Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg - Essen
Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Evaluation des Verlaufs von sFlt-1/PlGF
bei intrauteriner Wachstumsretardierung ohne und mit Präeklampsie

Inaugural - Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg - Essen

vorgelegt von
Argyrios Andrikos
aus Thessaloniki, Griechenland
2020

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/72814

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20201008-091952-3

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. A. Königer
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. C. Oberhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 4. August 2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Intrauterine Wachstumsretardierung	5
1.1.1 Risikofaktoren für die Entstehung einer IUGR	6
1.1.2 Epidemiologie der IUGR	6
1.1.3 Folgen und Prävention der IUGR	7
1.2 Präeklampsie	7
1.3 Normale Plazentation	8
1.4 Pathophysiologie der IUGR und der Präeklampsie	9
1.5 sFlt-1/PIGF-Ratio	10
1.6 Sonographie bei IUGR	13
1.6.1 Fetometrie mittels Sonographie bei IUGR	13
1.6.2 Dopplersonographie bei IUGR	14
1.7 Fragestellung	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv	16
2.2 Ultraschall	18
2.3 Bearbeitung des Blutes	19
2.4 ELISA Messung der sFlt-1/PIGF-Ratio	19
2.5 Material	20
2.5.1 Verwendete Geräte	20
2.5.2 BRAHMS KRYPTOR compact PLUS – Messprinzip	21
2.5.3 Reagenzienkits	22
2.5.4 Zubehör und Verbrauchsmaterialien	23
2.6 Verwendete Software zur Datenerfassung	25
2.7 Statistische Methoden	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	26
3.2 sFlt-1/PIGF-Ratio und Fetometrie	27
3.3 sFlt-1/PIGF-Ratio und Dopplersonographie	29
3.4 sFlt-1/PIGF-Ratio bei Aufnahme und Entbindung	32
3.5 sFlt-1/PIGF-Ratio und „Time-to-delivery“	32
3.6 Blutdruck-Werte bei Aufnahme und Entbindung	34

3.7 Regressionsanalysen	35
4. Diskussion	41
4.1 Bedeutung der sFlt-1/PIGF-Ratio	42
4.2 sFlt-1/PIGF-Ratio und Fetometrie	43
4.3 sFlt-1/PIGF-Ratio und Dopplersonographie	45
4.4 sFlt-1/PIGF-Ratio und „Time-to-delivery“	48
5. Zusammenfassung	52
6. Literaturverzeichnis	53
7. Anhang	64
7.1 Abkürzungsverzeichnis	64
7.2 Abbildungsverzeichnis	66
7.3 Tabellenverzeichnis	68
8. Danksagung	69
9. Lebenslauf	70

1. Einleitung

1.1 Intrauterine Wachstumsretardierung

Bei einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR = intrauterine growth retardation) erreicht der Fetus sein genetisch vorgegebenes Wachstumspotential aufgrund einer zugrunde liegenden Pathologie nicht (Wollmann, 1998). Der Begriff „Small for Gestational Age (SGA)“ wird -im Gegensatz zur IUGR- verwendet, wenn das fetale Schätzwicht oder kindliche Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt (Goldenberg, Cliver, 1997). Die Diagnose SGA beschreibt lediglich ein Gewicht am unteren Rand der Normalverteilung und geht nicht unmittelbar mit einer pathologischen Ursache einher.

Die uteroplazentare Insuffizienz, die zu einer Mangelversorgung des Feten mit Sauerstoff führt, erscheint die häufigste Ursache einer IUGR zu sein (Berg et al., 2010). Diese wachstumsretardierten Feten weisen häufig ein Wachstum unter der 10. Perzentile auf, allerdings gibt es IUGR-Feten, die mit ihrem Schätzwicht im Normbereich liegen, und deswegen nicht als SGA-Feten auffallen (Stratton et al., 1995). Die IUGR geht im Gegensatz zu SGA-Feten mit erhöhten Raten kindlicher Morbidität und Mortalität einher (Sheridan, 2005) und benötigt daher eine deutlich differenziertere pränatale Diagnostik und engmaschige Überwachung. Die dopplersonographische Untersuchung erscheint notwendig für die Differentialdiagnose zwischen SGA und IUGR (Bamfo, Odibo, 2011).

Die IUGR wird klassischerweise in 2 Subtypen unterteilt (Campbell, Thoms, 1977); die symmetrische Wachstumsretardierung, bei der eine ausgeglichene Durchblutung und proportionierte Körperteile vorliegen, und eine asymmetrische Wachstumsretardierung mit reduziertem Abdomenumfang (AU) und normalgroßem Kopfumfang (KU) aufgrund einer suboptimalen Durchblutung durch eine Plazentainsuffizienz (Bamfo, Odibo, 2011). Abhängig vom Gestationsalter (GA) wird ebenfalls zwischen einer sogenannten frühen (early-onset, <34. Schwangerschaftswoche (SSW)) IUGR und einer späten (late-onset, ≥34. SSW) IUGR unterschieden. Zwischen einer frühen und einer späten IUGR gibt es relevante Unterschiede im klinischen Verlauf, da eine unterschiedliche Pathophysiologie zugrunde liegt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2016).

1.1.1 Risikofaktoren für die Entstehung einer IUGR

Bei Verdacht auf eine IUGR müssen verschiedene Ursachen in Betracht gezogen werden. Eine ausführliche Anamneseerhebung der Mutter ist von großer Bedeutung, um Umweltfaktoren als eventuelle Ursache der IUGR ausschließen zu können. Insbesondere Drogen-, Nikotin-, Alkoholkonsum, Medikamentenabusus und der sozioökonomische Status der Mutter sollen erfragt werden (Maulik, 2006). Das Wiederholungsrisiko einer IUGR in Folgeschwangerschaften erscheint erhöht, deswegen soll eine detaillierte Befragung zu vorherigen Schwangerschaften stattfinden (Puhl, Merinsky, 2013). Das Wachstum des Feten kann ebenfalls von zahlreichen präexistenten maternalen Erkrankungen beeinflusst werden. Hier sind insbesondere Autoimmunerkrankungen (wie z.B. das Antiphospholipid-Syndrom, der systemische Lupus erythematodes), Diabetes mellitus mit vaskulärer Erkrankung, Thrombophilie, schwere Anämie, chronische Atemwegserkrankungen und kardiale Erkrankungen mit zyanotischen Komponenten zu nennen (Maulik, 2006).

Plazentationsstörungen mit ungenügender Trophoblastinvasion, oft begleitet von einer Präeklampsie (PE) (ausführliche Darlegung siehe unten), begünstigen maßgeblich das Auftreten einer IUGR (Lees et al., 2013). Weitere plazentare Ursachen, die zur IUGR führen können, sind Plazentainfarkte oder rezidivierende Einblutungen bei partieller Plazentaablösung. Angeborene oder erworbene Anomalien des Uterus (z.B. Uterus bicornis) können ebenfalls die Entwicklung des Kindes beeinträchtigen (Hua et al., 2011).

Die fetalen Ursachen für die Entstehung einer IUGR müssen neben den maternalen und uteroplazentaren Ursachen berücksichtigt werden. Chromosomenstörungen (z.B. Trisomie 21) und syndromale Erkrankungen, fetale Infektionen (z.B. Zytomegalie, Toxoplasmose, Röteln, Varizellen) und Mehrlingsschwangerschaften sind Ursachen, die häufig mit einer Wachstumsretardierung einhergehen (Puhl, Merinsky, 2013).

1.1.2 Epidemiologie der IUGR

Eine IUGR kommt in ca. 5-10% der Schwangerschaften vor (Nardoza et al., 2017). Die Häufigkeit der IUGR variiert zwischen verschiedenen Populationen (Peleg et al., 1998). In Entwicklungsländern tritt eine IUGR häufiger auf, mit einer

Wahrscheinlichkeit von bis zu 20% der Schwangerschaften (Lee et al., 2017). Allerdings ist es schwierig, eine genaue Häufigkeit festzustellen, weil in vielen Studien nur das Geburtsgewicht (<10. Perzentile) berücksichtigt wurde und deswegen sind auch SGA-Feten mitgerechnet worden.

1.1.3 Folgen und Prävention der IUGR

Die IUGR ist mit einer hohen kindlichen Morbidität und Mortalität verbunden. Neugeborene und insbesondere Frühgeborene mit schwerer IUGR haben ein erhöhtes Risiko für Hirnblutung, nekrotisierende Enterokolitis und Atemnotsyndrom (Bernstein et al., 2000). Entwicklungsverzögerungen in der Kindheit und Erkrankungen im Erwachsenenalter (z.B. Diabetes mellitus) können auch häufiger auftreten (Barker, 1999). Ein intrauteriner Fruchttod (IUFT) ist mit einer ca. 50% Wahrscheinlichkeit mit einer IUGR (Frøen et al., 2004) assoziiert und 10% der perinatalen Mortalität kommt durch eine nicht entdeckte IUGR (Richardus et al., 2003) zustande. Neben konsequenter Reduktion bzw. Vermeidung der bekannten Risikofaktoren wie unter anderem Adipositas, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen, hat sich für die Prävention der plazentaren Dysfunktion besonders die frühzeitige prophylaktische Gabe von niedrig dosierter Acetyl-Salicyl-Säure (ASS) vor der 16. SSW als hilfreich erwiesen (Roberge et al., 2017). Hierdurch kann die Anzahl hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen als auch IUGR signifikant reduziert werden (Roberge et al., 2017).

1.2 Präeklampsie

Die PE wird in diesem Kapitel besprochen, da es sich bei der PE und IUGR um zwei Entitäten einer gestörten Plazentafunktion handelt und klinische sowie pathophysiologische Überschneidungen häufig sind. Die PE ist definiert als jeder erhöhte Blutdruck $\geq 140/90$ Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), auch vorbestehend, in der Schwangerschaft mit mindestens einer neu auftretenden Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2019). Die PE und andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen kommen bei 2% bis 8% der Schwangerschaften vor, und erscheinen mit fetaler und maternaler Morbidität und Mortalität verbunden zu sein (Purde et al., 2015). Typischerweise wird die PE in 2 Subtypen unterteilt; die early-onset-Präeklampsie <34. SSW und die late-onset-Präeklampsie ≥ 34 . SSW. Die early-

onset-Präeklampsie wird am ehesten durch eine gestörte Trophoblastinvasion verursacht und geht mit einer Plazentadysfunktion einher, wobei die late-onset-Präeklampsie wahrscheinlich durch verschiedene maternale Faktoren hervorgerufen wird, wie z.B. hoher Body Mass Index (BMI) (Valensise et al., 2008). Einige Autoren postulieren eher einen graduell verlaufenden Prozess mit folglich unterschiedlicher Manifestationszeit im Schwangerschaftsverlauf (Wright et al., 2012).

1.3 Normale Plazentation

Die Plazenta hat eine entscheidende Bedeutung für das Überleben und die Entwicklung eines Embryos/Feten. Sie dient dem embryo-maternalen Stoff- und Gasaustausch, der Entsorgung von fetalen metabolischen Abfallprodukten und produziert diverse Hormone (Cross, 2005). Die Plazentation beginnt am 6. bis 7. Tag post conceptionem mit der Implantation der Blastozyste in das maternale Endometrium. Der Implantationsort der Blastozyste wird als Dezidua basalis bezeichnet. Die Dezidua wird von fetalen Trophoblastzellen invadiert, die sich anschließend zu 2 Subtypen, die Zytotrophoblastzellen und die Synzytiotrophoblastzellen differenzieren (Huppertz, 2008). Die villösen Zytotrophoblastzellen bilden den epithelialen Überzug des Zottenbaums (Primärzotten oder Villi) der Plazenta (Huppertz, 2008), dienen als Stammzellen und bilden durch Fusion den Synzytiotrophoblasten (Morrish et al., 1998). Der villöse Trophoblast und Synzytiotrophoblast, bzw. das villöse Synzytium, scheint wichtig für den Stoffaustausch, die Versorgung des Feten und die Produktion von Schwangerschaftshormonen zu sein (Lunghi et al., 2007).

Die extravillösen Zellpopulationen spielen eine entscheidende Rolle in der Umwandlung der Spiralarterien. Die extravillösen Trophoblastzellen wandern in die maternalen Gefäße ein und ersetzen dort die Endothelzellen (Zhou et al., 1997). Das erfolgt durch Änderung ihrer Zytokin- und Adhäsionsmolekülmuster (Pseudovaskulogenese oder vascular mimicry) (Redman, Sargent, 2005). Hierbei wird das Endothel der Spiralarterien von epithelialen Zytotrophoblastzellen, die endothelartige Eigenschaften besitzen, ersetzt (Zhou et al., 1997). Die Arterien verlieren ihre Muskulatur und ihre Funktion, sich kontrahieren zu können. Dieser Umbau führt zu einer maximalen Vasodilatation und geringem Widerstand und dadurch wird eine ständig hohe Perfusion des intervillösen Raumes der Plazenta und damit eine

ausreichende Versorgung des Feten gesichert (Burton et al., 2009) (Abbildung 1). Störungen der Trophoblastinvasion und der Umwandlung der Spiralarterien sind eine wesentliche Ursache von Schwangerschaftskomplikationen wie IUGR und PE (Redman, 1991).

Abbildung 1. Normale Plazentation. Die Zytotrophoblastzellen erreichen in einer normalen Schwangerschaft die tiefen Anteile der Dezidua, ersetzen das Endothel der Spiralarterien, bauen die Muskelschicht der Tunica media ab und führen zu einer Gefäßerweiterung mit erhöhtem Blutfluss (verändert nach: Lam et al., 2005).

1.4 Pathophysiologie der IUGR und der Präeklampsie

Die gestörte Trophoblastinvasion führt zu einer fehlerhaften Umwandlung der Spiralarterien und deswegen zu einer Fehlfunktion der Plazenta und zu einer suboptimalen Versorgung des Feten (Myatt, 2002) (Abbildung 2). Die verminderte Zufuhr mütterlichen Blutes resultiert in plazerarer Hypoxie und oxidativem Stress mit vermehrter Freigabe von Membranfragmenten des Synzytiotrophoblasten (Burton et al., 2009). Die vermehrte Apoptose der Synzytiotrophoblasten aufgrund von Hypoxie in Plazenten mit IUGR und PE wurde als wichtiger pathophysiologischer Mechanismus einer gestörten plazeraren Funktion festgestellt (Ishihara et al., 2002). Die vermehrte Apoptose im Bereich des Synzytiums und die daraus resultierende vermehrte Abgabe von vesikulären Plasmamembranfragmenten an den mütterlichen Kreislauf tragen zur Entwicklung der Dysfunktion des maternalen Endothels bei (Huppertz, 2008).

Der pathophysiologische Mechanismus der plazentaren Dysfunktion ist allerdings noch nicht vollkommen geklärt. Unter anderem wird eine immunologische Maladaptation diskutiert (Redman, Sargent, 2010), hereditäre Faktoren sind auch nicht auszuschließen (Mütze et al., 2008). Komorbiditäten, die prädisponierend für eine schlechte plazentare Perfusion sind, wie z.B. arterielle Hypertonie, haben auch eine wichtige Bedeutung (Ness, Sibai, 2006). Zudem nehmen angiogenetische und antiangiogenetische Faktoren in der Entwicklung der PE und der IUGR eine zentrale Rolle ein, wie nachfolgend dargestellt wird:

Abbildung 2: Der mangelhafte Umbau der Spiralarterien. Physiologisch führt die Invasion der Trophoblastzellen in die Dezidua und in die Spiralarterienwände zu einer Umwandlung der Spiralarterien in widerstandsarme, weite Gefäße (links). Bei einer fehlerhaften Plazentation ist diese Umwandlung unvollständig. Die Folgen sind schlechte Perfusion und ungünstig hohe Strömungsgeschwindigkeiten (rechts) (verändert nach: Redman, Sargent, 2005).

