

Entwicklung der uteroplazentaren Perfusion vom ersten Trimenon zum
zweiten Trimenon bei Patientinnen mit einem positiven Präeklampsie-
Ersttrimesterscreening und Acetylsalicylsäure-Prophylaxe verglichen mit
einem unauffälligem Präeklampsie-Screening-Kollektiv

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Roxin, Julia
aus Windhoek

Gießen (2022)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. med. J. Degenhardt

Gutachter: Prof. Dr. med. I. Meinhold-Heerlein

Tag der Disputation: 01.02.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Klassifikation Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	1
1.2 Definition der Präeklampsie	2
1.3 Epidemiologie der Präeklampsie	4
1.4 Risikofaktoren der Präeklampsie	5
1.5 Pathogenese der Präeklampsie	6
1.6 Diagnostik der Präeklampsie	10
1.7 Therapie der Präeklampsie	11
1.8 Präeklampsie und fetale Biometrie	12
1.9 Langzeitfolgen der Präeklampsie	12
1.10 Screening der Präeklampsie	13
1.11 Prophylaxe/Prävention der Präeklampsie	20
1.12 Fragestellung und Zielsetzung der Studie	22
2. Material und Methoden	23
2.1 Datenerhebung	23
2.2 Datenschutz und Ethikvotum	23
2.3 Patientinnenkollektiv	23
2.4 Ausgewertete Parameter	24
2.4.1 Anamnese und maternale Eigenschaften	24
2.4.2 Biophysilogische und biochemische Werte.....	25
2.4.3 Ultraschalluntersuchungen der Arteriae uterinae	26
2.4.4 Fetale Werte.....	28
2.5 Statistische Methoden	28
2.5.1 Analyse innerhalb der Risikogruppe.....	29
2.5.2 Analysen der Unterschiede und Vergleiche zwischen der Risiko- und Vergleichsgruppe	30
3. Ergebnisse	32
3.1 Patientinnenrekrutierung und -eigenschaften	32
3.2 Uteroplazentare Perfusion innerhalb der Risikogruppe	34
3.3 Uteroplazentare Perfusion – Gruppenvergleich	39
3.4 Fetale Biometrie innerhalb der Risikogruppe	46
3.5 Fetale Biometrie – Gruppenvergleich	50
4. Diskussion	53
4.1 Diskussion von Material und Methoden	55
4.2 Diskussion der Ergebnisse	58
4.2.1 Patientinnenkollektiv	58
4.2.2 Zusammenhänge und Entwicklungen der uteroplazentaren Perfusion zu T1 auf die uteroplazentare Perfusion zu T2, sowie die Effekte der maternalen Faktoren innerhalb der Risikogruppe.....	58
4.2.3 Unterschiede und Vergleiche der uteroplazentaren Perfusion zu T1 und T2 in der Risiko- und der Vergleichsgruppe.....	64
4.2.4 Zusammenhänge und Effekte der uteroplazentaren Perfusion und der maternalen Faktoren auf das fetale Schätzwicht innerhalb der Risikogruppe	70
4.2.5 Zusammenhänge und Effekte der uteroplazentaren Perfusion und maternalen Faktoren auf den KU/AU Quotienten innerhalb der Risikogruppe	73
4.2.6 Unterschiede und Vergleiche der fetalen Biometrie in der Risiko- und Vergleichsgruppe	74
4.3 Limitationen	77
4.4 Schlussfolgerung	78
5. Zusammenfassung	81
6. Summary	82

7. Literaturverzeichnis.....	83
8. Abkürzungsverzeichnis	95
9. Abbildungsverzeichnis	97
10. Tabellenverzeichnis.....	99
11. Anhang	101
12. Publikationsverzeichnis.....	102
13. Erklärung zur Dissertation.....	103
14. Danksagung	104

1. Einleitung

1.1 Klassifikation Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Nach der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich – Medizinischen Fachgesellschaft)-Leitlinien 015/018 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe werden die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen in verschiedene Formen klassifiziert:¹

Präexistente arterielle Hypertonie beschreibt eine bereits vor der Schwangerschaft bestehende Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg) oder mindestens zweimalig erhöhte Blutdruckwerte vor der 20. SSW (Schwangerschaftswoche) sowie ein Ausbleiben des Absinkens der Hypertonie zwölf Wochen postpartum.

Gestationshypertonie, auch bekannt unter schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, ist definiert als ein erhöhter Blutdruck ($\geq 140/90$ mmHg) ohne Proteinurie und Organbeteiligung, der nach einer abgeschlossenen 20. SSW erstmals auftritt und nach spätestens zwölf Wochen postpartum wieder abklingt, bei einer zuvor normotensiven Patientin.

Präeklampsie (PE) definiert sich als neues Auftreten einer Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg) sowie eine Proteinurie oder als neues Auftreten einer Hypertonie mit maternaler Organmanifestation mit oder ohne Proteinurie nach der 20. SSW oder postpartum.

Eklampsie beschreibt eine Komplikation der PE, bei der die Patientinnen tonisch-klonische Krampfanfälle entwickeln, die keiner anderen neurologischen Ursache zugeordnet werden können.

HELLP-Syndrom (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) beschreibt eine Unterform der PE mit typischer Trias, bestehend aus Hämolyse, erhöhten Leberenzymen und Thrombozytopenie ($\leq 100.000/\mu\text{l}$).

1.2 Definition der Präeklampsie

Das Krankheitsbild PE definiert sich als Kombination aus Gestationshypertonie ($\geq 140/90$ mmHg) und Proteinurie (in 24 h Sammelurin ≥ 300 mg/24h oder Protein-Kreatinin-Verhältnis im Spontanurin (> 30 mg/mmol)) oder Gestationshypertonie plus Organmanifestationen mit oder ohne Proteinurie, die nach der 20. SSW oder postpartum auftreten.¹⁻³ Das Spektrum der PE äußert sich sehr weitläufig und variabel. Es ist von großer Relevanz, dass PE auch ohne eine Proteinurie diagnostiziert werden kann, wenn eine oder mehrere der folgenden Zeichen und/oder Symptome einer Organmanifestation auftreten.³

- Thrombozytopenie $< 100.000/\mu\text{l}$
- Nierenfunktionsstörung
 - Serum Kreatinin $> 1,1$ mg/dl
 - Verdopplung des Kreatinins, ohne bevorstehende renale Vorerkrankungen
- Leberbeteiligung
 - Erhöhte Lebertransaminasen mit zweifacher Erhöhung der Norm
 - Starke Oberbauchschmerzen oder epigastrische Schmerzen, nach Ausschluss von alternativen Diagnosen
- Lungenödem
- Zyanose
- Neu aufgetretene zerebrale oder visuelle Symptome wie zum Beispiel:
 - Photopsie
 - Persistierende visuelle Skotome
 - Starke Kopfschmerzen, ohne Verbesserung nach Analgesie
 - Veränderter mentaler Status
 - Verwirrtheit
 - Hyperreflexie
 - Tonisch-klonische Krampfanfälle
- Uteroplazentare Dysfunktion
 - Intrauterine fetale Wachstumsretardierung
 - Plazentalösung
 - Pathologische Dopplerwerte der Arteria umbilicalis

Zum einen wird von einer schweren PE gesprochen, wenn ein systolischer Blutdruckwert ≥ 160 mmHg oder ein diastolischer Blutdruckwert ≥ 110 mmHg plus Proteinurie auftreten und zum anderen, wenn ein systolischer Blutdruckwert ≥ 140 mmHg oder ein diastolischer Blutdruckwert ≥ 90 mmHg plus Symptome einer Organmanifestation auftreten.

Das Ausmaß der Proteinurie ist für die Schwere der PE ohne Relevanz.^{4,5} Die Klassifikation nach der Schwere der PE wird aktuell diskutiert. Da bei einer PE eine Gefahr für Mutter und Kind besteht, kann die Klassifikation in eine schwere und milde PE irreführend und fehlerhaft, vor allem für unerfahrene Ärzte und Ärztinnen sein. ACOG (*American Congress of Obstetricians and Gynecologists*) empfiehlt eine klinische Bezeichnung der PE mit oder ohne schwere Eigenschaften.³

Die PE wird nach dem Zeitpunkt der Manifestation in eine frühe PE, beginnend vor der $< 34.$ SSW (*Early-Onset PE*) und in eine späte PE, beginnend nach der $\geq 34.$ SSW (*Late-Onset PE*) subklassifiziert.⁶ Die *Late-Onset PE* tritt häufiger auf als die *Early-Onset PE*.⁷ Die Inzidenz der PE erhöht sich mit steigendem Gestationsalter.

