



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Prädiktion des Perinatalen Outcomes und des Zeitintervalls bis zur
Entbindung mittels der sFlt-1/PlGF Ratio bei Zwillingschwangerschaften
mit vermuteter Präeklampsie**

Alina Isabell Seiler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Bettina Kuschel
2. Prof. Dr. Marcus Krüger

Die Dissertation wurde am 28.06.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	1
2	Einleitung	3
3	Theoretische Grundlagen	5
3.1	Zwillingsschwangerschaften	5
3.1.1	Epidemiologie	5
3.1.2	Zygotie und Chorionizität	6
3.2	Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen.....	7
3.2.1	Epidemiologie	7
3.2.2	Definition und Klassifikation	8
3.2.3	Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren	10
3.2.4	Diagnostik und Screening	13
3.2.5	Prävention, Therapie und Prognose	15
3.2.6	Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen bei Zwillingsschwangerschaften	16
3.3	Perinatales Outcome.....	17
3.3.1	Frühgeburtlichkeit	17
3.3.2	Postnatale Beurteilung des Neugeborenen mittels Säure-Basen-Status.....	18
3.3.3	FGR – fetal growth restriction und SGA – small for gestational age	18
3.3.4	Atemnotsyndrom und bronchopulmonale Dysplasie	20
3.3.5	Perinatales Outcome bei Zwillingsschwangerschaften	20
3.3.6	Prädiktion des perinatalen Outcomes mittels sFlt-1/PIGF Ratio	21
3.4	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	22
4	Material und Methoden	23
4.1	Studiendesign	23
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
4.3	Laborchemische Bestimmung des sFlt-1/PIGF Quotienten	23
4.4	Patientenkollektiv	24

4.4.1 Datenerhebung der Mütter	24
4.4.2 Datenerhebung der Neugeborenen	25
4.4.3 Diagnosestellung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen	26
4.4.4 Definition eines adversen perinatalen Outcomes (APO)	29
4.4.5 Definition des Zeitintervalls bis zur Geburt und klinische Praxis im Umgang mit Patientinnen mit PE/HELLP	30
4.5 Statistische Auswertung	31
5 Ergebnisse	32
5.1 Betrachtetes Patientenkollektiv	32
5.2 Demographische Daten der Patientinnen	33
5.3 Perinatale Outcome Prädiktion mittels sFlt-1/PIGF Quotient	40
5.4 Prädiktion des MTUD mittels sFlt-1/PIGF Quotient	48
6 Diskussion	51
6.1 Prädiktion eines adversen perinatalen Outcomes mittels sFlt-1/PIGF Quotient	51
6.2 Prädiktion des Zeitintervalls bis zur Geburt mittels sFlt-1/PIGF Quotient	54
6.3 Limitationen der Studie	56
7 Schluss	58
8 Danksagung.....	59
9 Literaturverzeichnis.....	60
10 Abbildungsverzeichnis	68
11 Tabellenverzeichnis.....	70

1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANS	Atemnotsyndrom
APO	Adverses Perinatales Outcome
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASS	Aspirin
AU	Abdominaler Umfang
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BE	Base Excess
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CTG	Kardiotokographie
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
dGDM	Diätetisch eingestellter Gestationsdiabetes
EFW	Estimated Fetal Weight
Eo	Early-Onset
FGR	Fetal Growth Restriction
GA	Gestationsalter
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
iGDM	Insulin-pflichtiger Gestationsdiabetes
IQR	Inter Quartile Range
ISSHP	International society for the study of hypertension in pregnancy

IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IVF	In-vitro Fertilisation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactat-Dehydrogenase
Lo	Late-onset
MoM	Multiple of the Median
MTUD	Mean time until delivery
NICU	Neugeborenenintensivstation
NO	Stickstoffmonoxid
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
OBS	Oberbauchschmerzen
OR	Odds Ratio
PAPP-A	Pregnancy-associated-plasma-protein A
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatilitätsindex
PIGF	Placental growth factor
(P)PROM	(Preterm) premature rupture of membranes
RDS	Respiratory distress syndrome
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SD	Standarddeviation
sENG	Soluble endoglin
sFlt-1	Soluble fms-like tyrosine kinase 1
s-FGR	Selective fetal growth restriction
SGA	Small for gestational age
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswochen
UA-PI	Umbilical Artery Pulsatility Index
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VSGA	Very Small for Gestational Age

2 Einleitung

In den Industrienationen beläuft sich der Anteil der Zwillingschwangerschaften an allen Schwangerschaften derzeit auf 2 – 4 %. Dabei nahm der Anteil an Mehrlingsschwangerschaften in der jüngeren Vergangenheit deutlich zu. Dies ist vor allem auf die Weiterentwicklung und liberalere Handhabung von assistierten Reproduktionstechniken, aber auch auf das höhere Alter der Schwangeren und die damit verbundene erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Mehrlingsschwangerschaft zurückzuführen. Obwohl Zwillingschwangerschaften nur einen geringen Teil aller Schwangerschaften abbilden, tragen sie dennoch einen großen Teil zur peri- und postnatalen Mortalität und Morbidität bei. Deshalb gilt eine Zwillingschwangerschaft per se als Risikoschwangerschaft und wird dementsprechend intensiver betreut und überwacht (Ananth & Chauhan, 2012; Anderson et al., 2011; Khalil et al., 2016). Die erhöhte peri- und postnatale Mortalität ist dabei auf das höhere Risiko für schwangerschaftsassozierte Komplikationen, wie Fehlgeburten, Anämie, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Hämorrhagien, Frühgeburtlichkeit und ein niedrigeres Geburtsgewicht zurückzuführen (Kinzler et al., 2000).

Generell sind 6 – 8 % aller Schwangerschaften von einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung betroffen. Als Unterform der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen liegt die Inzidenz der Präeklampsie (PE) europaweit bei 2 % (AWMF, 2019a). Dabei ist das Risiko an einer PE zu erkranken für Patientinnen mit einer Zwillingschwangerschaft um das 2 bis 3-fache höher als für Einlingsschwangerschaften (Trogstad et al., 2011).

Ein weiterer wesentlicher Grund für die perinatale Morbidität und Mortalität bei Zwillingschwangerschaften stellt die Frühgeburtlichkeit und die damit verbundenen neonatalen Komplikationen dar (Ananth & Vintzileos, 2006). Sowohl in der pathophysiologischen Entstehung der PE als auch einer fetalen Wachstumsrestriktion (FGR) und Frühgeburtlichkeit scheint eine mangelhafte Plazentation eine wesentliche Ursache zu sein. Neben klinischen Parametern und Ultraschalldiagnostik wurde deshalb in den letzten Jahren der Fokus des diagnostischen Vorgehens immer mehr auf die Bestimmung von Biomarkern, die eine pathologische Plazentation widerspiegeln, gelegt. Dabei stehen aktuell zwei Faktoren im Mittelpunkt der Forschung: Der pro-angiogene Faktor PIGF (placental growth factor), der insbesondere eine wichtige Rolle für die fetale und maternale Angiogenese sowie die endotheliale Funktion der Plazenta spielt sowie der als Gegenspieler fungierende anti-angiogene Faktor sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) (Brennan et al., 2014; Phipps et al., 2019). Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Ratio aus sFlt-1 und PIGF wertvolle Informationen ergänzend zur klinischen Diagnostik einer PE sowie zur Vorhersage eines adversen perinatalen Outcomes (APO) bei Einlingsschwangerschaften liefern kann (Rana et al., 2012a; Villalaín et al., 2020). Mittlerweile wird deshalb in der aktuellen deutschen AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen der sFlt-1/PIGF Quotient zur Diagnosestellung einer PE herangezogen (AWMF, 2019a). Die Möglichkeit der Übertragung der gewonnenen Ergebnisse bei Einlingsschwangerschaften auf Zwillingschwangerschaften ist allerdings zu hinterfragen (Dröge et al., 2015).

Weiterhin kann der sFlt-1/PlGF Quotient zur Prädiktion des Zeitintervalls bis zur Geburt (Mean Time Until Delivery = MTUD) genutzt werden. Auch dies wurde bisweilen vor allem für Einlingsschwangerschaften untersucht (Graupner et al., 2018; Stolz et al., 2018; Verlohren et al., 2012; Villalain et al., 2020). Dass der sFlt-1/PlGF Quotient auch wertvolle Aussagen über das Zeitintervall bis zur Geburt bei Zwillingschwangerschaften liefern kann, konnte in einer aktuellen Studie gezeigt werden (Binder et al., 2020). Dabei kann die Einschätzung der noch verbleibenden Zeit der Schwangerschaft insbesondere dann hilfreich sein, wenn es um die Frage der stationären Überwachung sowie der pränatalen Verabreichung von Kortikosteroiden zur Lungenreifeinduktion geht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es folglich, anhand retrospektiver Datenanalysen die prädiktive Aussagekraft des sFlt-1/PlGF Quotienten hinsichtlich eines adversen perinatalen Outcomes sowie des verbleibenden Zeitintervalls bis zur Geburt bei Zwillingschwangerschaften zu untersuchen.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Zwillingschwangerschaften

3.1.1 Epidemiologie

Für die Zunahme der Zwillingschwangerschaften in den letzten Jahrzehnten werden vor allem zwei grundlegende Veränderungen verantwortlich gemacht: ein höheres Alter der Frauen bei der (ersten) Schwangerschaft sowie eine liberalere Handhabung der assistierten Reproduktion. Zwischen 1980 und 2009 hat der Anteil der Zwillingschwangerschaften in den USA um 76 % zugenommen. Dabei waren 2006 18 % aller Zwillingschwangerschaften auf eine assistierte Reproduktion zurückzuführen (Ananth & Chauhan, 2012). Zwischen 2014 und 2018 war schließlich ein Rückgang der Zwillingschwangerschaften um 4 % in den USA zu beobachten, da zur Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften durch assistierte Reproduktionstechniken vermehrt nur noch ein einzelner Embryo transferiert wird (Martin & Osterman, 2019). Die Zwillingsrate nimmt mit dem Alter der Frau deutlich zu, da sowohl die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Zwillingschwangerschaft als auch die Verwendung einer assistierten Reproduktion ansteigt (Ananth & Chauhan, 2012). Während bei Frauen unter 25 nur 2 % aller Schwangerschaften Zwillingschwangerschaften sind, ist dies bei 3 % der 25 – 29 Jährigen, 4 % der 30 – 34 Jährigen, 5 % der 35 – 39 Jährigen und 7 % der mindestens 40 Jährigen der Fall (Martin et al., 2012). In Deutschland waren 2017 1,94 % aller Schwangerschaften Mehrlingsschwangerschaften, nahezu ausschließlich Zwillingschwangerschaften (IQTIG, 2018).

Dabei ist zu beachten, dass Frauen ≥ 35 Jahre ohnehin ein erhöhtes Risiko für perinatale Komplikationen, wie eine Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, vorzeitige Plazentalösung sowie ein erhöhtes Risiko für operative Entbindungen haben (Ananth & Chauhan, 2012). Hinzu kommt die erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität von Zwillingschwangerschaften, die insbesondere auf einer erhöhten Rate an Frühgeburten vor der 37. SSW beruhen. Dabei werden 60 % aller Zwillingschwangerschaften vor der 37. SSW, 10 % sogar vor der 32. SSW entbunden. Insbesondere die Frühgeburtslichkeit sorgt für einen erhöhten Bedarf an klinischen Ressourcen für die Versorgung der Zwillinge auf der neonatologischen Intensivstation (Chauhan et al., 2010; Cheung et al., 2000). Einhergehend mit der Zwillingschwangerschaft besteht ebenso ein erhöhtes maternales Schwangerschaftsrisiko für eine Fehlgeburt, Anämie, hypertensive Schwangerschaftserkrankung und Hämorrhagie. Insgesamt ist die maternale Mortalität um das 2,5-fache höher als bei Einlingsschwangerschaften (Anderson et al., 2011). Dass Zwillingschwangerschaften deshalb einer speziellen Kontrolle durch hierfür ausgelegte Zentren und Spezialisten bedürfen, ist naheliegend.

3.1.2 Zygotie und Chorionizität

Auf Grundlage der Anzahl der ursprünglich befruchteten Eizellen lassen sich Zwillingschwangerschaften im Allgemeinen nach der Zygotie und der Chorionizität unterteilen. Es werden monozygote, also eineiige Zwillingschwangerschaften von dizygoten, also Zweieiigen, unterschieden. Dabei sind ca. 30 % aller Zwillingschwangerschaften monozygot, während 70 % dizygot sind. Dizygoter Gemini entstehen durch die Befruchtung von zwei Eizellen durch zwei Spermien, sodass hierbei zwei genetisch unterschiedliche Individuen entstehen. Da es immer zu einer getrennten Implantation kommt, haben alle dizygoten Zwillingschwangerschaften zwei Plazenten und zwei getrennte Amnionhöhlen. Sie werden bezüglich Zygotie und Chorionizität deshalb als dichorial-diamniot bezeichnet. Monozygote Gemini entstehen dagegen durch die Befruchtung einer Eizelle durch ein Spermium und die Teilung der befruchteten Eizelle. Die Plazentation unterscheidet sich je nachdem, wann sich die befruchtete Eizelle teilt. Findet eine Teilung der Embryonalanlage innerhalb der ersten drei Tage, also bis zum Erreichen des Morulastadiums, statt, hat jeder Zwilling eine eigene Plazenta und eine eigene Amnionhöhle. Die Gemini sind dann dichorial-diamniot, was ca. 30 % der monozygoten Graviditäten ausmacht. Eine Trennung der Embryonalanlage zwischen Tag vier und acht, also im frühen Blastozystenstadium, führt zu einer gemeinsamen Plazenta, aber getrennten Amnionhöhlen. Es wird folglich von monochorialen-diamnioten Gemini gesprochen, die ca. 65 % der monozygoten Graviditäten betreffen. Eine Trennung ab dem neunten Tag und damit im Stadium der zweiblättrigen Keimscheibe ergibt eine monochorial-monoamniote Schwangerschaft mit einer gemeinsamen Plazenta und einer gemeinsamen Chorion- und Amnionhöhle. Dies liegt bei ca. 5 % der monozygoten Zwillingschwangerschaften vor (Schneider et al., 2016).

In *Abbildung 1* werden alle genannten Möglichkeiten sowie die Häufigkeiten der Zygotie und Chorionizität visualisiert. Die Chorionizität und Amnionizität von Zwillingschwangerschaften kann am besten zwischen der 11. und 14. SSW mittels Ultraschall bestimmt werden. Hierzu wird zum einen die Dicke der Eihaut an der Insertionsstelle der Amnionmembran an der Plazenta, zum anderen das „T- oder Lambda-Zeichen“ sowie die Anzahl der Plazentamassen bestimmt (AWMF, 2020).

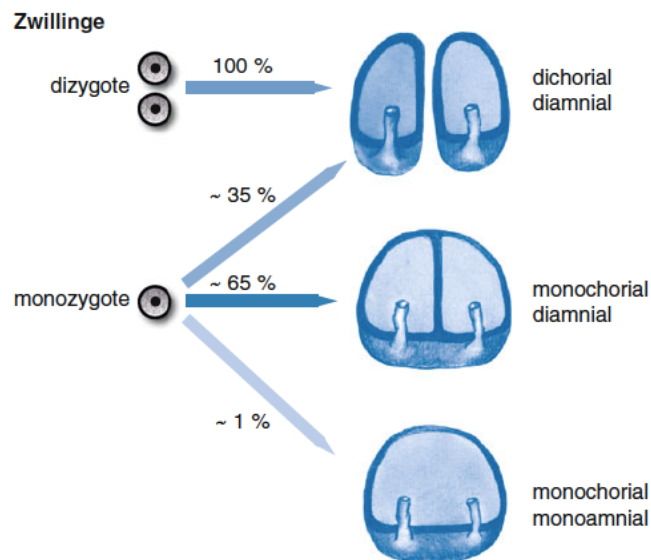


Abbildung 1: Zygote und Chorionizität bei Zwillingsschwangerschaften sowie deren Häufigkeit (Schneider et al., 2016)

3.2 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

3.2.1 Epidemiologie

Bei 6 – 8 % aller Schwangerschaften treten hypertensive Schwangerschaftserkrankungen auf. Sie sind damit die am häufigsten auftretenden Komplikationen während der Schwangerschaft (AWMF, 2019a). Laut einer Analyse der WHO sind 14 % der mütterlichen Todesfälle vor, während oder nach der Schwangerschaft auf hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zurückzuführen. Sie sind somit weltweit die zweithäufigste perinatale Todesursache, nach den ante-, intra- oder postpartalen Hämorrhagien (Say et al., 2014).

Dabei kommt unter den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen der PE eine besondere Bedeutung zu. Weltweit werden jährlich ca. 70.000 (12 %) der 600.000 perinatalen Todesfälle durch eine PE oder Eklampsie verursacht. Frauen mit PE/Eklampsie haben ein 3 bis 25-fach erhöhtes Risiko für eine schwerwiegende Komplikation wie ein Lungenödem, vorzeitige Plazentalösung, Aspirationspneumonie, Nierenversagen, Leberversagen, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) oder einen Schlaganfall. Unter den Komplikationen ist der hämorrhagische Schlaganfall, verursacht durch einen zu hohen Blutdruck, mit 60 % die häufigste Todesursache aller Eklampsie bedingten Todesursachen (Lo et al., 2013).

Dabei hat die Inzidenz der Eklampsie durch eine bessere Prävention, pränatale Überwachung und Anfallsprophylaxe über die Jahre abgenommen. Ebenso war eine generelle Abnahme der Mortalitätsrate bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zu verzeichnen. Hervorzuheben ist allerdings die Zunahme der maternalen Mortalität

hinsichtlich hypertensiver Erkrankungen von 3 % zwischen 1993 – 1997 auf 23 % zwischen 2001 – 2005. Dies ist zurückzuführen auf eine zunehmende Prävalenz der chronischen Hypertonie (Chhabra & Kakani, 2007; Lo et al., 2013).

3.2.2 Definition und Klassifikation

Im Allgemeinen wird eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung diagnostiziert, wenn der systolische Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder der diastolische Blutdruck ≥ 90 mmHg beträgt. Eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung liegt nur dann vor, wenn die Diagnose nach der 20. SSW gestellt wird (AWMF, 2019a; WGoHBP, 2000).

Liegt nur eine Hypertonie ohne Proteinurie oder für eine PE sprechende Symptome vor, wird die Diagnose einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (SIH) gestellt (WGoHBP, 2000). 15 – 25 % aller Patientinnen, bei denen eine SIH diagnostiziert wird, werden im weiteren Verlauf der Schwangerschaft eine PE entwickeln. Das Risiko ist umso höher, je früher die Patientin eine SIH entwickelt (Saudan et al., 1998).

Um die Diagnose einer PE zu stellen, galten bis einschließlich 2013 laut der ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) ausschließlich eine Hypertonie in Kombination mit einer Proteinurie (Eiweiß $\geq 0,3$ g im 24h-Sammelurin) als ausschlaggebende Diagnosekriterien (ACOG, 2002). An diesen Kriterien orientierte sich bis 2019 auch die deutsche AWMF-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen“ (AWMF, 2013). 2013 änderte die ACOG allerdings die Diagnosekriterien, sodass eine Proteinurie nun kein essentielles Kriterium für die Diagnose einer PE mehr ist (ACOG, 2013). Auch in der im Mai 2019 neu erschienenen und überarbeiteten Leitlinie über hypertensive Schwangerschaftserkrankungen der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, OEGGG, SGGG) gilt die Proteinurie nicht mehr als essentielles Kriterium für die Diagnose einer PE (AWMF, 2019a). PE ist demnach eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, diagnostiziert nach der 20. SSW, die von mindestens einem der folgenden Kriterien begleitet wird: Eine Proteinurie, die entweder als ≥ 300 mg Eiweiß im 24h-Sammelurin oder als Protein/Kreatinin-Quotient ≥ 30 mg/mmol im Spot-Urin (entspricht ≥ 268 mg/g Eiweiß/Kreatinin) definiert ist. Eine PE liegt ebenfalls vor, wenn eine Hypertonie mit einer neu aufgetretenen Funktionseinschränkung bzw. einem pathologischen Befund eines der folgenden Organsysteme einhergeht: Eine eingeschränkte Nierenfunktion bzw. neu aufgetretene Niereninsuffizienz mit einem Serum-Kreatinin $> 1,1$ mg/dl oder einer Verdopplung der Serum-Kreatinin-Konzentration in Abwesenheit einer vorbekannten Nierenerkrankung. Eine Leberfunktionsstörung einhergehend mit einer Verdopplung der Transaminasen GOT/ASAT und GPT/ALAT mit oder ohne rechtsseitigem Oberbauchschmerz. Genauso wie eine Thrombozytopenie mit einer neu aufgetretenen Thrombozytenzahl von $< 100.000/\mu\text{l}$ im Blutbild. Auch ein neu diagnostiziertes Lungenödem oder neurologische Komplikationen, wie Kopfschmerzen, Augenflimmern oder Skotome in Kombination mit einer Hypertonie sprechen für das Vorliegen einer PE (ACOG, 2013). Ob eine fetale Wachstumsretardierung im Kontext einer neu aufgetretenen Hypertonie in der

Schwangerschaft Teil der Diagnosekriterien sein soll, wird kontrovers diskutiert. Die ISSHP sieht eine fetale Wachstumsretardierung als Kriterium für eine PE an, mit der Begründung, dass es sich bei beiden Erkrankungen um das Resultat einer plazentaren Fehlfunktion handelt (Brown et al., 2018). Auch in der aktuellen DGGG-Leitlinie wird eine fetale Wachstumsretardierung als Kriterium für eine schwere PE genannt (AWMF, 2019a). Dagegen wird in den ACOG-Empfehlungen die fetale Wachstumsretardierung nicht als Kriterium für eine PE erwähnt (ACOG, 2013). In der aktuellen deutschen AWMF-Leitlinie wird außerdem erwähnt, dass eine Hypertonie auch ohne Vorliegen anderer spezifischer Symptome in Kombination mit einer pathologischen Erhöhung angiogener Faktoren, insbesondere des sFlt-1/PlGF Quotienten, für die Diagnose einer PE ausreichend ist (AWMF, 2019a). Die schwerwiegendste Komplikation einer PE ist eine Eklampsie, bei der es sich um einen generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfall handelt (AWMF, 2019a).

Eine weitere Form der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen stellt die im Deutschen als Pfropf-PE bzw. im angloamerikanischen Raum als „superimposed preeclampsia“ bezeichnete Variante der PE dar. Sie wird definiert als chronische Hypertonie, die bereits vor der 20. SSW diagnostiziert wurde, zusammen mit einer neu aufgetretenen Proteinurie ($\geq 0,3$ g Eiweiß im 24h-Urin) oder Verschlechterung der Leberfunktion, neurologische Auffälligkeiten sowie Thrombozytopenie (Brown et al., 2018). Während Frauen, die vor der Schwangerschaft normotensiv waren, in nur 3 – 5 % der Fälle eine PE entwickeln, zeigt sich bei Patientinnen mit chronischer Hypertonie eine Inzidenz von 17 – 25 % für eine Pfropf-PE. Dabei tritt bei nahezu der Hälfte der Patientinnen eine PE vor der 34. SSW auf, früher als bei Patientinnen ohne chronische Hypertonie (Seely & Ecker, 2011).

Das HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) wird ebenfalls zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen gezählt, auch wenn in bis zu 20 % der Fälle keine Hypertonie vorliegt. Es präsentiert sich als Trias aus Hämolyse, pathologisch erhöhten Leberenzymen sowie einer Thrombozytopenie (AWMF, 2019a). Diagnostiziert wird das HELLP-Syndrom auf der Basis pathologisch veränderter Laborparameter. Der sensitivste Marker für eine Hämolyse ist dabei ein reduzierter Haptoglobin-Wert (< 30 mg/dl). Auch ein erhöhter Bilirubin- und LDH-Wert können auf eine Hämolyse hinweisen, sind aber nicht als spezifisch für ein HELLP-Syndrom zu werten. Als Zeichen des Leberschadens sind die Transaminasen GOT (ASAT) und GPT (ALAT) über die Norm erhöht und ab einem Wert von 70 U/l (entspricht einer Verdopplung des Normwertes) signifikant für ein HELLP-Syndrom. Vervollständigt wird das HELLP-Syndrom durch eine Thrombozytopenie, die per definitionem $< 100.000/\mu\text{l}$ liegen muss (Curtin & Weinstein, 1999).

3.2.3 Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren

Die Entstehung der PE konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden und ist deshalb Gegenstand intensiver Forschung. Es wird angenommen, dass die Entwicklung dieser Erkrankung auf einer multifaktoriellen Genese beruht (Phipps et al., 2019).

Die Plazentation als Grundlage der Entstehung einer Präeklampsie

Als zentraler Entstehungsort der PE wird bisher die Plazenta vermutet. Diese Annahme beruht vor allem darauf, dass eine definitive Heilung der betroffenen Patientinnen nur durch die Geburt des Fetus und der Plazenta möglich ist (Hladunewich et al., 2007). Ausschlaggebend für die Entstehung einer PE ist dabei vor allem die maternale Reaktion auf die von der Plazenta freigesetzten Stoffe und Proteine als entscheidender Faktor für Beginn, Schwere und Voranschreiten der Erkrankung (Huppertz, 2008).