1.5 sFlt-1/PlGF-Ratio

Die Plazenta produziert viele proangiogenetische Faktoren; Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Placenta like Growth Factor (PlGF) und antiangiogenetische Faktoren (z.B. soluble Fms-like Tyrosinkinase 1 (sFlt-1)) (Wang et al., 2009). Die angiogenetischen und antiangiogenetischen Faktoren und deren Gleichgewicht sind

ausschlaggebend für einen normalen Schwangerschaftsverlauf. Falls das Gleichgewicht beeinträchtigt wird, führt es zu einer Dysfunktion des Endotheliums im mütterlichen Gefäßsystem (Maynard et al., 2003).

PlGF gehört zur VEGF-Familie, wird vom villösen und extravillösen Trophoblasten produziert, stabilisiert die Endothelzellen in Blutgefäßen und spielt eine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung des mütterlichen Endothels der Nieren, der Leber und des Gehirns (Wang et al., 2009). Die proangiogenetischen Faktoren wie PlGF und deren Bindung an den VEGF-Rezeptor-1 (Fms-like Tyrosinkinase 1 (Flt-1)) in der Schwangerschaft führen zur Proliferation der Endothelzellen und vermehrten Angiogenese innerhalb der Plazenta mit folglich geringen Gefäßwiderständen auf plazentare Ebene (Zhou et al., 2002; Agrawal et al., 2019). Daher scheinen diese Faktoren entscheidend für die Gewährleistung einer normalen Plazentafunktion zu sein.

Die lösliche Form des Flt-1-Rezeptors (sFlt-1) wird durch die Synzytiotrophoblastzellen produziert (Clark et al., 1998) und besteht lediglich aus dem extrazellulären Teil des Flt-1-Rezeptors. sFlt-1 bindet die proangiogenetischen Faktoren, bevor diese den membranständigen Rezeptor (Flt-1) erreicht haben, daher werden die angiogenetischen Signale nicht an die Zelle vermittelt, was in einer endothelialen Dysfunktion endet (Maynard et al., 2003). Somit wirkt sFlt-1 antiangiogen, da es angiogene Signale im maternalen Gefäßsystem blockiert. sFlt-1 reduziert in vitro die Trophoblasten-Invasivität (Zhou et al., 2002) und erhöhte sFlt-1-Werte wurden mit dem Auftreten einer PE assoziiert (Wang et al., 2009).

Die plazentare Hypoxie und der oxidative Stress führt zu einer exzessiven Produktion von sFlt-1 (Wang et al., 2009) und dementsprechend führt dieses zu einer Reduktion der wirksamen Konzentrationen von VEGF und PlGF (Verloren et al., 2012). Der entstehende antiangiogenetische Zustand erscheint daher die Folge einer gestörten Plazentation zu sein, führt jedoch nicht immer zur klinischen Manifestation einer mütterlichen Erkrankung im Sinne einer PE (Herraiz et al., 2015). Der präzise pathophysiologische Mechanismus wurde bis dato nicht abschließend geklärt, allerdings scheint für die klinische Manifestation der PE die Kombination aus endothelialer Dysfunktion und maternalen Faktoren ausschlaggebend (Herraiz et al., 2015).

Eine auffällige sFlt-1/PlGF-Ratio ist andererseits auch nicht immer mit einer IUGR -als Folge einer gestörten Plazentafunktion- vergesellschaftet. Daher scheinen für das Auftreten einer IUGR ebenfalls zusätzliche prädisponierende Faktoren notwendig zu sein. Die Studien von Kumasawa et al., 2011 und Kühnel et al., 2017 haben gezeigt, dass ein erhöhtes sFlt-1 die Angiogenese in der murinen Plazenta beeinträchtigt, dementsprechend auch die placentare Funktion mit möglicher IUGR. Diese Erkenntnisse implementieren, dass eine erhöhte sFlt-1/PlGF-Ratio nicht nur eine endotheliale Dysfunktion im maternalen Gefäßsystem verursacht, sondern auch per se die normale placentare Entwicklung beeinträchtigt. Die Auswirkungen des erhöhten sFlt-1/PlGF-Quotienten auf die menschliche Plazenta und auf den Fetus sind allerdings noch nicht vollkommen geklärt. Zusammenfassend kann man festhalten, dass ein erhöhter sFlt-1/PlGF-Quotient ausschließlich eine placentare Pathologie widerspiegelt und nicht automatisch mit einer IUGR oder einer PE einhergehen muss. Die Folgen der veränderten angiogenen Balance werden in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Schematische Darstellung der veränderten angiogenetischen Balance. Die veränderte placentare Sekretion führt zu einer exzessiven Produktion von sFlt-1 gegenüber PlGF (a). Flt-1 und sFlt-1 binden die proangiogenetischen Faktoren (PlGF und VEGF) (b). Die ausreichende Aktivierung des membranständigen Flt-1-Rezeptors durch die proangiogenetischen Faktoren ist für die normale endotheliale Funktion notwendig (c, oberer Teil). Diese Aktivierung wird durch vermehrtes sFlt-1 herabgesetzt. Die Folge ist eine endotheliale Dysfunktion (c, unterer Teil) (verändert nach: Verloren et al., 2012).

Als klinischer Marker einer pathologischen Plazentafunktion wird daher der Quotient: sFlt-1/PlGF benutzt, welcher im mütterlichen Serum bei einer PE bereits vor klinischer

Manifestation der Symptomatik signifikant erhöht ist (Levine et al., 2004). Die Cut-off-Werte der sFlt-1/PIGF-Ratio bei Patientinnen mit PE wurden in verschiedenen Studien untersucht. Eine sFlt-1/PIGF-Ratio von <38 kann das Auftreten einer PE innerhalb der nächsten 7 Tagen mit einer 99,3% Wahrscheinlichkeit ausschließen, unabhängig vom Gestationsalter (GA) (Zeisler et al., 2016). Für die Diagnose einer PE wurden 2 verschiedene Cut-off-Werte abhängig vom GA festgestellt: 85 für die PE <34 . SSW und 110 für die PE ≥ 34 . SSW mit einer Spezifität von jeweils 99,5% und 95,5% (Verloren et al., 2014). Eine sFlt-1/PIGF-Ratio >85 bei Patientinnen vor der 34. SSW mit dem klinischen Verdacht auf PE wurde mit einer vorzeitigen Entbindung innerhalb der nächsten 2 Wochen assoziiert (Rana et al., 2012; Zeisler et al., 2019). Im Gegensatz dazu wurden bisher keine Cut-off-Werte bezüglich einer alleinigen IUGR formuliert. Die Studie von Herraiz et al., 2018 konnte zeigen, dass die sFlt-1/PIGF-Ratio bei früher IUGR 4 Wochen vor der Entbindung größtenteils >38 betrug (Herraiz et al., 2018).

1.6 Sonographie bei IUGR

1.6.1 Fetometrie mittels Sonographie bei IUGR

Die Anamnese und die klinische Untersuchung haben eine geringe Sensitivität und Spezifität bei IUGR und deswegen wird bei vermuteten Auffälligkeiten eine weitere Abklärung mittels Sonographie empfohlen (Goetzinger et al., 2013). Für die diagnostische Abklärung einer fraglichen IUGR ist die Überprüfung des anamnestischen GA sehr wichtig. Die Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) scheint in der 6-14. SSW für die Schätzung des GA sehr zuverlässig zu sein (Wisser et al., 1994). Die Fetometrie ist für die Diagnose einer IUGR unerlässlich. Zunächst werden Messungen des fetalen Kopfes, des fetalen Abdomens und des fetalen Oberschenkelknochens durchgeführt. Dann kann mit Hilfe von Gewichtsformeln das kindliche Gewicht berechnet werden (Hadlock et al., 1985). Der zuverlässigste sonographische Parameter bei IUGR ist der fetale Abdomenumfang (Chang et al., 1992; Snijders, Nicolaides, 1994).

Die Beurteilung der Fruchtwassermenge sollte auch im Rahmen der Abklärung einer möglichen IUGR erfolgen. Die Vermessung und Addition der Fruchtwasserdepots in allen 4 Quadranten der Fruchthöhle erlaubt eine Quantifizierung der Fruchtwassermenge (ausgedrückt als Amniotic Fluid Index (AFI)). Wenn der AFI

zwischen 5-8 cm beträgt, wird dies als Oligohydramnion bezeichnet (Schneider et al., 2011). Jedoch ist das Vorliegen eines Oligohydramnions kein zuverlässiger Prädiktor, weil viele IUGR-Feten eine normale Fruchtwassermenge aufweisen (Owen et al., 1999).

1.6.2 Dopplersonographie bei IUGR

Die Doppleruntersuchung der Arteria umbilicalis (A. umb.), der Arteriae uterinae (AA. ut.), der Arteria cerebri media (ACM) -und somit die Bestimmung der cerebroplazentaren Ratio (CPR) als Quotient aus dem Pulsatilitätsindex (PI) der ACM und der A. umb.- und des Ductus venosus (DV) ist erforderlich für die Differentialdiagnose zwischen SGA und IUGR. Erhöhte Widerstände im fetomaternalen Gefäßsystem widerspiegeln eine reduzierte plazentare Austauschfläche (AA. ut. von mütterlicher Seite und A. umb. von fetaler Seite her) und fetale Dopplermessungen reflektieren die fetale Reaktion auf ein reduziertes Sauerstoffangebot (sogenanntes „brain sparing“) sowie eine schlussendliche zunehmende dekompensierende Kreislagsituation mit kardialer Belastung (DV). Das Dopplerprofil bei einer IUGR plazentarer Genese kann zwischen der frühen und der späten Wachstumsretardierung unterschiedlich sein. Das Ausmaß der plazentaren Pathologie ist bei einer frühen IUGR ausgeprägter und daher geht die frühe IUGR mit einem auffälligen Dopplerprofil der A. umb., der Uterinarterien und im fortgeschrittenen Stadium mit einem auffälligen fetalen venösen Dopplerprofil einher, wobei bei einer späten IUGR die zunehmende fetale Hypoxämie im Vordergrund steht und nicht selten vornehmlich die fetale zerebrale Dopplersonographie auffällig wird (Baschat, 2010).

1.7 Fragestellung

Die IUGR ist mit einer hohen kindlichen Morbidität verbunden (Sheridan, 2005) und benötigt daher eine umfangreiche pränatale Diagnostik und engmaschige Überwachung. Bei einer IUGR kommt es, unabhängig vom präzisen pathophysiologischen Mechanismus, zur suboptimalen uteroplazentaren Perfusion und fetalen Unterversorgung. Die Plazenta produziert verschiedene proangiogenetische (z.B. PlGF) und antiangiogenetische Faktoren (z.B. sFlt-1), deren Expression mit der plazentaren Funktion korreliert. Falls das Gleichgewicht beeinträchtigt wird, kann es zu einer Dysfunktion des Endotheliums im mütterlichen Gefäßsystem im Sinne einer PE oder eines Hellp (Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count)-Syndroms (Maynard et al., 2003) führen und spielt folglich eine entscheidende Rolle in der Pathogenese dieser mütterlichen Erkrankungen (Verloren et al., 2012).

Die IUGR ist neben der PE eine Manifestationsform der plazentaren Dysfunktion, welche ebenfalls, unabhängig von der mütterlichen Erkrankung, mit einem erhöhten sFlt-1/PlGF-Quotienten einhergeht. Es wurden bisher keine Cut-off-Werte bezüglich einer alleinigen IUGR definiert, allerdings scheint die sFlt-1/PlGF-Ratio bei Patientinnen mit IUGR generell höher als bei Patientinnen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf zu sein (Herraiz et al., 2014; Komwilaisak, Tangkiratichai, 2017). Die weitere Erforschung dieses Biomarkers, insbesondere die Bedeutung des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der Diagnostik und Prognose der IUGR, ist Gegenstand dieser Arbeit. Die Fragestellung dieser Dissertation ist, ob es ein Zusammenhang zwischen der sFlt-1/PlGF-Ratio und den fetomaternalen Dopplermessungen, den fetometrischen Daten, folglich der fetalen Entwicklung, und dem Zeitintervall zwischen Bestimmung des Biomarkers und Zeitpunkt der Entbindung, genannt „Time-to-delivery“, gibt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Längsschnittstudie mit retrospektiver Datenanalyse. Die Patientenselektion erfolgte retrospektiv nach Kenntnis des Schwangerschaftsoutcomes. Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus Patientinnen, die in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Essen zwischen 2015 und 2017 behandelt wurden. Die Patientinnen wurden entweder mit dem Verdacht auf PE oder IUGR zu uns überwiesen, oder wurden im Rahmen der Geburtsanmeldung vorgestellt. Das GA in Tagen post menstruationem zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung betrug im Mittel 210 Tage (Standardabweichung (SD) ± 37), d.h. 30 Schwangerschaftswochen.

Als Cut-off-Wert für den Studieneinschluss wurde eine sFlt-1/PIGF-Ratio >85 benutzt (Verloren et al., 2014). Insgesamt hatten 182 Patientinnen eine sFlt-1/PIGF-Ratio >85 , 52 davon hatten eine IUGR ohne oder mit PE. Die Patientinnen (n=130) mit ausschließlicher PE ohne IUGR, mit fetalen Chromosomenaberrationen und kongenitalen Infektionen wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Ein schriftliches Einverständnis der Patientinnen zur Studienteilnahme wurde eingeholt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen bewilligt (No. 06-2969, 03-2157).

Die Diagnose der IUGR ergab sich aus der Feststellung eines fetalen Schätzwichtes <10 . Perzentile und/oder eines nicht perzentilengerechten Wachstums im Verlauf und pathologischer Dopplersonographie der A. umb. oder pathologischer Dopplersonographie der AA. ut. oder Oligohydramnion (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2016).

Es wurde für die Patientinnen mit sFlt-1/PIGF-Ratio >85 verschiedene andere Parameter ermittelt. Es wurde die Anzahl der Graviditäten und Paritäten, das Alter zum Zeitpunkt der Schwangerschaft, der mütterliche BMI, das Vorliegen einer Gerinnungsstörung, eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM); diätetisch eingestellt-dGDM oder insulinpflichtig-iGDM, einer signifikanten Proteinurie (>300 mg/24h) und das Vorliegen der Kriterien eines Hellp-Syndroms dokumentiert. Die systolischen und

diastolischen Blutdruckwerte nach Riva-Rocci (RR-Werte) bei Aufnahme und Entbindung sowie die Einnahme von verschiedenen Medikamenten und insbesondere: ASS, Heparin oder Blutdrucksenker wurden ebenfalls erfragt.

Die sFlt-1/PlGF-Ratio wurde bei der Aufnahme und bei der Entbindung ermittelt und dokumentiert. Das GA post menstruationem bei der ersten sFlt-1/PlGF-Bestimmung und bei der letzten sFlt-1/PlGF-Bestimmung vor Entbindung wurde in Tagen berechnet. Die prozentuale und die absolute Veränderung der sFlt-1/PlGF-Ratio wurden innerhalb des Zeitraums zwischen Aufnahme, d.h. erster Blutentnahme mit sFlt-1/PlGF-Bestimmung und Entbindung, d.h. letzter Blutentnahme mit sFlt-1/PlGF-Bestimmung, berechnet, sowohl absolut als auch pro Tag. Die fetometrischen Daten, der Abdomenumfang (AU), der biparietale Durchmesser (BPD) und die Femurlänge (FL) wurden sonographisch ermittelt und in Perzentilen dokumentiert. Die fetalen Dopplermessungen, bzw. der PI der A. umb., der ACM und des DV wurden bei Aufnahme und Entbindung ebenfalls ermittelt. Alle fetalen sonographischen Parameter wurden sowohl bei der ersten als auch bei der letzten sFlt-1/PlGF-Bestimmung dokumentiert. Das maternale Dopplerprofil, bzw. der PI der Arteria uterina (A. ut.) rechts und links, wurde nur bei der Aufnahme ermittelt. Wichtige Angaben bezüglich der Geburt wie z.B. APGAR-Score, pH-Wert der Nabelschnurarterie (NsA-pH), pH-Wert der Nabelschnurvene (NsV-pH) sowie die Größe und das Gewicht des Kindes wurden anhand der Patientenakten festgehalten. Das Geburtsgewicht und die Größe bei der Geburt wurden in Perzentilen berechnet (Voigt et al., 2006; Fenton, Kim, 2013).