Patientinnen mit einer *Early-Onset PE* zeigen ein schweres Krankheitsbild und häufig folgeschwere Verläufe mit höheren Risiken an fetalen Komplikationen wie Wachstumsrestriktion, intrauterinem Fruchttod oder Frühgeburt mit nachfolgendem intensivmedizinischem Behandlungsbedarf.^{8,9} *Early-Onset PE* Patientinnen haben daher ein schlechteres fetales *Outcome*.⁷

Zudem hat die *Early-Onset PE* ein erhöhtes Risiko (12,2 pro 100 Geburten), im Vergleich zur *Late-Onset PE* (5,5 pro 100 Geburten), an maternalen Morbiditäten (kardiovaskulär, respiratorisch und akutes Nierenversagen) zu leiden. Zusätzlich zeigt eine *Early-Onset PE* eine erhöhte maternale Todesrate.¹⁰

Der Unterschied zwischen einer frühen und späten PE ist klinisch und epidemiologisch von großer Relevanz.^{7,11}

1.3 Epidemiologie der Präeklampsie

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen treten weltweit in 5-10 % aller Schwangerschaften auf.¹² PE betrifft 2-8 % aller Schwangerschaften weltweit und ist abhängig von soziodemographischen Faktoren.¹³⁻¹⁵ Die Inzidenz der PE in Europa beträgt 2 %.¹

PE ist einer der Hauptgründe für maternale und perinatale Morbidität und Mortalität. Mit einer PE sind 10-15 % aller maternalen Todesfälle vergesellschaftet.^{13,14} Weltweit ist die PE für mehr als 70 000 maternale Todesfälle pro Jahr verantwortlich.^{3,16}

In Europa entwickeln zwei bis drei pro 10 000 Patientinnen eine Eklampsie. In Ländern mit niedrigen oder mittleren Einkommen ist dieser Anteil erheblich höher (16 - 69 pro 10 000 Schwangere).¹³ Als Komplikation entwickeln 10-20 % der PE Patientinnen ein HELLP-Syndrom. In der Neonatalperiode werden 25 % der Totgeburten und Todesfälle mit PE oder Eklampsie in Zusammenhang gebracht. Jährlich ist die PE weltweit für über 500 000 Totgeburten oder neonatale Todesfälle verantwortlich.¹³

Die Inzidenz der *Early-Onset* PE beträgt 0,3 % und der *Late-Onset* PE 2,7 %.⁷ Die maternale Todesrate ist in der *Early-Onset* PE höher als in der *Late-Onset* PE. Die maternalen und fetalen *Outcomes* sind bei der *Early-Onset* PE deutlich schlechter als bei der *Late-Onset* PE.⁷

1.4 Risikofaktoren der Präeklampsie

Anamnestiche Risikofaktoren, die das relative Risiko, an einer PE zu erkranken erhöhen, sind in der *Tabelle 1* dargestellt.^{17,18}

Einige Faktoren wie präexistente arterielle Hypertonie, afroamerikanische Ethnizität, PE in vorheriger Schwangerschaft werden eher mit der Entwicklung einer *Early-Onset* PE verbunden. Faktoren wie Diabetes mellitus und Nulliparität werden mit einem erhöhten Risiko eine *Late-Onset* PE zu entwickeln, assoziiert.^{7,19}

Tabelle 1 - Anamnestiche Risikofaktoren und relatives Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie
Quelle: nach Bartsch et al., 2016 und Duckitt and Harrington et al. 2005^{17,18}

Risikofaktor	Relatives Risiko
PE in vorherige Schwangerschaft	8,4
Positive Familienanamnese	2,9
Präexistenter Diabetes mellitus	3,7
Präexistente arterielle Hypertonie	5,1
Afroamerikanische Ethnizität	2,0
Vorbestehende Nierenerkrankung	1,8
Antiphospholipid-Syndrom (APS)	2,8
Autoimmunerkrankung (z.B. Systemischer Lupus erythematodes (SLE))	1,8
Erhöhter BMI: > 25 kg/m ²	2,1
> 30 kg/m ²	2,8
Mehrlingsgravidität	2,9
Nulliparität	2,1
Erhöhtes maternale Alter > 40 Jahre	1,5
Zustand nach künstlicher Befruchtung	1,8
Frühere Schwangerschaftskomplikationen in Zusammenhang mit einer Plazentainsuffizienz:	
Fetale Wachstumsretardierung	1,4
Totgeburt	2,4
Plazentalösung (Abruptio)	2,0

PE: Präeklampsie, BMI: Body-Mass-Index

1.5 Pathogenese der Präeklampsie

PE entsteht aufgrund einer gestörten Plazentaentwicklung in der frühen Schwangerschaft. Es wurde bestätigt, dass PE nur mit dem Vorhandensein einer Plazenta entsteht. Der Zustand der Frauen verbessert sich nach der Entbindung und der damit einhergehenden Entfernung der Plazenta.^{20,21} Dies impliziert, dass die Plazenta einen großen Stellenwert in der Pathogenese der PE hat.

Der Uterus wird durch die rechte und linke A. uterina versorgt. Diese Gefäße zweigen sich in die Aa. Arcuatae, Aa. Radiales, Aa. Basales und Aa. Spirales auf.

Physiologisch findet um den zehnten Tag nach der Befruchtung die vollständige Einnistung der Blastozyste in das Endometrium statt. Die Blastozyste entwickelt sich in den Embryoblast und Trophoblast. Dieser differenziert sich weiter in den nicht-invasiven villösen und den invasiven extravillösen Trophoblast.²²⁻²⁴

Für eine funktionsfähige Plazenta finden verschiedene physiologisch parallelablaufende Prozesse statt. Zum einen dringen die extravillösen Trophoblasten in die uterinen Spiralarterien der Dezidua (in der 8. SSW) und des Myometriums (zwischen der 14–18. SSW) ein und wandeln diese um (*Pseudo-vasculogenesis*).²⁵ Das Endothel und die glatte Muskulatur der Spiralarterien werden durch die extravillösen Trophoblasten ersetzt. (vgl. *Abbildung 1*) Dadurch werden die kleinen Gefäße mit hohem Widerstand in große, nicht-muskuläre Gefäße umgewandelt. Die neuen Gefäße sind in der Lage, eine ausreichende Plazentaperfusion zu erzeugen.^{23,24,26}

Beim nicht invasiven Weg differenzieren sich die villösen Trophoblasten in multinukleotide Syncytiotrophoblasten. Die mesenchymalen Zellen in der Syncytiotrophoblastenschicht transformieren zu hämangiogene Vorläuferzellen, die in die Peripherie wandern und sich dort zu hämangioblastischen Zellstränge formen und dadurch neue kleine Gefäße in den Zotten bilden (Angiogenese).^{23,27}

Die Trophoblasteninversion wird reguliert durch verschiedene Faktoren wie Cytokine, Metalloproteinase und oberflächen Intergine. Angiogenetische Faktoren, wie VEGF (*vascular endothelial growth factor*) und PlGF (*placental growth factor*) spielen eine wichtige Rolle in dem Umbauen der Spiralarterien.^{27,28}

Bei der PE, primär bei der *Early-Onset* PE, ist diese physiologische Plazentation eingeschränkt. Das Umbauen (*Remodeling*) der Spiralarterien ist beeinträchtigt. Das Einwandern der Trophoblasten findet nicht bei allen Spiralarterien statt und die

Invasionstiefe ist flacher. Der Prozess findet nur auf der Ebene der Dezidua statt. Er verläuft nicht bis zum Myometrium. Daraus resultiert eine verminderte Zunahme der Blutgefäßlumen sowie erhöhte Widerstände in den Gefäßen (vgl. *Abbildung 1*). Durch die veränderte Hämodynamik kommt es zu Turbulenzen und thrombotischen Mikroangiopathien. Als Folge kommt es zu einer Minderversorgung der Plazenta und somit zu einem mangelhaften maternalen-fetalem Sauerstoffaustausch. Der inkomplette Umbau der Spiralarterien wird auch als Stufe I der Pathogenese beschrieben.^{27,21,29}