Die Implantation der befruchteten Eizelle bildet die Basis für die mütterliche Immuntoleranz sowie die endokrine Adaptation des mütterlichen Organismus gegenüber dem Fetus. Sie dient als Grundlage für die Entwicklung des uteroplazentaren Kreislaufs, da mit der Implantation der Umbau der uterinen Gefäße beginnt. In Woche 5 – 6 beginnt die Vaskulogenese, der intervillöse Raum wird ausgebildet und ab der 10. – 11. SSW von mütterlichem Blut aus den uterinen Spiralarterien ausgefüllt (Schneider et al., 2016). Die endovaskulären Zytotrophoblastenzellen wandern in das Lumen der Spiralarterien ein. Dadurch wird eine „fibrinoide Nekrose“ der Arterienwände induziert, sodass die muskulären und elastischen Gewebeanteile der Arterienwand sowie weitgehend auch das kontinuierliche Endothel durch das Fibrinoid der Trophoblastenzellen ersetzt werden. Dies bedingt eine enorme Vergrößerung und Erweiterung des Arterienlumens, welche bis zum Ende der Schwangerschaft bis zu 600 ml/min Blutfluss erreichen müssen, um die Blutversorgung des Fetus zu gewährleisten (Brosens et al., 1967). Weiterhin ereignet sich dadurch eine Umwandlung von Arterien mit geringem Blutfluss und hohem Widerstand in Gefäße mit hohem Blutfluss und geringem Widerstand. Werden die uterinen Spiralarterien nicht adäquat durch den extravillösen Trophoblasten transformiert, so kommt es durch einen verminderten Blutstrom zu einem hypoxischen Schaden der Trophoblastenzellen (Eastabrook et al., 2011). Durch plazentare Minderperfusion und generalisierte Endotheldysfunktion werden Membranfragmente des Synzytiotrophoblasten in den mütterlichen Blutkreislauf gespült sowie anti-angiogene Faktoren, inflammatorische Mediatoren und Immunzellen freigesetzt (Huppertz, 2008). Weiterhin kommt es zu einer peripheren Vasokonstriktion und einer vermehrten Sensibilität für vasoaktive Substanzen, wie Angiotensin II und Endothelin, wodurch eine Hypertonie entsteht. Im Verlauf zeigt sich ebenfalls eine glomeruläre Endotheliose sowie eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, wodurch eine Flüssigkeitsverteilung ins Interstitium bedingt wird. Zudem führt die prokoagulatorische Wirkung des dysfunktionalen Endothels zu einer erhöhten Gerinnungsneigung, die intravaskuläre Thrombosen und einen gesteigerten Verbrauch von Thrombozyten bedingt. Letztendlich wird hierdurch eine Hypoperfusion mit daraus resultierenden Endorganschäden hervorgerufen (Eastabrook et al., 2011). *Abbildung 2* veranschaulicht die beschriebene Pathogenese der PE.

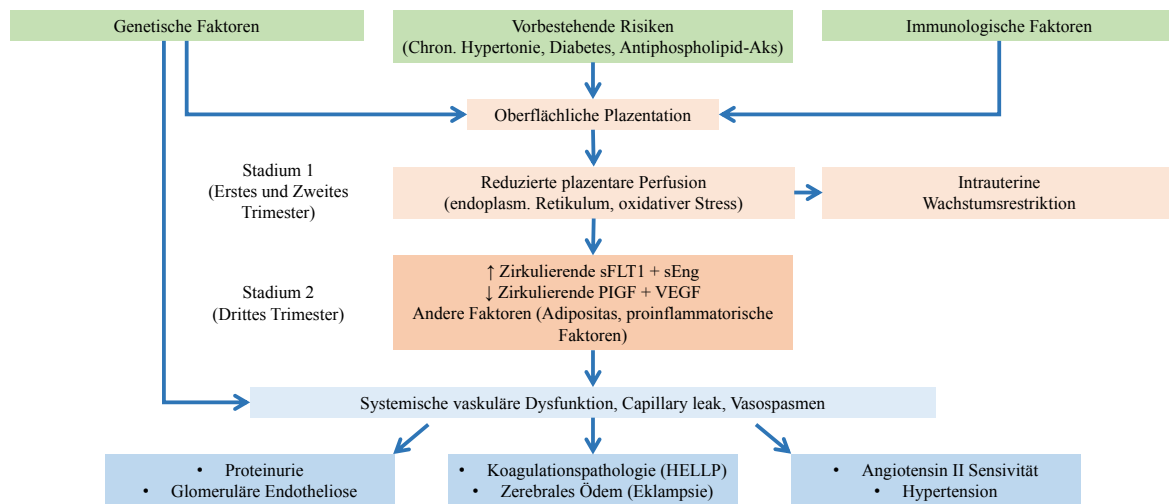


Abbildung 2: Pathogenese der Präeklampsie nach Phipps et al. (2019)

Rolle der Angiogenesefaktoren bei der Entstehung einer Präeklampsie

In der frühen Plazentation spielen Angiogenesefaktoren eine wichtige Rolle für die fetale und maternale Vaskulogenese sowie die endotheliale Funktion. So stellt VEGF (vascular endothelial growth factor) einen wichtigen Endothelzell-spezifischen Wachstumsfaktor dar. Gleichzeitig ist VEGF ein bestimmender Faktor für die Permeabilität und vaskuläre Durchlässigkeit. Die Produktion von VEGF als pro-angiogener Faktor wird unter anderem durch inflammatorische Mediatoren und Hypoxie induziert. Im mütterlichen Kreislauf induziert VEGF außerdem die Produktion des Vasodilatators NO (Stickstoffmonoxid) und Prostacyclin 2 (PGI₂) in Endothelzellen (Brennan et al., 2014).

Ein weiterer pro-angiogener Faktor ist PlGF (placental growth factor). PlGF zählt zur Familie der VEGF und kann allein oder in Kombination mit VEGF wirksam werden. PlGF wird während der Schwangerschaft durch die Plazenta exprimiert und fördert die Angiogenese vor allem in der frühen Plazentation. PlGF und VEGF sind für eine physiologische Funktion des Endothels unerlässlich. Außerdem ist PlGF, ähnlich wie VEGF, ein Vasodilatator, der den peripheren arteriellen Widerstand während der Schwangerschaft verringert (Brennan et al., 2014; Trostad et al., 2011).

Als Gegenspieler der Angiogenese fungieren die anti-angiogenen Faktoren sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) und sEng (soluble endoglin), die unter anderem zu einer endothelialen Dysfunktion führen können (Brennan et al., 2014). sFlt-1 entsteht dabei als Splicing-Variante des VEGF-Rezeptor 1. sFlt-1 kann als im Serum frei vorliegender Faktor VEGF und PlGF binden, deren Interaktion mit dem passenden Rezeptor stören und somit die pro-angiogene Wirkung hemmen. Dabei führt eine verminderte Sauerstoffkonzentration in der Plazenta zu einer vermehrten Expression von sFlt-1 (Mutter & Karumanchi, 2008).

Als Antagonist zu VEGF reduziert sFlt-1 die Vaskularisation und Perfusion der Plazenta. Außerdem wird vermutet, dass erhöhte Plasmakonzentrationen von sFlt-1 den pro-

angiogenen Effekt von VEGF antagonisieren und somit zu einer endothelialen Dysfunktion im mütterlichen Kreislauf führen (Koga et al., 2003). Es wird deshalb als einer der entscheidenden Faktoren der Pathogenese der PE vermutet. Während der Schwangerschaft nimmt die sFlt-1 Konzentration im Serum physiologisch in den letzten beiden Monaten zu. Bei Frauen mit PE konnte allerdings ein früherer und stärkerer Anstieg der sFlt-1 Konzentration festgestellt werden. Als Antagonist zu VEGF und PlGF resultiert ein vermehrter Anstieg der sFlt-1 Konzentration in einer verminderten vasodilatativen Aktivität und in einer endothelialen Dysfunktion. Kommt es durch die verminderte Trophoblasteninvasion in den Spiralarterien der Plazenta zu einer Hypoxie, führt dies wiederum in den Trophoblastenzellen zu einer stark vermehrten Produktion von sFlt-1. Gleichzeitig wird auch die Produktion von VEGF erhöht, um die pro- und anti-angiogene Balance zu erhalten. Allerdings wird diese Balance durch eine signifikant überwiegende Produktion von sFlt-1 zugunsten der Antiangiogenese gestört (Brennan et al., 2014). Auch sEng (soluble endoglin) ist bei Patientinnen mit PE erhöht. Durch eine Überproduktion von sEng wird die Aktivität der NO-Synthase gehemmt, was ebenfalls zu einer endothelialen Dysfunktion führt (Brennan et al., 2014).

Die Plazentation ist allerdings nicht nur entscheidend für die Pathophysiologie der PE. Auch die Entstehung einer fetalen Wachstumsrestriktion bzw. einer Frühgeburt ist häufig auf eine mangelhafte Plazentation sowie eine daraus resultierende Plazentainsuffizienz zurückzuführen und deshalb eng vergesellschaftet mit einer PE (Eastabrook et al., 2011).

Unterschiede in der Pathogenese der frühen und späten Präeklampsie

Im Allgemeinen werden zwei Formen der PE beruhend auf der zugrundeliegenden Pathophysiologie unterschieden. Die frühe PE tritt vor der vollendeten 34. SSW auf und ist vor allem auf die oben beschriebene pathologische Plazentation einhergehend mit einer angiogenen Dysbalance zurückzuführen. Dagegen zeigt sich eine späte PE erst nach der 34. SSW und beruht vor allem auf maternalen Risikofaktoren, insbesondere einer präkonzeptionell bestehenden kardiovaskulären Dysfunktion einhergehend mit einem vorbestehenden Hypertonus (Brennan et al., 2014; Huppertz, 2008; Thilaganathan, 2018).

Von einer frühen PE sind zwar nur 5 – 20 % aller Patientinnen betroffen, sie verläuft jedoch meist schwerer als die späte Form. Wie bereits beschrieben, führt die inkomplette und inadäquate Trophoblasteninvasion der maternalen Spiralarterien zu einem veränderten Blutfluss in diesen Gefäßen, wodurch die physiologischen Veränderungen des Blutflusses der Arteria uterina, insbesondere ein adäquat verringerter Gefäßwiderstand, ausbleiben. Als Korrelat dessen lässt sich im pränatalen Ultraschall ein veränderter Blutfluss der A. uterina und A. umbilicalis im Doppler detektieren. Die zugrunde liegende Plazentainsuffizienz führt weiterhin häufig zu einer Wachstumsrestriktion des Fetus mit damit assoziierter Frühgeburtlichkeit und hat somit schwerwiegende Konsequenzen für die fetale Morbidität und Mortalität (AWMF, 2016; Huppertz, 2008).

Eine späte PE ist mit 80 % deutlich häufiger als die frühe PE. Im Gegensatz zur frühen PE zeigen die meisten Feten hier keinen Anhalt für eine FGR. Die uterinen Spiralarterien sind weitgehend normal oder nur leicht eingeschränkt ausgebildet, sodass sich zumeist keine Veränderungen der Dopplerkurven im Ultraschall zeigen. Die späte PE betrifft vor

allem Frauen mit einer erhöhten placentaren Masse oder Oberfläche, was insbesondere bei Diabetes mellitus, Mehrlingsschwangerschaften oder Anämie auftritt (Huppertz, 2008).

Auch das präkonzeptionelle, kardiovaskuläre Risikoprofil der Patientin scheint ein bedeutender Faktor für die Entwicklung einer späten PE zu sein (Thilaganathan, 2018). Im Rahmen dessen erhöht ein insulinabhängiger Diabetes mellitus das PE-Risiko um das 4-fache. Eine präexistente arterielle Hypertonie erhöht nicht nur das Risiko für eine PE um 12 %, sondern auch das Risiko der perinatalen Morbidität, Wachstumsrestriktion und Frühgeburt vor der 32. SSW (Duckitt & Harrington, 2005).

Als weitere maternale Risikofaktoren sind ein hohes mütterliches Alter (> 40 Jahre), Nulliparität sowie eine PE in vorausgehenden Schwangerschaften zu nennen. Auch die Ethnizität scheint eine Rolle zu spielen, sodass afroamerikanische Frauen ein erhöhtes Risiko für eine PE haben. Auch Adipositas (BMI > 30) erhöht das PE-Risiko deutlich (AWMF, 2019a; Duckitt & Harrington, 2005; Trogstad et al., 2011).

Ebenso weisen Patientinnen mit präexistenten Nierenerkrankungen, chronischen Autoimmunerkrankungen sowie einem bekannten Antiphospholipid-Syndrom ein erhöhtes PE-Risiko auf (Duckitt & Harrington, 2005).

Abschließend sind Mehrlingsschwangerschaften als Risikofaktor für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zu nennen. Das Risiko, an einer PE zu erkranken, ist für Patientinnen mit einer Zwillingsschwangerschaft um das 2 bis 3-fache höher als für Einlingsschwangerschaften. Die Inzidenz ist zudem für Primipara mit einer Zwillingsschwangerschaft höher als für Multipara (Trogstad et al., 2011).

3.2.4 Diagnostik und Screening

Das Risiko für die Entwicklung einer PE kann anhand anamnestischer, biophysikalischer und biochemischer Faktoren identifiziert werden. Eine Möglichkeit hierfür stellt das Ersttrimesterscreening dar, welches in der Regel zwischen der 11. und 13. SSW durchgeführt wird. Für Patientinnen mit erhöhtem Risiko kann folglich eine optimale Überwachung sowie die Einleitung einer prophylaktischen Therapie garantiert werden (Akolekar et al., 2013).

In die Beurteilung des Präeklampsierisikos fließen maternale Charakteristika als Risikofaktoren sowie biophysikalische und biochemische Faktoren ein. Zu berücksichtigen sind die oben dargestellten maternalen Risikofaktoren. Als biophysikalische Parameter dienen die sonographische Impedanzmessung der Arteriae uterinae sowie der mittlere arterielle Blutdruck. Als biochemische Marker werden sowohl das PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein – A) sowie die bereits genannten (anti)-angiogenen Faktoren sFlt-1 und PlGF berücksichtigt. Dabei ist es insbesondere von Bedeutung Patientinnen mit hohem Risiko für eine frühe PE zu detektieren, denn diese Patientinnen profitieren von einer prophylaktischen Therapie mit niedrig dosiertem Aspirin vor der 16. SSW (Akolekar et al., 2013; Rolnik et al., 2017).

Weiterhin erfolgen regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks und Urins auf Proteinurie bei jeder Untersuchung nach Mutterschaftsrichtlinien (AWMF, 2019a).

Biomarker in Screening und Diagnostik der Präeklampsie

Für Diagnostik und Screening der PE wurden in den letzten Jahren zunehmend die beiden Biomarker sFlt-1 und PlGF etabliert, wobei die Ratio aus beiden Faktoren das zuverlässigste Ergebnis für die Prädiktion einer PE liefert (Verloren et al., 2010).

Bei gesunden Frauen konnte ein konstanter Verlauf des anti-angiogenen Faktors sFlt-1 bis zur 33. – 36. SSW, in der ein Anstieg stattfindet, festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigen Patientinnen mit einer PE bereits 9 – 11 Wochen vor der Entwicklung klinischer Symptome einen signifikanten Anstieg sowie im Allgemeinen höhere sFlt-1 Werte (Levine et al., 2004).

Bei Schwangeren ohne hypertensive Schwangerschaftserkrankung lässt sich ein Anstieg des angiogenen Faktors PlGF während der ersten beiden Trimester mit dem höchsten Wert zwischen der 29. – 32. SSW und einem darauffolgenden Abfall beobachten. Im Vergleich zu gesunden Schwangeren zeigen Patientinnen mit PE einen ähnlichen Verlauf mit signifikant niedrigeren PlGF Werten. Der PlGF Wert beginnt bereits 9 – 11 Wochen vor der Entwicklung einer PE zu fallen, mit einem erheblichen Abfall fünf Wochen vor Beginn der PE (Levine et al., 2004).

Während des 2. Trimesters ist demnach die PlGF Konzentration hoch, während die sFlt-1 Konzentration niedrig ist, sodass ein pro-angiogener Status erzeugt wird. In der späten Schwangerschaft lässt sich ein eher anti-angiogener Status erheben, der sFlt-1 Wert steigt an, während es zu einem Abfall des PlGF-Wertes kommt. Die plazentare Vaskularisation wird demnach gedrosselt. Dies scheint eigentlich ein physiologischer Prozess am Ende der Schwangerschaft zu sein. Allerdings hat es den Anschein, als würde bei Patientinnen mit PE verfrüht eine Verringerung der plazentaren Vaskularisation erfolgen. Die Veränderungen der sFlt-1 und PlGF Werte sind dabei besonders ausgeprägt bei Frauen mit früher PE sowie bei Frauen mit PE und zusätzlich der Geburt eines wachstumsretardierten Kindes (Levine et al., 2004).

Wird der anti-angiogene Faktor sFlt-1 mit dem angiogenen Faktor PlGF ins Verhältnis gesetzt, so wird daraus der sFlt-1/PlGF Quotient berechnet. Bei PE-Patientinnen lässt sich dabei eine deutlich höhere sFlt-1/PlGF Ratio finden verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe ($354,5 \pm 44,84$ vs. $19,43 \pm 1,620$). Im Allgemeinen zeigt der sFlt-1/PlGF Quotient eine bessere klinische Sensitivität und Spezifität als beide Faktoren einzeln betrachtet (AUC 0,95 vs. 0,91 / 0,92) (Verloren et al., 2010).

Auch die Cutoff-Werte für den sFlt-1/PlGF Quotienten für die Diagnose oder den Ausschluss einer PE wurden bereits evaluiert. Als Cutoff zum Rule-out sowohl einer frühen als auch einer späten PE wurde < 38 , angelehnt an die PROGNOSIS-Studie konstatiert. Ein sFlt-1/PlGF Wert < 38 schließt somit eine PE für eine Woche unabhängig vom Gestationsalter aus. Bei einem sFlt-1/PlGF Wert > 85 für die frühe PE und > 110 für die späte PE besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine PE oder eine andere mit einer Pathologie der Plazenta verbundene Erkrankung. Bei Werten zwischen 38 und 85 für die frühe oder 38 und 110 für die späte PE liegt zum Zeitpunkt der Bestimmung des Wertes

keine PE vor, allerdings besteht ein hohes Risiko, dass die Patientin innerhalb der nächsten 4 Wochen eine PE entwickelt, weshalb eine Kontrolle nach ein bis zwei Wochen, je nach klinischem Zustand der Patientin, nötig ist. Als stark erhöhte Werte werden > 655 (< 34 . SSW) bzw. > 201 (≥ 34 . SSW) gewertet. Diese zeigen insbesondere eine baldige, meist innerhalb von 48 Stunden bestehende, Indikation zur Entbindung an (Stepan et al., 2015; Verlohren et al., 2014).

3.2.5 Prävention, Therapie und Prognose

Prävention

Da die Ursache einer PE auch heute noch nicht final geklärt ist, liegt der Fokus der präventiven Maßnahmen vor allem auf der Identifizierung von Patientinnen mit erhöhtem Risiko sowie der engen klinischen und laborchemischen Überwachung, um eine Progression der Erkrankung frühzeitig zu detektieren (WGoHBP, 2000). Derzeit ist als einzige medikamentöse präventive Maßnahme die orale Einnahme von Aspirin in der Frühschwangerschaft mit Beginn bis spätestens zur 16. SSW etabliert (Rolnik et al., 2017).

Bei Erstdiagnose einer PE sollte auch eine Ultraschalluntersuchung, welche die fetale Biometrie, den Fruchtwasserindex sowie die fetalen Doppler enthält, erfolgen. Bei Frühgeburtsbestreben werden zwischen der 24. und 34. SSW pränatal Kortikosteroide zur Lungenreifeinduktion verabreicht. Außerdem kann als fetale Neuroprotektion vor der 32. SSW Magnesium gegeben werden (Brown et al., 2018).

Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie der Hypertonie ist ab Werten von $150 - 160 / 100 - 110$ mmHg indiziert. Dabei soll mit der antihypertensiven Therapie vor allem maternaler zerebraler oder kardiovaskulärer Komplikationen vorgebeugt werden. Neben einer antihypertensiven Therapie steht außerdem die Verabreichung von Magnesium intravenös als Eklampsie-Prophylaxe im Vordergrund. Allerdings sollte auch beachtet werden, dass eine zu starke Senkung des Blutdruckes möglicherweise die Minderperfusion der Plazenta verstärkt und somit die fetale perinatale Morbidität und Mortalität erhöhen könnte (AWMF, 2019a).

Als Antihypertensiva können in erster Linie alpha-Methyldopa, beta-Blocker und Nifedipin eingesetzt werden (AWMF, 2019a).

Entbindungsindikation

Die einzige kausale Therapie der PE ist nach wie vor die Entbindung. Aus mütterlicher Sicht ist in erster Linie die Prävention einer Eklampsie oder anderer schwerwiegender Komplikationen von Bedeutung. Mit Blick auf den Fetus ist abzuwägen, ob Komplikationen beim Verbleib im Uterus oder bei einer frühzeitigen Entbindung wahrscheinlicher auftreten (WGoHBP, 2000). Alle Patientinnen mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung sollten spätestens ab der vollendeten 37. SSW entbunden werden. Bezüglich der Entbindung vor der 37. SSW erfolgt eine Risiko-Nutzen-Abwägung sowohl für das Kind als auch für die Mutter. Patientinnen mit schwerer PE

(unkontrollierbare Hypertonie, zunehmende Nieren- oder Leberfunktionsstörung, schwere neurologische Symptome, HELLP-Syndrom, Eklampsie) oder fetaler Gefährdung (schwere fetale Wachstumsrestriktion, pathologisches CTG) werden nach der 34. SSW möglichst zeitnah entbunden, um weiteren Komplikationen vorzubeugen (AWMF, 2019a; WGoHBP, 2000).

Aktuell zählt eine Veränderung des angiogenen Profils einer Patientin mit PE, im Sinne einer Elevation des sFlt-1/PlGF Quotienten nicht als alleinige Entbindungsindikation. Allerdings haben bereits mehrere Studien ergeben, dass insbesondere stark erhöhte Werte des sFlt-1/PlGF Quotienten (> 655 vor der 34. SSW, > 201 nach der 34. SSW) eine zeitnahe Entbindung zur Folge haben (Gómez-Arriaga et al., 2014; Graupner et al., 2018; Simón et al., 2020; Villalain et al., 2020). Im klinischen Vorgehen kann der sFlt-1/PlGF Quotient bei einer deutlichen Erhöhung zumindest als Entscheidungshilfe herangezogen werden, um Patientinnen mit hohem Risiko für eine zeitnahe Entbindung adäquat zu überwachen und in ein Perinatalzentrum zu verlegen, um somit die perinatale Morbidität und Mortalität zu vermindern (Verlohren et al., 2012).

Postpartale Prognose

Patientinnen, die einmal an einer PE erkrankt sind, haben in einer darauffolgenden Schwangerschaft ein jeweils 15 prozentiges Risiko wieder an einer PE oder an einer SIH zu erkranken. Diese Patientinnen sollten deshalb präventiv in der nächsten Schwangerschaft niedrig dosiertes Aspirin erhalten (Brown et al., 2018).

Berücksichtigung sollte bei jeder Frau mit PE in der Vorgeschichte das lebenslang erhöhte kardiovaskuläre Risiko finden. So konnte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Hypertonie, einer KHK (Koronare Herzkrankheit), eines Schlaganfalls sowie venöser Thromboembolien im weiteren Verlauf festgestellt werden (Bellamy et al., 2007).

3.2.6 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen bei Zwillingschwangerschaften

Das Risiko für die Entwicklung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen ist bei Zwillingschwangerschaften deutlich höher als bei Einlingsschwangerschaften: SIH (12,9 % vs. 6,3 %), PE (12,7 % vs. 4,9 %), Eklampsie / HELLP (1,0 % vs. 0,4 %). Auch das Risiko für schwere Verlaufsformen ist bei Zwillingschwangerschaften höher. Geminigraviditäten mit PE sind zudem häufiger von einer Frühgeburt betroffen, sie entbinden durchschnittlich 3 Wochen früher als Einlingsschwangerschaften ($35,1 \pm 2,5$ vs. $38,2 \pm 2,5$ SSW; $p < 0,0001$). Demnach haben diese Gemini auch ein deutlich niedrigeres Geburtsgewicht verglichen mit Einlingen (2183 ± 559 g vs. 3103 ± 703 g; $p < 0,0001$). Des Weiteren müssen Geminigraviditäten häufiger per Sectionem entbunden werden und die Kinder bedürfen häufiger einer Verlegung auf die Neugeborenenintensivstation als Einlinge. Verständlich wird das häufigere Auftreten eines adversen perinatalen Outcomes durch hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

bei Zwillingschwangerschaften, wenn bedacht wird, dass sich die Hypertonie meist früher und schwerwiegender entwickelt als bei Einlingsschwangerschaften (Sibai et al., 2000).