Die Entbindungsindikationen wurden abhängig vom GA und gemäß hausinterner Leitlinien gestellt (siehe Tabelle 1; die hausinternen Leitlinien wurden von folgenden wissenschaftlichen Publikationen abgeleitet: Baschat, 2010; Figueras, Gratacós, 2014).

<u>GA</u>	<u>Entbindungskriterien</u>
<28+0 SSW:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rückfluss der a-Welle im DV und ○ enddiastolischer Rückwärtsfluss in der A. umb. und ○ tiefstes Fruchtwasserdepot kleiner als 2 cm und ○ keine fetalen Bewegungen

	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Rückfluss der a-Welle im DV und pathologische Kardiotokographie (Dezelerationen)
28+0 SSW- 30+6 SSW:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rückfluss der a-Welle im DV oder ○ enddiastolischer Rückwärtsfluss in der A. umb. und tiefstes Fruchtwasserdepot kleiner als 2 cm und keine fetalen Bewegungen
31+0 SSW- 33+6 SSW:	<ul style="list-style-type: none"> ○ enddiastolischer Nullfluss der A. umb. oder ○ fehlende a-Welle im DV oder ○ größtes Fruchtwasserdepot kleiner als 2 cm und keine fetalen Bewegungen
≥34+0 SSW:	<ul style="list-style-type: none"> ○ hoher PI des DV oder ○ hoher PI der A. umb. oder ○ niedriger PI der ACM (<5. Perzentile) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ CPR <2,5. Perzentile oder ○ AFI <5. Perzentile

Tabelle 1. Hilfestellung zur Entbindungsindikation nach GA bei IUGR.

2.2 Ultraschall

Der Ultraschall erfolgte mit Hilfe von drei verschiedenen Ultraschallgeräten: Voluson S8 (GE Healthcare, Chicago, Illinois), Voluson E8 (GE Healthcare, Chicago, Illinois) und Phillips iU22 (Phillips, Seattle, Washington). Die Untersuchungen wurden ausschließlich von 4 Ultraschallexperten durchgeführt. Die Expertise wurde von der Institution „Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in Medizin e.V. (DEGUM)“ zertifiziert. Der biparietale Durchmesser (BPD), der Abdomenumfang (AU) und die Femurlänge (FL) wurden gemessen, in Perzentilen angegeben (Voigt et al., 2006;

Fenton, Kim, 2013) und anschließend wurde das fetale Schätzwert nach Hadlock berechnet (siehe auch Handbuch, Astraia Software GmbH, Deutschland).

Die Dopplermessung der AA. ut. wurde mit einem Schallfenster von 2 mm durchgeführt. Der Insonationswinkel betrug $<30^\circ$. Für die A. umb. wurde ein freies Nabelschnurkonvolut aufgesucht, und dann erfolgte mit kleinem Insonationswinkel und Schallfenster von 2 mm die Dopplermessung. Die ACM wurde mit möglichst kleinem Insonationswinkel ($<10^\circ$) im mittleren Abschnitt untersucht. Für den DV wurde zunächst die Abdomen-Biometrieebene eingestellt und dann wurde der Schallkopf nach kranial abgekippt, alternativ erfolgte die Darstellung des DV in der Sagittalebene als verbindendes Gefäß zwischen der Nabelvene und der unteren Hohlvene. Durch das Farbaliasing konnte der DV dargestellt werden, und anschließend bei hoher Dopplerdurchlaufgeschwindigkeit konnte der DV adäquat untersucht werden.

2.3 Bearbeitung des Blutes

Es wurde bei allen Patientinnen mit dem klinischen Verdacht auf PE oder IUGR 9 ml Blut mittels Venenpunktion abgenommen, in einer Serum-Monovette (Sarstedt AG und Co.) bei 4°C gelagert und noch am selben Tag innerhalb von vier Stunden weiterverarbeitet. Danach erfolgte eine Blutfraktionierung durch eine 10-minütige Zentrifugation bei $2.500\times g$. Im Anschluss wurden ca. 400 μl der aus Serum bestehenden oberen Phase abpipettiert, in ein Probengefäß umgefüllt und zur Bestimmung von sFlt-1 und PlGF verwendet. Die sFlt-1/PlGF-Ratio wurde dann mithilfe eines automatisierten Analysengerätes bestimmt (BRAHMS KRYPTOR compact PLUS, Thermo Fisher Scientific, BRAHMS GmbH, Henningsdorf, Deutschland). Das Serum wurde anschließend bei -80°C kryokonserviert. Alle experimentellen Analysen dieser Arbeit wurden von technischen Assistentinnen / Assistenten des wissenschaftlichen Labors der Frauenklinik des Universitätsklinikums in Essen durchgeführt.

2.4 ELISA Messung der sFlt-1/PlGF-Ratio

Für die sFlt-1-Bestimmung wird mindestens 8 μl Blut aus der Serum-Monovette benötigt. Die untere Nachweisgrenze für die sFlt-1-Bestimmung liegt bei 22 pg/ml und die obere Nachweisgrenze bei 90.000 pg/ml. Für die PlGF-Bestimmung wird mindestens 70 μl Blut aus der Serum-Monovette benötigt. Die untere Nachweisgrenze

für die PIGF-Bestimmung liegt bei 3,6 pg/ml und die obere Nachweisgrenze bei 7.000 pg/ml. Für beide Bestimmungen darf kein Plasma mit Zitratzusatz oder Heparin-Plasma verwendet werden.

Nach Einscannen der Proben über spezifische Barcodes (Barcode Scanner Model: 3800g, Honeywell International Inc) um die Identifizierung der Patientinnen zu ermöglichen, wurden die Probengefäße in das Gerät gestellt. Alle weiteren Schritte wurden vom BRAHMS KRYPTOR compact PLUS automatisch durchgeführt. Die Inkubationszeit betrug, in Abhängigkeit vom verwendeten Reagenz, entweder 9 oder 29 Minuten. Die Probenkonzentrationen, die oberhalb des direkten Messbereiches lagen, wurden während der ersten Minuten der Inkubation erkannt, verdünnt und dann erneut untersucht. Anschließend wurden die Software Daten mit der gespeicherten Standardkurve verglichen. Die Test-Ergebnisse lagen in zwei Stunden vor und konnten über eine Ergebnisliste der Software aufgerufen werden.

2.5 Material

Für die Durchführung des Tests wurden die unten genannten Geräte, Reagenzienkits, Kalibratoren, Kontrollen und Zusatzmaterialien verwendet.

2.5.1 Verwendete Geräte

Der BRAHMS KRYPTOR compact PLUS ist ein Analyse-Automat, der zur Bestimmung von immunologisch nachweisbaren Molekülen im Serum, Plasma oder anderen Körperflüssigkeiten benutzt wird. Die Moleküle werden auf Basis der Methode der Immunfluoreszenz mit Verwendung spezifischer Antikörper und entsprechender Kalibratoren nachgewiesen. Die verschiedenen Reaktionsschritte wurden automatisch durchgeführt. Die Konzentration des zu bestimmenden Analyts wird, basierend auf den Messergebnissen für die Kalibratoren, in den zu untersuchenden Patientenproben, quantitativ bestimmt. Für die Durchführung des Tests wurden Gefrierschränke vom Hersteller: Liebherr - International Deutschland GmbH, Biberach an der Riß, Deutschland benutzt. Die offizielle Software (BRAHMS KRYPTOR compact PLUS Software, Thermo Fisher Scientific, BRAHMS GmbH, Deutschland) wurde vom BRAHMS KRYPTOR compact PLUS für die Analysen verwendet.

Abbildung 4: Das Gerät BRAHMS KRYPTOR compact PLUS. Das Gerät ist über einen USB-Anschluss mit einem externen Computer verbunden (BRAHMS KRYPTOR compact PLUS, Handbuch, Version 5, 2013).

2.5.2 BRAHMS KRYPTOR compact PLUS – Messprinzip

Das Messprinzip, was von BRAHMS angewendet wird, wird als TRACE-Technologie (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) bezeichnet. Prinzip der TRACE-Technologie ist ein Energietransfer zwischen einem Donor (Europium-Kryptat) und einem Akzeptor (XL 665- oder XL- Konjugat). Wenn die zu bestimmender Substanz im Untersuchungsmaterial vorhanden ist, bilden sich Immunkomplexe, die Signale mit Zeitverzögerung aussenden. Diese Immunkomplexe bestehen aus dem Analyt und zwei an ihn bindenden Antikörpern. Es geht letztendlich um eine Antigen-Antikörper-Reaktion nach dem Sandwich-Prinzip.

Abbildung 5. TRACE isoliert in den Proben das Signal von Interesse, indem es zeitlich von unspezifischen Signalen getrennt wird. Das hoch stabile Europium-Kryptat überträgt Energie auf einen Fluorophor, wenn beide in einem Immunkomplex an einen Analyten gebunden sind. Dieser Energietransfer verlängert die Signalemission des Fluorophors erheblich. KRYPTOR compact PLUS beginnt mit der Detektion zeitverzögert, um unspezifische Signale zu eliminieren. Daher werden nur die für die Analyten zur Quantifizierung relevanten Signale erfasst (verändert nach: Thermo Fisher Scientific, BRAHMS compact PLUS) (<https://www.BRAHMS-instruments.com/de/technology/trace-technologie.html>).

Am Anfang regt ein Stickstofflaser mit 337 nm die Probe an. Der Donor emittiert daraufhin ein langlebiges Fluoreszenzsignal im Millisekunden Bereich bei 620 nm, während der Akzeptor ein kurzlebiges im Nanosekunden Bereich bei 665 nm emittiert. Ist sFlt-1 oder PIGF in der Probe vorhanden, kommt es zur Immunkomplexbildung mit Donor und Akzeptor.

Durch die jetzt entstandene räumliche Nähe zwischen Donor und Akzeptor wird aufgrund der Überlappung des Emissionsspektrums des Donors mit dem Absorptionsspektrum des Akzeptors das Akzeptorsignal verstärkt und erhält eine längere Lebensdauer. Dadurch ist es jetzt möglich, das Akzeptorsignal zeitverzögert im Mikrosekunden-Bereich zu messen. Das Akzeptorsignal ist proportional zur Konzentration der gesuchten Substanz. Dementsprechend lässt sich hieraus die Konzentration des zu bestimmenden Analyts zu messen (Thermo Fisher Scientific BRAHMS KRYPTOR 2011).

Die Fluoreszenzsignale sind im ungebundenen Zustand unterschiedlich: Der Donor sendet ein langlebiges Signal von 620 nm aus, und der Akzeptor sendet ein kurzlebiges Signal von 707 nm bzw. 665 nm aus. Die Unterscheidung von freien und gebundenen Molekülen wird durch eine zeitverzögerte Fluoreszenzmessung und eine geeignete spektrale Selektion durchgeführt (Abbildung 5) (Thermo Fisher Scientific BRAHMS KRYPTOR 2011).

2.5.3 Reagenzienkits

Für die Bestimmung der sFlt-1/PIGF-Ratio wurden 2 verschiedene Testkits benutzt. Beide Reagenzienkits sind automatisierte Immunfluoreszenzassays für die quantitative

Bestimmung der Konzentrationen von PlGF und sFlt-1 jeweils. Alle Reagenzien sind vom Hersteller: Thermo Fisher Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland bezogen. Die PlGF-Bestimmung erfolgte mit dem Testkit: BRAHMS PlGF plus KRYPTOR (Referenz-Nummer: 859.075). Für die sFlt-1-Bestimmung wurde der Testkit: BRAHMS sFlt-1 KRYPTOR (Referenz-Nummer: 845.075) verwendet (siehe Manual).

2.5.4 Zubehör und Verbrauchsmaterialien

Vor Beginn der unterschiedlichen Messungen und für jede neue Reagenziensatz-Charge erfolgte eine Kalibration der Methoden. Jedes Kalibratorfläschchen wurde mit dem auf dem Etikett angegebenen Volumen an destilliertem Wasser versetzt, anschließend sanft geschüttelt und zur vollständigen Lösung des Lyophilisats 15 min stehen gelassen (siehe Gebrauchsanweisung, BRAHMS PlGF plus KRYPTOR, Version R03de). Anschließend erfolgte die Kalibration. Es wurden 2 verschiedene Kalibratoren verwendet; der BRAHMS PlGF plus KRYPTOR CAL (Referenz-Nummer: 85991) und der BRAHMS sFlt-1 KRYPTOR CAL (Referenz-Nummer: 84591). Die Rekalibrierung wurde automatisch vom BRAHMS KRYPTOR compact PLUS durchgeführt, um die Standardkurve erneut anpassen zu können.

Es erfolgten täglich Kontrollen für die jeweiligen Reagenzienkits bzw. vor und nach Bestimmung eines Probensatzes und nach jeder Kalibrierung. Die Kontrollröhrchen wurden in gleicher Weise wie die Probenröhrchen bearbeitet. Der Inhalt der Kontrollröhrchen wurde mit dem auf dem Etikett angegebenen Volumen an destilliertem Wasser rekonstituiert, anschließend vorsichtig geschwenkt und zur vollständigen Lösung des Lyophilisats 15min stehen gelassen (siehe Gebrauchsanweisung, BRAHMS PlGF plus KRYPTOR, Version R03de). Für die sFlt-1/PlGF-Bestimmung wurden 2 verschiedene Kontrollkits benutzt; die BRAHMS PlGF plus KRYPTOR QC (Referenz-Nummer: 85992) und die BRAHMS sFlt-1 KRYPTOR QC (Referenz-Nummer: 84592). Beide wurden vom Hersteller: Thermo Fisher Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland produziert. Durch die regelmäßigen Kontrollen konnte die Qualität der Ergebnisse gewährleistet werden.

Darüber hinaus, wurden viele verschiedene Lösungen, Puffer, Verdünnungsplatten, Pipetten und so weiter (usw.) verwendet (siehe Tabelle 2) (siehe Manual).

	Zubehör und Verbrauchsmaterialien	Hersteller
Pipetten	Eppendorf Pipette Research plus (10-100 µl, 20-200 µl)	Eppendorf AG, Eppendorf, Hamburg, DE
Lösungen	BRAHMS KRYPTOR compact SOLUTION 1-4 Ref: 89981 (SOLUTION 1) 89982 (SOLUTION 2) 89983 (SOLUTION 3) 89984 (SOLUTION 4)	Thermo Fisher Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
Puffer	BRAHMS KRYPTOR BUFFER Ref: 89970	Thermo Fisher Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
Verdünnungsplatten	BRAHMS KRYPTOR compact DILCUP Ref: 89985	Thermo Fisher Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
Reaktionsplatten	BRAHMS KRYPTOR compact REACT Ref: 89986	Thermo Fisher Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
Destilliertes Wasser	Aqua Dest B. Braun	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DE
Probengefäßen	5ml, 75 x 12mm	Sarstedt AG & Co. Nümbrecht, DE
Pipettenspitzen	epT.I.P.S.	Eppendorf AG, Eppendorf, Hamburg, DE

Tabelle 2. Zubehör und Verbrauchsmaterialien.

2.6 Verwendete Software zur Datenerfassung

Die Aufzeichnung demographischer Merkmale der Mutter, inklusive aller Ultraschallbefunde, erfolgte über eine elektronische geburtshilfliche Datenbank mit den Auswertungen der Ultraschall-Parameter und Laborparameter (Astraia Software GmbH, Deutschland). Wichtige Angaben bezüglich Krankengeschichte, Schwangerschaftsverlauf und Geburt wurden aus den Patientenakten, bzw. aus den in einer Klinikdatenbank (Medico, Cerner Corporation, USA) und KIM-Krankenhaus Information Management (Villingen-Schwenningen, Deutschland) gespeicherten elektronischen Fallakten, gesammelt.