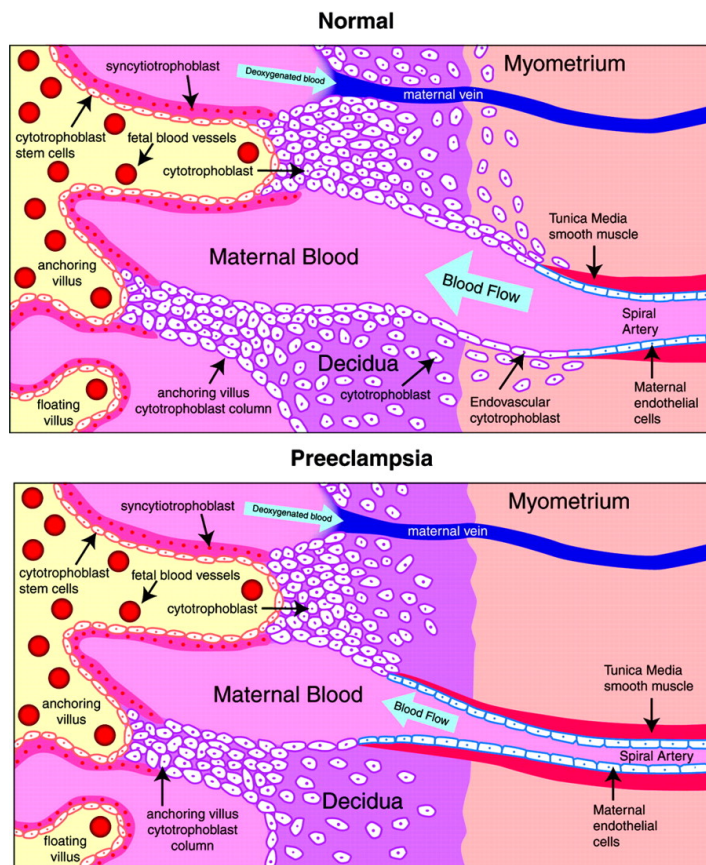


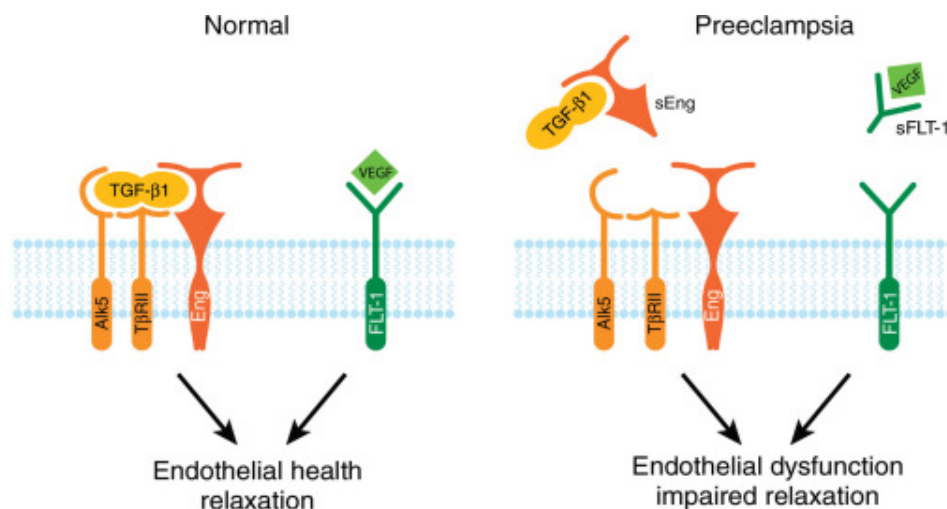
Abbildung 1 - Bei der normalen Plazentation wird die endotheliale Schicht der Spiralarterien durch extravillöse Trophoblasten ersetzt. Bei der PE ist das Umbauen gestört, wodurch die Transformation der Spiralarterien unterbleibt. Daraus resultiert eine verminderte Zunahme der Gefäßlumen und ein erhöhter Gefäßwiderstand. Quelle: nach Lam et al. 2005³⁰

Auf die bisher asymptomatische Phase folgt eine symptomatische Phase, die auch als Stufe II beschrieben wird. Durch die verminderte Blutversorgung der Plazenta kommt es zu Hypoxie, oxidativem Stress, zelluläre Apoptose und Inflammation. Als Folge daraus kann es zu einer Freisetzung von Faktoren wie sFlt-1 (*soluble fms-like Tyrosine Kinase 1*), zellfreie fetale DNA, maternale proinflammatorische Zytokine und apoptotische Plazentaresten sowie zu endothelialen Dysfunktionen kommen.^{29,31}

Das Gleichgewicht der zirkulierenden antiangiogenetischen und angiogenetischen Faktoren ist bei einer PE gestört. sFlt-1 ist ein antiangiogenetisches Protein, welches

durch die Hypoxie und Stressreaktion der Plazenta freigesetzt wird und dadurch bei der PE erhöht ist.^{32,33} Durch die vermehrte sFlt-1 Produktion, die das freie PlGF und VEGF vor Erreichen der Zellmembran bindet, kommt es zu einer Wirkungsreduktion dieser Faktoren³⁴ (vgl. *Abbildung 2*). Die Konzentration der angiogenetischen Faktoren PlGF und VEGF ist dadurch bei einer PE verringert.^{33,35} Durch diese Dysbalance bleiben angiogenetische Signale aus und es entsteht eine generalisierte endotheliale Dysfunktion mit Vasokonstriktion. Dadurch entstehen generalisierte vaskuläre Entzündungsreaktionen, die zu den PE- assoziierten Symptomen führen.^{24,36,37}

Wie das sFlt-1 wurde ein weiteres freies Protein Endoglin (sEng), welches im Rahmen einer PE erhöht ist, gefunden. Die Wirksamkeit des TGF- β (*Transforming Growth Factor- beta*) wird durch den frei zirkulierenden Co-Rezeptor (sEng) gemindert (vgl. *Abbildung 2*). TGF- β ist physiologisch ein angiogenetischer Faktor.³⁸



*Abbildung 2 - Die frei zirkulierenden Faktoren, sFlt-1(soluble fms-like tyrosine kinase 1) und sEng (soluble Endoglin) bei einer Präeklampsie, binden die angiogenetischen Faktoren VEGF (vascular endothelial growth factor) und TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1). Die Bindung und Antagonisierung verursacht eine endotheliale Dysfunktion. In einer normalen Schwangerschaft wird das vaskuläre und endotheliale Gleichgewicht durch die Faktoren VEGF und TGF- β aufrechterhalten. Quelle: nach Karumanchi and Epstein, 2007³⁹
Eng: Endoglin, FLT-1: fms-like tyrosine kinase 1, Alk5: activin receptor-like kinase 5, T β RII: transforming growth factor- β receptor type II*

Die endotheliale Dysfunktion und damit einhergehenden Entzündungsreaktionen äußern sich nicht nur in der Plazenta, sondern auch in dem systemischen Kreislauf der Mutter und somit auch in verschiedenen klinischen Symptomen.³⁶

Der Verlust der endothelialen Kontrolle des Gefäßtonus⁴⁰, eine Störung im Renin-Angiotensinsystems⁴¹ und die verminderte Produktion von vasodilatativen Substanzen (Prostacyclin und Sauerstoffmonoxid) im Endothel⁴² führen zu einer Hypertonie.

Durch die dysfunktionalen Endothelzellen kommt es zu einer gesteigerten Bildung von Gerinnungsfaktoren (von-Willebrand-Faktor, zelluläres Fibronektin, löslicher Gewebefaktor, Thrombomodulin) und reaktiven Sauerstoffradikalen.^{41,43,44}

Die Schädigung des maternalen Endothels äußert sich renal durch einen glomerulären Umbau und somit durch eine gestörte glomeruläre Gefäßpermeabilität. Dies ist einhergehend mit einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) und einer Proteinurie.^{45,46}

Die zerebralen und visuellen Symptome äußern sich durch eine geminderte Autoregulation und Adaption der akuten Hypertonie und endothelialen Dysfunktion.⁴⁷

Durch die endotheliale Dysfunktion, den endothelialen Schaden sowie Fibrinablagen kommt es zu Scherwirkungen auf die Erythrozyten. Dies führt zur Hämolyse und zum Verschluss der hepatischen Sinusoide mit erhöhten Transaminasen, was sich klinisch durch das HELLP-Syndrom äußert.⁴⁸

Bei der Subklassifikation der PE in *Early-Onset* und *Late-Onset* wird von zwei verschiedenen Ursachen und Entitäten ausgegangen.^{6,11} Die *Early-Onset* PE wird hauptsächlich durch einen gestörten Plazentationsprozess ausgelöst, weshalb die *Early-Onset* PE auch die plazentale PE genannt wird.^{9,10}

Bei der *Late-Onset* PE wird davon ausgegangen, dass sie durch maternale Prädispositionen hervorgerufen wird, weshalb sie auch als maternale bzw. vaskuläre Form bezeichnet wird. Bei der späten PE ist häufig die Trophoblasteninvasion normal abgelaufen.¹¹

Late-Onset PE Patientinnen haben maternale Symptome. Die fetale Entwicklung und die Versorgung der Aa. uterinae sind häufig, aufgrund der intakten Plazenta, nicht beeinträchtigt. Als Ursache der Symptomatik wird eine bereits vor der Schwangerschaft endotheliale Dysfunktion, z.B. aufgrund einer präexistenten arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus vermutet. Die bereits vorhandene endotheliale Dysfunktion und damit die systemische Entzündungsreaktion werden durch die physiologische Belastung der Schwangerschaft verstärkt.¹¹

1.6 Diagnostik der Präeklampsie

Zur Diagnostik der PE gehört die Messung des Blutdrucks. Diese ist obligater Teil der Vorsorgeuntersuchungen gemäß der Mutterschaftsrichtlinien. Während der Schwangerschaft besteht ein Bluthochdruck bei systolischen Blutdruckwerten ≥ 140 mmHg und/oder diastolischen Blutdruckwerten von ≥ 90 mmHg nach der 20. SSW. Zusätzlich erfolgt bei Verdacht die Bestimmung des Eiweißes im 24 h Sammelurin (> 300 mg/d) oder die Bestimmung der Protein-Kreatinin-Verhältnisses im Spontanurin (> 30 mg/mmol).⁴

Laborkontrollen, wie die Bestimmung der Hämolyseparameter (Haptoglobin, Laktatdehydrogenase), der Leberenzyme (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase) und der Thrombozytenzahl sollten zum Ausschluss eines HELLP-Syndroms bei entsprechendem klinischem Verdacht veranlasst werden. Außerdem sollten für das Ausmaß der Nierenbeteiligung die Retentionsparameter (Harnsäure und Kreatinin) bestimmt werden.