Insbesondere Mehrlingsschwangerschaften, die durch assistierte Reproduktionstechniken entstanden sind, haben ein signifikant höheres Risiko für eine PE, genauso wie für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes und Frühgeburtlichkeit verglichen mit Gemini, die spontan gezeugt wurden (Pourali et al., 2016).

Ob ein Zusammenhang zwischen der Chorionizität der Zwillingschwangerschaft und der Prävalenz hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen besteht, ist noch nicht final geklärt. In der Literatur existieren hierfür kontroverse Ergebnisse und Meinungen. Carter et al. (2015) konnten in einer retrospektiven Studie mit 2301 Gemini keinen signifikanten Unterschied für das Risiko einer PE, eines Gestationsdiabetes, vorzeitiger Plazentalösung oder eines vorzeitigen Blasensprungs (PPROM = preterm premature rupture of membranes) zwischen dichorialen und monochorialen Zwillingen zeigen. Allerdings zeigte sich bei monochorialen Gemini ein höheres Risiko für ein adverses neonatales Outcome. So war die Frühgeburtlichkeit vor der 34. SSW und auch vor der 28. SSW wahrscheinlicher bei monochorialen als dichorialen Gemini. Auch wurden monochoriale Gemini signifikant häufiger auf die neonatologische Intensivstation aufgenommen als dichoriale Gemini (Carter et al., 2015). Dagegen konnte eine Studie mit 1694 Gemini zeigen, dass die Prävalenz der PE bei monochorialen Gemini signifikant erhöht ist gegenüber dichorialen Gemini (Campbell & Templeton, 2004). Aktuelle Publikationen zeigten wiederum eine höhere Inzidenz der PE bei dichorialen Gemini. Eine PE trat in einer Studie mit 492 Gemini bei 21,1 % der dichorialen Gemini und nur bei 10,8 % der monochorialen Gemini auf (Sparks et al., 2013). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Chorionizität und Inzidenz hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen ist deshalb weiterhin Gegenstand aktueller Forschung.

3.3 Perinatales Outcome

3.3.1 Frühgeburtlichkeit

Als Frühgeburt ist die Geburt vor der vollendeten 37. SSW definiert. Die WHO teilt die Frühgeburtlichkeit dabei in drei unterschiedliche Schweregrade ein (WHO, 2018):

- Extreme Frühgeburtlichkeit („extremely preterm birth“) vor der 28. SSW
- Sehr frühe Frühgeburt („very preterm“) zwischen 28. und 32. SSW
- Moderate oder späte Frühgeburt („moderate / late preterm“) zwischen der 32. und 37. SSW

Die Frühgeburtlichkeit ist ein wesentlicher Grund für die perinatale Morbidität und Mortalität. Frühgeburtlichkeit vor der 37. SSW ist in 75 – 80 % der Fälle ursächlich für die perinatale Mortalität (Ananth & Vintzileos, 2006).

Die Frühgeburtenrate in Deutschland betrug im Jahr 2017 8,36 % (IQTIG, 2018). Für Kinder, die vor der 28. SSW geboren werden, ist die perinatale Mortalität fast 300-mal höher als bei reifgeborenen Kindern. Auch für eine Geburt zwischen der 28. und 31. SSW beläuft sich die perinatale Mortalität immer noch auf 8,01 %, für eine Geburt zwischen der 32. und 36. SSW auf 1,62 % (AWMF, 2019b).

Nahezu 60 % aller Zwillingschwangerschaften werden vor der vollendeten 37. SSW geboren, 10 % davon sogar vor der 32. SSW. Zu früh geborene Kinder leiden im Verlauf häufig an einem Atemnotsyndrom, Retinopathie des Neugeborenen, motorischen und neurokognitiven Defiziten sowie im Kindesalter an Schulproblemen. Generell kann man drei große Gruppen als Grund für eine Frühgeburt zusammenfassen: Eine spontane Frühgeburt, die entweder durch einen frühen vorzeitigen Blasensprung (PPROM = preterm premature rupture of membranes) oder eine vorzeitige Wehentätigkeit bedingt sein kann. Dem gegenüber steht die medizinisch indizierte und iatrogen eingeleitete Geburt (Ananth & Vintzileos, 2006). Iatrogen eingeleitete Geburten sind bei Zwillingschwangerschaften am häufigsten durch eine maternale Hypertonie indiziert. Weitere Indikationen sind fetale Verschlechterung im CTG oder Ultraschall, fetale Wachstumsrestriktion oder eine vorzeitige Plazentalösung (Gardner et al., 1995). Bei Mehrlingsschwangerschaften ist das spontane Frühgeburtsbestreben vor allem durch eine Überdehnung des Myometriums bedingt. Bei monochorialen Gemini stellt zudem das feto-fetale Transfusionssyndrom ein Risiko für eine Frühgeburt dar. Aufgrund des per se erhöhten Risikos für eine Frühgeburt und dem weiterhin erhöhten Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen stellt die Prädiktion und Prävention der Frühgeburt bei Geminigraviditäten eine besondere Herausforderung dar (AWMF, 2019b).

3.3.2 Postnatale Beurteilung des Neugeborenen mittels Säure-Basen-Status

Die Bestimmung des pH-Wertes sowie des Base-Excess aus dem Blut der Nabelschnurarterie dient postnatal zur Objektivierung einer möglichen Hypoxie während des Geburtsvorganges. Reifgeborene weisen dabei einen durchschnittlichen pH von $7,27 \pm 0,07$ und einen Base-Excess von $-2,7 \pm 2,8$ mmol/l auf. Ein erhöhtes Risiko für neurologische Komplikationen besteht ab einem pH $< 7,0$ bzw. einem Basendefizit von -12 mmol/l (Graham et al., 2008). Ein pH-Wert von $< 7,2$ weist auf eine Azidose hin. Ein pH-Wert von $7,1 - 7,2$ wird als leichte Azidose bezeichnet, bei der keine neurologischen Folgeschäden erwartet werden. Ein pH zwischen $7,0$ und $7,1$ zeigt dagegen eine mittelgradige Azidose an und bei einem pH von $< 7,0$ wird von einer schweren Azidose ausgegangen (Schneider et al., 2016).

3.3.3 FGR – fetal growth restriction und SGA – small for gestational age

Als „small for gestational age“ (SGA) werden allgemein Neugeborene bezeichnet, deren Schätz- oder Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt. Dabei muss zwischen konstitutionell kleinen Neugeborenen, die kein pathologisches Wachstum und damit

keine erhöhte perinatale Morbidität aufweisen, und solchen mit einer echten Wachstumsretardierung differenziert werden. Letztere Kinder erreichen aufgrund einer pathologischen Verminderung des intrauterinen Wachstums ihr genetisch festgelegtes Wachstumspotential nicht (AWMF, 2016).

Liegt das Schätzwicht und/oder der Abdomenumfang im pränatalen Ultraschall unterhalb der 10. Perzentile spricht man von einer SGA-Situation (small for gestational age). Bei einer FGR-Situation liegen häufig zusätzlich zu einem verminderten Gewicht oder Abdomenumfang (< 10. Perzentile) pathologische fetomaternale Dopplerwerte, ein fehlendes Wachstum im Intervall oder ein isoliert sehr kleines Schätzwicht bzw. ein sehr kleiner Abdomenumfang (< 3. Perzentile) vor (Lees et al., 2020). Diese pathologischen Werte beruhen meist auf einer verminderten uteroplazentaren Perfusion und einer unzureichenden Versorgung des Fetus. Wachstumsretardierte Kinder haben ein höheres Risiko für die Entwicklung postnataler Komplikationen, wie beispielsweise einer Hypoglykämie, Atemnotsyndrom und bronchopulmonale Dysplasie, Hyperbilirubinämie sowie Hypothermie (AWMF, 2016). Als Ursache für eine fetale Wachstumsretardierung wird unter anderem eine plazentare Dysfunktion angenommen. Dieser Zustand wird ebenfalls als wichtigste Ursache einer PE konstatiert. Folglich weisen Patientinnen mit einer PE häufig auch eine fetale Wachstumsrestriktion auf, was daraufhin deutet, dass es sich bei beiden Erkrankungen um die Manifestation des gemeinsamen Syndroms der plazentaren Dysfunktion handelt (Ananth et al., 2007). Zwillingsschwangerschaften weisen ein 8 – 10-fach höheres Risiko für eine Wachstumsrestriktion auf als Einlingsschwangerschaften (Powers & Kiely, 1994).

Bei Zwillingsschwangerschaften können beide Feten wachstumsretardiert sein, sodass man allgemein von einem FGR spricht. Meist liegt allerdings eine selektive fetale Wachstumsrestriktion vor (s-FGR). Hierbei ist ein Zwilling normal entwickelt, während der andere Zwilling wachstumsretardiert ist. Unabhängig von der Chorionizität wird ein s-FGR diagnostiziert, wenn das Schätzwicht eines Fetus unter der 3. Perzentile liegt. Bei monochorialen Zwillingen liegt ein s-FGR vor, wenn mindestens zwei der folgenden vier Parameter erfüllt sind: EFW eines Fetus < 10. Perzentile, Abdomenumfang < 10. Perzentile, EFW-Differenz ≥ 25 %, ein PI der A. umbilicalis des kleineren Fetus > 95. Perzentile. Bei dichorialen Zwillingen müssen mindestens 2 der folgenden 3 Parameter vorliegen: EFW eines Fetus < 10. Perzentile, EFW-Differenz ≥ 25 %, ein PI der A. umbilicalis des kleineren Fetus > 95. Perzentile (AWMF, 2020; Khalil et al., 2019). Zwillinge mit FGR haben ein höheres Risiko für Komplikationen wie das Zwillingstransfusionssyndrom (TTTS), die Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence (TRAP) und die Twin Anaemia Polycythaemia Sequence (TAPS). Insbesondere eine Gewichtsdiskordanz beider Zwillinge ist mit einem signifikanten Risiko für einen perinatalen Tod assoziiert. Vor allem diese Zwillingsschwangerschaften sollten frühzeitig an ein spezialisiertes Perinatalzentrum überwiesen und engmaschigen Kontrollen sowie dem vorausschauenden Einsatz prädiktiver Mittel zugeführt werden (AWMF, 2020).

3.3.4 Atemnotsyndrom und bronchopulmonale Dysplasie

Eine postnatale respiratorische Insuffizienz des Neugeborenen macht sich durch diverse Symptome, wie Tachypnoe, Nasenflügeln, interkostale Einziehungen sowie expiratorisches Stöhnen bemerkbar. Bei Frühgeborenen liegt zumeist ein Atemnotsyndrom zugrunde, das im angloamerikanischen Raum als „respiratory distress syndrome“ (RDS) bezeichnet wird (Reuter et al., 2014).

Dem RDS liegt eine nur ungenügend ausgereifte Lunge mit primärem Surfactantmangel zugrunde. Dies führt zu einer erhöhten Oberflächenspannung der Alveolen, was vor allem bei Expiration zu einem Kollaps der Alveolen und im Verlauf zu Mikroatelektasen und einem verminderten Lungenvolumen führt (Reuter et al., 2014). Als Folge eines RDS bei Frühgeborenen kann im weiteren Verlauf eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) aufgrund notwendiger mechanischer Ventilation und der Verwendung von Sauerstoff sowie der daraufhin freigesetzten inflammatorischen Mediatoren entstehen. Die BPD tritt bei 32 % der Frühgeborenen und bei 50 % der sehr kleinen Frühgeborenen auf (Reuter et al., 2014).

Um ein RDS zu vermeiden, erhalten Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine zeitnahe Geburt zwischen der 23. und 34. SSW pränatal Kortikosteroide, um eine frühzeitige Lungenreife des Fetus zu induzieren. Außerdem besteht die Möglichkeit Neugeborenen mit RDS oder hohem Risiko für die Entstehung eines RDS postnatal Surfactant zu verabreichen (Sweet et al., 2013).

3.3.5 Perinatales Outcome bei Zwillingschwangerschaften

Zwillingschwangerschaften werden generell als Risikoschwangerschaften gewertet. Monochoriale Gemini haben ein 13-fach erhöhtes Risiko für einen Kindsverlust, dichoriale Gemini ein 5-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften (Cheong-See et al., 2016). Gleichzeitig ist bekannt, dass Zwillingschwangerschaften im Gegensatz zu Einlingsschwangerschaften nicht von einer Prolongation der Schwangerschaft über die 38. SSW hinaus profitieren (Cheung et al., 2000). Kommt es im Verlauf der Schwangerschaft allerdings zu Komplikationen, ist häufig eine vorzeitige Entbindung indiziert, die dann oftmals einhergeht mit einem verminderten Geburtsgewicht. Hiervon ist häufig nur ein Zwilling betroffen, da meist eine Gewichtsdiskordanz zugrunde liegt. Dies kann auf eine ungleichmäßige Plazentation, einen ungleichmäßigen Blutfluss und damit Nährstoffzufuhr der Feten zurückgeführt werden. Dabei scheinen Einlings- und Zwillingschwangerschaften bis zur 30. SSW ähnliche Gewichtsverläufe zu haben. Danach zeigt sich eine deutliche Abflachung der Wachstumskurve von Zwillingen, sodass sich die Inzidenz einer fetalen Wachstumsrestriktion in der 38. SSW vervierfacht bei Zwillingen im Vergleich zu Einlingen (Santana et al., 2018).

Auch bezüglich des iatrogen festzulegenden Geburtszeitpunktes bei Zwillingschwangerschaften lassen sich wesentliche Unterschiede zu Einlingsschwangerschaften feststellen. So werden unkomplizierte dichoriale Geminigraviditäten zwischen der 37. und 38. SSW entbunden, unkomplizierte

monochoriale Gemini schon zwischen der 36. und 37. SSW. Dies ist darauf begründet, dass bei Überschreiten der genannten SSW das Mortalitätsrisiko der Zwillinge deutlich ansteigt (AWMF, 2020).

3.3.6 Prädiktion des perinatalen Outcomes mittels sFlt-1/PlGF Ratio

Eine pathologische Plazentation und ein dadurch bedingtes Ungleichgewicht angiogener und anti-angiogener Faktoren führt im Schwangerschaftsverlauf zu einer Plazentainsuffizienz. Diese begünstigt nicht nur die Entstehung einer PE, sondern trägt auch wesentlich zur Entstehung einer FGR sowie zur Frühgeburtlichkeit bei (Eastabrook et al., 2011). Die Bestimmung angiogener Faktoren zur Diagnostik einer PE wurde bisher sehr ausführlich untersucht. Aufgrund der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen der Entstehung einer PE sowie der Entstehung eines APO wurden die oben beschriebenen (anti-)angiogenen Faktoren sFlt-1 und PlGF in den letzten Jahren auch zunehmend auf den Vorhersagewert für ein APO bei Einlingsschwangerschaften untersucht (Chang et al., 2017; Graupner et al., 2020; Mirkovic et al., 2020; Rana et al., 2013; Stolz et al., 2018; Villalain et al., 2020).

Wird zunächst ein adverses maternales Outcome (Verschlechterung der Leberfunktion, Thrombozytopenie, vorzeitige Plazentalösung, Lungenödem, cerebrale Blutung, Krampfanfall, akutes Nierenversagen, mütterlicher Tod) betrachtet, so zeigt der sFlt-1/PlGF Quotient einen guten prädiktiven Wert (Mirkovic et al., 2020). Speziell für eine späte PE konnten Rana et al. (2013) zeigen, dass ausschließlich bei Patientinnen mit angiogener PE (sFlt-1/PlGF Quotient > 85) ein adverses maternales Outcome auftritt.

Bezüglich der Vorhersage eines APO zeigten sich bisher kontroverse Ergebnisse. Eine signifikante Assoziation konnte zwischen einem sFlt-1/PlGF Wert > 85 unabhängig vom Gestationsalter mit Frühgeburtlichkeit, geringem Geburtsgewicht sowie einer erhöhten Inzidenz für ein RDS und BPD gezeigt werden (Chang et al., 2017). Auch für Patientinnen mit einem intermediären sFlt-1/PlGF-Wert (33 – 85 für Patientinnen < 34 . SSW und 33 – 110 für Patientinnen ≥ 34 . SSW) konnte ein erhöhtes Risiko für ein APO, insbesondere für eine Frühgeburt unabhängig vom Auftreten einer PE evaluiert werden (Hoffmann et al., 2017). Dagegen zeigte sich in einer groß angelegten Studie von Ciobanu et al. (2019) mit über 19.000 Einlingsschwangerschaften keine signifikante Assoziation zwischen dem sFlt-1/PlGF Quotienten und einem APO. Auch bei der Untersuchung eines Patientenkollektivs von Einlingsschwangerschaften mit früher PE (< 34 . SSW) ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe des sFlt-1/PlGF Quotienten und der Vorhersage eines APO (Simón et al., 2020).

Für Zwillingsschwangerschaften wurde der Vorhersagewert des sFlt-1/PlGF Quotienten für ein adverses maternales und perinatales Outcome bisher in nur zwei Studien evaluiert. Von Rana et al. (2012a) wurde ein maternales adverses Outcome definiert als HELLP-Syndrom, DIC, vorzeitige Plazentalösung, Lungenödem, cerebrale Blutung, Eklampsie, akutes Nierenversagen sowie mütterliches Versterben. APO wurde als fetaler oder neonataler Tod, SGA und iatrogen indizierte Geburt definiert. Hierbei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem sFlt-1/PlGF Quotienten und adversem

maternalem oder perinatalem Outcome gezeigt werden. Während Saleh et al (Saleh et al., 2018) untersuchten, ob ein sFlt-1/PlGF Quotient ≤ 38 bei Zwillingschwangerschaften das fehlende Auftreten eines APO vorhersagen kann. Hierbei zeigte sich, dass fetale/neonatale Komplikationen gleich häufig bei Patientinnen mit einem sFlt-1/PlGF Quotienten ≤ 38 oder > 38 auftreten. Demnach ist nach wie vor unklar, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines erhöhten sFlt-1/PlGF Quotienten und dem Auftreten eines adversen perinatalen Outcomes bei Zwillingschwangerschaften gibt.

Weiterhin wurde bereits mehrfach an Einlingsschwangerschaften untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe des sFlt-1/PlGF Quotienten und dem Zeitintervall bis zur Geburt besteht (MTUD). Je höher dabei der sFlt-1/PlGF Quotient ist, desto schwerwiegender ist die zugrunde liegende plazentare Dysfunktion und desto geringer ist das MTUD. Insbesondere ein stark erhöhter Quotient > 655 resultiert in einem kurzen MTUD von maximal 4 bzw. 7 Tagen, je nach Vorliegen einer PE (Villalain et al., 2020). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Graupner et al. (2018) mit nur 46,2 % verbleibenden Schwangerschaften 48 Stunden nach Messung eines sFlt-1/PlGF Quotienten > 655 bei Patientinnen vor der 34. SSW. Für Zwillingschwangerschaften wurde bisher nur ein Zusammenhang zwischen einem sFlt-1/PlGF Quotienten < 38 und dem Ausschluss eines MTUD kleiner zwei Wochen gezeigt (Binder et al., 2020).

Insgesamt kommt der APO-Prädiktion insbesondere bei Zwillingschwangerschaften aufgrund der ohnehin vorhandenen höheren Mortalität, perinataler Komplikationen und höherer Frühgeburtenraten eine besondere Bedeutung zu.

3.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Derzeit ist die einzige kurative Therapie einer PE oder eines HELLP-Syndroms die Entbindung des Kindes. Umso wichtiger ist es deshalb, frühzeitig das Risiko für die Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung abschätzen zu können. Hierfür wurde in den letzten Jahren zunehmend der sFlt-1/PlGF Quotient etabliert. Aufgrund einer gemeinsamen pathologischen Entstehung der PE und einer fetalen Wachstumsrestriktion, die meist zusätzlich mit anderen adversen perinatalen Outcome Parametern einhergeht, wurde der sFlt-1/PlGF Quotient auch zunehmend als Prädiktionsfaktor eines APO bei Einlingsschwangerschaften untersucht. Zwillingschwangerschaften haben, wie oben aufgeführt, per se ein erhöhtes Risiko für ein APO. Allerdings liegen genau für diese Patientengruppe bislang nur begrenzte Daten über den Vorhersagewert und die Brauchbarkeit des sFlt-1/PlGF Quotienten für ein APO vor. Besonders für Zwillingschwangerschaften ist es aber von entscheidender Bedeutung, eine adäquate Risikoabschätzung hinsichtlich pränataler und perinataler Komplikationen zu treffen, sodass eine frühzeitige Verlegung in ein Perinatalzentrum mit adäquater Expertise und Ausstattung sowie eine engmaschige Überwachung und ggf. Lungenreifeinduktion mittels Kortikosteroiden erfolgen kann.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, den Vorhersagewert des sFlt-1/PlGF Quotienten bei Zwillingschwangerschaften für das Auftreten eines APO sowie für das Zeitintervall (MTUD) bis zur Geburt zu ermitteln.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Von Januar 2010 bis einschließlich Dezember 2018 wurde in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München bei insgesamt 1068 Patientinnen aus unterschiedlichen Gründen der sFlt-1/PlGF Quotient bestimmt. Die Werte des sFlt-1/PlGF Quotienten wurden in einer Tabelle dokumentiert. Die elektronischen Krankenakten der in der Tabelle aufgelisteten Patientinnen wurden gesichtet und ausgewertet. Im Zeitraum von Juli bis Dezember 2018 wurden diese Patientinnen im klinikeigenen elektronischen Datenerfassungssystem SAP gesucht und ihre Krankenakten, Laborberichte, Geburtenprotokolle sowie Arztbriefe der Patientinnen und Neugeborenen ausgewertet. Zu Beginn der Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar vor.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Schwangerschaften, bei denen zwischen Januar 2010 und Dezember 2018 der sFlt-1/PlGF Quotient bestimmt wurde. Es wurde differenziert zwischen Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften. Ein Ausschluss erfolgte, wenn die Informationen über die diagnostischen Kriterien für eine PE oder ein HELLP-Syndrom fehlten oder die Daten von Mutter oder Neugeborenen unvollständig waren. Ebenso wurden Patientinnen mit Bestimmung des sFlt-1/PlGF Quotienten vor der 23. SSW oder ohne zeitlichen Zusammenhang zur Diagnosestellung einer PE ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patientinnen mit intrauterinem Fruchttod nicht berücksichtigt.

4.3 Laborchemische Bestimmung des sFlt-1/PlGF Quotienten

Die Bestimmung der löslichen fms-like Tyrosinkinase-1 (sFlt-1 = soluble fms-like tyrosinkinase 1) erfolgte im Labor des Klinikums rechts der Isar mittels eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) Namens Elecsys[®] von Roche (Roche Diagnostics Deutschland GmbH). Für die Testung werden 20 µl Serum benötigt. Die Nachweisgrenze liegt bei 10 pg/ml. Als Testprinzip wird ein einstufiger Sandwich-Assay verwendet, welcher in *Abbildung 3* visualisiert wird.

Testprinzip: Sandwich-Assay

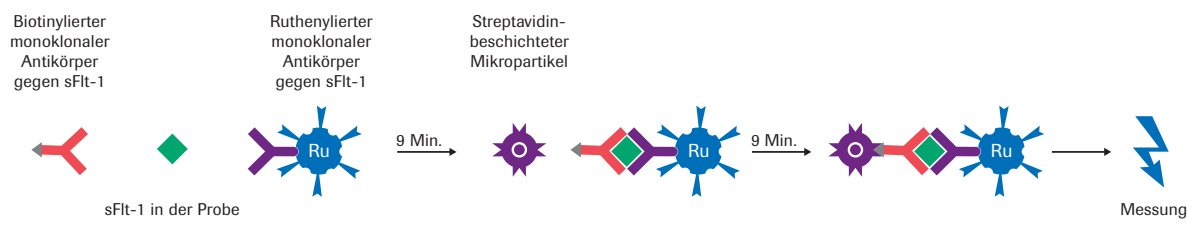


Abbildung 3: Testprinzip Sandwich-Assay (Roche, 2020)

Zunächst wird zum Patientenserum ein biotinylierter, monoklonaler Antikörper gegen sFlt-1 und ein Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler sFlt-1-spezifischer Antikörper gegeben, sodass sich zwei Komplexe ausbilden, ein biotinylierter Antikörper mit sFlt-1 sowie ein ruthenilylierter Antikörper mit sFlt-1. Anschließend werden diese Komplexe mit Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln kombiniert, sodass der Komplex an die Festphase bindet. In der Messzelle werden die Mikropartikel auf der Oberfläche der Elektrode magnetisch fixiert und anschließend eine Spannung angelegt, um eine Lumineszenzreaktion zu erzeugen. Hierbei verhält sich die Signalstärke proportional zur Analytkonzentration in der Probe.

Auch zur Quantifizierung des plazentaren Wachstumsfaktors (PIGF) wurde ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) von Roche (Roche Diagnostics Deutschland GmbH) verwendet. Das Vorgehen der Testung gestaltet sich analog zu den einzelnen Schritten des sFlt-1 Tests. Allerdings werden für den PIGF Test 50 μ l Patientenserum benötigt. Die Nachweisgrenze liegt bei < 3 pg/ml.