2.7 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.5 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die deskriptiven Daten wurden mittels Mittelwert, Medianwert, Standardabweichung (SD) und Interquartilsabstand (IQR) (25., 50. und 75. Perzentile) dargestellt. Es erfolgte ein Test auf die Normalverteilung der Daten. Es wurden sowohl ein Kolmogorov-Smirnov-Test als auch ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Beide zeigten eine Nicht-Normalverteilung der Daten. Daraufhin erfolgte die Rangkorrelation nach Spearman. Anschließend wurden die verschiedenen Variablen bei Aufnahme und Entbindung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Die graphische Darstellung erfolgte als Box-Whisker-Plots. Anschließend erfolgten eine bivariate und eine multivariate Regressionsanalyse. Bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ wurde die durchgeführte Analyse als statistisch signifikant gewertet. Die statistische Berechnung wurde von Herrn Dr. rer. medic. Borge Schmidt, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universität Duisburg-Essen, Essen, supervidiert.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt haben 52 Patientinnen an der Studie teilgenommen. 41 Patientinnen (78,9%) waren Erstgebärende, 7 Patientinnen (13,5%) waren Zweitgebärende und 4 Patientinnen (7,7%) waren Mehrgebärende. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 29,8 Jahre (SD +/- 6,4), 8 Patientinnen (15,4%) hatten laborchemisch oder klinisch ein Hellp-Syndrom, 7 Patientinnen (13,5%) entwickelten eine signifikante Proteinurie (>300 mg/24h), 5 Patientinnen (9,6%) hatten ASS 100 mg 0-0-1 prophylaktisch eingenommen, 12 Patientinnen (23,1%) waren unter antihypertensiver Therapie, 5 Patientinnen (9,6%) hatten Heparin prophylaktisch oder therapeutisch eingenommen, bei 4 Patientinnen (7,7%) lag eine bekannte Gerinnungsstörung vor, eine Patientin (1,9%) hatte einen nachgewiesenen dGDM und eine Patientin (1,9%) einen iGDM. Alle erfassten Parameter werden in der Tabelle 3 mit Mittelwerten mit SD und Medianwerten mit IQR dargestellt.

Parameter	Mittelwert mit Standardabweichung (SD)	Medianwert mit Interquartilsabstand (IQR)
BMI in kg/m ²	25,6(4,52)	25,45(22,47-28,10)
sFlt-1/PlGF-Ratio bei Aufnahme	448(746)	269(96-545)
GA bei Aufnahme in Tagen post menstruationem	210(37)	221(187-239)
sFlt-1/PlGF-Ratio bei Entbindung	590(780)	394(140-738)
GA bei Entbindung in Tagen post menstruationem	229(35)	239(211-258)
Anstieg sFlt-1/PlGF-Ratio absolut	142(296)	32(0-159)
Anstieg sFlt-1/PlGF-Ratio in Prozent	208(658)	9(0-169)
Zeit zwischen Aufnahme und Entbindung in Tagen	19(14)	16(7-30)
Anstieg sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag absolut	7(17)	1(0-8)
Anstieg sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag in Prozent	7(20)	0,9(0-6)
PI A. ut. rechts bei Aufnahme	1,40(0,89)	1,29(0,76-1,74)
PI A. ut. links bei Aufnahme	1,43(0,58)	1,42(0,93-1,88)
PI A. umb. bei Aufnahme	1,41(0,56)	1,20(1,03-1,78)
PI A. umb. bei Entbindung	1,74(1,32)	1,34(1,06-1,89)
PI ACM bei Aufnahme	1,75(0,41)	1,69(1,52-2,07)
PI ACM bei Entbindung	1,51(0,34)	1,48(1,23-1,74)
PI DV bei Aufnahme	0,69(0,32)	0,61(0,45-0,88)
PI DV bei Entbindung	0,72(0,39)	0,61(0,40-0,84)
CPR bei Aufnahme	1,47(0,62)	1,52(1,01-1,73)

CPR bei Entbindung	1,25(0,48)	1,16(0,89-1,55)
BPD bei Aufnahme in Perzentile	15(21)	4(0,5-22)
BPD bei Entbindung in Perzentile	10(16)	4(0,3-13)
AU bei Aufnahme in Perzentile	9(11)	6(1-15)
AU bei Entbindung in Perzentile	6(8)	3(0,4-9)
FL bei Aufnahme in Perzentile	14(20)	4(0,5-19)
FL bei Entbindung in Perzentile	11(16)	4(0,1-13)
Kindliches Gewicht bei Geburt in Gramm	1610(722)	1660(1100-2173)
Kindliche Größe bei Geburt in Zentimeter	41(7)	43(39-46)
Kindliches Gewicht nach Fenton in Perzentile	10(10)	8(3-13)
Kindliche Größe nach Fenton in Perzentile	23(21)	18(4-36)
Kindliches Gewicht nach Voigt in Perzentile	7(7)	5(2-9)
Kindliche Größe nach Voigt in Perzentile	12(12)	7(4-17)
APGAR 1	7(3)	8(5-9)
APGAR 5	8(3)	8(8-9)
APGAR 10	8(3)	9(8-10)
Nabelschnurarterie-pH	7,30(0,08)	7,32(7,27-7,35)
Nabelschnurvene-pH	7,34(0,08)	7,36(7,31-7,39)
Blutdruck nach RR bei Aufnahme systolisch in mmHg	127(16)	129(118-140)
Blutdruck nach RR bei Aufnahme diastolisch in mmHg	77(15)	77(67-85)
Blutdruck nach RR bei Entbindung systolisch in mmHg	131(16)	130(118-143)
Blutdruck nach RR bei Entbindung diastolisch in mmHg	78(13)	77(70-89)

Tabelle 3. Deskription des Patientenkollektivs.

Angaben von Mittelwerten und Medianwerten mit Standardabweichung und Interquartilsabstand bei den erfassten Parametern.

BMI=Body Mass Index, Kg/m^2 =Körpergewicht [kg] dividiert durch das Quadrat der Körpergröße [m^2], sFlt-1=soluble Fms-like Tyrosinkinase, PlGF=Placenta like Growth Factor, GA=Gestationsalter, PI=Pulsatilitätsindex, A. ut.=Arteria uterina, A. umb.=Arteria umbilicalis, ACM=Arteria cerebri media, DV=Ductus venosus, CPR=cerebroplazentare Ratio, BPD=biparietaler Durchmesser, AU=Abdomenumfang, FL=Femurlänge, NsA=Nabelschnurarterie, NsV=Nabelschnurvene, RR=Blutdruckwerte nach Riva-Rocci, mmHg=Millimeter Quecksilbersäule.

3.2 sFlt-1/PlGF-Ratio und Fetometrie

Die fetometrischen Daten wurden bei Aufnahme und Entbindung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Alle fetometrischen Parameter wurden in Perzentilen angegeben. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Aufnahme und Entbindung bei allen untersuchten fetometrischen Parametern. Der p-Wert für den AU betrug 0,002. Für den BPD lag der p-Wert bei 0,008 und für die FL betrug der p-Wert 0,001 (Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 8).

Abbildung 6: Vergleich der AU-Werte mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,002$).

Abbildung 7: Vergleich der BPD-Werte mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,008$).

Abbildung 8: Vergleich der FL-Werte mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,001$).

Anschließend wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Aufnahme und Entbindung und den fetometrischen Daten unter Verwendung des Spearman-Rang-Korrelationstests durchgeführt (Tabelle 4). Die sFlt-1/PlGF-Ratio zum Zeitpunkt der Aufnahme korrelierte signifikant mit dem AU (p -Wert=0,03), der FL (p -Wert<0,01) und dem Gewicht bei Geburt (p -Wert<0,01). Die sFlt-1/PlGF-Ratio zum

Zeitpunkt der Entbindung korrelierte signifikant mit der FL (p-Wert<0,01), dem Gewicht bei Geburt (p-Wert<0,01) und der Größe bei Geburt (p-Wert=0,04).

Fetometrische Daten	Korrelationskoeffizient p-Wert	sFlt-1/PlGF bei Aufnahme	sFlt-1/PlGF bei Entbindung
BPD bei Aufnahme	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,22 0,13	-0,15 0,28
BPD bei Entbindung	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,31 0,05	-0,19 0,23
AU bei Aufnahme	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,30* 0,03	-0,17 0,25
AU bei Entbindung	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,29 0,06	-0,25 0,10
FL bei Aufnahme	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,40** <0,01	-0,33* 0,02
FL bei Entbindung	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,35* 0,02	-0,44** <0,01
Gewicht bei Geburt	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,38** <0,01	-0,47** <0,01
Größe bei Geburt	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,25 0,09	-0,31* 0,04
Gewicht nach Fenton	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,20 0,19	-0,10 0,49
Größe nach Fenton	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,18 0,24	-0,10 0,50
Gewicht nach Voigt	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,13 0,38	-0,03 0,86
Größe nach Voigt	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,07 0,66	0,08 0,59

Tabelle 4. Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen sFlt-1/PlGF-Ratio und Fetometrie.

**. Hochsignifikanzniveau: $p \leq 0,01$

*. Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

3.3 sFlt-1/PlGF-Ratio und Dopplersonographie

Die fetalen Dopplerparameter wurden bei Aufnahme und Entbindung mittels Wilcoxon-

Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Sowohl die Widerstände (PI) in der A. umb., der ACM und der CPR unterschieden sich signifikant zwischen Aufnahme und Entbindung ($p=0,01$, bzw. $p<0,001$, bzw. $p<0,001$) (Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 12). Ein Unterschied im Widerstand des DV ergab sich zwischen Aufnahme und Entbindung nicht ($p=0,91$) (Abbildung 11).

Abbildung 9: Vergleich der PI-Werte der A. umb. mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,01$).

Abbildung 10: Vergleich der PI-Werte der ACM mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p<0,001$).

Abbildung 11: Vergleich der PI-Werte des DV mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,91$).

Abbildung 12: Vergleich der CPR-Werte mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung (p<0,001).

Es erfolgte dann eine Korrelationsanalyse zwischen der sFlt-1/PlGF-Ratio jeweils bei Aufnahme und Entbindung mit den fetomaternalen Dopplerparametern unter Verwendung des Spearman-Rang-Korrelationstests (Tabelle 5). Die sFlt-1/PlGF-Ratio zum Zeitpunkt der Aufnahme korrelierte signifikant mit dem PI der A. ut. rechts (p-Wert=0,03), dem PI der A. ut. links (p-Wert<0,01), dem PI der A. umb. (p-Wert<0,01), dem PI der ACM (p-Wert<0,01), dem PI des DV (p-Wert=0,01) und der CPR (p-Wert<0,01). Die sFlt-1/PlGF-Ratio zum Zeitpunkt der Entbindung korrelierte signifikant mit dem PI der A. ut. rechts (p-Wert<0,01), dem PI der A. ut. links (p-Wert<0,01), dem PI der A. umb. (p-Wert<0,01), dem PI des DV (p-Wert=0,02) und der CPR (p-Wert<0,01).

Fetomaternale Dopplerparameter	Korrelationskoeffizient p-Wert	sFlt-1/PlGF bei Aufnahme	sFlt-1/PlGF bei Entbindung
PI A. ut. rechts bei Aufnahme	Korrelationskoeffizient p-Wert	0,32* 0,03	0,46** <0,01
PI A. ut. links bei Aufnahme	Korrelationskoeffizient p-Wert	0,43** <0,01	0,54** <0,01
PI A. umb. bei Aufnahme	Korrelationskoeffizient p-Wert	0,46** <0,01	0,40** <0,01
PI A. umb. bei Entbindung	Korrelationskoeffizient p-Wert	0,50** <0,01	0,46** <0,01
PI ACM bei Aufnahme	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,45** <0,01	-0,29 0,06
PI ACM bei Entbindung	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,20 0,18	-0,10 0,54

PI DV bei Aufnahme	Korrelationskoeffizient	0,42*	0,48**
	p-Wert	0,01	<0,01
PI DV bei Entbindung	Korrelationskoeffizient	0,33	0,40*
	p-Wert	0,05	0,02
CPR bei Aufnahme	Korrelationskoeffizient	-0,54**	-0,38*
	p-Wert	<0,01	0,01
CPR bei Entbindung	Korrelationskoeffizient	-0,42**	-0,44**
	p-Wert	<0,01	<0,01

Tabelle 5. Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen sFlt-1/PlGF-Ratio und Dopplersonographie.

**, Hochsignifikanzniveau: $p \leq 0,01$

*, Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

3.4 sFlt-1/PlGF-Ratio bei Aufnahme und Entbindung

Die sFlt-1/PlGF-Ratio wurde bei Aufnahme und Entbindung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Der Medianwert der sFlt-1/PlGF-Ratio bei der Aufnahme betrug 269 (IQR 96-545) und bei der Entbindung 394 (IQR 140-738) (p -Wert<0,001) (Abbildung 13).

Abbildung 13: Vergleich der sFlt-1/PlGF-Ratio mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p < 0,001$).

3.5 sFlt-1/PlGF-Ratio und „Time-to-delivery“

Es wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Aufnahme und Entbindung und der Dynamik der sFlt-1/PlGF-Ratio unter Verwendung des Spearman-Rang-Korrelationstests durchgeführt (Tabelle 6). Die sFlt-1/PlGF-Ratio zum Zeitpunkt der Aufnahme korrelierte signifikant negativ mit dem GA bei Entbindung in Tagen post menstruationem (p -Wert<0,01), dem Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio in Prozent (p -Wert<0,01), der Zeit zwischen Aufnahme und Entbindung in Tagen (p -Wert<0,01) und dem

Anstieg der sFlt-1/PIGF-Ratio pro Tag in Prozent (p-Wert<0,01). Die sFlt-1/PIGF-Ratio zum Zeitpunkt der Entbindung korrelierte signifikant negativ mit dem GA bei Aufnahme in Tagen post menstruationem (p-Wert<0,01) und dem GA bei Entbindung in Tagen post menstruationem (p-Wert<0,01) und signifikant positiv mit dem absoluten Anstieg der sFlt-1/PIGF-Ratio (p-Wert=0,04) und dem absoluten Anstieg der sFlt-1/PIGF-Ratio pro Tag (p-Wert=0,02).

sFlt-1/PIGF-Dynamik	Korrelationskoeffizient p-Wert	sFlt-1/PIGF bei Aufnahme	sFlt-1/PIGF bei Entbindung
GA bei Aufnahme in Tagen post menstruationem	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,20 0,17	-0,37** <0,01
GA bei Entbindung in Tagen post menstruationem	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,40** <0,01	-0,49** <0,01
Anstieg sFlt-1/PIGF absolut	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,20 0,15	0,28* 0,04
Anstieg sFlt-1/PIGF in Prozent	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,46** <0,01	0,04 0,79
Zeit zwischen Aufnahme und Entbindung in Tagen	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,40** <0,01	-0,11 0,43
Anstieg sFlt-1/PIGF pro Tag absolut	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,11 0,42	0,33* 0,02
Anstieg sFlt-1/PIGF pro Tag in Prozent	Korrelationskoeffizient p-Wert	-0,49** <0,01	-0,01 0,93

Tabelle 6. Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen sFlt-1/PIGF-Ratio und Dynamik der sFlt-1/PIGF-Ratio.

** . Hochsignifikanzniveau: $p \leq 0,01$

* . Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Die Zeit zwischen Aufnahme und Entbindung betrug im Mittel 19 Tage (SD +/- 14). Der maximale zeitliche Abstand zwischen Aufnahme und Entbindung betrug 61 Tage und der

minimale 0 Tage, d.h. die Patientin musste am Tag der Aufnahme aus klinischer Indikation entbunden werden. Der Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag in Prozent betrug in der Gruppe ohne PE (n=42) 5,77% im Mittel (SD +/- 11,4) (Abbildung 14). In der Gruppe mit PE (n=10) lag der Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag in Prozent bei 14,2% im Mittel (SD +/- 42,5) (Abbildung 15).