Zusätzlich sollte regelmäßig eine körperliche Untersuchung, vor allem eine neurologische Untersuchung, stattfinden, um mögliche Zeichen einer Organmanifestation, wie im Kapitel 1.2 beschrieben, zu entdecken.

Ergänzend und unterstützend zur klinischen Untersuchung können die Angiogenesefaktoren sFlt-1 und der PlGF bestimmt werden sowie das Verhältnis aus beiden Parametern berechnet werden.³⁷ Der Test wird bei Verdacht auf eine PE verwendet zur Diagnosestellung oder zum Ausschluss einer PE. Studien zeigen, dass der Quotient in Hoch- und Niedrigrisikogruppen Vorhersageraten von ca. 30 % in der 28. SSW zeigen.⁴⁹ Bei einem sFlt-1/PlGF Wert ≤ 38 kann die Manifestation einer PE in den nächsten Wochen sicher ausgeschlossen werden (negative Vorhersagewert 99,3 %).⁵⁰

Ultraschalluntersuchung finden statt, um den fetalen Status (fetales Schätzwert, Fruchtwassermenge, fetale Bewegungsmuster) sowie die uteroplazentare Perfusion (mittels Dopplersonographie) zu evaluieren. Das genaue Vorgehen wird in Abschnitt 2.4.3 und 2.4.4 beschrieben.

1.7 Therapie der Präeklampsie

Die antihypertensive Behandlung dient der Prävention von maternalen zerebralen und kardiovaskulären Komplikationen. Die Vorbeugung von zerebralen Blutungen steht dabei im Vordergrund.

Eine milde bis moderate Hypertonie ist mit Blutdruckwerten von 140-159/90-109 mmHg definiert.^{1,2} Bei einer schweren Hypertonie ($\geq 160/110$ mmHg) besteht ein höheres Risiko von maternalen Komplikationen (Nierenversagen, Schlaganfall und Frühgeburt). Nach aktuellen Empfehlungen sollte erst ab Blutdruckwerten von $> 150-160/100-110$ mmHg eine medikamentöse antihypertensive Therapie (Alpha-Methyldopa, kardioselektive Betablocker, Nifedipin) begonnen werden.¹ Ziel der Therapie ist die Reduktion der maternalen Komplikationen.

Die medikamentöse Therapie sollte nur unter stationärer Aufnahme begonnen werden. Bei der Blutdrucksenkung ist zu beachten, dass eine schnelle Senkung zu einer placentaren Minderperfusion führen kann und somit zu einer akuten fetalen Beeinträchtigung. Die Zielblutdruckwerte betragen zwischen 130-150 mmHg systolisch und 80-100 mmHg diastolisch.²

Die einzige kausale Therapie der PE ist die sofortige Entbindung. Eine zu frühe Entbindung hat gravierende Folgen für das Kind. Somit besteht das Management der PE aus dem ständigen Abwägen von maternalen und fetalen Risiken und deren Prognose. Es ist somit von besonderer Bedeutung, den richtigen Entbindungszeitpunkt für Mutter und Kind zu finden und das prä- und perinatale Management darauf auszurichten.¹

1.8 Präeklampsie und fetale Biometrie

Bei einem SGA (*small for gestational age*) Kind und der fetalen Wachstumsrestriktion FGR (*Fetal growth restriction*) liegt das Schätzwert unter dem definierten Grenzwert für das Gestationsalter. Der Unterschied zwischen FGR und SGA liegt darin, dass die SGA-Kinder ein lineares und Perzentil konstantes Wachstum zeigen. Die Feten einer FGR hingegen zeigen ein nicht lineares Wachstum und eine Wachstumsabflachung. Diese Feten erreichen somit ihre genetisch determiniertes Wachstumspotenzial aufgrund einer pathologischen Ursache nicht.^{51,52} Die Pathogenese der FGR umfasst maternale, fetale und plazentare Faktoren, die oft in eine Plazentainsuffizienz münden. Maternale Faktoren wie eine präexistente arterielle Hypertonie vor der Schwangerschaft, eine Gestationshypertonie und eine PE während der Schwangerschaft erhöhen das Risiko einer FGR. Eine FGR, vor allem die *Early-Onset* FGR, ist hochgradig mit einer PE und einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie assoziiert.^{8,26,53} Pathologische Dopplerwerte der Aa. uterinae und Serummarker der eingeschränkten Plazentation im ersten Trimenon können Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine PE und FGR identifizieren.⁵⁴

1.9 Langzeitfolgen der Präeklampsie

Patientinnen mit durchgemachter PE weisen ein erhöhtes Risiko auf, an kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, ischämische Herzerkrankungen, ischämische zerebrale Erkrankungen) als Langzeitfolge zu leiden.^{15,55,56}

Die Kinder, die intrauterin einer PE und dadurch einer Wachstumsretardierung und/oder einer Frühgeburt ausgesetzt waren, haben neben den durch die Frühgeburt und die plazentare Dysfunktion bedingten Komplikationsmöglichkeiten im weiteren Verlauf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus.¹⁵

1.10 Screening der Präeklampsie

Der von FMF (*Fetal medicine Foundation*) angewendete Screening Algorithmus ermöglicht während der Schwangerschaft zu verschiedenen Zeitpunkten eine Risikoabschätzung und Früherkennung. In dem Screening Algorithmus wird das Bayes Theorem angewendet.⁵⁷

Dabei wird die PE als ein Ereignis innerhalb eines Zeitverlaufes betrachtet. Die Herangehensweise der FMF basiert auf der Überlegung, dass jede Schwangere zu einer unbestimmten Zeit eine PE entwickeln würde. Bei Frauen mit einem niedrigen Risiko verschiebt sich der Zeitpunkt, eine PE zu entwickeln, im Zeitverlauf nach rechts. Dadurch werden diese Patientinnen häufig, bevor sie eine PE entwickeln, entbunden. Bei Frauen mit erhöhtem Risiko, eine PE zu entwickeln, verschiebt sich die PE Manifestation nach links, weshalb die Frauen vor der Entbindung eine PE entwickeln (vgl. Abbildung 3).⁵⁷

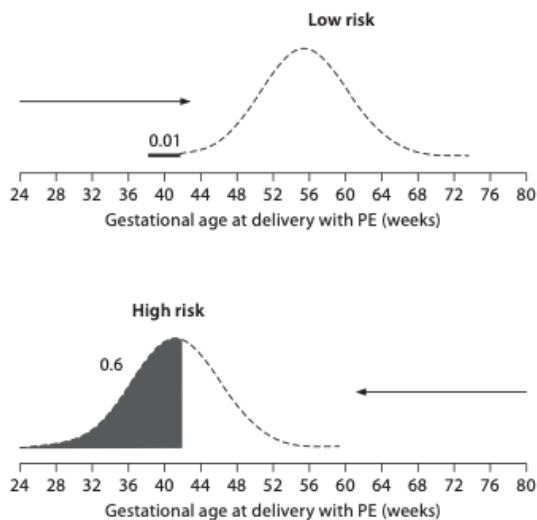


Abbildung 3 - Verteilung der Manifestation einer PE bei Schwangeren mit niedrigem und hohem PE Risiko. In Schwangerschaften mit einem niedrigen PE Risiko verschiebt sich der Zeitpunkt eine PE zu entwickeln nach rechts. In den meisten Fällen werden dadurch die Schwangeren entbunden, bevor sie eine PE entwickeln. Bei Frauen mit einem erhöhten PE Risiko verschiebt sich der Zeitpunkt der Manifestation der PE nach links. Die schwarze Fläche unterhalb der Verteilungskurve gibt das Risiko an, eine PE zu dem jeweiligen oder vorherigen Gestationsalter zu entwickeln. Das Risiko, eine PE ≤ 34 . SSW zu entwickeln, beträgt in der niedrigen Risikogruppe 1 % (0,01) und in der hohen Risikogruppe 60 % (0,6). Quelle: nach Wright et al. 2012⁵⁷

Das Hauptziel der Risikoabschätzung in dem ersten Trimenon ist es, die Hochrisikopatientinnen zu entdecken, die von einer Prophylaxe mittels Acetylsalicylsäure (ASS) profitieren würden. Im zweiten und dritten Trimenon ist das Ziel, die Patientinnen zu entdecken, die von einer intensivierten Schwangerschaftsbetreuung und regelmäßiger Überwachung profitieren, um maternale, fetale und perinatale Komplikationen zu reduzieren.

Screening im ersten Trimenon (11⁺⁰–13⁺⁶. SSW)

Das a priori Risiko wird im ersten Trimenon aus maternalen Eigenschaften, Anamnese zusammen mit biophysikalischen (Pulsatilitätsindex (PI) der Aa. uterinae, mittleren arteriellen Blutdruck) und biochemische Messungen (PAPP-A (*Pregnancy associated plasma protein A*), PlGF) erfasst. Dadurch wird eine individuelle Risikokalkulation für alle Schwangeren, vor allem in Bezug auf das Risiko einer *Early-Onset* PE, ermöglicht.