4.4 Patientenkollektiv

Während der Studiendauer wurde der sFlt-1/PIGF-Quotient bei insgesamt 994 Einlingsschwangerschaften und 74 Mehrlingsschwangerschaften bestimmt, wobei 73 Zwillings- und eine Drillingsschwangerschaft vorlagen. Dabei wurde der Quotient bei Patientinnen mit Verdacht auf, Diagnose oder Zustand nach einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und zum Zwecke des Screenings bestimmt.

4.4.1 Datenerhebung der Mütter

Bei den Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaft wurden folgende Daten anhand der elektronischen Patientenakte erhoben:

- Alter der Mutter
- Gravität und Parität
- Konzeptionsmodus (Spontan oder reproduktionsmedizinische Behandlung)
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- Chorionizität (monochorial oder dichorial)

- BMI vor der Geburt
- Nikotinabusus
- Gestationsdiabetes, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2
- Präexistente Nierenerkrankung
- **Grund für die Abnahme:** Neu aufgetretene Hypertonie, Exazerbation einer vorbestehenden Hypertonie, neu aufgetretene Proteinurie, Exazerbation einer vorbestehenden Proteinurie, Screening, weitere Symptome einer PE (epigastrische Schmerzen, Kopfschmerzen, exzessive Ödeme, visuelle Beeinträchtigung (Augenflimmern), Gewichtszunahme mehr als 1 kg/Woche, abfallende Thrombozytenzahlen, erhöhte Leberwerte, Wachstumsretardierung, pathologische Dopplersonographie)
- Schwangerschaftswoche, in der die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten erfolgte
- Maximaler Blutdruckwert systolisch und diastolisch in mmHg
- Proteinurie im 24h-Sammelurin, Spoturin oder U-Stix-Ergebnis
- Zeit zwischen Abnahme des sFlt-1/PIGF Quotienten und der Geburt (Mean-time-until-delivery = MTUD)
- **Diagnose einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung:** chronische Hypertonie, SIH, early-onset PE (< 34. SSW), late-onset PE (≥ 34. SSW), early-onset HELLP-Syndrom (< 34. SSW), late-onset HELLP-Syndrom (≥ 34. SSW), early-onset Pfropf-PE (< 34. SSW), late-onset Pfropf-PE (≥ 34. SSW)
- **Diagnose einer fetalen Wachstumsretardierung** (*Diagnosekriterien s. Kapitel Definition eines adversen perinatalen Outcomes*): early-onset s-FGR (< 32. SSW), late-onset s-FGR (≥ 32. SSW)
- **Laborwerte:** Haptoglobin, LDH, Transaminasen (GOT/ASAT, GPT/ALAT), Thrombozyten, Nierenwerte (Kreatinin)
- ASS-Prophylaxe
- RDS-Prophylaxe / Lungenreifeinduktion
- Zustand nach hypertensiver Schwangerschaftserkrankung in Vor-Schwangerschaft
- Diagnose eines feto-fetalen-Transfusionssyndroms sowie die Therapie

Für den Fall, dass wiederholte Bestimmungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei einer Patientin vorhanden waren, wurde die erste Messung ausgewählt. Die Ultraschall- und Labor-Parameter wurden zeitlich am nächsten zur sFlt-1/PIGF Bestimmung ausgewertet. In die Auswertung der Blutdruckwerte flossen die von der einzelnen Patientin maximal erreichten Werte ein.

4.4.2 Datenerhebung der Neugeborenen

Die relevanten Daten der Kinder wurden sowohl aus dem Geburtenprotokoll als auch, im Falle der Verlegung in die Kinderklinik des Klinikums rechts der Isar, aus den Arztbriefen der zuständigen Kinderärzte übernommen:

- Geburtsmodus: Spontanpartus, primäre Sectio und sekundäre Sectio
- Geschlecht: männlich und weiblich
- Gewicht bei Geburt
- Perzentile des Geburtsgewichts (SGA Feten)
- Apgar-Score in der 1., 5. und 10. Lebensminute

- Nabelschnur pH und Base-Excess
- Verlegung des Kindes auf die Neugeborenenintensivstation
- **Neonatologische Komplikationen:** Intubation eines Neugeborenen, RDS (ANS = definiert als Atemunterstützung > 4 Stunden postpartum), Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Intrazerebrale Blutung, Neonatale Sepsis

4.4.3 Diagnosestellung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Im Folgenden werden die bereits in den theoretischen Grundlagen ausführlich beschriebenen Diagnosekriterien für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zusammenfassend in einer Tabelle dargestellt, wie sie in der vorliegenden Studie angewandt wurden:

Chronische Hypertonie	Blutdruck systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg diagnostiziert vor der 20. SSW
SIH	Blutdruck systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg diagnostiziert nach der 20. SSW bei einer zuvor normotensiven Patientin
Präeklampsie	<p>Early-onset < 34. SSW</p> <p>Late-onset ≥ 34. SSW</p> <p><u>2010 – 2013</u></p> <p>Hypertonie: systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg nach der 20. SSW bei einer zuvor normotensiven Patientin</p> <p>PLUS</p> <p>Proteinurie $\geq 0,3$ g Eiweiß im 24h-Sammelurin oder ≥ 30 mg/mmol Protein/Kreatinin im Spoturin (entspricht ≥ 268 mg/g Eiweiß/Kreatinin)</p> <p><u>Ab 2013</u></p> <p>Blutdruck ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch gemessen nach der 20. SSW bei einer zuvor normotensiven Patientin</p> <p>PLUS</p> <p>Proteinurie $\geq 0,3$ g Eiweiß im 24h-Sammelurin und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch gemessen nach der 20. SSW bei einer zuvor normotensiven Patientin</p> <p>Thrombozytopenie < 100.000 / μl</p>

	<p>Niereninsuffizienz: Serum-Kreatinin > 1,1 mg/dl oder Verdopplung der Serum-Kreatinin Konzentration in Abwesenheit einer vorbekannten Nierenerkrankung</p> <p>Leberfunktionsstörung: GOT / GPT um das Zweifache der Normalkonzentration erhöht</p> <p>Lungenödem</p> <p>Zerebrale oder visuelle Symptome (Kopfschmerzen, Augenflimmern, Skotome)</p>
Pfropf-Präeklampsie	<p>Early-Onset < 34. SSW</p> <p>Late-Onset ≥ 34. SSW</p> <p>Chronische Hypertonie diagnostiziert vor der 20. SSW mit neu aufgetretener Proteinurie (> 30 g Eiweiß im 24h-Sammelurin oder ≥ 30 mg/mmol Protein/Kreatinin im Spoturin)</p> <p>Hypertonie + Proteinurie diagnostiziert vor der 20. SSW</p> <p>PLUS</p> <p>Plötzliche Zunahme der Proteinurie</p> <p>Plötzliche Zunahme des Blutdrucks bei einem zuvor gut kontrollierbaren Blutdruck</p> <p>Thrombozytopenie < 100.000 / µl</p> <p>Anstieg der Lebertransaminasen</p> <p>Chronische Hypertonie</p> <p>PLUS</p> <p>Neu aufgetretener Kopfschmerz</p> <p>Augenflimmern/Skotome</p> <p>Epigastrische Schmerzen</p>
HELLP	<p>Hämolyse: Haptoglobin < 30 mg/dl</p> <p>Erhöhte Lebertransaminasen: GOT, GPT > 70 U/L</p> <p>Thrombozytopenie < 100.000 / µl</p>

Tabelle 1: Kriterien zur Einteilung der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

Verwendung von Cutoffs zur Diagnose einer angiogenen Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom

Wie in den theoretischen Grundlagen bereits beschrieben, wurden für Einlingsschwangerschaften mehrfach Cutoff-Werte zum Rule-in und Rule-out einer PE beschrieben. Analog zum Consensus-Statement von Stepan et al. (2015) wurde als unterer Cutoff Wert 38 verwendet. Unabhängig vom Gestationsalter kann eine PE bei einem sFlt-1/PIGF Wert < 38 für eine Woche ausgeschlossen werden. Als oberer Cutoff-Wert wurde für die frühe PE (< 34 . SSW) 85 und für die späte PE (≥ 34 . SSW) 110 verwendet. Hat eine Patientin einen Wert > 85 beziehungsweise > 110 liegt eine angiogene PE vor. Im Bereich dazwischen, also bei einem sFlt-1/PIGF von $38 - 85$ (frühe PE) oder $38 - 110$ (späte PE) liegt zum Zeitpunkt der Abnahme keine angiogene PE vor, allerdings besteht bei der individuellen Patientin ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer PE in den nächsten 4 Wochen (Stepan et al., 2015). Da durch Dröge et al. (2015) eine Übertragbarkeit der Cutoff-Werte von Einlings- auf Zwillingschwangerschaften bereits in Frage gestellt wurde und ein Cutoff-Wert von 53 unabhängig vom Gestationsalter für Zwillinge mit der höchsten Sensitivität und Spezifität ermittelt werden konnte, wird in der vorliegenden Arbeit zusätzlich zu den Cutoff-Werten für Einlingsschwangerschaften der von Dröge et al. (2015) ermittelte Cutoff für Zwillingschwangerschaften untersucht.

Einlings- / Zwillingschwangerschaft	Verwendung des sFlt-1/PIGF Wertes	Frühe PE (< 34 . SSW)	Späte PE (≥ 34 . SSW)
Einlingsschwangerschaften	Ausschluss einer PE	< 38	< 38
	Erhöhtes Risiko für eine PE	$38 - 85$	$38 - 110$
	Angiogene PE	> 85	> 110
Zwillingschwangerschaft	Ausschluss einer PE	< 53	< 53
	Angiogene PE	≥ 53	≥ 53

Tabelle 2: Verwendung der Cutoff-Werte für das Rule-in und Rule-out einer frühen (< 34 . SSW) und späten PE (≥ 34 . SSW)

4.4.4 Definition eines adversen perinatalen Outcomes (APO)

Als APO wurde das Auftreten mindestens eines der folgenden Kriterien bei einem der beiden Kinder gewertet:

- s-FGR = selektive fetale Wachstumsrestriktion
- Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation (NICU)
- Intubation des Neugeborenen
- Atemnotsyndrom (ANS) / Respiratory distress syndrome (RDS): Definiert als Atemunterstützung für mehr als 4 Stunden postpartum
- Nabelschnur pH < 7,1

Die Diagnose einer fetalen Wachstumsretardierung (im angloamerikanischen als s-FGR = selective fetal growth restriction bezeichnet) wurde analog zu der Konsens Definition von 2019 gestellt (Khalil et al., 2019):

	Monochoriale Gemini	Dichoriale Gemini
Ein einzelner Parameter ist ausreichend	EFW eines Fetus < 3. Perzentile	EFW eines Fetus < 3. Perzentile
Mehrere Parameter müssen erfüllt sein	Mind. 2 der folgenden 4 Parameter müssen erfüllt sein: EFW eines Fetus < 10. Perzentile AU eines Fetus < 10. Perzentile EFW-Diskordanz $\geq 25\%$ UA-PI des kleineren Fetus > 95. Perzentile	Mind. 2 der folgenden 3 Parameter müssen erfüllt sein: EFW eines Fetus < 10. Perzentile EFW-Diskordanz $\geq 25\%$ UA-PI des kleineren Fetus > 95. Perzentile

Tabelle 3: Diagnosekriterien einer intrauterinen Wachstumsretardierung (s-FGR); EFW = estimated fetal weight, AU = abdomineller Umfang im Ultraschall, UA-PI = umbilical artery pulsatility index

Die Schätzwachstums-Diskordanz wird anhand folgender Formel berechnet (AWMF, 2020):

$$\frac{\text{Gewicht des größeren Zwillings} - \text{Gewicht des kleineren Zwillings}}{\text{Gewicht des größeren Zwillings}} * 100 \%$$

Zur weiteren statistischen Auswertung wurden verschiedene negative Outcome-Parameter zu einem kombinierten adversen perinatalen Outcome (CAPO) zusammengefasst. Hierunter zählten die Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation (NICU), die Intubation, RDS, Nabelschnur pH < 7,10.

Da das Auftreten eines RDS sowie die Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation sehr häufig bei früh diagnostizierter PE und früher Entbindungsindikation auftreten, wurden diese beiden Parameter für die Gruppe der early-onset PE Schwangerschaften exkludiert.

Da bei keinem Neugeborenen ein Apgar-Score der 5. Minute < 7 oder eine intrazerebrale Blutung beobachtet werden konnte, wurden diese APO-Parameter ausgeschlossen.

4.4.5 Definition des Zeitintervalls bis zur Geburt und klinische Praxis im Umgang mit Patientinnen mit PE/HELLP

Das MTUD wurde definiert als die Zeitspanne zwischen der Abnahme des sFlt-1/PlGF Quotienten und der Geburt.

Für die statistische Analyse des MTUD wurde die vorliegende Kohorte analog der empfohlenen Cutoff-Werte unterteilt (Stepan et al., 2015). Das MTUD wurde für Patientinnen mit signifikant erhöhtem sFlt-1/PlGF Quotienten berechnet: > 53, als Cutoff empfohlen für die Diagnose einer PE bei Zwillingschwangerschaften oder > 85, empfohlen als Cutoff für Diagnose der PE bei Einlingsschwangerschaften bei Patientinnen < 34. SSW sowie > 53, als Cutoff für die Diagnose einer PE bei Zwillingschwangerschaften bzw. > 110, als Cutoff für die Diagnose einer PE bei Einlingsschwangerschaften \geq 34. SSW. Das MTUD für Patientinnen mit sFlt-1/PlGF Werten unterhalb der angegebenen Cutoff-Werte wurde analog berechnet. Stark erhöhte sFlt-1/PlGF Werte wurden definiert als > 655 für die early-onset PE bzw. > 201 für die late-onset PE.

Patientinnen mit klinischer Diagnose einer PE wurden auf die geburtshilfliche Station des Klinikums rechts der Isar aufgenommen und wurden hier bis zur Geburt überwacht. Alle Zwillingschwangerschaften mit PE wurden versucht mindestens bis zur 34. SSW zu prolongieren. Bei schweren Symptomen einer PE (unkontrollierbare Hypertonie, schwere neurologische Symptome, HELLP-Syndrom oder pathologisches CTG) wurde vor der 34. SSW die Entbindung indiziert. Nach der 34. SSW wurden Patientinnen mit schweren Symptomen entbunden, bei Patientinnen mit nur milder PE wurde die Schwangerschaft noch prolongiert.

Patientinnen ohne PE und monochorialischer Zwillingschwangerschaft wurden zwischen der 36. und 37. SSW entbunden, dichoriale Zwillingschwangerschaften wurden zwischen der 37. und 38. SSW gemäß nationalen und internationalen Richtlinien entbunden (AWMF, 2020; Khalil et al., 2016; von Kaisenberg et al., 2020).

4.5 Statistische Auswertung

Für die statistischen Analysen wurde IBM SPSS Statistics für Windows, Version 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) und R Version 3.3.4 (The R Foundation for Statistical Computing) verwendet.

Quantitative beziehungsweise metrische Variablen werden als Mittelwerte und Standardabweichungen oder als Median und Interquartilsabstand dargestellt, während die Auswertung kategorialer bzw. nominaler Variablen in absoluten und relativen Häufigkeiten erfolgte. Um Mittelwerte miteinander zu vergleichen, wurde ein unabhängiger T-Test eingesetzt. Unterschiede in den Median-Werten wurden mithilfe des Mann-Whitney U Tests ausgewertet. Für die Korrelation des sFlt-1/PIGF Quotienten mit dem MTUD wurde ein Pearsons Korrelations Koeffizient (r) angewandt. Gruppenvergleiche von kategorialen Daten erfolgten mithilfe des Fisher Tests. Um den prädiktiven Wert des sFlt-1/PIGF Quotienten bezüglich des APO, einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion und individueller APO-Parameter zu ermitteln, wurden ROC-Kurven (receiver operating characteristic) berechnet. Zum Vergleich verschiedener Untergruppen (gesamte Kohorte, frühe PE/HELLP-Syndrom oder späte PE/HELLP-Syndrom) wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und ein p -Wert $< 0,05$ bzw. der korrespondierende Wert der Bonferroni-Korrektur wurde als statistisch signifikant gewertet.

5 Ergebnisse

5.1 Betrachtetes Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv alle Patientinnen mit Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft, die sich zwischen Januar 2010 und Dezember 2018 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Rechts der Isar (Technische Universität München) vorstellten und bei denen der sFlt-1/PIGF Quotient aus unterschiedlichen Gründen bestimmt wurde, betrachtet. Insgesamt wurde der sFlt-1/PIGF Quotient in dem genannten Zeitraum bei 1068 Patientinnen bestimmt. Davon waren 994 Einlingsschwangerschaften und eine Drillingschwangerschaft. 73 Patientinnen waren mit Zwillingen schwanger. Hiervon konnten schließlich 49 Patientinnen in die finale statistische Analyse eingeschlossen werden. *Abbildung 4* veranschaulicht die ein- und ausgeschlossenen Patientinnen sowie die Gründe für den Ausschluss.

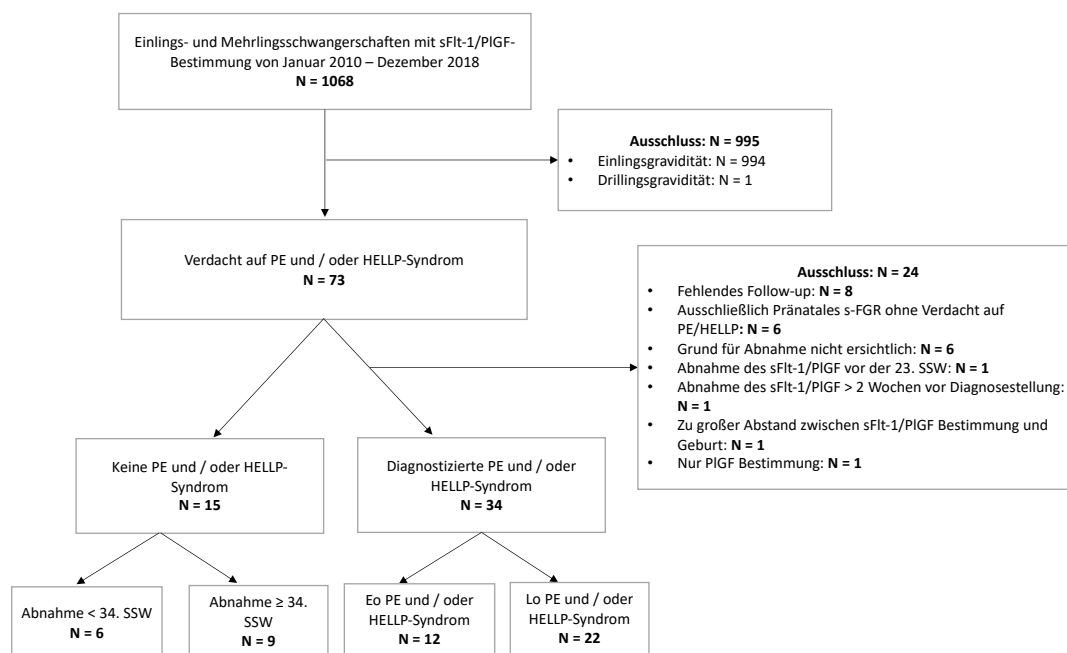


Abbildung 4: Darstellung der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen und der Gründe für den Ausschluss. PE = Präeklampsie; eo PE = early-onset PE (< 34. SSW); lo PE = late-onset PE (≥ 34. SSW); s-FGR = selective fetal growth restriction

5.2 Demographische Daten der Patientinnen

Das durchschnittliche Gestationsalter bei Bestimmung des sFlt-1/PIGF Quotienten betrug $33,51 \pm 4,14$ Wochen (18,57 – 39,29 SSW). 10 der 49 (20,4 %) Zwillingsschwangerschaften waren monochorial-diamniot, 39 waren dichorial-diamniot (79,6 %).

Bezüglich der maternalen Charakteristika zeigte sich ein durchschnittliches Alter von $34,06 \pm 5,23$ Jahren. 73,5 % (36/49) der Patientinnen waren Nullipara, 26,5 % (13/49) Multipara.

Nur 42,9 % der Frauen wurden durch eine spontane Konzeption schwanger, während sich 55,1 % (27/49) einer künstlichen Reproduktionsmethode unterzogen. So erhielten 16,3 % (8/49) eine In-Vitro-Fertilisation (IVF), 36,7 % (18/49) eine intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und eine Patientin unterzog sich einer Hormonbehandlung bzw. einer hormonellen Stimulation.

Der BMI vor der Schwangerschaft betrug durchschnittlich $24,26 \pm 6,04$ kg/m² (17,0 – 43,2). 45 der Patientinnen waren kaukasischer Ethnizität (91,8 %), während 4 Patientinnen nicht-kaukasischer Ethnizität waren (8,2 %).

Keine der Frauen war zum Zeitpunkt der Schwangerschaft Raucherin. Bei 12,2 % der Patientinnen war eine chronische Hypertonie vorbekannt. 4,1 % (2/49) der Patientinnen entwickelten einen diätetisch eingestellten, 10,2 % (5/49) einen insulinpflichtigen Gestationsdiabetes. Eine ASS-Prophylaxe erhielten 18,4 % (9/49) der Patientinnen, zusätzlich erhielten 30,6 % (15/49) eine antihypertensive Medikation. Eine RDS-Prophylaxe war bei 55,1 % (27/49) der Patientinnen nötig.

Die maximalen Blutdruckwerte reichten von 105 bis 200 mmHg systolisch und 63 bis 166 mmHg diastolisch. Eine Proteinurie lag bei 30 Patientinnen vor (61,22 %). Neurologische Symptome wiesen 5 Patientinnen auf (10,2 %). Eine Ödembildung lag bei 32,7 % vor (16/49).

Charakteristika	Alle Patientinnen N = 49
Gestationsalter bei Einschluss	33,51 ± 4,14 (18,57 – 39,29)
sFlt-1	11665,00 (2045,00 – 69404,00)
PIGF	226,60 (62,06 – 1022,00)
sFlt-1/PIGF	62,73 (2,58 – 237,00)
Chorionizität	
• Monochorial-diamniot	20,4 % (10/49)
• Dichorial-diamniot	79,6 % (39/49)
Mütterliches Alter	34,06 ± 5,23 (19 – 48)

Parität	
• Nullipara	73,5 % (36/49)
• Multipara	26,5 % (13/49)
BMI (kg/m²) vor der Schwangerschaft	24,26 ± 6,04 (17,0 – 43,2)
Ethnizität	
• Kaukasisch	91,8 % (45/49)
• Nicht-kaukasisch	8,2 % (4/49)
Konzeption	
• Spontane Konzeption	42,9 % (21/49)
• IVF	16,3 % (8/49)
• ICSI	36,7 % (18/49)
• Hormonbehandlung/Stimulation	2,0 % (1/49)
• Nicht bekannt	2,0 % (1/49)
ASS-Prophylaxe	18,4 % (9/49)
RDS-Prophylaxe	55,1 % (27/49)
Gestationsdiabetes	
• dGDM	4,1 % (2/49)
• iGDM	10,2 % (5/49)
Antihypertensive Medikation	30,6 % (15/49)
Nikotinabusus	0 % (0/49)
Höchster systolischer Blutdruck (mmHg)	154,69 ± 23,19 (105 – 200)
Höchster diastolischer Blutdruck (mmHg)	98,43 ± 19,73 (63 – 166)
Proteinurie	61,22 % (30/49)
Neurologische Symptome (neu aufgetretener Kopfschmerz, Augenflimmern)	10,2 % (5/49)
Ödembildung	32,7 % (16/49)
Chronische Hypertonie	12,2 % (6/49)
Isolierte SIH	4,1 % (2/49)

Eo PE / HELLP (< 34. SSW)	24,5 % (12/49)
Lo PE / HELLP (≥34. SSW)	44,9 % (22/49)

Tabelle 4: Demographische Daten der eingeschlossenen Patientinnen

Grund für die Bestimmung des sFlt-1/PIGF Quotienten

Die Abnahme des sFlt-1/PIGF Quotienten erfolgte aus verschiedenen Gründen. In den meisten Fällen wurde der Quotient bei einer neu aufgetretenen Blutdruckerhöhung oder Proteinurie bestimmt. 32 der Patientinnen stellten sich mit einer neu aufgetretenen Hypertonie (14/49), einer neu aufgetretenen Proteinurie (3/49) oder beiden Symptomen (15/49) vor. Vier Patientinnen litten an einer PE-Symptomatik, worunter vor allem neurologische Symptome, wie neu aufgetretene, starke Kopfschmerzen oder visuelle Beeinträchtigungen zählten. Bei sechs Patientinnen war eine HELLP-Konstellation der Grund für die Abnahme. Hierunter fielen rechtsseitige Oberbauchschmerzen, abfallende Thrombozyten- und ansteigende Leberwerte. Bei sieben Patientinnen erfolgte die Bestimmung des sFlt-1/PIGF Quotienten als Screening Maßnahme bei erhöhtem Risiko für das Auftreten einer PE. In *Abbildung 5* sind die Gründe für die Bestimmung des sFlt-1/PIGF Quotienten graphisch veranschaulicht.

