller Doppler in Form des PI, Pulsatilitätsindex.

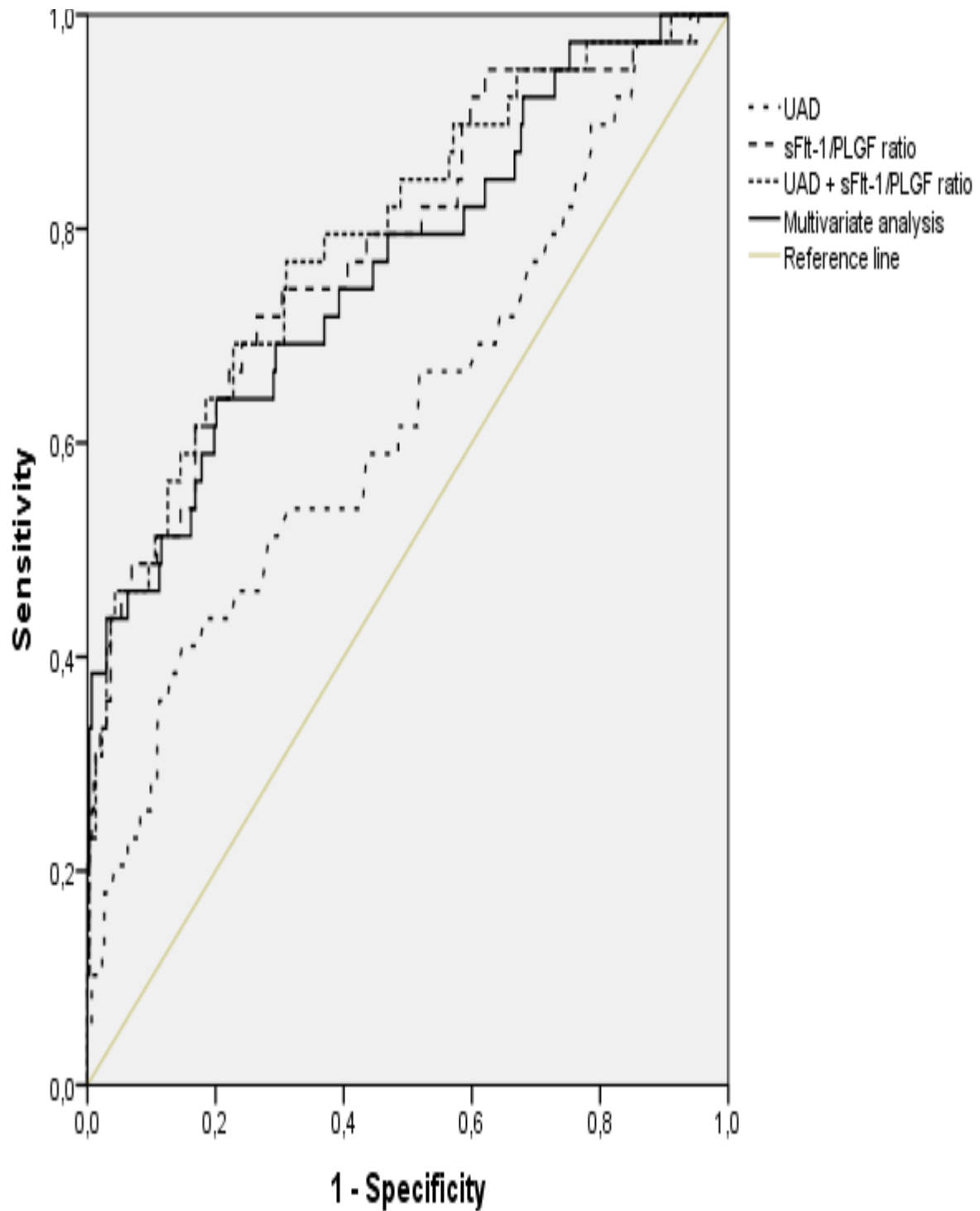


Abb. 11: Receiver-operating characteristic (ROC)-Kurven für den Vergleich von UAD, sFit-1/PLGF Ratio, UAD + sFit-1/PLGF Ratio und der multivariaten Analyse in Hinblick auf die Prädiktion von IUGR im 3. Trimenon. UAD, uteriner arterieller Doppler in Form des PI, Pulsatilitätsindex.