Wie Nicolaides beschreibt, ist es von besonderer Bedeutung, kombinierte Daten der Schwangeren in dem ersten Trimenon (11⁺⁰–13⁺⁶. SSW) zu erfassen, sodass eine frühzeitige umfangreiche Risikostratifizierung und Abschätzungen der Schwangerschaftskomplikationen erfolgen kann. Das Ziel ist es, das Procedere an die individuellen Bedürfnisse der Schwangeren anzupassen und herauszufiltern, wer von einer intensivierten Vorsorge profitieren würde.⁵⁸

Durch die Kombination der verschiedenen Parameter können 75 % der Fälle von PE vor der < 37. SSW und 90 % der PE Patientinnen vor der < 34. SSW identifiziert werden, mit einer FPR (Falsch Positiv Rate) von 10 % (*vgl. Tabelle 2*).⁵⁹

Maternale Eigenschaften und Anamnese:

Für eine vollständige patientenbezogene Risikoabschätzung sollten folgende Parameter erfasst werden:⁶⁰

- Maternale Alter
- Gewicht und Größe der Schwangeren
- Der Konzeptionsmodus
- Die ethnische Herkunft der Schwangeren
- Präexistente arterielle Hypertonie
- Nikotinkonsum während der Schwangerschaft
- Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1, Antiphospholipid-Syndrom (APS), Systemischer Lupus erythematosus (SLE))
- PE in vorheriger Schwangerschaft
- Positive Familienanamnese, Mutter der Schwangeren hatte PE in der Schwangerschaft
- Parität

Allein eine ausführliche Anamnese hat bei einer FPR von 10 % eine Detektionsrate von 50 % für eine PE vor der < 37. SSW.⁶¹

Maternaler mittlerer arterieller Blutdruck – MAP

Die Blutdruckmessung im ETS (Ersttrimesterscreening) erfolgt nach den FMF-Richtlinien wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

MAP (*mean arterial pressure*) ist für die Vorhersage besser geeignet als die systolische und diastolische Messung. Der MAP ist definiert als der durchschnittliche arterielle Blutdruck während einer Herzaktion und errechnet sich durch folgende Formel:

MAP = 2/3 diastolische Blutdruckwert + 1/3 systolischer Blutdruckwert.

Der MAP ist unter Berücksichtigung von maternale Faktoren, wie Gewicht und präexistenter arterieller Hypertonie abhängig und wird in MoM (*multiple of the median*) Werte umgewandelt.⁶⁰

Doppler der Aa. Uterinae

Störungen in der Durchblutung der Plazenta können in der Dopplersonographie als pathologische Blutflussmuster dargestellt werden. Schwangere mit gestörter Plazentaentwicklung zeigen einen gesteigerten uterinen Gefäßwiderstand, der sich durch erhöhte Pulsatilitätsindizes (PI) oder Widerstandsindizes (RI) äußert.

Studien zeigten, dass Patientinnen mit erhöhten PI in der 11⁺⁰–13⁺⁶. SSW im Verlauf der Schwangerschaft eine PE, meist eine *Early-Onset* PE, entwickelten.^{62–64} Die Vorhersagewerte eine PE zu entwickeln, betragen zwischen 50-88 %, je nach Screeningzeitpunkt, unter Berücksichtigung der Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae (UtAPI - *uterine artery pulsatility index*) sowie der maternalen Faktoren.⁶⁵

In normalen Schwangerschaften nimmt der UtAPI mit steigendem Schwangerschaftsverlauf ab. Dies kann durch das Umbauen der Gefäße, während der Trophoblasteninvasion, und der damit einhergehenden Senkung der Gefäßwiderstände in den Spiralarterien erklärt werden.

Da die PI Werte abhängig von maternalen Eigenschaften und Risikofaktoren sind, wird dies im Screening berücksichtigt, indem die UtAPI Werte in MoM Werte umgewandelt werden.⁶⁶

Das genaue klinische Verfahren und die Messmethode der Doppleruntersuchung wird im Abschnitt 2.4.3 beschrieben.

Eine frühdiastolische Inzisur (Notching) in den Aa. uterinae repräsentiert eine Abnahme in der maximalen Flussgeschwindigkeit unter den Wert der diastolischen Flussgeschwindigkeit. Ein Notching deutet auf einen abnormalen maternalen Gefäßtonus hin.

Anhand der aktuellen Daten, ist ein Notching im ersten Trimenon mit einem niedrigen positiven Vorhersagewert der PE assoziiert. Im ersten Trimenon zeigen 46-64 % aller Schwangerschaften ein Notching. Ein fehlendes Notching im ersten Trimenon hat einen hohen negativen Vorhersagewert.⁶⁷

Biochemische Marker:

PAPP-A

Der Serummarker PAPP-A ist bei Trisomie 13, 18 und 21 im ersten Trimenon vermindert. PAPP-A ist auch im Rahmen einer PE bei gestörter Plazentation und bei Entbindung einer SGA im ersten Trimenon vermindert.⁶⁸

Durch den Serummarker PAPP-A verbessert sich die Risikoabschätzung minimal für die Entwicklung einer PE unter alleiniger Berücksichtigung der maternalen Eigenschaften plus PAPP-A.⁶⁹

In dem kombinierten Screening mit maternalen Faktoren, MAP, UtAPI und Serum PlGF verbessert sich die Aussagekraft durch den Serummarker PAPP-A nicht.⁶¹

PlGF

Der Angiogenesefaktor PlGF wird in der Plazenta gebildet.

In Schwangerschaften, die eine PE entwickelt haben, wurden verminderte Werte des Serummarkers PlGF im Vergleich zu normalen Schwangerschaften gefunden.⁷⁰ Der PlGF Wert ist abhängig von maternalen Eigenschaften und Messgeräten. Im Screening wird dies durch die Umwandlung in MoM Werte berücksichtigt.⁷¹

Tabelle 2 - Vorhersagewerte des PE Screenings anhand der verschiedenen Faktoren für jede PE, PE < 34. SSW und PE < 37. SSW. FPR von 5 und 10 % Quelle: nach O' Gorman et al. 2016⁵⁹

Screening test	FPR (%)	Detection rate, % (95% CI)		
		PE <34 weeks	PE <37 weeks	All PE
Maternal characteristics plus	5	42 (33–51)	36 (30–42)	30 (27–33)
	10	58 (49–67)	50 (44–56)	41 (38–44)
Ut-PI	5	57 (47–66)	46 (40–53)	33 (30–36)
	10	70 (61–78)	59 (53–65)	44 (41–47)
MAP	5	49 (40–58)	45 (39–52)	35 (31–37)
	10	65 (56–73)	60 (54–66)	48 (45–51)
PAPP-A	5	48 (38–57)	42 (36–48)	31 (28–34)
	10	60 (51–69)	55 (49–61)	44 (40–47)
PIGF	5	57 (48–66)	50 (44–56)	35 (32–38)
	10	73 (64–81)	66 (60–72)	47 (43–50)
MAP and Ut-PI	5	63 (54–72)	53 (47–59)	38 (35–41)
	10	80 (71–86)	70 (65–76)	52 (49–55)
PAPP-A and PIGF	5	57 (48–66)	49 (43–56)	33 (30–36)
	10	77 (69–84)	67 (61–73)	48 (45–51)
Ut-PI, MAP and PAPP-A	5	67 (58–75)	56 (50–62)	38 (34–40)
	10	80 (71–86)	68 (62–74)	52 (48–55)
Ut-PI, MAP and PIGF	5	80 (72–87)	66 (60–72)	42 (38–45)
	10	89 (81–94)	77 (71–82)	54 (51–57)
Ut-PI, MAP, PAPP-A and PIGF	5	76 (68–83)	63 (57–69)	40 (36–43)
	10	88 (81–93)	75 (69–80)	54 (50–56)

FPR: Falsch Positiv Rate, MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck, PE: Präeklampsie, Ut PI: Arterie Uterina Pulsatilitätsindex, PIGF: Placental Growth factor, PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein A

Durch das kombinierte Screening aller Frauen in der 11⁺⁰–13⁺⁶.SSW, werden die Frauen in zwei Gruppen unterteilt.

- **High- Risk Gruppe** (PE Risiko < 37. SSW: $\geq 1:100$)
10 % der Gesamtpopulation macht diese Gruppe aus. 75 % dieser Gruppe entwickeln eine PE < 37. SSW. Die Frauen dieser Gruppe profitieren von einer täglichen ASS Einnahme.
- **Low- Risk Gruppe** (PE Risiko < 37. SSW: < 1:100)
90 % der Frauen machen diese Gruppe aus. Eine PE Entwicklung ist unwahrscheinlich.