Abbildung 14. Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag in Prozent in der Gruppe ohne PE.

Abbildung 15. Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag in Prozent in der Gruppe mit PE.

3.6 Blutdruck-Werte bei Aufnahme und Entbindung

Die systolischen und diastolischen RR-Werte wurden bei Aufnahme und Entbindung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Der mediane systolische RR-Wert lag bei der Aufnahme bei 129 mmHg (IQR 118-140) und bei der Entbindung bei 130 mmHg (IQR 118-143) (p-Wert=0,06) (Abbildung 16). Der mediane diastolische RR-

Wert betrug bei der Aufnahme 77 mmHg (IQR 67-85) und bei der Entbindung ebenfalls 77 mmHg (IQR 70-89) (p-Wert=0,50) (Abbildung 17).

Abbildung 16: Vergleich der systolischen Blutdruckwerte nach Riva-Rocci mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung (p=0,06).

Abbildung 17: Vergleich der diastolischen Blutdruckwerte nach Riva-Rocci mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung (p=0,50).

3.7 Regressionsanalysen

Bivariate Regressionsanalyse zwischen sFlt-1/PIGF-Ratio und verschiedenen fetomaternalen Parametern bei Aufnahme:

Bei einer Auswahl hochsignifikant korrelierender Parameter führten wir eine zusätzliche bivariate Regressionsanalyse durch, um mögliche abhängige und unabhängige Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Parametern aufzuklären.

Es wurde eine bivariate Regressionsanalyse zwischen der sFlt-1/PIGF-Ratio bei Aufnahme als abhängige Variable und verschiedenen fetomaternalen Parametern bei Aufnahme als unabhängige Variablen durchgeführt (Tabelle 7). Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der sFlt-1/PIGF-Ratio und dem PI der A. umb. (p-

Wert=0,02) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von 0,34 und der CPR (p-Wert=0,02) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von -0,35.

Regressionsparameter	Beta-Schätzer p-Wert
PI A. umb. bei Aufnahme	0,34 0,02*
PI A. ut. rechts bei Aufnahme	0,24 0,13
PI A. ut. links bei Aufnahme	0,22 0,17
PI ACM bei Aufnahme	-0,25 0,10
CPR bei Aufnahme	-0,35 0,02*
PI DV bei Aufnahme	0,17 0,32
FL bei Aufnahme	-0,21 0,15
AU bei Aufnahme	-0,22 0,12
BPD bei Aufnahme	-0,05 0,71

Tabelle 7. Bivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PIGF-Ratio bei Aufnahme als abhängige Variable und verschiedenen fetomaternalen Parametern bei Aufnahme als unabhängige Variablen.

**. Hochsignifikanzniveau: $p \leq 0,01$

*. Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Bivariate Regressionsanalyse zwischen sFlt-1/PIGF-Ratio und verschiedenen fetomaternalen und klinischen Parametern bei Entbindung:

Es erfolgte anschließend eine bivariate Regressionsanalyse zwischen der sFlt-1/PIGF-Ratio bei Entbindung als abhängige Variable und verschiedenen fetomaternalen und klinischen Parametern bei Entbindung als unabhängige Variablen (Tabelle 8). Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der sFlt-1/PIGF-Ratio und dem PI der A. umb. (p-Wert=0,02) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von 0,37, der CPR (p-

Wert=0,02) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von -0,38, der FL (p-Wert=0,04) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von -0,32, dem GA bei Entbindung (p-Wert<0,01) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von -0,40 und dem Gewicht bei Geburt (p-Wert<0,01) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von -0,43.

Regressionsparameter	Beta-Schätzer p-Wert
PI A. umb. bei Entbindung	0,37 0,02*
PI ACM bei Entbindung	-0,07 0,68
PI DV bei Entbindung	0,27 0,12
CPR bei Entbindung	-0,38 0,02*
AU bei Entbindung	0,15 0,32
FL bei Entbindung	-0,32 0,04*
BPD bei Entbindung	-0,22 0,17
GA bei Entbindung	-0,40 <0,01**
Gewicht bei Geburt in Perzentilen nach Voigt	0,03 0,86
Größe bei Geburt in Perzentilen nach Voigt	0,07 0,65
Gewicht bei Geburt	-0,43 <0,01**
Größe bei Geburt	-0,27 0,07

Tabelle 8. Bivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Entbindung als abhängige Variable und verschiedenen fetomaternalen und klinischen Parametern bei Entbindung als unabhängige Variablen.

**. Hochsignifikanzniveau: $p \leq 0,01$

*. Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Bivariate Regressionsanalyse zwischen „Time-to-delivery“ und der sFlt-1/PIGF-Dynamik:

Es wurde anschließend eine bivariate Regressionsanalyse zwischen der „Time-to-delivery“ (Zeit zwischen Aufnahme und Entbindung in Tagen) als abhängige Variable und der sFlt-1/PIGF-Dynamik als unabhängige Variable durchgeführt (Tabelle 9). Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der „Time-to-delivery“ und dem Anstieg der sFlt-1/PIGF-Ratio absolut (p-Wert<0,01) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von 1,07, dem Anstieg der sFlt-1/PIGF-Ratio in Prozent (bezogen auf Wert bei Aufnahme und Entbindung) (p-Wert=0,02) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von 1,66 und dem Anstieg der sFlt-1/PIGF-Ratio pro Tag in Prozent (p-Wert=0,03) mit einem errechneten Effekt-Schätzer von -1,62.

Regressionsparameter	Beta-Schätzer p-Wert
sFlt-1/PIGF bei Entbindung	-0,22 0,09
Anstieg sFlt-1/PIGF absolut	1,07 <0,01**
Anstieg sFlt-1/PIGF pro Tag absolut	-0,68 0,10
Anstieg sFlt-1/PIGF in Prozent	1,66 0,02*
Anstieg sFlt-1/PIGF pro Tag in Prozent	-1,62 0,03*

Tabelle 9. Bivariate Regressionsanalyse mit der „Time-to-delivery“ als abhängige Variable und der sFlt-1/PIGF-Dynamik als unabhängige Variable.

** . Hochsignifikanzniveau: $p \leq 0,01$

* . Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Multivariate Regressionsanalyse:

Es wurde eine multivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PIGF-Ratio bei Aufnahme als abhängige Variable und folgenden Parametern: PI der A. umb. bei Aufnahme und CPR bei Aufnahme als unabhängige Variablen durchgeführt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation (Tabelle 10).

Regressionsparameter	Beta-Schätzer p-Wert
PI A. umb bei Aufnahme	-0,21 0,42
CPR bei Aufnahme	-0,21 0,40

Tabelle 10. Multivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PIGF-Ratio bei Aufnahme als abhängige Variable und verschiedenen dopplersonographischen Parametern als unabhängige Variablen.

** . Hochsignifikanzniveau: $p \leq 0,01$

* . Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Es erfolgte eine multivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PIGF-Ratio bei Entbindung als abhängige Variable und folgenden Parametern: PI der A. umb. bei Entbindung, CPR bei Entbindung, FL bei Entbindung, GA bei Entbindung und Gewicht bei Geburt als unabhängige Variablen. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation (Tabelle 11).

Regressionsparameter	Beta-Schätzer p-Wert
PI A. umb bei Entbindung	-0,31 0,24
CPR bei Entbindung	-0,24 0,28
FL bei Entbindung	0,06 0,76
GA bei Entbindung	-0,23 0,57
Gewicht bei Geburt	-0,53 0,21

Tabelle 11. Multivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PIGF-Ratio bei Entbindung als abhängige Variable und verschiedenen fetomaternalen und klinischen Parametern als unabhängige Variablen.

** . Hochsignifikanzniveau: $p \leq 0,01$

* . Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Anschließend erfolgte eine multivariate Regressionsanalyse mit der „Time-to-delivery“ als abhängige Variable und Parametern der sFlt-1/PIGF-Dynamik als unabhängige Variablen. Es

zeigten sich folgende signifikante Korrelationen (Tabelle 12):

Regressionsparameter	Beta-Schätzer p-Wert
Anstieg sFlt-1/PIGF absolut	0,40 0,02**
Anstieg sFlt-1/PIGF in Prozent	2,26 <0,001**
Anstieg sFlt-1/PIGF pro Tag in Prozent	-2,13 <0,01**

Tabelle 12. Multivariate Regressionsanalyse mit der „Time-to-delivery“ als abhängige Variable und Parametern der sFlt-1/PIGF-Dynamik als unabhängige Variablen.

** . Hochsignifikanzniveau: $p \leq 0,01$

* . Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

4. Diskussion

Die IUGR ist eine Manifestationsform der plazentaren Dysfunktion und geht mit einer erhöhten sFlt-1/PlGF-Ratio einher. Es wurde in unserer Studie untersucht, ob es bei IUGR-Schwangerschaften einen Zusammenhang zwischen der sFlt-1/PlGF-Ratio und den fetomaternalen Dopplermessungen, den fetometrischen Daten, und der „Time-to-delivery“ gibt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der sFlt-1/PlGF-Ratio und folgenden fetomaternalen Dopplerparametern: PI der A. umb., PI der AA. ut., PI des DV und CPR. Die sFlt-1/PlGF-Ratio korrelierte ebenfalls signifikant mit der FL und dem Gewicht bei der Geburt. Unseren Ergebnissen zufolge lässt sich eine Korrelation zwischen Biomarkerverlauf und der „Time-to-delivery“ herstellen. Es wurde ebenfalls durch unsere Studie nachgewiesen, dass eine Entbindung klinischerseits umso rapider notwendig wurde, je höher die sFlt-1/PlGF-Ratio bei der ersten Vorstellung der Patientinnen und je größer der prozentuale tägliche Anstieg war (ausführliche Darlegung siehe unten).

Es wurde in unserer multivariaten Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PlGF-Ratio als abhängige Variable gezeigt, dass kein einziger klinischer oder sonographischer Parameter mit der sFlt-1/PlGF-Ratio alleine signifikant korrelierte. Dies bedeutet, dass im verwendeten Modell die sFlt-1/PlGF-Ratio nicht durch einen oder mehrere Parameter vorhergesagt werden kann. In der bivariaten Regressionsanalyse zeigte sich für einige Parameter ein Zusammenhang mit der Ratio, für andere nicht. Die untersuchten fetomaternalen und klinischen Parameter sind für sich gesehen unterschiedliche Aspekte des gleichen Problems, nämlich der plazentaren Dysfunktion, sodass dieses Ergebnis hochplausibel erscheint. Dementsprechend kann die sFlt-1/PlGF-Ratio als Surrogatparameter der verschiedenen klinischen Untersuchungsvariablen gewertet werden, lässt sich aber nicht direkt durch einen Einzelparameter vorhersagen. Daraus kann folgende Schlussfolgerung gezogen werden: die klinischen Entscheidungen sollten nie nur von der sFlt-1/PlGF-Ratio abhängig sein. Das gesamte klinische Bild bleibt weiterhin der entscheidende Parameter, wovon abhängig alle klinischen Entscheidungen getroffen werden müssen. Die sFlt-1/PlGF-Ratio bzw. -Dynamik kann allerdings nicht nur als Marker für die plazentare Dysfunktion benutzt werden, sondern auch als zusätzlicher Parameter, zusammen mit dem Kardiotokogramm (CTG) und dem fetomaternalen Dopplerprofil, um das aktuelle

Wohlbefinden des wachstumsretardierten Feten beurteilen zu können. Zudem spiegelt die Höhe und die Anstiegssdynamik von der sFlt-1/PlGF-Ratio den klinischen Verlauf wider.

4.1 Bedeutung der sFlt-1/PlGF-Ratio

Die sFlt-1/PlGF-Ratio bei Aufnahme betrug in unserem Kollektiv im Mittel 448 (SD +/- 746) und im Median 269 (IQR 96-545). Die sFlt-1/PlGF-Ratio wurde in unserer Studie mithilfe eines automatisierten Analysengerätes bestimmt: BRAHMS KRYPTOR compact PLUS. Was die technischen Spezifikationen für die Bestimmung des Quotienten anbetrifft, konnte die Studie von van Helden, Weiskirchen, 2015 keinen signifikanten Unterschied zwischen verschiedenen automatisierten Analysengeräten, einschließlich dem von uns verwendeten KRYPTOR feststellen.

Die sFlt-1/PlGF-Ratio wird hauptsächlich für die Diagnostik einer PE benutzt unter Nutzung von 2 verschiedenen Cut-off-Werten in Abhängigkeit vom GA: 85 für die PE <34. SSW und 110 für die PE $\geq$ 34. SSW mit einer jeweiligen Spezifität über 95% (Verloren et al., 2014). Weiterhin konnte durch die Studien von Herraiz et al., 2014 und Komwilaisak, Tangkiratichai, 2017 nachgewiesen werden, dass die sFlt-1/PlGF-Ratio auch bei Patientinnen mit IUGR höher ist als bei Patientinnen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf. In der Studie von Herraiz et al., 2014 war die Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten ähnlich zwischen der Gruppe mit IUGR und der Gruppe mit PE und signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die sFlt-1/PlGF-Ratio betrug zum Zeitpunkt der Diagnose im Median 90,5 (IQR 36,7-196,4) für die early-onset-IUGR und korrelierte mit dem Schweregrad der placentaren Dysfunktion (Herraiz et al., 2014). Pathophysiologisch wird die erhöhte sFlt-1/PlGF-Ratio sowohl für die PE als auch für die IUGR durch eine gestörte Trophoblastinvasion mit ungenügendem Umbau der mütterlichen Spiralarterien verursacht. Die daraus resultierende Plazentahypoxie führt zur Ausschüttung von Antiangiogenesefaktoren, welche im mütterlichen Organismus zur Endothelschädigung führen können (Wang et al., 2009). Somit zeigt die in unserem Kollektiv gemessene mittlere Ratio an, dass es sich um ein Kollektiv mit einer hochgradigen placentaren Dysfunktion handelt.

Eine extrem hohe sFlt-1/PlGF-Ratio wurde bei Frauen mit PE beobachtet (Verloren et al., 2012; Perni et al., 2012). Eine frühe IUGR ohne oder mit PE wurde ebenfalls mit sehr hoher sFlt-1/PlGF-Ratio assoziiert (Gómez-Arriaga et al., 2013). Die mittlere sFlt-1/PlGF-Ratio betrug in der Gruppe ohne PE 308 (SD +/- 424) und in der Gruppe mit PE 476 (SD +/- 195) (Gómez-Arriaga et al., 2013), was ähnlich mit unseren Ergebnissen erscheint. Allerdings scheinen die sFlt-1-Werte in diesen Fällen niedriger als bei einer frühen PE zu sein (Schlembach et al., 2007). Eine auffällige sFlt-1/PlGF-Ratio wurde bei Patientinnen mit pathologischem Dopplerprofil der Uterinarterien im 2. Trimenon mit dem Auftreten einer frühen IUGR im Laufe der Schwangerschaft assoziiert (Stepan et al., 2007). Der Biomarker scheint daher hilfreich nicht nur für die Diagnostik, sondern auch für die Früherkennung der Risikopatienten für die Entwicklung einer IUGR zu sein.

Es besteht die Hypothese, dass jene Frauen mit früher IUGR und ohne PE im weiteren Verlauf ihrer Schwangerschaft eine PE entwickelt hätten, wenn sie nicht wegen der IUGR frühzeitig entbunden hätten werden müssen (Gómez-Arriaga et al., 2013). Allein durch eine erhöhte sFlt-1/PlGF-Ratio kann eine PE von einer IUGR nicht unterschieden werden, deswegen ist eine Fetometrie und eine Dopplersonographie für die Differentialdiagnose notwendig.

4.2 sFlt-1/PlGF-Ratio und Fetometrie

Bei einer IUGR plazentarer Genese wird im Verlauf eine Abflachung der Wachstumskurve beobachtet (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2016). Die fetometrischen Daten (BPD, AU und FL) wurden in unserer Studie bei der ersten und bei der letzten Ultraschalluntersuchung verglichen. Es konnte dargestellt werden, dass die fetometrischen Daten (in Perzentile) bei der letzten Fetometrie vor Entbindung signifikant niedriger im Vergleich zu der Fetometrie bei der Aufnahme waren, was durch die abflachende Wachstumskurve bei IUGR zu erwarten war.