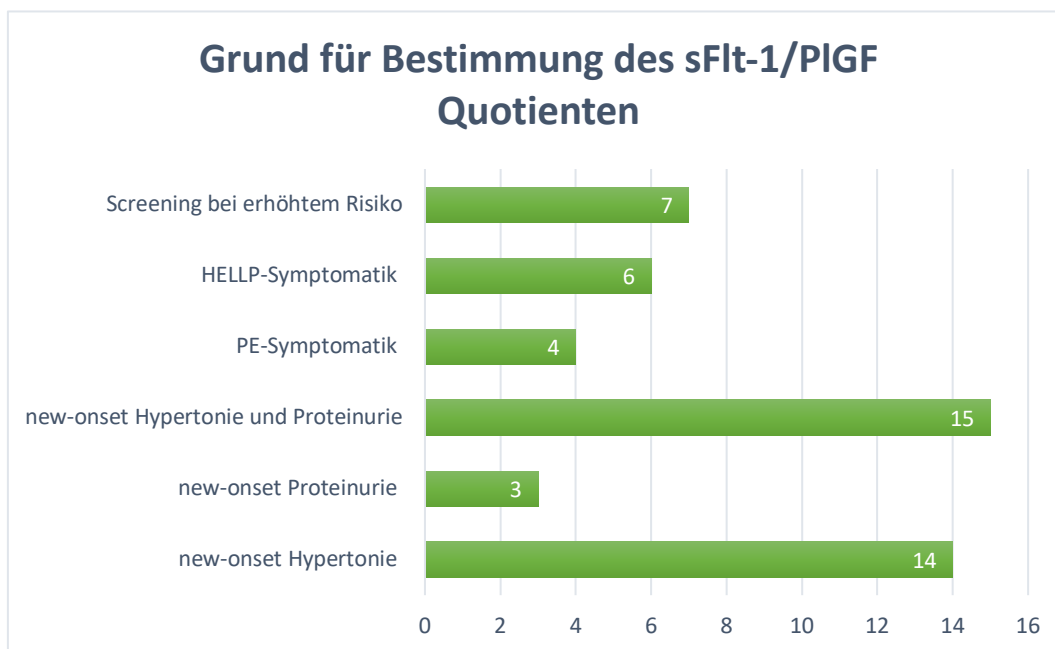


Abbildung 5: Grund für Bestimmung des sFlt-1/PIGF Quotienten

Verteilung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Bei 15 Patientinnen (30,61 %) konnte der Verdacht auf eine PE und/oder ein HELLP-Syndrom nicht bestätigt werden. 13 Patientinnen (27 %) waren gesund, 2 Patientinnen (4 %) litten an einer reinen schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (SIH). Diese wurden dennoch in die Kontrollgruppe aufgenommen, da hier primär das Outcome bei PE und/oder HELLP-Syndrom untersucht werden soll.

24 % (12/49) der eingeschlossenen Patientinnen hatten eine frühe PE und/oder ein frühes HELLP-Syndrom (< 34. SSW), 45 % (22/49) der Patientinnen hatten eine späte PE und/oder ein spätes HELLP-Syndrom (\geq 34. SSW). Die Verteilung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen ist in *Abbildung 6* visualisiert.

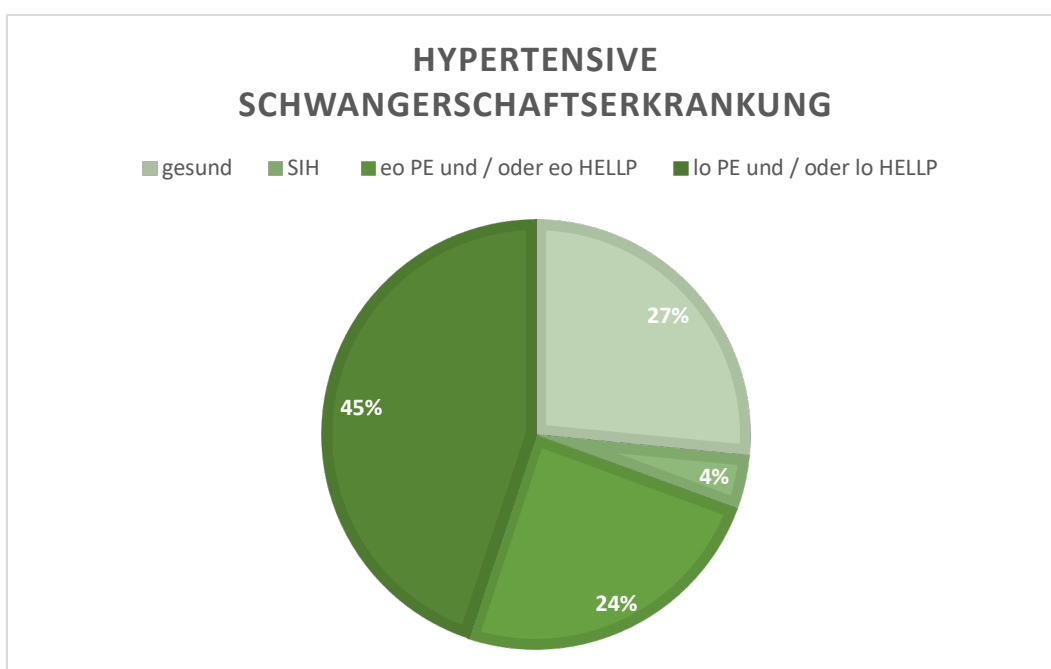


Abbildung 6: Darstellung der Verteilung in unterschiedliche Formen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. SIH = schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, eo PE = early-onset Präeklampsie (< 34. SSW), lo PE = late-onset Präeklampsie (\geq 34. SSW)

Angaben zur Geburt und zum perinatalen Outcome

Das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt betrug $35,43 \pm 1,82$ SSW. Vor der vollendeten 34. SSW wurden 10,2 % (5/49) der Patientinnen entbunden. Eine moderate Frühgeburt, zwischen der 34. und der 37. SSW zeigte sich bei 67,3 % (33/49) der Patientinnen. Bei nur 10,2 % (5/49) der Patientinnen war eine spontane vaginale Geburt möglich. Eine Patientin musste per Vakuumextraktion entbunden werden. Der Großteil der Patientinnen (87,8 %; 43/49) wurde mittels Sectio entbunden.

Eine s-FGR lag bei 7 von 49 (14,3 %) Schwangerschaften pränatal vor.

46 der 98 (46,9 %) Neugeborenen waren weiblich, 52 (53,1 %) männlich. Das Geburtsgewicht betrug durchschnittlich $2317,55 \pm 456,51$ g mit einem minimalen Gewicht von 1400 g und einem maximalen Gewicht von 3520 g. 9,2 % der Neugeborenen hatten ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, wobei Gemini-spezifische Perzentilenkurven verwendet wurden (Voigt et al., 1999) und erfüllten somit die Voraussetzung für ein SGA.

Ein Kind (2 %) wies einen Nabelschnur pH $< 7,10$ auf. 37 Kinder mussten auf die neonatologische Intensivstation aufgenommen werden. 5,1 % (5/98) der Neugeborenen mussten intubiert werden. 11,2 % der Kinder zeigten ein Atemnotsyndrom. Allerdings führte dies bei keinem der Kinder zu einer bronchopulmonalen Dysplasie. Auch wurde bei keinem Neugeborenen eine Neugeboreneninfektion oder -sepsis, eine intrazerebrale Blutung oder eine nekrotisierende Colitis (NEC), als weitere mögliche Folgen einer Frühgeburt, festgestellt.

Perinatales Outcome	Alle Kinder N = 98
Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	$35,43 \pm 1,82$ (31,14 – 39,43)
Frühgeburtlichkeit	
< 34 Wochen	10,2 % (5/49)
34 – 37 Wochen	67,3 % (33/49)
Art der Entbindung	
Sectio	87,8 % (43/49)
Spontane vaginale Geburt	10,2 % (5/49)
Operative vaginale Geburt (Vakuumextraktion)	2,0 % (1/49)
Geschlecht	
Weiblich	46,94 % (46/98)
Männlich	53,06 % (52/98)
Geburtsgewicht (g)	$2317,55 \pm 456,51$ (1400,00 – 3520,00)
s-FGR	14,3 % (7/49)
SGA	9,2 % (9/98)
5 min Apgar ≤ 7	10,2 % (10/98)
Nabelschnur pH $< 7,10$	2,0 % (1/49)
NICU (neonatologische Intensivstation)	37,8 % (37/98)

Intubation	5,1 % (5/98)
RDS (respiratory distress syndrome)	11,2 % (11/98)

Tabelle 5: Angaben zur Geburt und zum perinatalen Outcome

In Abbildung 7 ist die Verteilung des APO graphisch dargestellt.

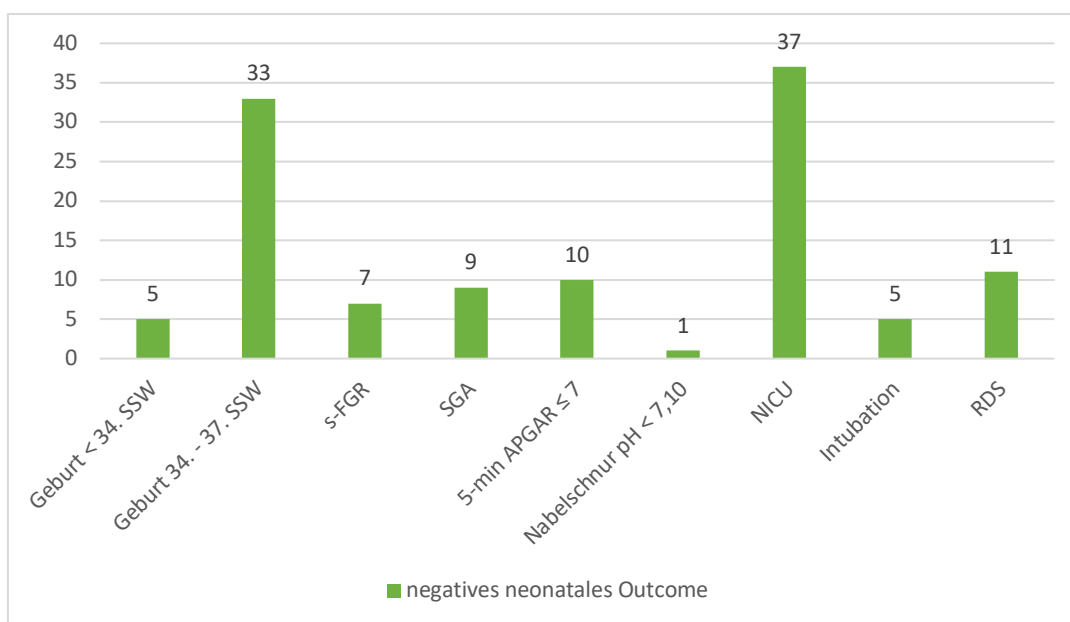


Abbildung 7: Verteilung des negativen perinatalen Outcomes – s-FGR = selective fetal growth restriction, SGA = small for gestational age, NICU = neonatologische Intensivstation, RDS = respiratory distress syndrome

Vergleich von Patientinnen mit klinisch diagnostizierter PE und/oder HELLP-Syndrom und Patientinnen mit Verdacht auf PE

Von den insgesamt eingeschlossenen 49 Zwillingsschwangerschaften konnte bei 34 Patientinnen (69 %) eine PE und/oder HELLP-Syndrom klinisch bestätigt werden, während sich bei 31 % (15/49) der Verdacht nicht bestätigte.

Hinsichtlich des Gestationsalters zum Zeitpunkt des Einschlusses der Patientinnen in die Studie lässt sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen ($p = 0,684$).

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zeigte sich hinsichtlich der Art der Reproduktion. Während sich nur 4 der 15 Patientinnen mit reinem Verdacht auf eine PE einer künstlichen Befruchtung unterzogen hatten, zeigte sich bei den Patientinnen mit PE

und/oder HELLP-Syndrom ein wesentlich größerer Anteil. So erhielten 70 % (23/33) der Patientinnen mit PE und/oder HELLP-Syndrom im Vorfeld eine künstliche Art der Reproduktion.

Als wesentliches Diagnosekriterium der PE zeigte sich hinsichtlich des maximal gemessenen Blutdrucks ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen Patientinnen mit bestätigter PE und/oder HELLP-Syndrom und Patientinnen ohne PE und/oder HELLP-Syndrom. Der maximale systolische Blutdruckwert war 161,76 mmHg (SD: 19,63) vs. 137,60 mmHg (SD: 21,01) bei Patientinnen mit bestätigter PE und/oder HELLP-Syndrom vs. ohne PE und/oder HELLP-Syndrom, der diastolische Blutdruckwert war durchschnittlich 104,47 mmHg (SD: 17,85) vs. 84,80 mmHg (SD: 16,62). Eine Proteinurie lag insgesamt bei 28 Patientinnen vor, von denen 25 eine klinisch bestätigte PE und/oder HELLP-Syndrom aufwiesen, während 3 letztendlich nicht die vollständigen klinischen Diagnosekriterien einer PE und/oder HELLP-Syndroms erfüllten.

Der sFlt-1/PIGF Quotient war nicht signifikant höher bei monochorialen als bei dichorialen Zwillingsschwangerschaften ($75,49 \pm 76,26$ vs. $68,73 \pm 47,07$; $p = 0,713$).

Der Medianwert des sFlt-1/PIGF Quotient war höher bei Patientinnen mit klinisch bestätigter PE und/oder HELLP-Syndrom als bei Patientinnen ohne PE und/oder HELLP-Syndrom, allerdings ohne statistische Signifikanz (69,80; IQR: 34,60 – 97,70 vs. 49,50; IQR: 12,00 – 74,00; $p = 0,075$).

Charakteristika	Keine PE/HELLP (N=15)	PE/HELLP (n=34)	p-Wert
Gestationsalter bei Einschluss (Wochen)	35,61 ± 12,47	34,16 ± 2,50	0,684
sFlt-1/PIGF	49,50 (12,00–74,00)	69,80 (34,60–97,70)	0,075
Chorionizität			
Monochorial-diamniot	40 % (6/15)	12 % (4/34)	0,002*
Dichorial-diamniot	60 % (9/15)	88 % (30/34)	0,002*
s-FGR			
Monochorial-diamniot	33 % (2/6)	50 % (2/4)	0,648
Dichorial-diamniot	0 % (0/9)	13 % (4/30)	0,187
Maternales Alter	34,07 ± 4,91	34,06 ± 5,37	0,999
Parität			
Nullipara	67 % (10/15)	76 % (26/34)	0,317

Multipara	33 % (5/15)	24 % (8/34)	0,317
BMI vor der Schwangerschaft (kg/m²)	24,67 ± 7,66	24,08 ± 5,17	0,700
Ethnizität			
Kaukasisch	87 % (13/15)	94 % (32/34)	0,244
Nicht-kaukasisch	13 % (2/15)	6 % (2/34)	0,244
Assistierte Reproduktion	27 % (4/15)	70 % (23/33)	< 0,001*
ASS-Prophylaxe	20 % (3/15)	18 % (6/34)	0,780
RDS-Prophylaxe	53 % (8/15)	56 % (19/34)	0,820
Nikotin	0 % (0/15)	0 % (0/34)	
Chronische Hypertonie	20 % (3/15)	6 % (2/34)	0,060
Antihypertensive Medikation	20 % (3/15)	35 % (12/34)	0,120
Max. systolischer Blutdruck (mmHg)	137,60 ± 21,01	161,76 ± 19,63	< 0,001*
Max. diastolischer Blutdruck (mmHg)	84,80 ± 16,62	104,47 ± 17,85	< 0,001*
Proteinurie	20 % (3/15)	74 % (25/34)	< 0,001*

Tabelle 6: Darstellung der Charakteristika und Vergleich dieser zwischen Patientinnen mit bestätigter PE und/oder HELLP (n=34) und der Kontrollgruppe (n=15). P-Wert < 0,05 als statistisch signifikant

5.3 Perinatale Outcome Prädiktion mittels sFlt-1/PIGF Quotient

Zunächst zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich der Frühgeburtslichkeit zwischen Patientinnen mit bestätigter PE und/oder HELLP verglichen mit Patientinnen ohne PE und/oder HELLP. 12 % (4/34) der Kinder aus der PE und/oder HELLP Gruppe wurden bereits vor der 34. SSW geboren sowie 71 % (24/34) zwischen der 34. und 37. SSW. Bei gesunden Müttern wurden 7 % (1/15) vor der 34. SSW und 60 % zwischen der 34. und der 37. SSW geboren. Beim Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,008$) hinsichtlich des Auftretens einer SGA-Situation postpartum. Während 13 % (9/68) der Kinder von Müttern mit PE und/oder HELLP mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile geboren wurden, war dies bei keinem der Kinder (0/30) von Müttern mit reinem Verdacht auf PE und/oder HELLP der Fall.

Bei 10 von 49 Zwillingschwangerschaften trat bei mindestens einem der beiden Neugeborenen mindestens ein adverser Outcome-Parameter auf (20,4 %).

Bei Patientinnen mit APO zeigte sich ein medianer sFlt-1/PlGF Quotient von 89,45 (IQR: 22,58 – 148,00) verglichen mit einem sFlt-1/PlGF Quotienten von 62,00 (IQR: 26,70 – 83,90) bei Patientinnen ohne APO. Der Unterschied zeigte allerdings keine statistische Signifikanz ($p = 0,669$).

Bei 7 der 49 Zwillingsschwangerschaften zeigte sich pränatal eine s-FGR Situation (14,3 %).

Das detaillierte perinatale Outcome unterteilt in Patientinnen vor der 34. SSW und Patientinnen ab der 34. SSW ist in *Tabelle 7* dargestellt.

Perinatales Outcome	Patientinnen < 34. SSW (n=18)	Patientinnen ≥ 34. SSW (n=31)	p-Wert
Gestationsalter bei Einschluss in Wochen	34,00 ± 1,70	36,26 ± 1,31	< 0,001*
Frühgeburlichkeit			
< 34. SSW	28 % (5/18)	0 % (0/31)	0,004*
34. – 37. SSW	67 % (12/18)	68 % (21/31)	0,590
Art der Entbindung			
Sectio	100 % (18/18)	81 % (25/31)	0,053
Spontane vaginale Geburt	0 % (0/18)	16 % (5/31)	0,089
Operative vaginale Geburt (Vakuumextraktion)	0 % (0/18)	3 % (1/31)	0,633
Geburtsgewicht (g)	2100 ± 46	2444 ± 409	0,014*
s-FGR	22 % (4/18)	10 % (3/31)	0,241
Nabelschnur pH < 7,10	0 % (0/18)	3 % (1/31)	0,633
NICU	72 % (13/18)	19 % (6/31)	< 0,001*
Intubation	17 % (3/18)	3 % (1/31)	0,134
RDS	33 % (6/18)	3 % (1/31)	0,007*
Adverses perinatales Outcome	17 % (3/18)	22 % (7/31)	0,458

Tabelle 7: Perinatales Outcome von Patientinnen mit Verdacht auf oder bestätigter early-onset Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom (n=18) und Verdacht auf oder bestätigter late-onset Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom (n=31); s-FGR = selected fetal growth restriction, NICU = neonatale intensive care unit, RDS = respiratory distress syndrome

Für die gesamte Studienkohorte mit 49 Zwillingsschwangerschaften mit Verdacht auf PE und/oder HELLP ergab die ROC-Analyse keinen signifikanten prädiktiven Wert des sFlt-1/PlGF Quotienten für ein kombiniertes APO (AUC = 0,618; 95 % KI: 0,387 - 0,849; $p = 0,254$).

Adverses perinatales Outcome – gesamte Kohorte

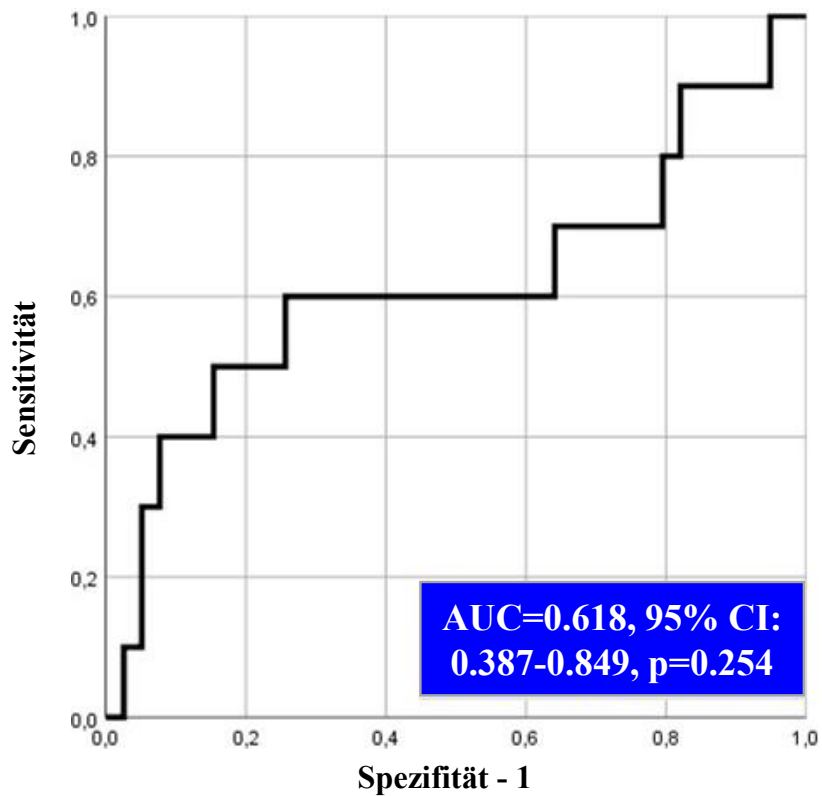


Abbildung 8: ROC-Analyse für sFlt-1/PlGF aufgetragen gegenüber dem APO der gesamten Kohorte

Eine signifikante Assoziation konnte zwischen dem sFlt-1/PIGF Quotienten und einer pränatalen s-FGR Situation (AUC = 0,755; 95 % KI: 0,545 - 0,965; p = 0,032) für die gesamte Kohorte nachgewiesen werden.

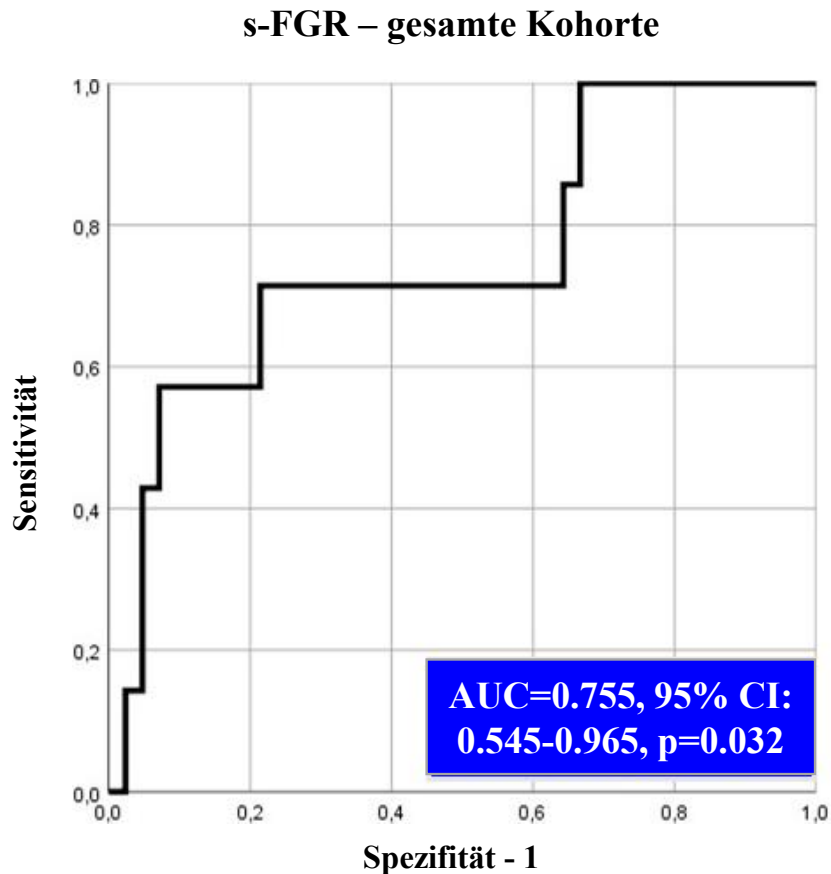


Abbildung 9: ROC-Analyse für sFlt-1/PIGF aufgetragen gegenüber dem Auftreten eines s-FGR der gesamten Kohorte

In der Gruppe der klinisch bestätigten PE und/oder HELLP Fälle konnte die ROC-Analyse analog zur gesamten Kohorte keine signifikante Assoziation zwischen dem sFlt-1/PIGF Quotienten und einem CAPO zeigen (AUC = 0,567; 95 % KI: 0,424 - 0,710; p = 0,348).