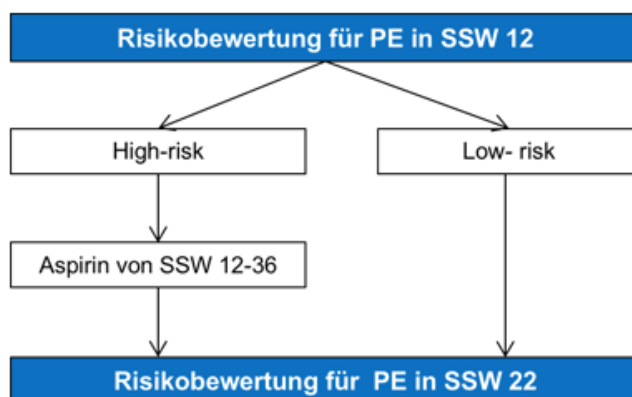


Abbildung 4 – Screening Algorithmus der Fetalmedicine Foundation im ersten Trimenon
PE: Präeklampsie, SSW: Schwangerschaftswoche Quelle: nach Nicolaides⁷²

Screening im zweiten Trimenon (19⁺⁰–24⁺⁶. SSW)

Nach den aktuellen Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland besteht zum zweiten Trimenon eine Erhebung von Blutdruck und Proteinurie sowie ein Ultraschall-Organscreening des Fetus ohne Doppleruntersuchung der Aa. uterinae.

Nach der FMF London sollte in der 19–24. SSW eine Reevaluation aller Schwangeren durch ein kombiniertes PE Screening erfolgen.

Das Ziel des Screenings ist es, das patientinnenbezogene Risiko für die Entstehung einer PE abzuschätzen und aufgrund dieser Risikoabschätzung die weitere Schwangerschaftsbetreuung zu planen. Durch eine genaue Planung von Geburtsort und Entbindungszeitpunkt sollten perinatale Ereignisse und Komplikationen kontrolliert und minimiert werden.⁷³

Nach der FMF London stehen zur Risikoabschätzung einer PE im zweiten Trimenon eine Dopplersonographie der Aa. uterinae (UtAPI), MAP und die Bestimmung der angiogenen Faktoren (sFlt-1/PlGF Quotient) im Vordergrund.

Ein Screening im zweiten Trimenon aus maternalen Faktoren, MAP, UtAPI, PlGF hat eine Detektionsrate von 85 % für die Entwicklung einer PE < 37. SSW mit einer FPR von 10 %.⁷³

Nach dem FMF-Screening in der 19–24. SSW erfolgt eine Gruppenunterteilung anhand der Risikoeinschätzung für eine PE.⁷⁴

- *High- Risk* Gruppe (PE Risiko < 32. SSW: $\geq 1:100$)
Ca. 1 % aller Schwangeren entsprechen dieser Gruppe. 95 % der Frauen in dieser Gruppe entwickeln eine PE vor der 32. SSW. Diese Schwangeren profitieren von einer intensivierten Überwachung mit regelmäßigen Blutdruckmessungen und Proteinurieanalysen in der 24–32. SSW.
- *Low- Risk* Gruppe (PE Risiko < 36. SSW: $\geq 1:300$)
80 % der Schwangeren machen diese Gruppe aus. Die Entwicklung einer PE vor der 36. SSW ist sehr unwahrscheinlich.
- *Intermediate- /moderate- Risk* Gruppe (zwischen *High- und Low- Risk* Gruppe)
Diese Gruppe und die Frauen aus der *High- Risk* Gruppe, die bis zur 32. SSW noch nicht entbunden haben, benötigen eine erneute Risikoabschätzung in der 32. SSW. Bei 90 % dieser Gruppe entsteht zwischen der 32–35. SSW eine PE.

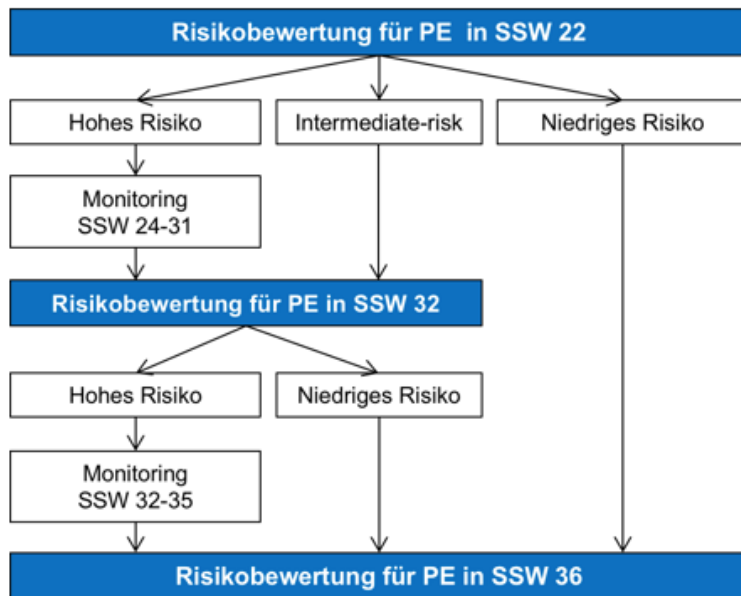


Abbildung 5 - Screening Algorithmus der Fetalmedicine Foundation im zweiten und dritten Trimenon
 PE: Präeklampsie, SSW: Schwangerschaftswoche Quelle: nach Nikolaides et Litwinska 2017^{75,76}

Screening im dritten Trimenon (30⁺⁰–34⁺⁶. SSW und 35⁺⁰–37⁺⁶. SSW)

In Deutschland ist im dritten Trimenon eine Verlaufskontrolle zur Wachstumskontrolle des Fetus, ohne maternale Doppleruntersuchung, fest implementiert.

Nach der FMF London erfolgt in dritten Trimenon erneut ein kombiniertes Screening.

Das Screening soll das individuelle PE Risiko erneut abschätzen. Das Ziel ist es, ein bestmögliches perinatales *Outcome* zu erlangen. Durch das kombinierte Screening in der 30–34. SSW (maternale Faktoren, MAP, UtAPI, sFlt-1 und PlGF) werden 98 %, mit einer FPR von 5 %, der Entwicklung einer PE < 37 SSW und 50 % der Entwicklung einer PE > 37 SSW detektiert.⁷⁷

Eine zusätzliche Verlaufskontrolle in der 35–37. SSW nach der FMF London richtet sich insbesondere auf die *Late-Onset* PE.⁷⁸

Ein kombiniertes Screening (maternale Faktoren, MAP, UtAPI, sFlt-1 und PlGF) hat eine Detektionsrate von 85 % für die Entwicklung einer PE > 37. SSW, mit einer FPR von 10 %.⁷⁹

Die bisherigen Screenings zu einem früheren Zeitpunkt (11–13. SSW, 19–24. SSW oder 30–34. SSW) sind für die *Late-Onset* PE zu ungenau. Zu den früheren Zeitpunkten hat die PE > 37. SSW Detektionsraten von 47 %, 46 % und 66 %, mit einer FPR von 10 %.^{61,73,77}

1.11 Prophylaxe/Prävention der Präeklampsie

Da es für die PE keine kurative Therapie außer der Entbindung gibt, hat eine Intervention, die einer PE vorbeugt, einen großen Einfluss auf die maternale und fetale Gesundheit weltweit.

Zahlreiche Studien untersuchten die prophylaktische Gabe von ASS zur Prävention von PE. In einer Metaanalyse zeigte eine niedrig dosierte ASS (< 100 mg) Einnahme eine Reduktion der PE um 10 %. Wichtig ist, dass die ASS Einnahme häufig erst nach der 20. SSW begonnen wurde.⁸⁰

ASS ist sehr effektiv bei der Reduktion einer PE, jedoch nur, wenn die Prophylaxe vor der 16. SSW begonnen wird.^{81–83}

In Studien zeigte sich, dass ASS das Risiko, eine frühe PE zu entwickeln, reduziert, jedoch keine Reduktion der späten PE bewirkt.⁸⁴

Bei der ASPRE (*Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention*) Studie, einer internationalen Multicentrestudie, wurden Frauen mit einem Risiko > 1:100 für eine frühe PE in einen ASS Arm und einen Placeboarm randomisiert.⁸⁵ In der Studie zeigte sich mit einer ASS Einnahme (150 mg/d) eine Reduktion der PE Rate auf bis zu 60 %.⁸⁶ Mit Abhängigkeit einer guten Compliance der Frauen, konnte eine noch höhere PE Reduktionsrate gezeigt werden.⁸⁷

Es zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen ASS und des Gestationsalters bei der Entbindung mit PE. ASS verschiebt die Entwicklung einer PE zu einem späteren Gestationsalter.^{88,89}

Bei Frauen mit einem erhöhten Risiko, eine frühe PE zu entwickeln, wird eine ASS Einnahme (150 mg/d) vor der 16. SSW empfohlen.⁸² Nach der 16. SSW ist die Plazentation physiologisch abgeschlossen.⁸⁴ Die Einnahme sollte vorzugsweise abends erfolgen und bis zur 34–36. SSW weitergeführt werden.¹