Es wurde ebenfalls überprüft, ob die sFlt-1/PlGF-Ratio direkt mit bestimmten fetometrischen Parametern in Zusammenhang steht. Es wurde eine Korrelation der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Aufnahme und des AU bei Aufnahme festgestellt. Eine Korrelation

zwischen sFlt-1/PlGF-Ratio und AU bei der Entbindung konnte nicht nachgewiesen werden. Der einzige biometrische Parameter, der sowohl mit der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Aufnahme als auch mit der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Entbindung korrelierte, war die FL. Nicht nur das Gewicht, sondern auch die Größe bei der Geburt korrelierte mit der sFlt-1/PlGF-Ratio. Der Kopfumfang bei der IUGR plazerter Genese wird durch die Umverteilung des Blutflusses bei fetaler Hypoxämie zu den vitalen Organen zunächst nicht beeinträchtigt (Rizzo et al., 1996). Folglich konnte der BPD in unserer Studie nicht mit der sFlt-1/PlGF-Ratio signifikant korreliert werden.

Unser Kollektiv repräsentiert ein Kollektiv mit ausgedehnter asymmetrischer Wachstumsretardierung bei einem mittleren AU bei Aufnahme und bei Entbindung jeweils unter der 10. Perzentile. Der AU ist generell der beste sonographische Parameter, um eine IUGR zu diagnostizieren (Chang et al., 1992). Die verminderte Nährstoffzufuhr zur Leber und die daraus resultierende Abnahme der Glykogenreserven führen zu einem verlangsamten Wachstum der Leber und des Abdomenumfangs. Es kommt dann zur asymmetrischen Wachstumsretardierung und Kopf-Thorax-Diskrepanz (Divon et al., 1986). Daher wird bei einer IUGR plazerter Genese zunächst der AU beeinträchtigt. Eine länger bestehende Minderperfusion der unteren Extremitäten führt als nächster Schritt zum stagnierenden Wachstum des Oberschenkelknochens.

Der AU korreliert auch mit der Morbidität der IUGR Feten: eine biochemisch nachgewiesene Hypoxie ist häufiger bei Feten mit AU <5. Perzentile zu finden (Hecher et al., 1995). Insbesondere bei der asymmetrischen IUGR ist die Sensitivität des AU für die Diagnosestellung der IUGR hoch (Simon et al., 1990; Ferrazzi et al., 1986). Eine Wiederholung der Fetometrie sollte in 14-tägigen Abständen durchgeführt werden. Bei früher IUGR sollte zusätzlich eine sonographische Feindiagnostik erfolgen, da Kinder mit strukturellen Fehlbildungen im Kontext übergeordneter Erkrankungen meist eine Wachstumsretardierung aufweisen (Eydoux et al., 1989; Snijders et al., 1993).

Die Sensitivität des AU für die Diagnose IUGR ist allerdings insbesondere in Terminnähe hoch (Simon et al., 1990; Ferrazzi et al., 1986). Da die Patientinnen in unserer Studie aus klinischer Indikation durchschnittlich in der 33. SSW entbunden werden mussten, erscheint unser Ergebnis, nämlich die Korrelation der sFlt-1/PlGF-

Ratio mit der FL und nicht mit dem AU zum Zeitpunkt der Entbindung, nachvollziehbar.

Die veränderte angiogenetische Balance und die daraus resultierende plazentare Dysfunktion mit IUGR hat einen permanenten Einfluss auf die Entwicklung der Kinder im Laufe des Lebens (Godfrey, Barker, 2001), sodass eine engmaschige pränatale Überwachung bei IUGR unerlässlich erscheint. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen treten häufiger bei wachstumsretardierten Kindern auf (Jansson, Powell, 2007). Eine auffällige sFlt-1/PlGF-Ratio in der Nabelschnur scheint nicht nur mit dem fetalen sondern auch mit dem kindlichen Wachstum verbunden zu sein, da diese Kinder Wachstumsstörungen bis zum 6. Lebensjahr aufweisen (Bergen et al., 2015).

Bis dato wurde allerdings noch nicht beschrieben, dass ein definierter fetometrischer Parameter mit der sFlt-1/PlGF-Ratio korreliert. Das Wachstum der unteren Extremitäten stagniert bekanntermaßen bei zunehmender Zentralisation, d.h. Blutflussumkehr in das fetale Gehirn. Bester Parameter für die zunehmende Zentralisation ist die CPR, sodass unsere Ergebnisse -eine hohe Korrelation von sFlt-1/PlGF-Ratio, CPR (siehe auch nächster Abschnitt) und FL- hochplausibel sind.

4.3 sFlt-1/PlGF-Ratio und Dopplersonographie

Unsere Ergebnisse zeigten eine starke Korrelation zwischen dem PI der AA. ut. bei der Aufnahme und der sFlt-1/PlGF-Ratio. Eine auffällige sFlt-1/PlGF-Ratio wurde auch in anderen Untersuchungen mit auffälligem Dopplerprofil der AA. ut. assoziiert (Navaratnam et al., 2019). Allerdings haben wir in unserer Studie zusätzlich nachgewiesen, dass eine auffällige sFlt-1/PlGF-Ratio nicht nur mit dem maternalen, sondern auch mit dem fetalen Dopplerprofil in Zusammenhang steht. Eine Kombination zwischen maternalen und fetalen Dopplerparametern scheint laut aktuellen Daten die beste Möglichkeit zu sein, um eine IUGR zu diagnostizieren (MacDonald et al., 2019).

Die fetalen Dopplerparameter wurden in unserer Studie bei der Aufnahme und bei der Entbindung verglichen. Der Widerstand der Umbilikalarterie war signifikant höher, der PI der ACM war signifikant niedriger und die CPR war ebenfalls signifikant niedriger

bei der Entbindung im Vergleich zu der Aufnahme. Die plazentare Dysfunktion wird bekanntermaßen bei einer IUGR progredient im Laufe der Schwangerschaft. Der Progress der plazentaren Dysfunktion geht mit einer Verschlechterung des Dopplerprofils einher, sodass die oben genannten Ergebnisse hochplausibel sind.

Der PI des DV war ebenfalls bei der Entbindung höher als bei der Aufnahme, allerdings konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass die Patientinnen teilweise schon bei Aufnahme sich im Zustand einer fortgeschrittenen plazentaren Dysfunktion befanden, sodass der PI des DV schon bei Aufnahme auffällig war und die Entbindung klinischerseits vor weiterer Verschlechterung des DV indiziert wurde.

Unsere Studie hat auch gezeigt, dass die sFlt-1/PlGF-Ratio bei IUGR Feten stark mit bestimmten fetalen Dopplerparametern korreliert. Dadurch konnte unsere Studie nachweisen, dass die sFlt-1/PlGF-Ratio nicht nur mit der plazentaren Dysfunktion, sondern auch direkt mit dem Wohlbefinden des Feten verbunden ist: die Korrelationen mit dem PI der Umbilikalarterie, mit dem PI des DV und der CPR waren signifikant. Die Korrelation der sFlt-1/PlGF-Ratio mit dem PI der ACM konnte allerdings keine statistische Signifikanz zeigen.

Das Dopplerprofil bei einer IUGR plazentarer Genese ist zwischen der frühen und der späten Form der Wachstumsretardierung unterschiedlich, da wahrscheinlich eine unterschiedliche Pathophysiologie zugrunde liegt. Die erste Veränderung des Dopplerprofils bei einer frühen IUGR erscheint die Erhöhung des PI der A. umb. zu sein (Bahado-Singh et al., 1999). Bei weiterhin bestehender Erhöhung des PI der A. umb. wird das venöse Dopplerprofil auch beeinträchtigt; zunächst kommt es zu einer Erhöhung des PI des DV und dann bis zum Null- oder Rückfluss während der Vorhofsystole (Rizzo et al., 1996). Bei einer späten IUGR steht eine reduzierte mütterliche Perfusionsleistung oder eine reduzierte plazentare Zottenqualität, weniger aber eine reduzierte plazentare Austauschfläche im Vordergrund, so dass die Dopplerwerte der A. umb. bei einer späten IUGR unauffällig bleiben können (Hecher et al., 1992). Die zunehmende fetale Hypoxämie führt allerdings zu einer Senkung des PI der ACM (Arbeille et al., 1995) und dadurch kommt es zu einer Umverteilung des

Herzauswurfes zugunsten des Gehirns (Rizzo et al., 1996). Daher wird in dieser Form der IUGR häufig zunächst eine Erniedrigung des PI der ACM oder der CPR festgestellt.

Die CPR erscheint mit dem perinatalen Outcome verbunden zu sein (Bahado-Singh et al., 1999). Die CPR ist ein guter prädiktiver Faktor für ein schlechtes perinatales Outcome bei late-onset-IUGR (Hernandez-Andrade et al., 2012; Morales-Roselló, Khalil, 2015; Khalil, Thilaganathan, 2017). Eine große aktuell durchgeführte Metaanalyse (Conde-Agudelo et al., 2018) zeigte einen hohen prädiktiven Wert der CPR für ein schlechtes perinatales Outcome auch bei early-onset-IUGR. Da bei einer early-onset-IUGR sowohl der PI der Umbilikalarterie als auch der PI der ACM beeinflusst wird und bei einer late-onset-IUGR zunächst der PI der ACM auffällig wird, wobei der PI der A. umb. normal oder grenzwertig bleibt (DeVore, 2015), wird die CPR schlussendlich in beiden Formen der IUGR beeinträchtigt. Daher erscheint die CPR sehr zuverlässig als prädiktiver Faktor für beide Formen der IUGR zu sein.

Eine auffällige Doppleruntersuchung der ACM bei IUGR Feten ist generell mit einem schlechten perinatalen Outcome verbunden (Severi et al., 2002). Die Doppleruntersuchung der ACM im späten dritten Trimenon ist besser als die Doppleruntersuchung der A. umb., um das Wohlbefinden des Feten zu beurteilen (Hershkovitz et al., 2000). Durch die Studie von Arbeille et al., 1995 wurde nachgewiesen, dass die CPR am meisten mit der intrauterinen Hypoxie korrelierte. Die CPR kann im Vergleich zu der Dopplersonographie der A. umb. das perinatale Outcome besser prognostizieren (Bahado-Singh et al., 1999) und eine auffällige CPR ist mit einem schlechteren perinatalen Outcome assoziiert wie z.B. mit mekoniumhaltigem Fruchtwasser, APGAR-Score nach 5 Minuten <7, perinataler Mortalität, Hypoglykämie, insbesondere bei der frühen IUGR (Bahado-Singh et al., 1999).

In unserer Studie betrug das GA bei Entbindung 229 Tage (SD +/- 35) oder 32+5 SSW. Das heißt, dass die Mehrheit unserer Patientinnen eine frühe IUGR aufwiesen. Laut der oben genannten Pathophysiologie hätte man bei früher IUGR ein pathologisches Dopplerprofil der A. umb. erwartet, mit folglich einem auffälligen Dopplerprofil des DV, wobei der PI der ACM unauffällig bleiben könnte. Unsere Ergebnisse, nämlich die signifikante Korrelation der sFlt-1/PIGF-Ratio mit der Umbilikalarterie, der CPR und

dem DV, aber nicht mit der ACM, erscheinen daher hochplausibel. Die nachgewiesene starke Korrelation zwischen der sFlt-1/PlGF-Ratio und der CPR in unserer Arbeit und die aktuell vorliegenden Daten zeigen, dass die Kombination der Doppleruntersuchung der ACM und der A. umb., nämlich die CPR, tatsächlich der jener Dopplerparameter einzuordnen ist, der am höchsten mit dem antiangiogenetischen Expressionsprofil der Plazenta korreliert.

Laut unserer Studie kann aber auch der fetale Zustand direkt durch den Biomarkerverlauf abgeleitet werden, denn eine steigende sFlt-1/PlGF-Ratio ist mit einer Verschlechterung der CPR und dementsprechend mit einer Verschlechterung des fetalen Zustandes verbunden. Eine Studie von Lobmaier et al., 2014 hat gezeigt, dass eine auffällige PlGF-Bestimmung bei Schwangeren mit IUGR im 3. Trimenon mit einem schlechteren perinatalen Outcome, wie z.B. mit fetaler metabolischer Azidose und fetalem Distress assoziiert ist. Laut der gleichen Studie ist der prädiktive Wert der IUGR-assoziierten Komplikationen ähnlich zwischen Dopplersonographie und angiogenetischen Faktoren.

Durch die nachgewiesene Korrelation zwischen der sFlt-1/PlGF-Ratio und der CPR entsteht die Frage, ob bei einer IUGR alleine die sFlt-1/PlGF-Ratio benutzt werden kann, um das Wohlbefinden des Feten zu beurteilen und um klinische Entscheidungen treffen zu können. Das klinische Bild bei der plazentaren Dysfunktion bleibt allerdings weiterhin der entscheidende Parameter, daher kann aktuell eine steigende sFlt-1/PlGF-Ratio nicht die Beendigung einer Schwangerschaft rechtfertigen. Die Entbindungsindikation bei einer IUGR soll immer nach GA und nach bestimmten sonographischen und kardiotokographischen Kriterien gestellt werden (siehe Tabelle 1) (Baschat, 2010; Figueras, Gratacós, 2014). Die Höhe der sFlt-1/PlGF-Ratio ist aber ein zusätzlicher Baustein im Gesamtbild, der den Schweregrad der IUGR widerspiegelt.

4.4 sFlt-1/PlGF-Ratio und „Time-to-delivery“

Es wurde in unserer Studie gezeigt, dass eine Entbindung klinisch umso dringlicher wurde, je höher die sFlt-1/PlGF-Ratio bei der ersten Bestimmung war. Größere durchgeführte Studien bei Patientinnen mit PE konnten ebenfalls das gleiche Ergebnis zeigen (Verloren et al., 2012). Durch unsere Studie konnte ebenfalls nachgewiesen

werden, dass eine Korrelation zwischen der Dynamik der sFlt-1/PlGF-Ratio und der „Time-to-delivery“ bei Patientinnen mit IUGR besteht. Die durchgeführte bivariate Regressionsanalyse zwischen der „Time-to-delivery“ und der sFlt-1/PlGF-Dynamik hat gezeigt, dass die Zeit zwischen Aufnahme und Entbindung umso länger war, je größer der prozentuale oder der absolute Anstieg des Biomarkers war. Die multivariate Regressionsanalyse ergab ebenfalls eine positive Korrelation zwischen dem prozentualen und dem absoluten Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio und der Zeit zwischen Aufnahme und Entbindung.

Umgekehrt formuliert wurde eine Entbindung klinischerseits umso rapider erforderlich, je geringer der absolute oder prozentuale Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio war. Dies erklärt sich folgendermassen: Patientinnen waren meist bei Aufnahme in die Klinik oder Ambulanz im Zustand einer plazentaren Dysfunktion und die sFlt-1/PlGF-Ratio war pathologisch erhöht. Je höher die Ratio, desto wahrscheinlicher ist ein entsprechend höherer Schweregrad der plazentaren Dysfunktion. Patientinnen, die mit höherer sFlt-1/PlGF-Ratio aufgenommen wurden, zeigten innerhalb der entsprechend kurzen Beobachtungszeit folglich nur einen geringen prozentualen Markeranstieg, da sie bereits auf sehr hohem Niveau starteten. Ein longitudinaler Markerverlauf konnte dementsprechend aus klinischen Gründen nicht mehr beobachtet werden. Auf der anderen Seite zeigten die Patientinnen, die mit niedriger sFlt-1/PlGF-Ratio aufgenommen wurden, einen größeren Anstieg des Biomarkers, da sie einen niedrigeren Ausgangswert aufwiesen und die „Time-to-delivery“ entsprechend länger war. Folglich konnte eine negative Korrelation zwischen der ersten Bestimmung der sFlt-1/PlGF-Ratio und dem prozentualen Anstieg des Biomarkers bis zur Entbindung und eine positive Korrelation zwischen der letzten Bestimmung der sFlt-1/PlGF-Ratio und dem absoluten Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio nachgewiesen werden.