Weiterhin konnte in der ROC-Analyse eine signifikante Assoziation zwischen dem sFlt-1/PIGF Quotienten und der Vorhersage eines SGA postpartum für das gesamte Kollektiv (AUC = 0,747; 95 % KI: 0,588 - 0,907; $p = 0,015$) sowie für Fälle mit diagnostizierter PE und/oder HELLP (AUC = 0,732; 95 % KI: 0,549 - 0,914; $p = 0,026$) nachgewiesen werden (s. *Abbildung 10* und *Abbildung 11*).

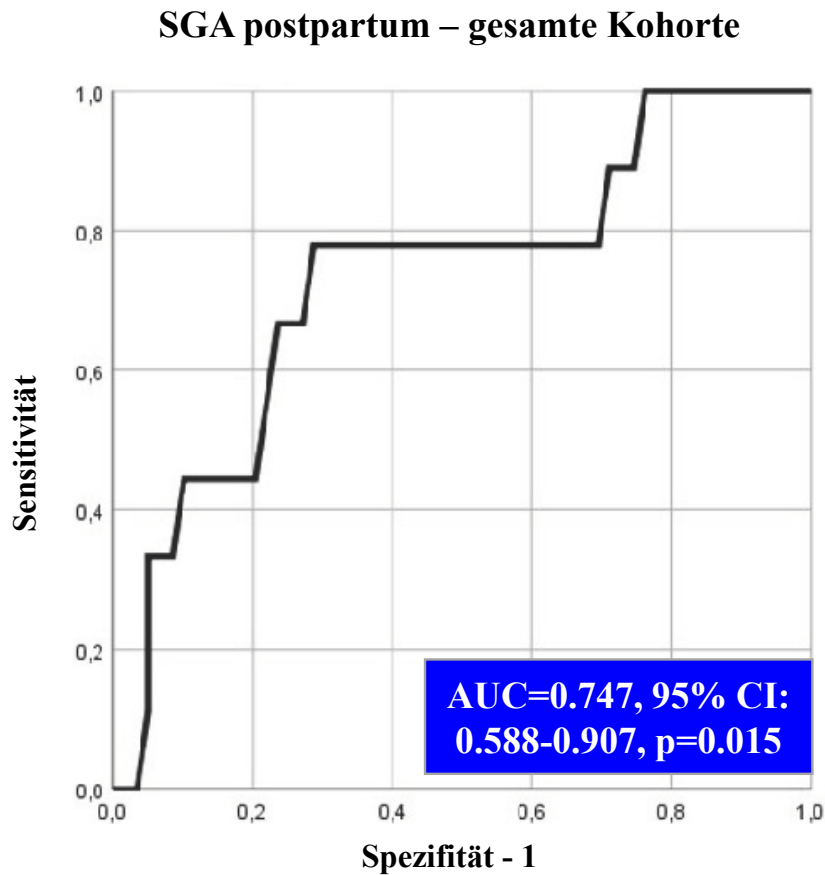


Abbildung 10: ROC-Analyse sFlt-1/PIGF aufgetragen gegenüber SGA postpartum für gesamte Kohorte

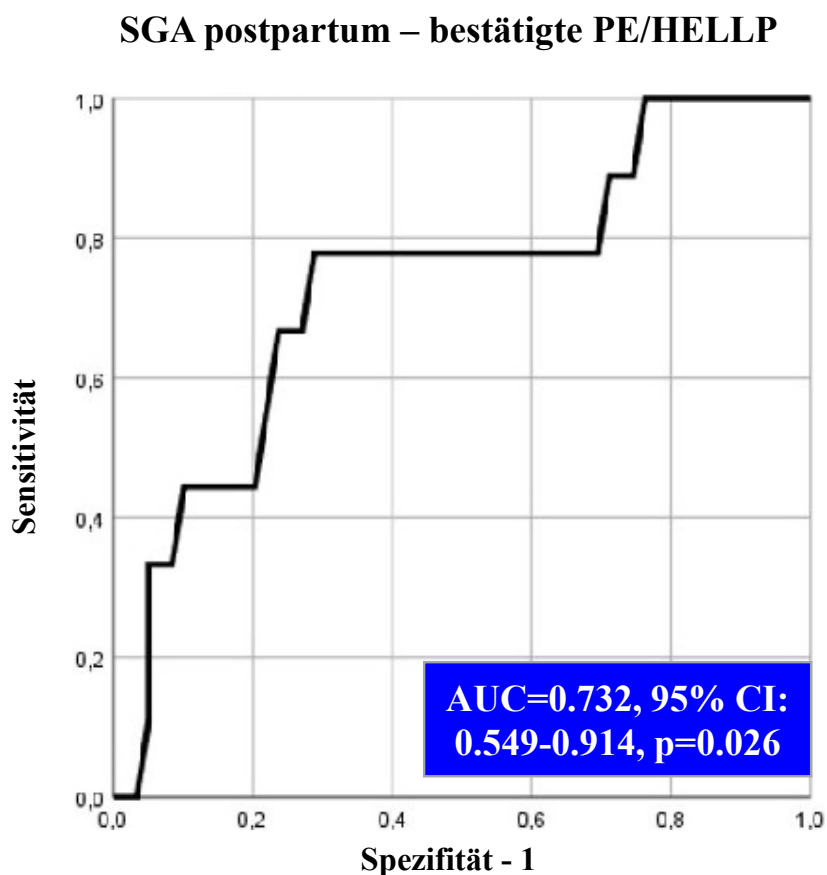


Abbildung 11: ROC-Analyse sFlt-1/PIGF aufgetragen gegenüber SGA postpartum für bestätigte PE/HELLP Fälle

Anschließend wurde die Gesamtkohorte noch gesondert betrachtet für Fälle mit Verdacht auf early-onset PE/HELLP oder late-onset PE/HELLP bzw. Fälle mit klinisch bestätigter early-onset PE/HELLP oder late-onset PE/HELLP. Die Baseline-Charakteristika sind in *Tabelle 8* dargestellt:

Mütterliche Charakteristika	V.a. eo PE/HELLP (n = 6)	V.a. lo PE/HELLP (n = 9)	p-Wert	Bestätigte eo PE/HELLP (n = 12)	Bestätigte lo PE/HELLP (n = 22)	p-Wert
Gestationsalter bei Einschluss in Wochen	29,60 ± 3,92	35,49 ± 1,18	0,013*	31,75 ± 1,91	35,70 ± 1,58	< 0,001*
sFlt-1/PIGF	83,04 ± 99,20	45,43 ± 26,86	0,224	55,02 ± 35,62	84,86 ± 50,74	0,006*

Chorionizität						
Monochorial-diamniot	50 % (3/6)	33 % (3/9)	0,458	33 % (4/12)	0 % (0/22)	< 0,001*
Dichorial-diamniot	50 % (3/6)	67 % (6/9)	0,458	67 % (8/12)	100 % (22/22)	< 0,001
s-FGR	17 % (2/12)	13 % (2/18)	0,531	25 % (6/24)	14 % (6/44)	0,321
Monochorial-diamniot	33 % (1/3)	33 % (1/3)	1,000	50 % (2/4)	0 % (0/0)	0,002*
Dichorial-diamniot	0 % (0/3)	0 % (0/6)	1,000	13 % (1/8)	14 % (3/22)	1,000
Mütterliche Charakteristika						
Alter der Mutter	35,17 ± 2,79	33,33 ± 5,88	0,263	34,33 ± 5,31	33,91 ± 5,46	0,757
RDS - Prophylaxe	83 % (5/6)	33 % (3/9)	0,011*	75 % (9/12)	45 % (10/22)	0,023*
Nullipara	67 % (4/6)	67 % (6/9)	1,000	92 % (11/12)	68 % (15/22)	0,037*
Multipara	33 % (2/6)	33 % (3/9)	1,000	8 % (1/12)	32 % (7/22)	0,037*
BMI (kg/m ²) vor der Schwangerschaft	22,42 ± 3,13	26,17 ± 9,37	0,130	26,00 ± 5,42	23,03 ± 4,76	0,029*
Kaukasische Ethnizität	100 % (6/6)	78 % (7/9)	0,130	92 % (11/12)	95 % (21/22)	0,610
Nicht-kaukasische Ethnizität	0 %	22 % (2/9)	0,130	8 % (1/12)	5 % (1/22)	0,610
Künstliche Reproduktionstechnik	50 % (3/6)	11 % (1/9)	0,034*	67 % (8/12)	73 % (16/22)	0,610
ASS-Prophylaxe	33 % (2/6)	11 % (1/9)	0,184	25 % (3/12)	14 % (3/22)	0,321
Chronische Hypertonie	33 % (2/6)	11 % (1/9)	0,184	20 % (2/10)	0 % (0/22)	0,013*
Gestationsdiabetes	33 % (2/6)	0 % (0/18)	0,018*	0 % (0/12)	23 % (10/22)	0,011*
Antihypertensive Medikation	50 % (3/6)	0 % (0/18)	0,002*	67 % (8/12)	18 % (8/22)	< 0,001*
Nikotin	0 % (0/6)	0 % (0/9)	1,000	0 % (0/12)	0 % (0/22)	1,000
Klinische Parameter						
Max. systolischer RR (mmHg)	128,83 ± 13,62	143,44 ± 23,28	0,039*	170,58 ± 16,74	156,95 ± 19,57	0,004*

Max. diastolischer RR (mmHg)	81,83 ± 10,73	86,78 ± 19,66	0,383	114,25 ± 19,13	99,14 ± 14,77	0,002*
Proteinurie	17 % (1/6)	22 % (2/9)	0,545	83 % (9/12)	88 % (16/22)	0,539
Harnsäure (mg/dl)	4,40 ± 1,27	5,89 ± 1,56	0,302	4,93 ± 1,40	5,89 ± 1,18	0,080
Kreatinin (mg/dl)	0,78 ± 0,36	0,72 ± 0,16	0,794	0,71 ± 0,16	0,83 ± 0,15	0,042*
Thrombozyten	221,83 ± 63,48	209,11 ± 63,30	0,711	233,27 ± 63,20	158,05 ± 51,71	0,003*
ALAT (U/l)	38,25 ± 36,81	16,89 ± 7,46	0,450	22,08 ± 12,15	43,00 ± 78,63	0,245
ASAT (U/l)	45,75 ± 32,88	28,33 ± 9,39	0,370	30,33 ± 7,73	52,33 ± 63,91	0,134
Bilirubin (mg/dl)	0,43 ± 0,25	0,25 ± 0,05	0,334	0,27 ± 0,12	0,35 ± 0,29	0,233
LDH (U/l)	225,75 ± 56,43	249,00 ± 57,31	0,521	284,58 ± 57,56	305,52 ± 87,56	0,415
Harnstoff (mg/dl)	7,67 ± 2,31	9,63 ± 2,26	0,284	9,17 ± 2,48	10,22 ± 2,84	0,291
Haptoglobin (mg/dl)	87,00 ± 32,93	86,71 ± 22,95	0,988	78,80 ± 42,80	65,05 ± 32,86	0,389

Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der Patientinnen mit Verdacht auf (V.a.) Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom und klinisch bestätigter Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom aufgeteilt nach dem Gestationsalter bei Diagnosestellung bzw. Einschluss in die Studie. Early-onset (eo) < 34. SSW, late-onset (lo) ≥ 34. SSW

Weiterhin wurden die einzelnen, oben beschriebenen, adversen Outcome-Parameter in ROC-Analysen auf eine signifikante Assoziation mit dem sFlt-1/PIGF Quotienten untersucht. Hierbei ergaben sich teilweise zunächst signifikante Assoziationen, allerdings wurde aufgrund der mehrfach durchgeführten Sub-Analysen abschließend eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Hiernach ergab sich weder für die Gruppe der early-onset PE/HELLP Fälle noch für die Gruppe der late-onset PE/HELLP Fälle ein statistisch signifikanter prädiktiver Wert des sFlt-1/PIGF Quotienten für einzelne APO-Parameter.

5.4 Prädiktion des MTUD mittels sFlt-1/PIGF Quotient

Das mittlere Zeitintervall bis zur Geburt (mean time until delivery = MTUD) wurde definiert als die Zeitspanne zwischen der Abnahme des sFlt-1/PIGF Quotienten und der Geburt.

Für die gesamte Kohorte betrug das MTUD $316,2 \pm 447,0$ Stunden. Das MTUD war signifikant negativ korreliert mit dem sFlt-1/PIGF Quotienten ($r = -0,409$; $p < 0,001$).

In der Gruppe der Patientinnen < 34 . SSW (early-onset) war in der vorliegenden Kohorte der sFlt-1/PIGF Quotient bei keiner Patientin stark erhöht (> 655). Bei den Patientinnen ≥ 34 . SSW (late-onset) präsentierte sich eine von 31 Patientinnen mit einem stark erhöhten sFlt-1/PIGF Quotienten > 201 . Diese Patientin zeigte in der 36. SSW ein fulminantes HELLP-Syndrom und wurde deshalb innerhalb von 4 Stunden nach initialer Stabilisierung via Sectionem entbunden.

Alle Fälle, bei denen eine Entbindung < 48 h indiziert war und durchgeführt wurde, sind in *Tabelle 9* aufgeführt.

Fall	Diagnose	sFlt-1/PIGF	MTUD (h)	GA bei Geburt	Indikation zur Geburt	Geburtsmodus
1	V.a. lo PE	5,28	20	34 + 1	Monochoriale-monoamniote Gemini	Sectio
2	Lo PE	14,80	43	35 + 5	Erhöhter Blutdruck	Sectio
3	Eo PE	36,20	35	32 + 6	Patholog. CTG	Sectio
4	Lo PE	52,10	20	39 + 3	PE und GA $> 37 + 0$ SSW	Sectio
5	Lo PE	57,50	19	35 + 3	Schwere PE, Hypertonie	Sectio
6	Lo PE	62,00	10	38 + 0	PE und GA $> 37 + 0$ SSW	Spontane vaginale Geburt
7	V.a. lo PE	62,90	22	36 + 6	Maternale Erschöpfung	Sectio
8	HELLP	82,30	29	34 + 1	HELLP, OBS	Sectio
9	Lo PE	92,30	23	37 + 2	PE und GA $> 37 + 0$ SSW	Sectio
10	Lo PE	94,00	2	35 + 4	Hypertonie	Sectio
11	HELLP	178,00	8	34 + 2	HELLP, pathologischer umbilikaler und cerebraler Doppler, s-FGR	Sectio
12	V.a. eo PE	203,00	5	32 + 5	Chorioamnionitis, PPROM	Sectio

13	V.a. eo PE	227,00	25	34 + 0	s-FGR mit pathologischem umbilikalem Doppler	Sectio
14	HELLP	237,00	4	35 + 6	HELLP-Syndrom	Sectio

Tabelle 9: Darstellung der 14 Patientenfälle, die innerhalb von 48 Stunden entbunden werden mussten mit Diagnose, Höhe des sFlt-1/PlGF Quotienten, des MTUD in Stunden, des Gestationsalters in Wochen bei Geburt, der Indikation zur Geburt und des Geburtsmodus

Wurden Patientinnen vor der 34. SSW betrachtet, so zeigte sich die MTUD bei Patientinnen mit Werten ≤ 53 bzw. ≤ 85 signifikant länger als bei Patientinnen mit sFlt-1/PlGF Werten > 53 bzw. > 85 (≤ 53 vs. > 53 : $905,23 \text{ h} \pm 643,08 \text{ h}$ vs. $220,90 \text{ h} \pm 217,65 \text{ h}$; $p = 0,010$; ≤ 85 vs. > 85 : $741,48 \text{ h} \pm 624,94 \text{ h}$ vs. $109,00 \pm 119,03$; $p = 0,003$). Veranschaulicht wird dies in *Abbildung 12*. Dies bedeutet, dass Patientinnen mit angiogener PE deutlich früher entbunden werden als Patientinnen mit niedrigeren sFlt-1/PlGF Werten.

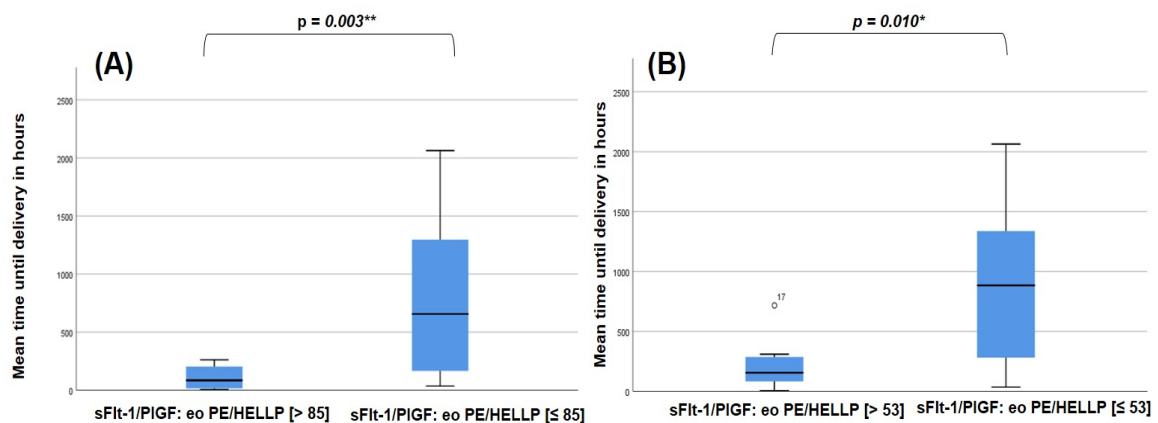


Abbildung 12: Boxplots des MTUD in Stunden von Patientinnen mit erhöhtem sFlt-1/PlGF Wert vor der 34. SSW (eo = early-onset > 85 oder > 53) verglichen mit einem normalen sFlt-1/PlGF-Wert (eo = early-onset < 85 oder < 53)

Wurden Zwillingsschwangerschaften ≥ 34 . SSW betrachtet, so ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem MTUD von Patientinnen mit normalem sFlt-1/PlGF Quotienten verglichen mit Patientinnen mit erhöhtem sFlt-1/PlGF Quotienten (≤ 53 vs. > 53 : $113,70 \text{ h} \pm 157,03$ vs. $123,03 \text{ h} \pm 157,03$; $p = 0,818$; ≤ 110 vs. > 110 : $127,42 \text{ h} \pm 144,88 \text{ h}$ vs. $74,67 \text{ h} \pm 82,16 \text{ h}$; $p = 0,328$). Dies wird graphisch in *Abbildung 13* dargestellt.

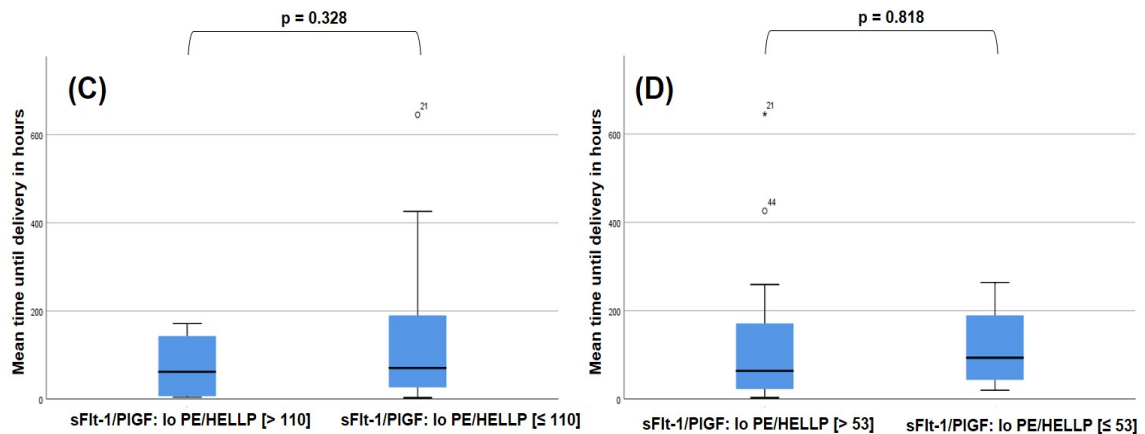


Abbildung 13: Boxplot des MTUD in Stunden von Patientinnen mit erhöhtem sFlt-1/PIGF Wert ≥ 34 . SSW (lo = late-onset > 110 oder > 53) verglichen mit einem normalen sFlt-1/PIGF Wert (lo = late-onset < 110 oder < 53)

Wird die gesamten Kohorte noch einmal differenziert betrachtet, so zeigte sich, dass zwei von acht Patientinnen (25 %) mit einem sFlt-1/PIGF Wert > 53 vor der 34. SSW innerhalb von 48 Stunden entbunden wurden. Im Vergleich dazu wurde nur eine von zehn Frauen (10 %) vor der 34. SSW und einem Wert < 53 innerhalb von 48 Stunden entbunden.

Hinsichtlich der Cutoff-Werte für Einlingsschwangerschaften zeigte sich, dass sowohl vor als auch nach der 34. SSW zwei Patientinnen von vier (50 %) mit einem sFlt-1/PIGF Quotienten > 85 (early-onset PE) und > 110 (late-onset PE) innerhalb von 48 Stunden entbunden werden mussten. Im Vergleich dazu war dies nur bei einer von 14 Patientinnen vor der 34. SSW und einem Wert < 85 der Fall. Die genannten Daten sind in *Abbildung 14* veranschaulicht.

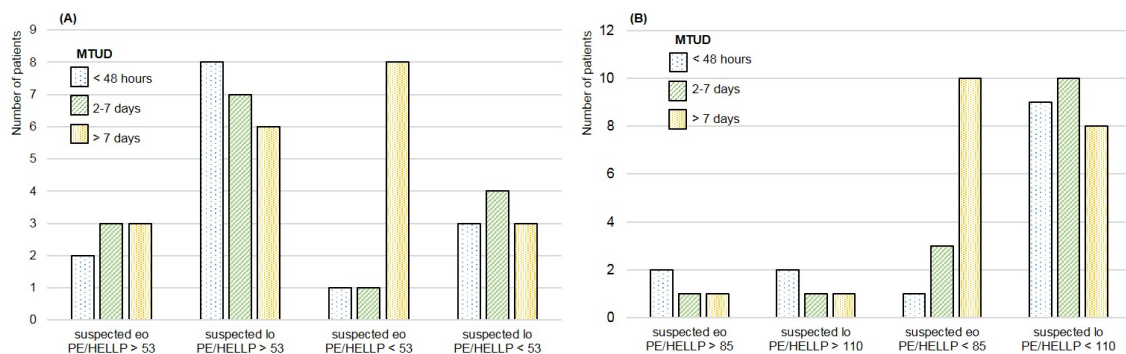


Abbildung 14: Darstellung der Anzahl der Patientinnen und deren sFlt-1/PIGF Quotient aufgeteilt nach Gestationsalter bei Verdacht oder Diagnose einer Präeklampsie und/oder eines HELLP-Syndroms. (A) 53 als Cutoff für den sFlt-1/PIGF Quotienten bei Patientinnen mit Verdacht auf oder Diagnose einer early-onset (< 34 . SSW) Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom oder einer late-onset (≥ 34 . SSW) Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom (B) Cutoff des sFlt-1/PIGF Quotienten für Einlingsschwangerschaften (early-onset Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom > 85 , late-onset Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom > 110)

6 Diskussion

In der gesamten vorliegenden Kohorte an Zwillingsschwangerschaften ließ sich für den sFlt-1/PlGF Quotienten kein signifikanter prädiktiver Wert für ein APO evaluieren. Allerdings zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem sFlt-1/PlGF Quotienten und dem Auftreten eines pränatalen s-FGR. Auch war die Vorhersage einer postpartalen SGA-Situation mittels sFlt-1/PlGF Quotienten möglich. Für einzelne andere APO-Parameter war nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur keine Assoziation mit dem sFlt-1/PlGF Quotienten nachzuweisen. Bezüglich der Zeit zwischen Abnahme des sFlt-1/PlGF Quotienten und der Entbindung zeigte sich eine signifikante negative Korrelation mit dem sFlt-1/PlGF Quotienten.

6.1 Prädiktion eines adversen perinatalen Outcomes mittels sFlt-1/PlGF Quotient

Die höhere perinatale Morbidität und Mortalität bei Zwillingsschwangerschaften ist insbesondere auf eine häufiger auftretende Frühgeburtslichkeit sowie auf ein vermindertes Geburtsgewicht zurückzuführen. 60 % der Zwillingsschwangerschaften werden dabei vor der 37. SSW geboren (Chauhan et al., 2010). Auch in der vorliegenden Studie war das durchschnittliche Gestationsalter bei der Geburt $35,43 \pm 1,82$ SSW mit einem Minimum von 31,14 SSW und einem Maximum von 39,43 SSW. 67,3 % der Kinder der vorliegenden Kohorte wurden demnach zwischen der 34. und 37. SSW entbunden, 10,2 % (5/49) sogar vor der 34. SSW. Auch das Geburtsgewicht zeigte sich mit $2317,55 \pm 456,51$ g verringert. Dies bestätigt bereits bestehende Ergebnisse von Sibai et al. (2000) an einem Kollektiv mit 684 Geminischwangerschaften. Auch hier wurden Kinder von Patientinnen mit PE und Zwillingsschwangerschaft deutlich früher geboren als Einlingsschwangerschaften ($35,1 \pm 2,5$ vs. $38,2 \pm 2,5$ SSW; $p < 0,0001$) und hatten ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht (2183 ± 559 g vs. 3103 ± 703 g; $p < 0,0001$).