ASS hat eine irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. ASS inhibiert die Cyclooxygenase-1 (COX-1), vor allem in den Thrombozyten. Durch die Inhibierung kommt es zu einer Reduktion von Thromboxan A₂, Prostaglandin und Prostacyclin.⁹⁰ Der genaue Mechanismus von ASS zur Prävention der PE ist noch nicht genau geklärt. Dennoch ist der begünstigende Effekt von ASS zur Prävention der PE bei Hochrisikopatientinnen erwiesen. Die aktuellen Daten basieren auf in vitro

Forschungen.⁸⁸ Es wird davon ausgegangen, dass ASS eine verbessernde Wirkung auf die Plazentaentwicklung hat. Durch die Inhibierung der Thrombozytenaggregation und durch den antithrombotischen Effekt von ASS zeigte sich eine Verminderung von Plazentainfarkten. Zudem wurden antiinflammatorische Effekte und eine Endothelstabilisation durch die ASS Gabe gefunden.^{91,92}

In einer Subgruppe von Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie, wurde kein nützlicher Effekt von ASS nachgewiesen.⁹³

Einhergehend mit der reduzierten PE Rate nach der ASS Einnahme < 16. SSW verringert sich auch die Zahl der FGR, perinatalen Tode, Aufenthalte und Dauer der Neugeborenen auf der neonatalen Intensivstation und eine frühzeitige Entbindung.^{81,82,94–96}

1.12 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

In der vorliegenden Studie wird die genaue Entwicklung der uteroplazentaren Perfusion vom ersten Trimenon zum zweiten Trimenon innerhalb einer Gruppe mit erhöhtem PE Risiko unter einer ASS-Prophylaxe untersucht. Ein weiteres Ziel der Arbeit ist es, die Zusammenhänge der uteroplazentaren Perfusion zum ersten Trimenon auf die fetale Biometrie zum zweiten Trimenon innerhalb der Risikogruppe zu prüfen. Zusätzlich sollen die Zusammenhänge und die Effekte der maternalen Faktoren wie präexistente arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, Body-Mass-Index (BMI) sowie die jeweilige SSW auf die Entwicklung der uteroplazentare Perfusion und die fetale Biometrie geprüft werden.

Zum anderen war ein Ziel dieser Studie, die Entwicklungen und die Zusammenhänge der uteroplazentaren Perfusion vom ersten Trimenon zum zweiten Trimenon bei Schwangeren mit hohem PE Risiko und ASS-Prophylaxe mit Schwangeren mit niedrigem PE Risiko zu vergleichen und die Unterschiede zwischen den Gruppen zu analysieren.

Durch diese Studie soll die Wichtigkeit und die Effekte der Doppleruntersuchungen zum ersten und zweiten Trimenon deutlicher geklärt und bestenfalls bestätigt werden. In der Studie soll geklärt werden, ob Veränderungen in Bezug auf die verschiedenen Parameter zwischen dem ersten und zweiten Trimenon sichtbar werden. Die genaue Beurteilung der Entwicklung und der Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Parametern vom ersten zum zweiten Trimenon soll die erneute PE Risikoeinschätzung der Frauen im zweiten Trimenon bestärken. Ein Ziel der erneuten PE Risikoeinschätzung im weiteren Schwangerschaftsverlauf ist das prä- und perinatale Management der Schwangeren zu optimieren. Die Studie soll klären, ob es anhand der Effekte und der Entwicklungen zwischen den beiden Zeitpunkten sinnvoll ist die Risikoeinschätzung und die Überwachung der Schwangeren zu optimieren.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Daten setzen sich von Patientinnen der Praenatal plus - Praxis für Praenatale Medizin und Genetik in Köln während des Zeitraums April 2012 bis Februar 2019 zusammen. Die Datensätze wurden im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung routinemäßig mithilfe des Programms ViewPoint (GE Healthcare, Solingen, Germany) angelegt. Die benötigten Informationen wurden aus der bereits bestehenden Datenbank in das Tabellenkalkulationsprogramm Numbers Mac (Version 10.3.9 (7029.9.8)) übertragen.

2.2 Datenschutz und Ethikvotum

Ein schriftliches Einverständnis der Patientinnen wurde eingeholt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Giessen anerkannt (AZ89/21). Die Datensätze wurden im Rahmen der Studie anonymisiert und pseudonymisiert. Es erfolgte kein erneuter Patientinnenkontakt.

2.3 Patientinnenkollektiv

In die Studie wurden Frauen eingeschlossen, die im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung (T1) zwischen der 11⁺⁰ und 14⁺¹. SSW an einem Ersttrimesterscreening (ETS) teilgenommen haben. Sowie zu einem weiteren Zeitpunkt (T2) im zweiten Trimenon (15⁺⁰–26⁺⁶. SSW) an einer weiteren Ultraschalluntersuchung im Rahmen eines Organscreenings untersucht wurden.

Einschlusskriterien der Studie waren Schwangere nach dem Vollenden des 18. Lebensjahr, Einlingsgravidität sowie lebende Feten in der 11⁺⁰ bis 13⁺⁶. SSW.

Frauen mit Mehrlingsgravidität, Schwangerschaftsabbrüchen, intrauterinem Tod < 24. SSW, ASS Unverträglichkeit sowie Schwangerschaften mit gravierenden fetalen Anomalien und Chromosomenaberrationen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Im Rahmen des ETS, wurde ein individuelles Präeklampsierisiko für die Entwicklung einer PE vor der 34. SSW ermittelt, gemäß des Screening Algorithmus der FMF London.^{57,65,97,98}

Aufgrund der Ermittlung des Präeklampsierisikos, haben sich zwei Patientinnengruppen gebildet. 448 Schwangere mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer PE vor der 34. SSW (Risiko > 1:80 gemäß des FMF-Screening Algorithmus) wurden als

Risikogruppe (RG) in die Studie eingeschlossen. 468 Schwangere mit einem unauffälligem PE Risiko Screening wurden als Zufallsstichprobe und Vergleichsgruppe (VG) in die Studie eingeschlossen.

Die Patientinnen der RG erhielten eine ASS-Prophylaxe mit 100 bzw. 150 mg/d seit dem ETS.

2.4 Ausgewertete Parameter

2.4.1 Anamnese und maternale Eigenschaften

Erfasst wurden Alter der Schwangeren, Gewicht und Größe zu Zeitpunkt T1 und T2, daraus errechneten BMI Werte, SSW zum Zeitpunkt T1 und T2, maternale Vorerkrankungen, Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft, Anzahl der stattgehabten Graviditäten und Paritäten.

Für die Einschätzung des PE Risikos wurden zu T1 folgende Risikofaktoren erfasst:⁹⁸

- Der Konzeptionsmodus (spontan, ICSI, IVF, nach Stimulation, AIH/AID)
- Die ethnische Herkunft der Schwangeren (weiß, schwarz, ostasiatisch, südasiatisch, schwarz-weiß, süd-ostasiatisch)
- Bestehende präexistente arterielle Hypertonie (ja, nein)
- Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (ja, nein)
- Bestehender Diabetes mellitus (Typ 1, Typ 2, kein Diabetes mellitus)
- Entwickelter Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft (ja, nein)
- Antiphospholipid-Syndrom (APS) (ja, nein)
- Systemsicher Lupus erythematoses (SLE) (ja, nein)
- Komplikationen in vorheriger Schwangerschaft
- PE in vorheriger Schwangerschaft (ja, nein)
- Positive familiäre Anamnese, Mutter der Schwangeren hatte PE in der Schwangerschaft (ja, nein)
- Parität (Nullipara, Para mit vorheriger PE, Para ohne vorheriger PE)

2.4.2 Biophysiologische und biochemische Werte

Maternaler mittlerer arterieller Blutdruck – MAP

Der maternale mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wurde zum Zeitpunkt T1 gemäß Standard der FMF Richtlinien protokolliert und durchgeführt.⁹⁹ Der Blutdruck wurde erfasst von validierten automatischen Blutdruckgeräten, die in regelmäßigen Abständen kalibriert wurden. Die Messungen wurden von geschultem Personal durchgeführt. Für die Blutdruckmessung saßen die Patientinnen mit nicht überschlagenen Beinen auf einem Stuhl. Eine normale (22-32 cm) oder größere (33-42 cm) Erwachsene Blutdruckmanschette wurde je nach Umfang des Armes der Patientinnen verwendet. Auf Höhe des Herzens wurde die Manschette angebracht. Nach fünfminütiger Sitzpause wurden für jeden Arm zwei MAP Messungen durchgeführt. Der MAP ist definiert als der durchschnittliche arterielle Blutdruck während einer Herzaktion und errechnet sich durch folgende Formel:

$$\text{MAP} = 2/3 \text{ diastolische Blutdruckwert} + 1/3 \text{ systolischer Blutdruckwert.}$$

Der Durchschnitt der vier Messungen wird in [mmHg] sowie nach Berücksichtigung der maternalen Faktoren in MoM Werte angegeben. Der MAP in MoM wird zur PE Risikoeinschätzung berücksichtigt.^{60,100}

Biochemische Laborwerte aus maternalem Serum

Zum Zeitpunkt T1 wurden im Rahmen des ETS, biochemische Laborwerte aus maternalem Serum bestimmt. Bei dem analysierten Serummarker handelt es sich um PAPP-A, welcher in [mU/L] angegeben wurde. Zusätzlich wurde ab dem Jahre 2016 PlGF in [pg/ml] bestimmt. Die Konzentrationen konnten mithilfe eines vollautomatischen Analysegerätes (Brahms Kryptor, Thermo Fisher Scientific, Henningsdorf, Germany) innerhalb kürzester Zeit bestimmt werden.