8. Literaturverzeichnis

ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-167

Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-Stage Screening for Pregnancy Complications by Color Doppler Assessment of the Uterine Arteries at 23 Weeks' Gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559-564

Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, bio- physical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 66–74

Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–1890

Autiero M, Lutun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1356–1370

Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent Advances in Understanding of Preeclampsia. *Croat Med J* 2005; 46: 728-736

Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by twostage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78–83

Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gotsch F, Kim YM, Kim GJ, Goncalves LF, Edwin S, Kusanovic JP, Erez O, Than NG, Hassan SS, Romero R. The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 25-40

Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 701–11

Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 201–207

Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 3: 303-309

Dávila RD, Julian CG, Wilson MJ, Browne VA, Rodriguez C, Bigham AW, Shriver MD, Vargas E, Moore LG. Do anti-angiogenic or angiogenic factors contribute to the protection of birth weight at high altitude afforded by Andean ancestry? *Reprod Sci* 2010; 17: 861–870

De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'Anna R. Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 837-842

Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 102: 146-151

Diguisto C, Le Gouge A, Piver E, Giraudeau B, Perrotin F. Second trimester uterine artery Doppler, PLGF, sFlt-1, sEndoglin and lipid-related markers for predicting preeclampsia in a high-risk population. *Prenat Diagn* 2013; 33: 1070–1074

Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130-137

Escudero C, Calle A. Hierro, oxígeno y desarrollo placentario en la génesis de la preeclampsia. Efectos de la altura en Ecuador. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 491-498

Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Mittal P, Gotsch F, Erez O, Gomez R, Yeo L, Hassan S. Should Bilateral Uterine Artery Notching be used in the Risk Assessment for Preeclampsia, Small-for-Gestational-Age, and Gestational Hypertension? *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1103–1115

Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *BJOG* 1981; 88: 876-81

Ghi T, Contro E, Youssef A, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, Pelusi G. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 577–581

Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26:490-494

Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 802-808

Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151: 333-337

Hahn S, Gupta AK, Troeger C, Rusterholz C, Holzgreve W. Disturbances in placental immunology: ready for therapeutic interventions? *Springer Semin Immunopathol* 2006; 27: 477-493

Hertig A, Berkane N, Lefevre G. Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem* 2004; 50: 1702-1703

Huppertz B. The feto-maternal interface: setting the stage for potential immune interactions. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 83-94

Instituto Nacional Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. INEC, 1997

Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long-term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population-based cohort study. *Br Med J* 2001; 323: 1213-1217

Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 747-55

Julian CG, Galan HL, Wilson MJ, Desilva W, Cioffi-Ragan D, Schwartz J, Moore LG. Lower uterine artery blood flow and higher endothelin relative to nitric oxide metabolite levels are associated with reductions in birth weight at high altitude. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: R906-915

Kadyrov M, Schmitz C, Black S, Kaufmann P, Huppertz B. Preeclampsia and maternal anaemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast. *Placenta* 2003; 24: 540-548

Kanter D, Lindheimer M, Wang E, Borromeo R, Bousfield E, Karumanchi A, Stillmann I. Angiogenic dysfunction in molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 184.e1-5

Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 148–154

Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10705–10709

Kendall RL, Wang G, Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 324–328

Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine Growth restriction, preeclampsia and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res* 2003; 54: 20-25

Kiely JL, Brett KM, Yu S, Rowley DL. Low birthweight and intrauterine growth retardation. In: Wilcox LS, Marks JS, eds., *From Data to Action: CDC's Public Health Surveillance for Women, Infants, and Children*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 1994: 185–202

Kinzler WL, Vintzileos AM. Fetal growth restriction: a modern approach. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 125-131

Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, Pajkrt E; EBM CONNECT Collaboration. 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: 778–787

Koga K, Osuga Y, Tajima T, Hirota Y, Igarashi T, Fujii T, Yano T, Taketani Y. Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) level in women with hydatidiform mole. *Fertil Steril* 2010; 94: 305-308

Krampl E, Espinoza-Dorado J, Lees C, Moscoso G, Bland J, Campbell S. Maternal uterine artery Doppler studies at high altitude and sea level. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 578-582

Lai J, Poon L, Pinas A, Bakalis S, Nicolaides KH. Uterine Artery Doppler at 30-33 Weeks' Gestation in the Prediction of Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 156-163

Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46: 1077-1085

Lapaire O, Shennan A, Stepan H. The preeclampsia biomarkers soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor: current knowledge, clinical implications and future application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151: 122-129.

Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004; 350: 672-683

Lim JH, Kim SY, Park SY, Yang JH, Kim MY, Ryu HM. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1403-1409

Maharaj AS, Walshe TE, Saint-Geniez M, Venkatesha S, Maldonado AE. VEGF and TGF- β are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *J Exp Med* 2008; 205: 491–501

Mahfouz AA, el-Said MM, Alakija W, Al-Erian RA. Altitude and socio-biological determinants of pregnancy-associated hypertension. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 44: 135-138

Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–658

McElrath TF, Lim K-H, Pare E, Rich-Edwards J, Pucci D, Troisi R, Parry S. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 407.e1-7

McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1240–1246

Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, Souza JP, Mori R, Gülmezoglu AM, Merialdi M. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet* 2011; 377: 1855-1861

Myers JE, Kenny LC, McCowan LM, Chan EH, Dekker GA, Poston L, Simpson NA, North RA; SCOPE consortium. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG* 2013; 120: 1215–1223

Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004; 145: 4838–4845

National Institute for Clinical Excellence. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman; 2008

Nisell H, Lintu H, Lunell NO, Mollerstrom G, Pettersson E. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 876–881

North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, Stewart AW, Black MA, Taylor RS, Walker JJ, Baker PN, Kenny LC. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ*. 2011; 342: d1875

Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 m) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1161-1168

Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18: 441-449

Papageorghiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second Trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 78-88

Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martinez A, Quezada S. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 538–544

Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G, Brosens I. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta* 1981; 2: 303-316

Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 16–27

PRECOG Development group. The Pre-eclampsia Community Guideline. Evidence-based screening and detection of pre-eclampsia. 2004; www.apec.org.uk/pdf/guidelinepublishedvers04.pdf

Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta* 2004; 25: 763-769

Rajakumar A, Doty K, Daftary A, Markovic N, Conrad KP. Expression of the Hippel Landau (pVHL) Protein in Placentae from normal pregnant women and women with preeclampsia. *Placenta*, 2006; 27: 411-421

Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1797–1803

Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-55

Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967; 93: 581-592

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

Schneider H, Raio L, Knöfler M. Präimplantation, Implantation und Plazentation: Bedeutung für den Schwangerschaftsverlauf. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM, Hrsg. *Die Geburtshilfe* 2. Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2004: 3-18

Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 365: 785–799

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: 1000–1006

Snijders RJ, Nicolaidis KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 34-48

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: 818-824

Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, Hodges-Savola C. Automated assays for sVEGF R1 and PIGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: 40.e1-7

Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 177–182

Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA. First Trimester Placental Growth Factor and Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Risk for Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 770-775

Tjoa ML, van Vugt JM, Mulders MA, Schutgens RB, Oudejans CB, van Wijk IJ. Plasma placenta growth factor levels in midtrimester pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 600–607

Torry DS, Wang HS, Wang TH, Cudde MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1539–1544

Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12: 642–649

Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 161.e1-11

Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 58.e1-8

Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014; 63: 346–352

Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen AK, Hämäläinen E, Vainio M, Taipale P, Laivuori H; PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2013; 120: 64-74

Wathén K, Tuutti E, Stenman U, Alfthan H, Halmesmäki E, Finne P, Ylikorkala O, Vuorela P. Maternal Serum-Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 in Early Pregnancy Ending in Preeclampsia or Intrauterine Growth Retardation. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 180-184

Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 168–180

World Health Org. 2005. World health report: Make every mother and child count. Geneva: World Health Org

Yao S, Wu H, Yu Y. Early intervention with aspirin for preventing preeclampsia in high-risk women: a meta-analysis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2015; 35: 868-873

Yepez R, Calle A, Galan P, Estévez E, Dávila M, Estrellar R, Masse-Raimbault AM, Hercberg S. Iron status in Ecuadorian pregnant women living at 2.800 m altitude: relationship with infant iron status. *Int J Vitam Nutr Res* 1987; 57: 327-332

Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 173-192

Yu C, Khouri O, Onwudiwe O, Spiliopoulos Y, Nicolaidis K. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 310–313

Zamudio S. The placenta at high altitude. *High altitude medicine and biology*. Volume 4; number 2, 2003

Zamudio S. High altitude hypoxia and preeclampsia. *Frontiers in Bioscience* 2007; 12: 2967-2977

Zamudio S, Borges M, Echalar L, Kovalenko O, Vargas E, Torricos T, Al Khan A, Alvarez M, Illsley N. Maternal and fetoplacental hypoxia do not alter circulating angiogenic growth effectors during human pregnancy. *Biol Reprod* 2014; 90: 42,1-9

9. Danksagung

Ich möchte mich hiermit herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Geipel für die hervorragende Betreuung während der Anfertigung dieser Promotionsarbeit bedanken, insbesondere für die Möglichkeit, diese besondere Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen und die ständige Unterstützung in Deutschland und Ecuador.

Ich danke Dr. Humberto Navas, Leiter des Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora in Quito, Ecuador, für die Möglichkeit, die Arbeit in diesem Krankenhaus durchzuführen, Dr. Walter Moya, Dr. Rolando Montesinos und Silvia Córdor für ihre Hilfsbereitschaft vor Ort bei der Datenerhebung und der Abteilung für Sonografie unter der Leitung von Dr. Ricardo Carrillo und Dr. Iván Ruilova, die die Anfertigung der sonografischen Untersuchung ermöglicht haben.

Auch danke ich Dr. Oswaldo Rodriguez von Roche in Quito, sowie Dr. Alfredo Jijón und Dr. Mauricio Corral aus dem Hospital Metropolitano in Quito/Ecuador, für die Organisation, Beratung und Unterstützung vor Ort. Ebenfalls möchte ich mich bei Dr. Malena Tapia von Roche/Ecuador sowie bei Dr. Luis Narvaez und Dr. Marcelo Cruz aus dem Netlab, Quito/Ecuador für die Unterstützung bei der Bestimmung der Laborparameter bedanken. Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Wim van der Helm von Roche/Schweiz und Dr. Carlos Fiallos von Roche/Ecuador für ihre Mitwirkung am Zustandekommen dieser Studie.

Für die freundliche statistische Beratung danke ich Frau Dr. Klarmann und Herrn Dr. Fimmers aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn.

Ganz besonders danke ich meiner Familie und meinem Freund Frederik für die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.