Der anti-angiogene Faktor sFlt-1 und der pro-angiogene Faktor PlGF konnten in den letzten Jahren mehrfach als Prädiktionsfaktoren für eine PE und/oder HELLP identifiziert werden. Eine mangelhafte Plazentation ist dabei nicht nur Grundlage der Pathogenese einer PE, sondern scheint ebenfalls ein entscheidender Faktor für die Entstehung einer fetalen Wachstumsrestriktion und einer daraus resultierenden Frühgeburtslichkeit zu sein (Eastabrook et al., 2011). Bei Einlingsschwangerschaften wurde deshalb bereits die Wertigkeit des sFlt-1/PlGF Quotienten als Screening-Parameter zur Prädiktion eines FGR untersucht. Allerdings zeigten sich diesbezüglich bisher kontroverse Ergebnisse. Triunfo et al. (2016) zeigten in einem Einlingskollektiv mit 160 Patientinnen, davon 80 SGA und 80 Kontrollen, dass der sFlt-1/PlGF Quotient bei SGA niedriger ist als bei normal großen Neugeborenen (6,74 vs. 11,10). Valino et al. (2016) dagegen konnten zeigen, dass der sFlt-1/PlGF Quotient als Screening-Methode die Detektion eines SGA-Fetus sowohl vor der 34. SSW als auch zwischen der 35. und 37. SSW deutlich verbessern kann. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Hendrix et al. (2019), die zeigen konnten, dass die Bestimmung des sFlt-1/PlGF Quotienten zusätzlich zur Bestimmung des EFW pränatal

wesentlich zur Prädiktion der Geburt eines SGA-Fetus beitragen kann. Zuletzt konnte auch Kwiatkowski et al. (2018) eine negative Korrelation des sFlt-1/PlGF Quotienten mit dem Geburtsgewicht zeigen. Bei Einlingsschwangerschaften ≥ 34 . SSW und einem sFlt-1/PlGF Quotienten ≥ 38 konnte ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht als bei einem Quotienten < 38 nachgewiesen werden (2045 g vs. 2405 g).

Für Zwillingschwangerschaften existiert bislang nur eine Studie, die einen Zusammenhang zwischen dem sFlt-1/PlGF Quotienten und dem Auftreten eines s-FGR beschreibt (Rana et al., 2012a). In der vorliegenden Studie lag bei 7 von 49 Zwillingschwangerschaften pränatal eine s-FGR Situation vor (14,3 %). Für die gesamte Kohorte konnte eine signifikante Assoziation zwischen der Höhe des sFlt-1/PlGF Quotienten und einer pränatalen s-FGR Situation nachgewiesen werden (AUC = 0,755; 95 % KI: 0,545 - 0,965; $p = 0,032$). Eine postnatale SGA-Situation zeigte sich bei 13 % der Mütter mit bestätigter PE und/oder HELLP-Syndrom, während dies bei keiner der Patientinnen mit reinem Verdacht auf eine PE und/oder HELLP der Fall war. Somit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem sFlt-1/PlGF Quotienten und der Vorhersage eines SGA postpartum sowohl für Fälle mit diagnostizierter PE und/oder HELLP (AUC = 0,732; 95 % KI: 0,549 - 0,914; $p = 0,026$) als auch für die gesamte Kohorte (AUC = 0,747; 95 % KI: 0,588 - 0,907; $p = 0,015$) festgestellt werden.

Hinsichtlich der Prädiktion der Entwicklung einer Wachstumsrestriktion lassen sich mit dem sFlt-1/PlGF Quotienten demnach wertvolle Aussagen ergänzend zur Ultraschalldiagnostik treffen, sodass bei Feststellung eines erhöhten sFlt-1/PlGF Quotienten eine engmaschigere Kontrolle und Überwachung sowie ggf. die Gabe von pränatalen Kortikosteroiden zur Lungenreifeinduktion sowie die Verlegung in ein Perinatalzentrum veranlasst werden kann.

Neben der Vorhersage einer fetalen Wachstumsrestriktion wurden an Einlingskollektiven weitere APO-Parameter im Hinblick auf den Prädiktionswert des sFlt-1/PlGF Quotienten untersucht. Hierbei ergaben sich bislang kontroverse Ergebnisse. Rana et al. (2012b) konnten an einem Einlingskollektiv mit 616 Patientinnen mit Verdacht auf PE zeigen, dass der sFlt-1/PlGF Quotient bei Patientinnen mit APO (iatrogene Entbindung, SGA, abnormaler Arteria umbilicalis Doppler, fetaler oder neonataler Tod) signifikant erhöht ist im Gegensatz zu Patientinnen mit einem normalen neonatalen Outcome (47,0 vs. 10,8; $p < 0,0001$). Somit war in dieser Studie der sFlt-1/PlGF Quotient als Prädiktor für ein APO anderen Labortests und klinischen Zeichen überlegen. Vor allem bei Patientinnen, die sich eher atypisch mit nur leicht erhöhtem Blutdruck und ohne Proteinurie präsentierten, zeigte der sFlt-1/PlGF Quotient gute Ergebnisse (Rana et al., 2012b). In einer weiteren Studie wurde konstatiert, dass nur Patientinnen mit einer angiogenen late-onset PE (sFlt-1/PlGF ≥ 85) ein APO (iatrogen induzierte Geburt aufgrund hypertensiver Komplikationen, SGA, fetaler oder neonataler Tod) hatten (52,9 % vs. 0 % bei Patientinnen mit sFlt-1/PlGF < 85). Aufgrund dessen wurde die Hypothese aufgestellt, dass es sich bei einer nicht-angiogenen PE um eine benignere Form des Erkrankungsbildes handelt (Rana et al., 2013). Zu einer signifikanten Assoziation zwischen einem erhöhten sFlt-1/PlGF Quotienten > 85 und dem Auftreten eines APO (Frühgeburtslichkeit, niedriges Geburtsgewicht, RDS) kamen ebenfalls Chang et al.

(2017). Zwei weitere Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten sFlt-1/PlGF Quotienten und der Aufnahme auf die NICU sowie einem reduzierten Apgar (Graupner et al., 2020; Li et al., 2019). Im Gegensatz dazu konnten Ciobanu et al. (2019) in einer groß angelegten, prospektiven Studie mit 19.209 unselektierten Einlingsschwangerschaften, die zwischen der 35. SSW und 37. SSW in die Studie eingeschlossen wurden, zeigen, dass der sFlt-1/PlGF Quotient keine signifikante Aussagekraft hinsichtlich eines APO hat. Als APO wurden in dieser Studie eine Totgeburt, eine Sectio, neonataler Tod oder eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie Grad 2 oder 3 gewertet. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Valino et al. (2016), die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem sFlt-1/PlGF Quotienten und einem APO, definiert als Sectio, Nabelschnur pH $\leq 7,0$ (arteriell), $\leq 7,1$ (venös), Apgar-Score < 7 sowie notwendige Behandlung auf der NICU, fanden. Ebenso konnten Stolz et al. (2018) keinen Zusammenhang zwischen einem stark erhöhten sFlt-1/PlGF Quotienten > 655 und einem verminderten Apgar-Score oder einer neonatalen Azidose feststellen. Allerdings zeigten Villalaín et al. (2020) bei diesen hohen Werten > 655 eine signifikante Assoziation zu einer FGR.

Auch in der vorliegenden Studie wurde der sFlt-1/PlGF Quotient als Prädiktionsfaktor für ein generelles APO, das definiert wurde als pränatal diagnostizierte s-FGR Situation, die Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation (NICU), Intubation, Atemnotsyndrom und ein Nabelschnur pH $< 7,10$ untersucht. In der gesamten Kohorte, unabhängig davon, ob der Verdacht auf eine PE und/oder ein HELLP-Syndrom bestätigt werden konnte, zeigte sich kein signifikanter Unterschied des sFlt-1/PlGF Quotienten zwischen Patientinnen mit APO vs. Patientinnen ohne APO (57,50; IQR: 24,25 – 108,50 vs. 62,90; IQR: 26,70 – 77,40; $p = 0,628$). Auch Saleh et al. (2018) konnten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens eines APO bei Patientinnen mit Geminigravidität und einem sFlt-1/PlGF Quotienten über 38 feststellen.

Auffällig ist, dass es in der überwiegenden Zahl der Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem s-FGR oder SGA und einem erhöhten sFlt-1/PlGF Quotienten gibt. Allerdings scheint es keinen eindeutigen Zusammenhang zu anderen APO-Parametern zu geben. Analog zu den oben beschriebenen Studien, war auch im vorliegenden Kollektiv nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem sFlt-1/PlGF Quotienten und einer s-FGR Situation, nicht aber mit anderen APO-Parametern zu beweisen. Somit ist zu diskutieren, ob der untersuchte angiogene Faktor PlGF und der anti-angiogene Faktor sFlt-1 nur eingeschränkt eine pathologische Plazentation widerspiegeln oder aber die untersuchten Outcome-Parameter nicht auf eine pathologische Plazentation zurückzuführen sind. Ein APO könnte auch auf andere in der Schwangerschaft auftretende Komplikationen, die nicht in Zusammenhang mit einer pathologischen Plazentation stehen, zurückzuführen sein (Ciobanu et al., 2019).

Insgesamt ist anzumerken, dass die oben genannten Studien nur eingeschränkt mit dem vorliegenden Kollektiv vergleichbar sind, da teilweise unterschiedliche Outcome-Parameter untersucht wurden. Um zukünftig die APO-Definition in PE-Studien einheitlich zu halten und damit die Qualität in der PE-Forschung zu verbessern, wurde 2020 ein Consensus-Papier zur PE-assoziierten APO-Definition veröffentlicht. Hierbei

wurden 14 maternale und 8 neonatale Outcome-Parameter identifiziert. Adverse maternale Outcome-Parameter: Tod, Eklampsie, Schlaganfall, kortikale Blindheit, Netzhautablösung, Lungenödem, akutes Nierenversagen, Leberkapselhämatom oder -ruptur, vorzeitige Plazentalösung, postpartale Blutung, erhöhte Leberenzyme, verminderte Thrombozyten, Aufnahme auf die Intensivstation, Intubation und Beatmung. Adverse neonatale Outcome-Parameter wurden definiert als Totgeburt, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, SGA, neonatale Mortalität, neonatale Krampfanfälle, NICU, Atemunterstützung (Duffy et al., 2020).

Abschließend lässt sich feststellen, dass der sFlt-1/PlGF Quotient wertvolle Informationen hinsichtlich der Prädiktion eines s-FGR und eines SGA bei Zwillingschwangerschaften liefern kann und in die klinische Diagnostik integriert werden könnte. Insbesondere wäre somit eine Risikoevaluation hinsichtlich der weiteren Planung und Prolongation der Schwangerschaft oder notwendigen Einleitung der Geburt sowie der Verlegung in ein Perinatalzentrum mit adäquater Ausstattung und Expertise möglich. Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Patientengruppe nur eine von 10 Patientinnen ≥ 34 . SSW mit einem sFlt-1/PlGF Quotienten < 53 ein APO hatte. Insbesondere für Patientinnen mit fortgeschrittener Schwangerschaft kann der sFlt-1/PlGF Quotient somit zur weiteren Planung hinsichtlich Entbindung oder Prolongation der Schwangerschaft nützlich sein. Als wichtigste neue Erkenntnis gilt in der vorliegenden Arbeit die Unterscheidung in eine frühe und eine späte PE-Gruppe, die in den bereits oben genannten Studien zur Evaluation des sFlt-1/PlGF Quotienten zur Outcome-Prädiktion bei Zwillingschwangerschaften nicht untersucht wurde. Für die Prädiktion eines APO bei Zwillingschwangerschaften sind sicherlich noch weitere prospektive Studien durchzuführen, um eine Assoziation mit angiogenen Biomarkern zu untersuchen.

6.2 Prädiktion des Zeitintervalls bis zur Geburt mittels sFlt-1/PlGF Quotient

Da eine Erhöhung des sFlt-1/PlGF Quotienten auf eine plazentare Dysfunktion hinweist, erscheint es nachvollziehbar, diesen Biomarker als ein diagnostisches Mittel zur Prädiktion des Zeitintervalls bis zur Geburt zu verwenden. Dies wurde bereits ausführlich für Einlingsschwangerschaften untersucht. Es konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten sFlt-1/PlGF Werten und der Notwendigkeit einer zeitnahen Entbindung gezeigt werden. Dabei werden zumeist Cutoff-Werte von > 655 für eine early-onset PE und > 201 für eine late-onset PE verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit derart hohen sFlt-1/PlGF Werten eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Entbindung innerhalb der nächsten 48 Stunden nach Bestimmung des Quotienten haben. Allerdings ist die Vorhersagekraft für weitere Zeiträume (z.B. die nächsten 7 Tage) eingeschränkt (Gómez-Arriaga et al., 2014; Graupner et al., 2018; Verloren et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit konnte allerdings bei keiner einzigen Patientin ein sFlt-1/PlGF Quotient über 655 gemessen werden, weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar mit den aufgeführten Studien für Einlingsschwangerschaften sind. Dass in

der vorliegenden Kohorte keine derart hohen sFlt-1/PlGF Werte festgestellt werden konnten, mag zum einen an der geringen Fallzahl liegen. Zum anderen könnte dies auf ein unterschiedliches angiogenes Profil von Zwillingsschwangerschaften im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften zurückzuführen sein. Bei Zwillingsschwangerschaften ohne PE konnten deutlich höhere Werte des sFlt-1/PlGF Quotienten festgestellt werden als bei Einlingsschwangerschaften ohne PE. Dies könnte auf die höhere plazentare Masse bei Zwillingsschwangerschaften zurückzuführen sein (Saleh et al., 2018). Bei Zwillingsschwangerschaften mit PE zeigten sich sowohl höhere sFlt-1-Werte als auch höhere PlGF-Werte im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften. Auch die Cutoff-Werte differieren zwischen Zwillings- und Einlingsschwangerschaften. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte, neben der erhöhten plazentaren Masse, auch das erhöhte maternale Blutvolumen mit erhöhtem extrazellulärem Volumen bei Zwillingsschwangerschaften, das zu veränderten Serum-Konzentrationen der Biomarker bei Zwillingen führt, sein (Dröge et al., 2015). Erwähnenswert ist dabei die Tatsache, dass bisher für Zwillingsschwangerschaften keine Normwerte definiert werden konnten. Während bei Einlingsschwangerschaften ein sFlt-1/PlGF Quotient < 38 als normal, zwischen $38 - 85$ (< 34 . SSW) bzw. $38 - 110$ (≥ 34 . SSW) als Graubereich und > 85 (< 34 . SSW) bzw. > 110 (≥ 34 . SSW) als Diagnosekriterium für eine angiogene PE definiert ist, wurde bisher nur von Dröge et al. (2015) 53 als Cutoff-Wert unabhängig vom Gestationsalter für Zwillingsschwangerschaften angegeben. Für eine bessere Beurteilbarkeit der sFlt-1/PlGF Werte bei Zwillingsschwangerschaften wäre es sinnvoll, in weiteren Studien genaue Referenzbereiche für den sFlt-1/PlGF Quotienten spezifisch für das angiogene Profil von Zwillingsschwangerschaften zu untersuchen.

Analog zu den genannten Studien an Einlingskollektiven konnte in der vorliegenden Kohorte eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten sFlt-1/PlGF Wert und einem geringen Zeitintervall bis zur Geburt festgestellt werden. Werden insbesondere Patientinnen vor der 34. SSW betrachtet, zeigte sich ein signifikant geringeres MTUD bei Patientinnen mit sFlt-1/PlGF Werten > 53 bzw. > 85 als bei Patientinnen, bei denen die Ratio ≤ 53 bzw. ≤ 85 war. Dabei wurde bei drei von vier Patientinnen die Schwangerschaft innerhalb der nächsten 7 Tage nach Feststellung eines sFlt-1/PlGF Quotienten > 85 beendet. Dementsprechend war das Risiko einer zeitnahen Entbindung bei Patientinnen mit einem Wert unter 85 geringer. Für einen Cutoff von 85 konnte dies analog für Einlingsschwangerschaften < 34 . SSW gezeigt werden. Auch hier wurden 86,0 % der Patientinnen mit einem sFlt-1/PlGF Quotienten > 85 innerhalb von zwei Wochen entbunden, verglichen mit nur 15,8 % der Patientinnen mit einem Wert < 85 (Rana et al., 2012b). Damit stellt ein erhöhter sFlt-1/PlGF Quotient eine Orientierungshilfe dar, welche Patientin von einer intensiven klinischen Überwachung sowie einer Lungenreifeinduktion mit Kortikosteroiden profitiert. Auch Rana et al. (2012a) stellten eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten sFlt-1/PlGF Quotienten und einem verminderten Zeitintervall bis zur Geburt bei Zwillingsschwangerschaften fest. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten ebenfalls Binder et al. (2020) in einer aktuellen Studie zum Vorhersagewert des sFlt-1/PlGF Quotienten für eine Entbindung innerhalb der nächsten ein bis zwei Wochen aufgrund einer PE bei Zwillingsschwangerschaften. Allerdings wurde hier im Gegensatz zur vorliegenden

Studie als Cutoff-Wert 38 verwendet. Damit wird vor allem auf den Ausschluss einer Entbindung in den nächsten ein bis zwei Wochen eingegangen. In der Studie konnte dabei, unabhängig vom Gestationsalter und der Chorionizität, ein negativer prädiktiver Wert von 98,8 % erreicht werden. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie der Schwerpunkt auf die Prädiktion einer zeitnahen Entbindung gelegt und deshalb höhere Cutoff-Werte betrachtet. Es wären deshalb weitere Studien zu Zwillingsskollektiven mit der Betrachtung verschiedener sFlt-1/PIGF Werte wünschenswert.

Beim Vergleich von Patientinnen mit erhöhtem sFlt-1/PIGF Quotient vor der 34. SSW sowie nach der 34. SSW zeigte sich ein längeres MTUD vor der 34. SSW, allerdings war dies nicht statistisch signifikant. Dies ist dadurch begründet, dass Zwillingsschwangerschaften routinemäßig vor der 40. SSW entbunden werden, um Komplikationen zu vermeiden. Monochoriale-diamniote Zwillingsschwangerschaften werden dabei meist zwischen der 36. und 37. SSW, dichoriale-diamniote Zwillingsschwangerschaften zwischen der 37. und 38. SSW entbunden. Weiterhin werden Zwillingsschwangerschaften nach der 34. SSW mit später PE eher entbunden und Schwangerschaften vor der 34. SSW versucht zu prolongieren, sodass dies das längere MTUD von Patientinnen vor der 34. SSW (eo PE > 53 oder > 85) im Vergleich zu Patientinnen nach der 34. SSW (lo PE > 53 oder > 110) erklärt.

In der Gruppe der Patientinnen mit später PE (≥ 34 . SSW) wurden Patientinnen mit sFlt-1/PIGF > 110 früher entbunden als Patientinnen mit Werten < 110. Dies war allerdings statistisch nicht signifikant.

Abschließend lässt sich hinsichtlich der Prädiktion des MTUD feststellen, dass insbesondere bei der Beurteilung der Notwendigkeit einer zeitnahen Entbindung vor der 34. SSW der sFlt-1/PIGF Quotient eine bedeutende Rolle spielt. Ist dieser erhöht und deutet somit auf eine angiogene PE hin, werden Patientinnen klinisch engmaschiger überwacht und können eine frühzeitige Lungenreifeinduktion präpartal erhalten.

6.3 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie hat Limitationen. Zunächst wurden alle Daten retrospektiv erhoben. Außerdem konnte nur eine vergleichsweise geringe Fallzahl ($n = 49$) final ausgewertet werden.

Zudem hatten die Ärzte, die über die Indikation einer raschen Geburt entschieden, Kenntnis über die Werte des sFlt-1/PIGF Quotienten und konnten so unter Umständen in ihrer Entscheidung beeinflusst werden. Zumindest konnte bei Einlingsschwangerschaften bereits in einer Studie gezeigt werden, dass Ärzte durch Werte des sFlt-1/PIGF Quotienten in ihrer Entscheidung über die Notwendigkeit einer Hospitalisierung und engmaschigeren Überwachung beeinflusst werden (Klein et al., 2016).

Um den genauen Einfluss des sFlt-1/PIGF Quotienten auf das MTUD beurteilen zu können, sind weitere, am ehesten prospektive, verblindete Studien mit einem größeren Zwillingsskollektiv notwendig. Zudem wurde in der vorliegenden Studie der sFlt-1/PIGF

Quotient bei den retrospektiv eingeschlossenen Patientinnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft bestimmt sowie teilweise mehrfache Bestimmungen vorgenommen, was die Auswertung ebenfalls erschwert.

Weiterhin wurden Patientinnen mit Diagnose einer PE meist innerhalb weniger Tage entbunden, einige Schwangerschaften konnten aber prolongiert werden. Hier wäre sicherlich eine wiederholte Bestimmung des sFlt-1/PlGF Quotienten von Interesse gewesen, um so den Verlauf des Quotienten beurteilen zu können, da zuletzt bei Einlingsschwangerschaften gezeigt werden konnte, dass insbesondere eine Zunahme des anti-angiogenen Markers sFlt-1 mit einem APO korreliert (Baltajian et al., 2016). So ist nicht nur die Höhe des sFlt-1/PlGF Wertes zum Diagnosezeitpunkt der PE von Bedeutung, sondern auch der weitere Verlauf des Wertes, was möglicherweise die angiogene Dysbalance, die einer PE zugrunde liegt, widerspiegelt und somit auch das Risiko eines APO vorhersagen kann (Peguero et al., 2020). Bisher sind keine wiederholten Messungen des sFlt-1/PlGF Quotienten bei Gemini im Verlauf der Schwangerschaft evaluiert worden.

Zuletzt wurde in der vorliegenden Studie außerdem nicht zwischen monochorialen und dichorialen Geminigraviditäten aufgrund der geringen Größe der Studienkohorte unterschieden. Allerdings konnte bereits gezeigt werden, dass die Chorionizität keinen Einfluss auf das Risiko für eine PE oder den sFlt-1/PlGF Wert hat (Binder et al., 2020). Allerdings werden monochoriale Gemini häufig früher geboren und häufiger auf die neonatale Intensivstation aufgenommen als dichoriale Gemini (Carter et al., 2015).

7 Schluss

In Übereinstimmung mit bereits publizierten Studien an Einlingskollektiven konnte für das vorliegende Zwillingsskollektiv eine Erhöhung des sFlt-1/PlGF Quotienten bei Patientinnen mit klinisch diagnostizierter PE und/oder HELLP-Syndrom im Vergleich zu Patientinnen mit Verdacht auf PE und/oder HELLP ermittelt werden, allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Weiterhin kann der sFlt-1/PlGF Quotient von Nutzen in der präpartalen Risikoabschätzung einer Wachstumsrestriktion von Zwillingsschwangerschaften sein. So zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem sFlt-1/PlGF Quotienten und dem Vorliegen einer s-FGR Situation präpartal sowie für die Vorhersage einer postpartalen SGA-Situation. Somit kann der sFlt-1/PlGF Quotient eine wichtige Entscheidungshilfe über die weiter Überwachung von Mutter und Kind sowie die Planung der Geburt darstellen.

Schließlich konnte auch ein signifikant höherer sFlt-1/PlGF Quotient bei Patientinnen mit zeitnaher Entbindung festgestellt werden, sodass ein erhöhter sFlt-1/PlGF Wert eine Indikation zu einer intensiveren klinischen Überwachung vor allem bei Patientinnen mit früher PE und einem Wert > 85 darstellt.

In der vorliegenden Studie wurden die angiogenen Marker sFlt-1 und PlGF auf deren Nützlichkeit in der Prädiktion eines APO evaluiert. Dies ist aktuell von großer Bedeutung, da aufgrund mangelnder anderer Therapiemöglichkeiten der Fokus der Behandlung einer PE in der frühzeitigen Detektion eines erhöhten Risikos sowie in der Prävention liegt. Bei fortgeschrittener PE kann mittels des sFlt-1/PlGF Quotienten ermittelt werden, welche Patientin aufgrund einer baldigen Geburtsindikation von einer Lungenreifeinduktion und Verlegung in ein Perinatalzentrum profitiert.

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Studie mit geringer Fallzahl handelt, sind zur weiteren Evaluation der Nützlichkeit des sFlt-1/PlGF Quotienten zur Outcome-Prädiktion bei Zwillingsschwangerschaften weitere prospektive Studien an größeren Studienkollektiven notwendig, um die klinische Anwendbarkeit des sFlt-1/PlGF Quotienten bei Zwillingsschwangerschaften zu untersuchen.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mich in meiner akademischen Laufbahn unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. med. Marion Kiechle, Chefärztin der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde des Klinikums rechts der Isar, für die Möglichkeit an Ihrem Institut promovieren zu dürfen.