Der Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag in Prozent korrelierte allerdings sowohl in der bivariaten als auch in der multivariaten Regressionsanalyse negativ mit der „Time-to-delivery“, d.h. je steiler der prozentuale Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag war, desto schneller mussten diese Patientinnen entbunden werden. Dieses Ergebnis erscheint plausibel, da der tägliche prozentuale Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio am objektivsten den Progress der plazentaren Dysfunktion widerspiegelt.

Die Heterogenität des Patientenkollektivs, die kleine Anzahl der Patientinnen und das unterschiedliche GA zum Zeitpunkt der sFlt-1/PlGF-Bestimmung in unserer Studie sind wichtige Faktoren, die unsere Möglichkeiten begrenzen, die „Time-to-delivery“ genau vorherzusagen. Größere prospektive Studien sind erforderlich, um Cut-off-Werte zu definieren, die eine verlässliche Vorhersage der „Time-to-delivery“ ermöglichen. Die Daten für die „Time-to-delivery“ bei Patientinnen mit IUGR sind aktuell auch gemäß anderer Untersuchungen immer noch insgesamt begrenzt (Graupner et al., 2018).

Die sFlt-1/PlGF-Ratio korrelierte auch umgekehrt mit dem GA bei der Entbindung. Folglich geht die frühe Form der IUGR mit höheren sFlt-1/PlGF-Quotienten einher als die späte Form der IUGR. Die sFlt-1/PlGF-Ratio wurde ebenfalls bei Aufnahme und Entbindung verglichen. Es konnte eindeutig dargestellt werden, dass die sFlt-1/PlGF-Ratio nicht stabil blieb, sondern im Verlauf ansteigend war, was durch die voranschreitende plazentare Dysfunktion bei IUGR erklärlich ist.

Es wurde in unserer Studie beobachtet, dass das zusätzliche Auftreten einer PE insgesamt zu einem schnelleren Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio führte. 10 Patientinnen von 52 in unserem Patientenkollektiv hatten eine IUGR mit PE (Gruppe mit PE) und 42 Patientinnen hatten nur eine IUGR ohne PE (Gruppe ohne PE). In der Gruppe mit PE mussten 4 Patientinnen aus klinischer Indikation unmittelbar nach der sFlt-1/PlGF-Bestimmung entbunden werden, sodass keine weitere Bestimmung des Biomarkers durchgeführt werden konnte (siehe Abbildung 15). Allerdings betrug der mittlere Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag in Prozent für die Gruppe mit PE 14,20% (SD +/- 42,5) und für die Gruppe ohne PE 5,77% (SD +/- 11,4). Es wurde in der Gruppe ohne PE, abgesehen von wenigen Ausnahmen, ein flacherer Anstieg beobachtet (siehe Abbildung 14).

Die sFlt-1/PlGF-Ratio wurde bereits in Kombination mit mütterlichen Faktoren, fetaler Biometrie, Doppleruntersuchung der AA. ut. und dem mittleren arteriellen Druck (MAP=mean arterial pressure) der Mutter als Screeningmethode für die Prädiktion einer vorzeitigen Entbindung bei Schwangeren mit IUGR genutzt (Bakalis et al., 2015). Die Kombination zwischen mütterlichen Faktoren (PI der AA. ut. und MAP) und sFlt-1/PlGF-Ratio konnte das Auftreten einer frühen PE vorhersagen (Tsiakkas et al., 2016).

Durch neue Studien wurde auch nachgewiesen, dass nur eine auffällige sFlt-1/PlGF-Ratio im 3. Trimenon mit einer late-onset-PE oder IUGR assoziiert ist (Birdir et al., 2018).

Zusammenfassend scheint die sFlt-1/PlGF-Ratio bzw. -Dynamik sehr hilfreich für die intensive Überwachung der Patientinnen mit IUGR oder PE zu sein. Die durchgeführte Studie von Herraiz et al., 2018 hat gezeigt, dass eine regelmäßige sFlt-1/PlGF-Bestimmung bei Patientinnen mit IUGR nicht hilfreich ist, um klinische Entscheidungen treffen zu können. Allerdings war das Patientenkollektiv relativ klein. Durch die Gradierung und die unterschiedliche Pathophysiologie der IUGR wird die Korrelation der sFlt-1/PlGF-Ratio mit der „Time-to-delivery“ beeinträchtigt.

Die „Time-to-delivery“ konnte unseren Ergebnissen folgend mit der sFlt-1/PlGF-Ratio korreliert werden: ein rapider Anstieg von sFlt-1/PlGF, bezogen auf den prozentualen Anteil pro Tag, geht signifikant mit der klinischen Erkrankungsprogression einher. Weitere Studien mit bestimmten Abnahmezeitpunkten des sFlt-1/PlGF-Quotienten in regelmäßigen Abständen nach Diagnose der IUGR, und großem homogenem Patientenkollektiv, wie z.B. Patientinnen nur mit early-onset-IUGR, ohne PE, sind notwendig, um die sFlt-1/PlGF-Ratio und deren Dynamik erneut mit der „Time-to-delivery“ zu überprüfen. Die klinischen Entscheidungen bei Patientinnen mit plazentarer Dysfunktion sollten deshalb weiterhin immer klinisch und nicht markerorientiert getroffen werden.

5. Zusammenfassung

Die sFlt-1/PlGF-Ratio (soluble Fms-like Tyrosinkinase 1/ Placenta like Growth Factor-Ratio) wurde bis dato für die intensive Überwachung der Patientinnen mit Plazentainsuffizienz benutzt. Es wurde in unserer Studie untersucht, ob bei IUGR (intrauterine growth retardation) eine Korrelation zwischen der Biomarker-Dynamik (sFlt-1/PlGF-Verlauf) und fetomaternalen Dopplermessungen, fetometrischen Daten und der „Time-to-delivery“ besteht. Es wurde eine signifikante Korrelation der sFlt-1/PlGF-Ratio mit fetomaternalen Dopplerparametern (Arteria umbilicalis, Arteriae uterinae, Ductus venosus, cerebroplazentare Ratio) und fetometrischen Maßen (Femurlänge, Gewicht bei der Geburt) nachgewiesen. Folglich konnte das fetale Wohlbefinden durch die Höhe der sFlt-1/PlGF-Ratio im mütterlichen Serum reflektiert werden. Ferner wurde in unserer Studie gezeigt, dass eine umso dringlichere Entbindung erforderlich wurde, je höher die sFlt-1/PlGF-Ratio bei der Aufnahme der Patientinnen war. Die früh auftretenden ausgeprägten Formen der IUGR scheinen mit höheren sFlt-1/PlGF-Quotienten verbunden zu sein als später in der Schwangerschaft auftretende. Der Schweregrad der plazentaren Dysfunktion korreliert dementsprechend mit der Höhe der sFlt-1/PlGF-Ratio. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem absoluten und dem prozentualen Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio und der „Time-to-delivery“, da Patientinnen, die mit niedrigerer sFlt-1/PlGF-Ratio aufgenommen wurden, einen größeren Markeranstieg im Laufe der Schwangerschaft aufwiesen. Es wurde allerdings eine negative Korrelation zwischen dem täglichen prozentualen Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio und der „Time-to-delivery“ beobachtet. Der sFlt-1/PlGF-Quotient sollte in weiteren Studien zu definierten Abnahmezeitpunkten ab Beginn des zweiten Trimesters bestimmt werden, um die „Time-to-delivery“ erneut mit der Dynamik der sFlt-1/PlGF-Ratio zu korrelieren, um valide prognostische Aussagen anhand der Markerdynamik machen zu können. Inwieweit eine definierte Höhe des Biomarkers (im Sinne eines Cut-off-Wertes) bei Patientinnen mit IUGR mit einer umgehenden Entbindung aus klinischer Indikation in Zusammenhang steht, sollte ebenfalls Gegenstand nachfolgender Studien werden. Die klinische Relevanz der Bestimmung der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Patientinnen mit IUGR konnte eindeutig in unserer Studie gezeigt werden. Durch die Objektivierung des fetalen Wohlbefindens mit dem Biomarkerprofil wird das Management und die „Time-to-delivery“ bei Patientinnen mit IUGR deutlich vereinfacht.

6. Literaturverzeichnis

1. Agrawal, S., Shinar, S., Cerdeira, A.S., Redman, C., Vatish, M. (2019): Predictive performance of PlGF (placental growth factor) for screening preeclampsia in asymptomatic women: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 74(5), 1124-1135.
2. Arbeille, P., Maulik, D., Fignon, A., Stale, H., Berson, M., Bodard, S., Locatelli, A. (1995): Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol*. 21(7), 861-870.
3. Bahado-Singh, R.O., Kovanci, E., Jeffres, A., Oz, U., Deren, O., Copel, J., Mari, G. (1999): The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 180(3 Pt 1), 750-756.
4. Bakalis, S., Peeva, G., Gonzalez, R., Poon, L.C., Nicolaides, K.H. (2015): Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 46(4), 446-451.
5. Bamfo, J.E., Odibo, A.O. (2011): Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy*. 2011, Article ID 640715.
6. Barker, D.J. (1999): Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child*. 80(4), 305-307.
7. Baschat, A.A. (2010): Fetal growth restriction – from observation to intervention. *J Perinat Med*. 38(3), 239-246.
8. Berg, C., Gembruch, U., Geipel, A. (2010): Intrauterine Wachstumsrestriktion. In: Rath, W., Gembruch, U., Schmidt, S. (Hrsg.): *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. 2. Auflage. S. 533-537. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG.
9. Bergen, N.E., Bouwland-Both, M.I., Steegers-Theunissen, R.P., Hofman, A., Russcher, H., Lindemans, J., Jaddoe, V.W., Steegers, E.A. (2015): Early pregnancy maternal and fetal angiogenic factors and fetal and childhood growth: the Generation R Study. *Hum Reprod*. 30(6), 1302-1313.
10. Bernstein, I.M., Horbar, J.D., Badger, G.J., Ohlsson, A., Golan, A. (2000): Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. 182(1 Pt 1), 198-206.

11. Birdir, C., Droste, L., Fox, L., Frank, M., Fryze, J., Enekwe, A., Königer, A., Kimmig, R., Schmidt, B., Gellhaus, A. (2018): Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF-Ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 12, 124-128.
12. BRAHMS GmbH. (2013): BRAHMS KRYPTOR compact Plus Handbuch Version: 5. Hennigsdorf: Thermo Fisher Scientific Inc.; s. bes. S. 14.
13. Burton, G.J., Woods, A.W., Jauniaux, E., Kingdom, J.C. (2009): Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for utero-placental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 30(6), 473-482.
14. Campbell, S., Thoms, A. (1977): Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 84(3), 165-174.
15. Chang, T.C., Robson, S.C., Boys, R.J., Spencer, J.A. (1992): Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol.* 80(6), 1030-1038.
16. Clark, D.E., Smith, S.K., He, Y., Day, K.A., Licence, D.R., Corps, A.N., Lammoglia, R., Charnock-Jones, D.S. (1998): A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod.* 59(6), 1540-1548.
17. Conde-Agudelo, A., Villar, J., Kennedy, S.H., Papageorghiou, A.T. (2018): Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 52(4), 430-441.
18. Cross, J.C. (2005): How to make a placenta: mechanisms of trophoblast cell differentiation in mice—a review. *Placenta.* 26 Suppl A, 3-9.
19. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). (2019): Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. AWMF-Leitlinien-Register. Nr. 015/018, S. 40.
20. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). (2016): Intrauterine Wachstumsrestriktion. AWMF-Leitlinien-Register. Nr. 015/080 S. 26-27.

21. DeVore, G.R. (2015): The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 213(1), 5-15.
22. Divon, M.Y., Chamberlain, P.F., Sipos, L., Manning, F.A., Platt, L.D. (1986): Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 155(6), 1197-1201.
23. Eydoux, P., Choiset, A., Le Porrier, N., Thépot, F., Szpiro-Tapia, S., Alliet, J., Ramond, S., Viel, J.F., Gautier, E., Morichon, N., et al., (1989): Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat Diagn.* 9(4), 255-269.
24. Fenton, T.R., Kim, J.H. (2013): A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 13, 59.
25. Ferrazzi, E., Nicolini, U., Kustermann, A., Pardi, G. (1986): Routine obstetric ultrasound: effectiveness of cross-sectional screening for fetal growth retardation. *J Clin Ultrasound.* 14(1), 17-22.
26. Figueras, F., Gratacós, E. (2014): Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a staged-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 36(2), 86-98.
27. Frøen, J.F., Gardosi, J.O., Thurmann, A., Francis, A., Stray-Pedersen, B. (2004): Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83(9), 801-807.
28. Godfrey, K.M., Barker, D.J.P. (2001): Fetal programming and adult death. *Public Health Nutrition.* 4(2B), 611-624.
29. Goetzinger, K.R., Tuuli, M.G., Odibo, A.O., Roehl, K.A., Macones, G.A., Cahill, A.G. (2013): Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity. *J Perinatol.* 33(5), 352-357.
30. Goldenberg, R.L., Cliver, S.P. (1997): Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. *Clin Obstet Gynecol.* 40(4), 704-714.
31. Gómez-Arriaga, P.I., Herraiz, I., López-Jiménez, E.A., Gómez-Montes, E., Denk, B., Galindo, A. (2013): Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio:

- usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41(5), 530-537.
32. Graupner, O., Lobmaier, S.M., Ortiz, J.U., Karge, A., Kuschel, B. (2018): sFlt-1/PlGF-Ratio for the prediction of the time of delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 298(3), 567-577.
 33. Hadlock, F.P., Harrist, R.B., Sharman, R.S., Deter, R.L., Park, S.K. (1985): Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 151(3), 333-337.
 34. Hecher, K., Snijders, R., Campbell, S., Nicolaides, K.H. (1995): Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol.* 173(1), 10-15.
 35. Hecher, K., Spornol, R., Stettner, H., Szalay, S. (1992): Potential for diagnosing imminent risk to appropriate- and small-for-gestational-age fetuses by Doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2(4), 266-271.
 36. Hernandez-Andrade, E., Serralde, J.A., Cruz-Martinez, R. (2012): Can anomalies of fetal brain circulation be useful in the management of growth restricted fetuses? *Prenat Diagn.* 32(2), 103-112.
 37. Herraiz, I., Dröge, L.A., Gómez-Montes, E., Henrich, W., Galindo, A., Verlohren, S. (2014): Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 124(2 Pt 1), 265-273.
 38. Herraiz, I., Quezada, M.S., Rodriguez-Calvo, J., Gómez-Montes, E., Villalaín, C., Galindo, A. (2018): Longitudinal change of sFlt-1/PlGF-Ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 52(5), 631-638.
 39. Herraiz, I., Simón, E., Gómez-Arriaga, P.I., Martínez-Moratalla, J.M., García-Burguillo, A., López Jiménez, E.A., Galindo, A. (2015): Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PlGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. *Int J Mol Sci.* 16(8), 19009-19026.
 40. HersHKovitz, R., Kingdom, J.C., Geary, M., Rodeck, C.H. (2000): Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small

- fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 15(3), 209-212.
41. Hua, M., Odibo, A.O., Longman, R.E., Macones, G.A., Roehl, K.A., Cahill, A.G. (2011): Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 205(6), 558. e1-5.
 42. Huppertz, B. (2008): Placental originis of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 51(4), 970-975.
 43. Ishihara, N., Matsuo, H., Murakoshi, H., Laoag-Fernandez, J.B., Samoto, T., Maruo, T. (2002): Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 186(1), 158-166.
 44. Jansson, T., Powell, T.L. (2007): Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci (Lond).* 113(1), 1-13.
 45. Khalil, A., Thilaganathan, B. (2017): Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 38, 38-47.
 46. Komwilaisak, R., Tangkiratichai, P. (2017): Maternal serum angiogenic growth factors in intrauterine growth restriction versus normal pregnancies. *J Med Assoc Thai.* 100(2), 119-124.
 47. Kumasawa, K., Ikawa, M., Kidoya, H., Hasuwa, H., Saito-Fujita, T., Morioka, Y., Takakura, N., Kimura, T., Okabe, M. (2011): Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108(4), 1451-1454.
 48. Kühnel, E., Kleff, V., Stojanovska, V., Kaiser, S., Waldschütz, R., Herse, F., Plösch, T., Winterhager, E., Gellhaus, A. (2017): Placental-specific overexpression of sFlt-1 alters trophoblast differentiation and nutrient transporter expression in an IUGR mouse model. *J Cell Biochem.* 118(6), 1316-1329.
 49. Lam, C., Lim, K.H., Karumanchi, S.A. (2005): Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 46(5), 1077-1085.
 50. Lee, A.C., Kozuki, N., Cousens, S., Stevens, G.A., Blencowe, H., Silveira, M.F., Sania, A., Rosen, H.E., Schmiegelow, C., Adair, L.S., Baqui, A.H., Barros, F.C.,

- Bhutta, Z.A., Caulfield, L.E., Christian, P., Clarke, S.E., Fawzi, W., Gonzalez, R., Humphrey, J., Huybregts, L., Kariuki, S., Kolsteren, P., Lusingu, J., Manandhar, D., Mongkolchat, A., Mullany, L.C., Ndyomugenyi, R., Nien, J.K., Roberfroid, D., Saville, N., Terlouw, D.J., Tielsch, J.M., Victora, C.G., Velaphi, S.C., Watson-Jones, D., Willey, B.A., Ezzati, M., Lawn, J.E., Black, R.E., Katz, J., CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. (2017): Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*. 358:j3677.
51. Lees, C., Marlow, N., Arabin, B., Bilardo, C.M., Brezinka, C., Derks, J.B., Duvekot, J., Frusca, T., Diemert, A., Ferrazzi, E., Ganzevoort, W., Hecher, K., Martinelli, P., Ostermayer, E., Papageorgiou, A.T., Schlembach, D., Schneider, K.T., Thilaganathan, B., Todros, T., van Wassenae-Leemhuis, A., Valcamonica, A., Visser, G.H., Wolf, H.; TRUFFLE Group. (2013): Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 42(4), 400-408.
 52. Levine, R.J., Maynard, S.E., Qian, C., Lim, K.H., England, L.J., Yu, K.F., Schisterman, E.F., Thadhani, R., Sachs, B.P., Epstein, F.H., Sibai, B.M., Sukhatme, V.P., Karumanchi, S.A. (2004): Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 350(7), 672-683.
 53. Lobmaier, S.M., Figueras, F., Mercade, I., Perello, M., Peguero, A., Crovetto, F., Ortiz, J.U., Crispi, F., Gratacós, E. (2014): Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 43(5), 533-540.
 54. Lunghi, L., Ferretti, M.E., Medici, S., Biondi, C., Vesce, F. (2007): Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol*. 5, 6.
 55. MacDonald, T.M., Hui, L., Robinson, A.J., Dane, K.M., Middleton, A.L., Tong, S., Waler, S.P. (2019): Cerebral-placental-uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 54(3), 367-375.
 56. Maulik, D. (2006): Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol*. 49(2), 228-235.
 57. Maynard, S.E., Min, J.Y., Merchan, J., Lim, K.H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T.A., Morgan, J.P., Sellke F.W., Stillman, I.E., Epstein, F.H., Sukhatme, V.P., Karumanchi, S.A. (2003): Excess placental soluble fms-like

- tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 111(5), 649–658.
58. Morales-Roselló, J., Khalil, A. (2015): Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 46(4), 385-388.
 59. Morrish, D.W., Dakour, J., Li, H. (1998): Functional regulation of human trophoblast differentiation. *J Reprod Immunol.* 39(1-2), 179-195.
 60. Mütze, S., Rudnik-Schöneborn, S., Zerres, K., Rath, W. (2008): Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med.* 36(1), 38-58.
 61. Myatt, L. (2002): Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine.* 19(1), 103-111.
 62. Nardoza, L.M., Caetano, A.C., Zamarian, A.C., Mazzola, J.B., Silva, C.P., Marçal, V.M., Lobo, T.F., Peixoto, A.B., Araujo Júnior, E. (2017): Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 295(5), 1061-1077.
 63. Navaratnam, K., Abreu, P., Jorgensen, A., Alfirevic, A., Alfirevic, Z. (2019): Evaluation of agreement of placental growth factor (PlGF) tests and the soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)/PlGF ratio, comparison of predictive accuracy for pre-eclampsia, and relation to uterine artery Doppler and response to aspirin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 32(2), 179-187.
 64. Ness, R.B., Sibai, B.M. (2006): Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 195(1), 40-49.
 65. Owen, P., Khan, K.S., Howie, P. (1999): Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in the prediction of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 13(6), 415-419.
 66. Peleg, D., Kennedy, C.M., Hunter, S.K. (1998): Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician.* 58(2), 453-460, 466-467.
 67. Perni, U., Sison, C., Sharma, V., Helseth, G., Hawfield, A., Suthanthiran, M., August, P. (2012): Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 59(3), 740-746.
 68. Puhl, A.G., Merinsky, A. (2013): Intrauterine fetale Wachstumsretardierung - Diagnostische Möglichkeiten und geburtshilfliches Management. *Frauenarzt.* 54, 460-469.

69. Purde, M.T., Baumann, M., Wiedemann, U., Nydegger, U.E., Risch, L., Surbek, D., Risch, M. (2015): Incidence of preeclampsia in pregnant Swiss women. *Swiss Med Wkly.* 145, w14175.
70. Rana, S., Powe, C.E., Salahuddin, S., Verlohren, S., Perschel, F.H., Levine, R.J., Lim, K.H., Wenger, J.B., Thadhani, R., Karumanchi, S.A. (2012): Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 125(7), 911-919.
71. Redman, C.W. (1991): Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta.* 12(4), 301-308.
72. Redman, C.W., Sargent, I.L. (2005): Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 308(5728), 1592-1594.
73. Redman, C.W., Sargent, I.L. (2010): Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 63(6), 534-543.
74. Richardus, J.H., Graafmans, W.C., Verloove-Vanhorick, S.P., Mackenbach, J.P.; EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. (2003): Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG.* 110(2), 97-105.
75. Rizzo, G., Capponi, A., Talone, P.E., Arduini, D., Romanini, C. (1996): Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 7(6), 401-410.
76. Roberge, S., Nicolaides, K., Demers, S., Hyett, J., Chaillet, N., Bujold, E. (2017): The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 216(2), 110-120.
77. Schlembach, D., Wallner, W., Sengenberger, R., Stiegler, E., Mörtl, M., Beckmann, M.W., Lang, U. (2007): Angiogenic growth factor levels in maternal and fetal blood: correlation with Doppler ultrasound parameters in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 29(4), 407-413.
78. Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (2011): *Die Geburtshilfe.* 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; s. bes. S. 260.
79. Severi, F.M., Bocchi, C., Visentin, A., Falco, P., Cobellis, L., Florio, P., Zagonari, S., Pilu, G. (2002): Uterine and fetal cerebral Doppler predict the

- outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 19(3), 225-228.
80. Sheridan, C. (2005): Intrauterine growth restriction--diagnosis and management. *Aust Fam Physician.* 34(9), 717-723.
 81. Simon, N.V., O'Connor, T.J. 3rd, Shearer, D.M. (1990): Detection of intrauterine fetal growth retardation with abdominal circumference and estimated fetal weight using cross-sectional growth curves. *J Clin Ultrasound.* 18(9), 685-690.
 82. Snijders, R.J., Nicolaides, K.H. (1994): Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 4(1), 34-48.
 83. Snijders, R.J., Sherrod, C., Gosden, C.M., Nicolaides, K.H. (1993): Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 168(2), 547-555.
 84. Stepan, H., Unversucht, A., Wessel, N., Faber, R. (2007): Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension.* 49(4), 818-824.
 85. Stratton, J.F., Scanhill, S.N., Stuart, B., Turner, M.J. (1995): Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 5(2), 114-118.
 86. Tsiakkas, A., Saiid, Y., Wright, A., Wright, D., Nicolaides, K.H. (2016): Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 215(1), 87.
 87. Valensise, H., Vasapollo, B., Gagliardi, G., Novelli, G.P. (2008): Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension.* 52(5), 873-880.
 88. Van Helden, J., Weiskirchen, R. (2015): Analytical evaluation of the novel soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor assays for the diagnosis of preeclampsia. *Clin Biochem.* 48(16-17), 1113-1119.
 89. Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Moertl, M., Zeisler, H., Calda, P., Holzgreve, W., Galindo, A., Engels, T., Denk, B., Stepan, H. (2012): The sFlt-1/PlGF-Ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 206(1), 58.

90. 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. (2014): 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*. 63(2), 346-352.
91. Voigt, M., Fusch, C., Olbertz, D., Hartmann, K., Rochow, N., Renken, C., Schneider, K.T.M. (2006): Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. 12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtshilfe Frauenheilk.* 66(10), 956-970.
92. Wang, A., Rana, S., Karumanchi, S.A. (2009): Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 24, 147-158.
93. Wisser, J., Dirschedl, P., Krone, S. (1994): Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 4(6), 457-462.
94. Wollmann, H.A. (1998): Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res.* 49 Suppl 2, 1-6.
95. Wright, D., Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L.C., Nicolaides, K.H. (2012): A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 32, 171-178.
96. Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A.C., Sennström, M., Olovsson, M., Brennecke, S.P., Stepan, H., Allegranza, D., Dilba, P., Schoedl, M., Hund, M., Verlohren, S. (2016): Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 374(1), 13-22.
97. Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F.J., Vatish, M., Staff, A.C., Sennström, M., Olovsson, M., Brennecke, S.P., Stepan, H., Allegranza, D., Schoedl, M., Grill, S., Hund, M., Verlohren, S. (2019): Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 53(3), 367-375.
98. Zhou, Y., Fisher, S.J., Janatour, M., Genbacev, O., Dejana, E., Wheelock, M., Damsky, C.H. (1997): Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest.* 99(9), 2139-2151.
99. Zhou, Y., McMaster, M., Woo, K., Janatpour, M., Perry, J., Karpanen, T., Alitalo, K., Damsky, C., Fisher, S.J. (2002): Vascular endothelial growth factor

ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Am J Pathol. 160(4), 1405-1423.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AA. ut.	Arteriae uterinae
ACM	Arteria cerebri media
AFI	Amniotic Fluid Index
ASS	Acetyl-Salicyl-Säure
AU	Abdomenumfang
A. umb.	Arteria umbilicalis
A. ut.	Arteria uterina
BMI	Body Mass Index
BPD	Biparietaler Durchmesser
CPR	Cerebroplazentare Ratio
CTG	Kardiotokogramm
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in Medizin e.V.
dGDM	diätetisch eingestellter Gestationsdiabetes mellitus
DV	Ductus venosus
FL	Femurlänge
Flt-1	Fms-like Tyrosinkinase 1
GA	Gestationsalter
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
Hellp	Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count
iGDM	insulinpflichtiger Gestationsdiabetes mellitus
IQR	Interquartilsabstand
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth retardation
MAP	Mittlerer arterieller Druck
NsA-pH	pH der Nabelschnurarterie
NsV-pH	pH der Nabelschnurvene
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatilitätsindex
PIGF	Placenta like Growth Factor

RR-Werte	Blutdruckwerte nach Riva-Rocci
SD	Standardabweichung
sFlt-1	soluble Fms-like Tyrosinkinase 1
SGA	Small for Gestational Age
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
TRACE	Time-Resolved Amplified Cryptate Emission
usw.	und so weiter
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Normale Plazentation	9
Abbildung 2	Der mangelhafte Umbau der Spiralarterien	10
Abbildung 3	Schematische Darstellung der veränderten angiogenetischen Balance .	12
Abbildung 4	Das Gerät BRAHMS KRYPTOR compact PLUS	21
Abbildung 5	TRACE-Technologie	21f.
Abbildung 6	Vergleich der AU-Werte mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,002$) als Box-Whisker-Plots	28
Abbildung 7	Vergleich der BPD-Werte mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,008$) als Box-Whisker-Plots	28
Abbildung 8	Vergleich der FL-Werte mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,001$) als Box-Whisker-Plots	28
Abbildung 9	Vergleich der PI-Werte der A. umb. mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,01$) als Box-Whisker-Plots	30
Abbildung 10	Vergleich der PI-Werte der ACM mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p<0,001$) als Box-Whisker-Plots	30
Abbildung 11	Vergleich der PI-Werte des DV mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,91$) als Box-Whisker-Plots	30
Abbildung 12	Vergleich der CPR-Werte mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p<0,001$) als Box-Whisker-Plots	31
Abbildung 13	Vergleich der sFlt-1/PlGF-Ratio mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p<0,001$) als Box-Whisker-Plots	32
Abbildung 14	Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag in Prozent in der Gruppe ohne PE	34
Abbildung 15	Anstieg der sFlt-1/PlGF-Ratio pro Tag in Prozent in der Gruppe mit PE	34
Abbildung 16	Vergleich der systolischen Blutdruckwerte nach Riva-Rocci mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,06$) als Box-Whisker-Plots	35

Abbildung 17 Vergleich der diastolischen Blutdruckwerte nach Riva-Rocci mit Medianwert und IQR (in Perzentile) bei Aufnahme und Entbindung ($p=0,50$) als Box-Whisker-Plots	35
--	----

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Hilfestellung zur Entbindungsindikation nach GA bei IUGR	17f.
Tabelle 2	Zubehör und Verbrauchsmaterialien	24
Tabelle 3	Deskription des Patientenkollektivs	26f.
Tabelle 4	Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen sFlt-1/PlGF-Ratio und Fetometrie	29
Tabelle 5	Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen sFlt-1/PlGF-Ratio und Dopplersonographie	31f.
Tabelle 6	Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen sFlt-1/PlGF-Ratio und Dynamik der sFlt-1/PlGF-Ratio	33
Tabelle 7	Bivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Aufnahme als abhängige Variable und verschiedenen fetomaternalen Parametern bei Aufnahme als unabhängige Variablen	36
Tabelle 8	Bivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Entbindung als abhängige Variable und verschiedenen fetomaternalen und klinischen Parametern bei Entbindung als unabhängige Variablen	37
Tabelle 9	Bivariate Regressionsanalyse mit der „Time-to-delivery“ als abhängige Variable und der sFlt-1/PlGF-Dynamik als unabhängige Variable	38
Tabelle 10	Multivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Aufnahme als abhängige Variable und verschiedenen dopplersonographischen Parametern als unabhängige Variablen	39
Tabelle 11	Multivariate Regressionsanalyse mit der sFlt-1/PlGF-Ratio bei Entbindung als abhängige Variable und verschiedenen fetomaternalen und klinischen Parametern als unabhängige Variablen	39
Tabelle 12	Multivariate Regressionsanalyse mit der „Time-to-delivery“ als abhängige Variable und Parametern der sFlt-1/PlGF-Dynamik als unabhängige Variablen	40

8. Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nichts was man völlig alleine bewerkstelligt, deshalb möchte ich mich an dieser Stelle bei einigen Personen bedanken. Zunächst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Angela Königer für die hervorragende Betreuung bedanken. Die hat mich als Mentorin zu jeder Zeit unterstützt und stand jederzeit für anregende Diskussionen zur Verfügung. Bei Frau Prof. Gellhaus möchte ich mich auch ganz herzlich für die konstruktive Zusammenarbeit und Förderung bedanken. Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rainer Kimmig für die Möglichkeit zur Durchführung meiner Doktorarbeit in der Frauenklinik. Für die statistische Überprüfung meiner Daten danke ich Herrn Dr. Boerge Schmidt aus dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Duisburg-Essen. Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meiner Freundin, die mich auf meinem Weg begleitet haben und mir die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.