Ein herzliches Dankeschön an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Bettina Kuschel für die Ermöglichung dieser Dissertation, die stets konstruktive Diskussion und das kompetente Fachwissen.

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer PD Dr. med. Oliver Graupner, für die hervorragende Betreuung, Begleitung und Motivation im Rahmen des gesamten Projektes. Ein besonderer Dank gilt ebenfalls Dr. med. Anne Karge, für die hervorragende wissenschaftliche und fachlich fundierte Unterstützung bei der Promotion. Danke für das motivierende Umfeld, die Erklärungen, Diskussionsbereitschaft und vielen Anregungen und Ideen, es war eine Freude mit euch zu arbeiten.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung während meines gesamten Studiums und insbesondere auf dem Weg der Promotion danken.

9 Literaturverzeichnis

- ACOG. (2002). ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*, 99(1), 159-167.
- ACOG. (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 122(5), 1122-1131. doi:10.1097/01.Aog.0000437382.03963.88
- Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L., Wright, D., & Nicolaides, K. H. (2013). Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*, 33(1), 8-15. doi:10.1159/000341264
- Ananth, C. V., & Chauhan, S. P. (2012). Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol*, 36(3), 156-161. doi:10.1053/j.semperi.2012.02.001
- Ananth, C. V., Peltier, M. R., Chavez, M. R., Kirby, R. S., Getahun, D., & Vintzileos, A. M. (2007). Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol*, 110(1), 128-133. doi:10.1097/01.Aog.0000266983.77458.71
- Ananth, C. V., & Vintzileos, A. M. (2006). Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19(12), 773-782. doi:10.1080/14767050600965882
- Anderson, J., Bhattacharyya, A., Bosman, S., Bricker, L., Denton, J., Hawdon, J., Kilby, M., Martin, F., & McKenzie-McHarg, K. R., M. Thilaganathan, B. (2011). NICE Guideline: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. In *Multiple Pregnancy*. London: RCOG Press, Copyright © 2011, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.
- AWMF. (2013). Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. *Vers.* Retrieved from https://praeklampsiehellp.de/source/Infotexte/015-0181_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01-1.pdf (zuletzt geprüft: 28.05.2021)
- AWMF. (2016). Leitlinie: Intrauterine Wachstumsrestriktion. *Version 1.0*. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0801_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06-verlaengert.pdf (zuletzt geprüft: 28.05.2021)
- AWMF. (2019a). Leitlinie: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. *Version 1.1*. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0181_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf (zuletzt geprüft: 28.05.2021)
- AWMF. (2019b). Leitlinie: Prävention und Therapie der Frühgeburt. *Version 1.1*. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0251_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2020-02.pdf (zuletzt geprüft: 28.05.2021)
- AWMF. (2020). Leitlinie: Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften *Version 1.0*. Retrieved from

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0871_S2e_Ueberwachung-Betreuung-Zwillingsschwangerschaften_2020-05.pdf (zuletzt geprüft: 28.05.2021)
- Baltajian, K., Bajracharya, S., Salahuddin, S., Berg, A. H., Geahchan, C., Wenger, J. B., Thadhani, R., Karumanchi, S. A., & Rana, S. (2016). Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, *215*(1), 89.e81-89.e10. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.168
- Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D., & Williams, D. J. (2007). Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, *335*(7627), 974. doi:10.1136/bmj.39335.385301.BE
- Binder, J., Palmrich, P., Pateisky, P., Kalafat, E., Kuessel, L., Zeisler, H., Munkhbaatar, M., Windsperger, K., Thilaganathan, B., & Khalil, A. (2020). The Prognostic Value of Angiogenic Markers in Twin Pregnancies to Predict Delivery Due to Maternal Complications of Preeclampsia. *Hypertension*, *76*(1), 176-183. doi:10.1161/hypertensionaha.120.14957
- Brennan, L. J., Morton, J. S., & Davidge, S. T. (2014). Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation*, *21*(1), 4-14. doi:10.1111/micc.12079
- Brosens, I., Robertson, W. B., & Dixon, H. G. (1967). The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*, *93*(2), 569-579. doi:10.1002/path.1700930218
- Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S., Hall, D. R., Warren, C. E., Adayi, G., & Ishaku, S. (2018). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*, *72*(1), 24-43. doi:10.1161/hypertensionaha.117.10803
- Campbell, D. M., & Templeton, A. (2004). Maternal complications of twin pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, *84*(1), 71-73. doi:10.1016/s0020-7292(03)00314-x
- Carter, E. B., Bishop, K. C., Goetzinger, K. R., Tuuli, M. G., & Cahill, A. G. (2015). The impact of chorionicity on maternal pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, *213*(3), 390.e391-397. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.027
- Chang, Y. S., Chen, C. N., Jeng, S. F., Su, Y. N., Chen, C. Y., Chou, H. C., Tsao, P. N., & Hsieh, W. S. (2017). The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr Neonatol*, *58*(6), 529-533. doi:10.1016/j.pedneo.2016.10.005
- Chauhan, S. P., Scardo, J. A., Hayes, E., Abuhamad, A. Z., & Berghella, V. (2010). Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*, *203*(4), 305-315. doi:10.1016/j.ajog.2010.04.031
- Cheong-See, F., Schuit, E., Arroyo-Manzano, D., Khalil, A., Barrett, J., Joseph, K. S., Asztalos, E., Hack, K., Lewi, L., Lim, A., Liem, S., Norman, J. E., Morrison, J., Combs, C. A., Garite, T. J., Maurel, K., Serra, V., Perales, A., Rode, L., Worda, K., Nassar, A., Aboulghar, M., Rouse, D., Thom, E., Breathnach, F., Nakayama, S., Russo, F. M., Robinson, J. N., Dodd, J. M., Newman, R. B., Bhattacharya, S., Tang, S., Mol, B. W., Zamora, J., Thilaganathan, B., & Thangaratinam, S. (2016).

- Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 354, i4353. doi:10.1136/bmj.i4353
- Cheung, Y. B., Yip, P., & Karlberg, J. (2000). Mortality of twins and singletons by gestational age: a varying-coefficient approach. *Am J Epidemiol*, 152(12), 1107-1116. doi:10.1093/aje/152.12.1107
- Chhabra, S., & Kakani, A. (2007). Maternal mortality due to eclamptic and non-eclamptic hypertensive disorders: a challenge. *J Obstet Gynaecol*, 27(1), 25-29. doi:10.1080/01443610601016800
- Ciobanu, A., Rouvali, A., Syngelaki, A., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2019). Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 220(5), 486.e481-486.e411. doi:10.1016/j.ajog.2019.01.227
- Curtin, W. M., & Weinstein, L. (1999). A review of HELLP syndrome. *J Perinatol*, 19(2), 138-143.
- Dröge, L., Herraiz, I., Zeisler, H., Schlembach, D., Stepan, H., Küssel, L., Henrich, W., Galindo, A., & Verlohren, S. (2015). Maternal serum sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45(3), 286-293. doi:10.1002/uog.14760
- Duckitt, K., & Harrington, D. (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj*, 330(7491), 565. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0
- Duffy, J., Cairns, A. E., Richards-Doran, D., van 't Hooft, J., Gale, C., Brown, M., Chappell, L. C., Grobman, W. A., Fitzpatrick, R., Karumanchi, S. A., Khalil, A., Lucas, D. N., Magee, L. A., Mol, B. W., Stark, M., Thangaratinam, S., Wilson, M. J., von Dadelszen, P., Williamson, P. R., Ziebland, S., & McManus, R. J. (2020). A core outcome set for pre-eclampsia research: an international consensus development study. *Bjog*, 127(12), 1516-1526. doi:10.1111/1471-0528.16319
- Eastabrook, G., Brown, M., & Sargent, I. (2011). The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 25(4), 435-447. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.005
- Gardner, M. O., Goldenberg, R. L., Cliver, S. P., Tucker, J. M., Nelson, K. G., & Copper, R. L. (1995). The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 85(4), 553-557. doi:10.1016/0029-7844(94)00455-m
- Gómez-Arriaga, P. I., Herraiz, I., López-Jiménez, E. A., Escribano, D., Denk, B., & Galindo, A. (2014). Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43(5), 525-532. doi:10.1002/uog.13224
- Graham, E. M., Ruis, K. A., Hartman, A. L., Northington, F. J., & Fox, H. E. (2008). A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*, 199(6), 587-595. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.094
- Graupner, O., Karge, A., Flechsenhar, S., Seiler, A., Haller, B., Ortiz, J. U., Lobmaier, S. M., Axt-Flidner, R., Enzensberger, C., Abel, K., & Kuschel, B. (2020). Role of

- sFlt-1/PlGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*, 301(2), 375-385. doi:10.1007/s00404-019-05365-9
- 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*. doi:10.1007/s00404-018-4840-3
- Hendrix, M. L. E., Bons, J. A. P., Snellings, R. R. G., Bekers, O., van Kuijk, S. M. J., Spaanderman, M. E. A., & Al-Nasiry, S. (2019). Can Fetal Growth Velocity and First Trimester Maternal Biomarkers Improve the Prediction of Small-for-Gestational Age and Adverse Neonatal Outcome? *Fetal Diagn Ther*, 46(4), 274-284. doi:10.1159/000499580
- Hladunewich, M., Karumanchi, S. A., & Lafayette, R. (2007). Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2(3), 543-549. doi:10.2215/cjn.03761106
- Hoffmann, J., Ossada, V., Weber, M., & Stepan, H. (2017). An intermediate sFlt-1/PlGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens*, 10, 165-170. doi:10.1016/j.preghy.2017.08.003
- Huppertz, B. (2008). Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*, 51(4), 970-975. doi:10.1161/hypertensionaha.107.107607
- IQTIG. (2018). Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen - Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 - Geburtshilfe - Qualitätsindikatoren. Retrieved from https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf (zuletzt geprüft: 28.05.2021)
- Khalil, A., Beune, I., Hecher, K., Wynia, K., Ganzevoort, W., Reed, K., Lewi, L., Oepkes, D., Gratacos, E., Thilaganathan, B., & Gordijn, S. J. (2019). Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53(1), 47-54. doi:10.1002/uog.19013
- Khalil, A., Rodgers, M., Baschat, A., Bhide, A., Gratacos, E., Hecher, K., Kilby, M. D., Lewi, L., Nicolaides, K. H., Oepkes, D., Raine-Fenning, N., Reed, K., Salomon, L. J., Sotiriadis, A., Thilaganathan, B., & Ville, Y. (2016). ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47(2), 247-263. doi:10.1002/uog.15821
- Kinzler, W. L., Ananth, C. V., & Vintzileos, A. M. (2000). Medical and economic effects of twin gestations. *J Soc Gynecol Investig*, 7(6), 321-327.
- Klein, E., Schlembach, D., Ramoni, A., Langer, E., Bahlmann, F., Grill, S., Schaffenrath, H., van der Does, R., Messinger, D., Verhagen-Kamerbeek, W. D., Reim, M., Hund, M., & Stepan, H. (2016). Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One*, 11(5), e0156013. doi:10.1371/journal.pone.0156013
- Koga, K., Osuga, Y., Yoshino, O., Hirota, Y., Ruimeng, X., Hirata, T., Takeda, S., Yano,

- T., Tsutsumi, O., & Taketani, Y. (2003). Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(5), 2348-2351. doi:10.1210/jc.2002-021942
- Kwiatkowski, S., Bednarek-Jędrzejek, M., Ksel, J., Tousty, P., Kwiatkowska, E., Cymbaluk, A., Rzepka, R., Chudecka-Głaz, A., Dołęgowska, B., & Torbè, A. (2018). sFlt-1/PlGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens*, 14, 79-85. doi:10.1016/j.preghy.2018.08.448
- Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A., da Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., Hecher, K., Kingdom, J., Poon, L. C., Salomon, L. J., & Unterscheider, J. (2020). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56(2), 298-312. doi:10.1002/uog.22134
- 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. doi:10.1056/NEJMoa031884
- Li, J., Cai, A., Yuan, Q., Ding, H., & Zhao, D. (2019). Relationships of serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 with fetal and uterine artery Doppler indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 145(2), 176-181. doi:10.1002/ijgo.12796
- Lo, J. O., Mission, J. F., & Caughey, A. B. (2013). Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 25(2), 124-132. doi:10.1097/GCO.0b013e32835e0ef5
- Martin, J. A., Hamilton, B. E., & Osterman, M. J. (2012). Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief*(80), 1-8.
- Martin, J. A., & Osterman, M. J. K. (2019). Is Twin Childbearing on the Decline? Twin Births in the United States, 2014-2018. *NCHS Data Brief*(351), 1-8.
- Mirkovic, L., Tulic, I., Stankovic, S., & Soldatovic, I. (2020). Prediction of adverse maternal outcomes of early severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*, 22, 144-150. doi:10.1016/j.preghy.2020.09.009
- Mutter, W. P., & Karumanchi, S. A. (2008). Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res*, 75(1), 1-8. doi:10.1016/j.mvr.2007.04.009
- Peguero, A., Fernandez-Blanco, L., Mazarico, E., Benitez, L., Gonzalez, A., Youssef, L., Crispi, F., Hernandez, S., & Figueras, F. (2020). Added prognostic value of longitudinal changes of angiogenic factors in early-onset severe pre-eclampsia: a prospective cohort study. *Bjog*. doi:10.1111/1471-0528.16383
- Phipps, E. A., Thadhani, R., Benzing, T., & Karumanchi, S. A. (2019). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*, 15(5), 275-289. doi:10.1038/s41581-019-0119-6
- Pourali, L., Ayati, S., Jelodar, S., Zarifian, A., & Sheikh Andalibi, M. S. (2016). Obstetrics and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancy following ART

- compared with spontaneous pregnancy. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 14(5), 317-322.
- Powers, W. F., & Kiely, J. L. (1994). The risks confronting twins: a national perspective. *Am J Obstet Gynecol*, 170(2), 456-461. doi:10.1016/s0002-9378(94)70211-x
- Rana, S., Hacker, M. R., Modest, A. M., Salahuddin, S., Lim, K. H., Verlohren, S., Perschel, F. H., & Karumanchi, S. A. (2012a). Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension*, 60(2), 451-458. doi:10.1161/hypertensionaha.112.195065
- 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. (2012b). Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*, 125(7), 911-919. doi:10.1161/circulationaha.111.054361
- Rana, S., Schnettler, W. T., Powe, C., Wenger, J., Salahuddin, S., Cerdeira, A. S., Verlohren, S., Perschel, F. H., Arany, Z., Lim, K. H., Thadhani, R., & Karumanchi, S. A. (2013). Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*, 32(2), 189-201. doi:10.3109/10641955.2013.784788
- Reuter, S., Moser, C., & Baack, M. (2014). Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev*, 35(10), 417-428. doi:10.1542/pir.35-10-417
- Roche. (2020). Elecsys sFlt-1 Factsheet. Retrieved from <https://assets.cwp.roche.com/f/94122/x/12e99d4d09/3-factsheet-c-roche.pdf> (zuletzt geprüft: 28.05.2021)
- Rolnik, D. L., Wright, D., Poon, L. C., O'Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Singh, M., Molina, F. S., Persico, N., Jani, J. C., Plasencia, W., Papaioannou, G., Tenenbaum-Gavish, K., Meiri, H., Gizurarson, S., Maclagan, K., & Nicolaides, K. H. (2017). Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*, 377(7), 613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
- Saleh, L., Tahitu, S. I. M., Danser, A. H. J., van den Meiracker, A. H., & Visser, W. (2018). The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. doi:10.1016/j.preghy.2018.03.014
- Santana, D. S., Surita, F. G., & Cecatti, J. G. (2018). Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 40(9), 554-562. doi:10.1055/s-0038-1668117
- Saudan, P., Brown, M. A., Buddle, M. L., & Jones, M. (1998). Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol*, 105(11), 1177-1184.
- Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tuncalp, O., Moller, A. B., Daniels, J., Gulmezoglu, A. M., Temmerman, M., & Alkema, L. (2014). Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*, 2(6), e323-333. doi:10.1016/s2214-109x(14)70227-x
- Schneider, H., Husslein, P., & Schneider, K.-T. M. (2016). *Die Geburtshilfe* (Vol. 5.

- Auflage). Heidelberg: Springer-Verlag Berlin.
- Seely, E. W., & Ecker, J. (2011). Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*, *365*(5), 439-446. doi:10.1056/NEJMcp0804872
- Sibai, B. M., Hauth, J., Caritis, S., Lindheimer, M. D., MacPherson, C., Klebanoff, M., VanDorsten, J. P., Landon, M., Miodovnik, M., Paul, R., Meis, P., Thurnau, G., Dombrowski, M., Roberts, J., & McNellis, D. (2000). Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*, *182*(4), 938-942.
- Simón, E., Permy, C., Sacristán, L., Zamoro-Lorenci, M. J., Villalaín, C., Galindo, A., & Herraiz, I. (2020). sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*, *22*, 17-23. doi:10.1016/j.preghy.2020.07.007
- Sparks, T. N., Cheng, Y. W., Phan, N., & Caughey, A. B. (2013). Does risk of preeclampsia differ by twin chorionicity? *J Matern Fetal Neonatal Med*, *26*(13), 1273-1277. doi:10.3109/14767058.2013.777701
- Stepan, H., Herraiz, I., Schlembach, D., Verlohren, S., Brennecke, S., Chantraine, F., Klein, E., Lapaire, O., Llurba, E., Ramoni, A., Vatish, M., Wertaschnigg, D., & Galindo, A. (2015). Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *45*(3), 241-246. doi:10.1002/uog.14799
- Stolz, M., Zeisler, H., Heinzl, F., Binder, J., & Farr, A. (2018). An sFlt-1:PlGF ratio of 655 is not a reliable cut-off value for predicting perinatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*, *11*, 54-60. doi:10.1016/j.preghy.2018.01.001
- Sweet, D. G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., Saugstad, O. D., Simeoni, U., Speer, C. P., Vento, M., & Halliday, H. L. (2013). European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*, *103*(4), 353-368. doi:10.1159/000349928
- Thilaganathan, B. (2018). Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *51*(6), 714-717. doi:10.1002/uog.19081
- Triunfo, S., Parra-Saavedra, M., Rodriguez-Sureda, V., Crovetto, F., Dominguez, C., Gratacós, E., & Figueras, F. (2016). Angiogenic Factors and Doppler Evaluation in Normally Growing Fetuses at Routine Third-Trimester Scan: Prediction of Subsequent Low Birth Weight. *Fetal Diagn Ther*, *40*(1), 13-20. doi:10.1159/000440650
- Trogstad, L., Magnus, P., & Stoltenberg, C. (2011). Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, *25*(3), 329-342. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.007
- Valino, N., Giunta, G., Gallo, D. M., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2016). Biophysical and biochemical markers at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *47*(2), 203-209.

doi:10.1002/uog.15663

- Verlohren, S., Galindo, A., Schlembach, D., Zeisler, H., Herraiz, I., Moertl, M. G., Pape, J., Dudenhausen, J. W., Denk, B., & Stepan, H. (2010). An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 202(2), 161.e161-161.e111. doi:10.1016/j.ajog.2009.09.016
- 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.e51-58. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.037
- 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. doi:10.1161/hypertensionaha.113.01787
- Villalain, C., Herraiz, I., Valle, L., Mendoza, M., Delgado, J. L., Vázquez-Fernández, M., Martínez-Uriarte, J., Melchor, Í., Caamiña, S., Fernández-Oliva, A., Villar, O. P., & Galindo, A. (2020). Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio. *J Am Heart Assoc*, 9(7), e015548. doi:10.1161/jaha.119.015548
- Voigt, M. S., Riese, K., Hesse, V., & Wermke, K. (1999). Analyse des Geburtsgutes der Bundesrepublik Deutschland. Teil 3: Perzentilwerte für das Geburtsgewicht, die Geburtslänge und den Kopfumfang deutscher Zwillinge. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 59, 346-354.
- von Kaisenberg, C., Klaritsch, P., Ochsenbein-Kölble, N., Hodel, M. E., Nothacker, M., & Hecher, K. (2020). Screening, Management and Delivery in Twin Pregnancy. *Ultraschall Med*. doi:10.1055/a-1248-8896
- WGoHBP. (2000). Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 183(1), 1-22.
- WHO. (2018). Preterm Birth. Retrieved from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (zuletzt geprüft: 28.05.2021)

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zygote und Chorionizität bei Zwillingschwangerschaften sowie deren Häufigkeit (Schneider et al., 2016)	7
Abbildung 2: Pathogenese der Präeklampsie nach Phipps et al. (2019)	11
Abbildung 3: Testprinzip Sandwich-Assay (Roche, 2020).....	24
Abbildung 4: Darstellung der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen und der Gründe für den Ausschluss. PE = Präeklampsie; eo PE = early-onset PE (< 34. SSW); lo PE = late-onset PE (≥ 34. SSW); s-FGR = selective fetal growth restriction.....	32
Abbildung 5: Grund für Bestimmung des sFlt-1/PlGF Quotienten	35
Abbildung 6: Darstellung der Verteilung in unterschiedliche Formen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. SIH = schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, eo PE = early-onset Präeklampsie (< 34. SSW), lo PE = late-onset Präeklampsie (≥ 34. SSW)	36
Abbildung 7: Verteilung des negativen perinatalen Outcomes – s-FGR = selective fetal growth restriction, SGA = small for gestational age, NICU = neonatologische Intensivstation, RDS = respiratory distress syndrome	38
Abbildung 8: ROC-Analyse für sFlt-1/PlGF aufgetragen gegenüber dem APO der gesamten Kohorte.....	42
Abbildung 9: ROC-Analyse für sFlt-1/PlGF aufgetragen gegenüber dem Auftreten eines s-FGR der gesamten Kohorte.....	43
Abbildung 10: ROC-Analyse sFlt-1/PlGF aufgetragen gegenüber SGA postpartum für gesamte Kohorte.....	44
Abbildung 11: ROC-Analyse sFlt-1/PlGF aufgetragen gegenüber SGA postpartum für bestätigte PE/HELLP Fälle	45
Abbildung 12: Boxplots des MTUD in Stunden von Patientinnen mit erhöhtem sFlt-1/PlGF Wert vor der 34. SSW (eo = early-onset > 85 oder > 53) verglichen mit einem normalen sFlt-1/PlGF-Wert (eo = early-onset < 85 oder < 53).....	49
Abbildung 13: Boxplot des MTUD in Stunden von Patientinnen mit erhöhtem sFlt-1/PlGF Wert ≥ 34. SSW (lo = late-onset > 110 oder > 53) verglichen mit einem normalen sFlt-1/PlGF Wert (lo = late-onset < 110 oder < 53).....	50
Abbildung 14: Darstellung der Anzahl der Patientinnen und deren sFlt-1/PlGF Quotient aufgeteilt nach Gestationsalter bei Verdacht oder Diagnose einer Präeklampsie und/oder eines HELLP-Syndroms. (A) 53 als Cutoff für den sFlt-1/PlGF Quotienten bei Patientinnen mit Verdacht auf oder Diagnose einer early-onset (< 34. SSW) Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom oder einer late-onset (≥ 34. SSW) Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom (B) Cutoff des sFlt-1/PlGF	

Quotienten für Einlingsschwangerschaften (early-onset Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom > 85, late-onset Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom > 110).....	50
--	----

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien zur Einteilung der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen	27
Tabelle 2: Verwendung der Cutoff-Werte für das Rule-in und Rule-out einer frühen (< 34. SSW) und späten PE (\geq 34. SSW)	28
Tabelle 3: Diagnosekriterien einer intrauterinen Wachstumsretardierung (s-FGR); EFW = estimated fetal weight, AU = abdomineller Umfang im Ultraschall, UA-PI = umbilical artery pulsatility index	29
Tabelle 4: Demographische Daten der eingeschlossenen Patientinnen	35
Tabelle 5: Angaben zur Geburt und zum perinatalen Outcome	38
Tabelle 6: Darstellung der Charakteristika und Vergleich dieser zwischen Patientinnen mit bestätigter PE und/oder HELLP (n=34) und der Kontrollgruppe (n=15). P-Wert < 0,05 als statistisch signifikant	40
Tabelle 7: Perinatales Outcome von Patientinnen mit Verdacht auf oder bestätigter early-onset Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom (n=18) und Verdacht auf oder bestätigter late-onset Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom (n=31); s-FGR = selected fetal growth restriction, NICU = neonatale intensive care unit, RDS = respiratory distress syndrome	41
Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der Patientinnen mit Verdacht auf (V.a.) Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom und klinisch bestätigter Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom aufgeteilt nach dem Gestationsalter bei Diagnosestellung bzw. Einschluss in die Studie. Early-onset (eo) < 34. SSW, late-onset (lo) \geq 34. SSW	47
Tabelle 9: Darstellung der 14 Patientenfälle, die innerhalb von 48 Stunden entbunden werden mussten mit Diagnose, Höhe des sFlt-1/PIGF Quotienten, des MTUD in Stunden, des Gestationsalters in Wochen bei Geburt, der Indikation zur Geburt und des Geburtsmodus	49