Die PAPP-A und PlGF Werte sind abhängig von maternalen Faktoren und Messgeräten. Damit dies berücksichtigt wurde, erfolgte eine Umwandlung in MoM Werte.^{71,101}

2.4.3 Ultraschalluntersuchungen der Arteriae uterinae

Die Ultraschalluntersuchungen der Aa. uterinae fanden zum Zeitpunkt T1 und zum Zeitpunkt T2 statt. Sie wurden transabdominal mit den Geräten: Toshiba Aplio 500, Canon Medical, Neuss, Germany; Toshiba Aplio i900, Canon Medical, Neuss, Germany; Voluson E10, GE Healthcare, Solingen, Germany und Epiq 7, Philips Medical Systems, Netherlands von qualifizierten Untersuchern und Untersucherinnen mit dem DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) Grad II oder III mit Breitband-Konvex-Schallköpfen (Frequenzspektrum 2-9 MHz) durchgeführt.

Pulsatilitätsindizes der Arteriae uterinae (UtAPI)

Während der Untersuchungen lagen die Patientinnen mit leicht erhöhtem Kopfteil in leichter Linksseitenlage. Zum Zeitpunkt T1 wurde der Uterus sagittal angeschnitten und der Cervix Kanal sowie der innere Muttermund (Os uteri internum) identifiziert. Mit seitlichen Bewegungen zu der jeweiligen A. uterina und mit Hilfe der Farbdopplersonographie wurden die Aa. uterinae auf Höhe des inneren Muttermundes aufgefunden.

Zum Zeitpunkt T2 wurde die jeweilige A. uterina kurz nach ihrem Abgang aus der A. iliaca interna im Bereich des Uteri-Corpus-Cervix-Überganges und Unterkreuzung der A. iliaca externa mit Hilfe der Farbdopplersonographie aufgesucht.

Nach der Identifikation der einzelnen A. uterina wurde gepulster Doppler (*Pulse-Wave - Doppler*) verwendet. Das Dopplerfenster wurde mit einer Weite von 2 mm gefäßdeckend positioniert. Es wurde darauf geachtet, dass der Insonationswinkel $< 30^\circ$ betrug. Bei gut dargestelltem Blutfluss wurden drei bis fünf Messzyklen aufgezeichnet. Es erfolgte die Markierung der maximalen systolischen und minimalen diastolischen Flussgeschwindigkeit (vgl. *Abbildung 6*). Der Pulsatilitätsindex (PI) errechnet sich durch die Differenz der systolischen Maximalgeschwindigkeit (S) und der minimalen diastolischen Flussgeschwindigkeit (D), dividiert durch die mittlere Flussgeschwindigkeit (Vm):¹⁰²

$$PI = (S - D) / V_m$$

Der mittlere UtAPI wurde aus den PI beider Aa. uterinae (A. uterina links und rechts) errechnet.

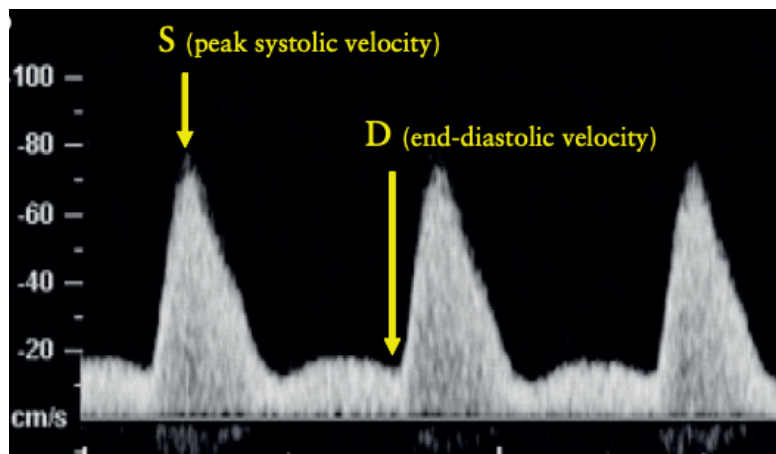


Abbildung 6 - Drei Messzyklen des gepulsten Doppler der A. uterina sind aufgezeichnet. Der Pulsatilitätsindex (PI) errechnet sich durch die Differenz der systolischen Maximalgeschwindigkeit (S) und der minimalen diastolischen Flussgeschwindigkeit (D), dividiert durch die mittlere Flussgeschwindigkeit (Vm). $PI = (S-D)/V_m$ Quelle: nach Khalil and Nicolaides, 2013¹⁰²

Unter Berücksichtigung der maternalen Eigenschaften für das PE Screening wurden die mittleren UtAPI Werte mit Hilfe des freizugänglichen Rechners (www.fetalmedicine.com) der FMF London, in Multiple des Median (MoM) umgewandelt.^{63,65,66}

Notching

Das Vorliegen eines Notchings wurde vom Untersucher beurteilt.

„Notching“ beschreibt eine frühdiastolische Einkerbung im Blutflussprofil. Ein „Notching“ definiert sich als Abnahme der maximalen Flussgeschwindigkeit unter den Wert der diastolischen Flussgeschwindigkeit, die unmittelbar nach der systolischen Welle auftritt (vgl. Abbildung 7). Notching wurde bilateral als vorhanden (ja), nicht vorhanden (nein) und angedeutet dokumentiert.¹⁰³

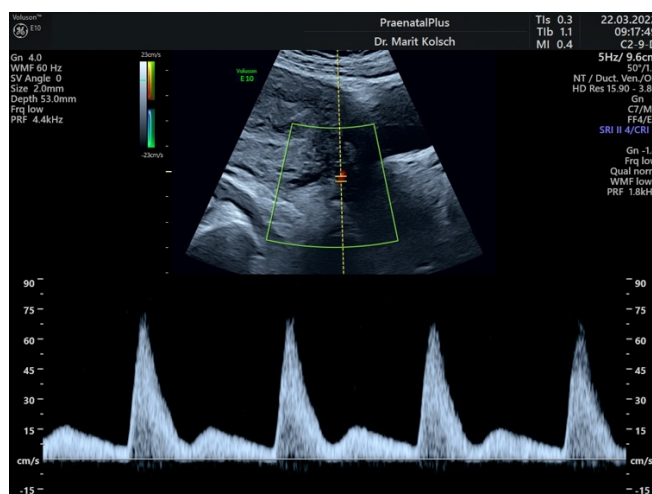


Abbildung 7 - Ein pathologischer Befund der Dopplersonographie der A. uterina. Eine Inzisur „Notching“ ist sichtbar. Im Farbdoppler ist die rot-codierte A. uterina an der Unterkreuzungsstelle der A. ilica externa dargestellt.

2.4.4 Fetale Werte

Im Rahmen des ETS zum Zeitpunkt T1 wurde die Scheitelsteißlänge (SSL) transabdominal gemessen. Die SSL wurde in neutraler Haltung des Fetus gemessen. Die SSL wurde vom äußersten Punkt des Kopfes bis zum äußersten Punkt des Steißes in [mm] gemessen. Anhand des SSL konnte die SSW im ersten Trimenon errechnet werden.¹⁰⁴

Zu dem Zeitpunkt T2 erfolgte transabdominal die Erhebung des biparietalen Durchmessers (BPD) sowie des frontookzipitalen Durchmessers (FOD). Aus den zwei Werten erfolgte die Berechnung des Kopfumfanges (KU). Für den Abdomenumfang (AU) erfolgte die Messung des abdomentransversal Durchmessers (ATD) sowie des abdomensagittal Durchmessers (ASD). Der KU/AU Quotient wurde errechnet. Zusätzlich erfolgte die Messung der Femurlänge (FL).

Das Schätzwert (SG) errechnete sich anhand der Formel von Hadlock, unter Berücksichtigung der Messwerten KU, AU und FL. $(\text{Log}_{10} \text{ des errechneten fetalen Gewichtes} = 1,326 - 0,00326 * \text{AU} * \text{FL} + 0,0107 * \text{KU} + 0,0438 * \text{AU} + 0,158 * \text{FL})^{105}$ Die jeweiligen fetalen Messungen [mm] und [g] wurden in Abhängigkeit der SSW auf die Perzentilkurven übertragen und somit als jeweiliges Perzentil (P) angegeben.^{106,107}

2.5 Statistische Methoden

Die Dateneingabe erfolgte zunächst in Numbers Mac (Version 10.3.9 (7029.9.8)). Anschließend wurden sie in Microsoft Excel konvertiert und qualitätskontrolliert. Die statistische Auswertung und graphische Darstellung erfolgte nach einer Statistikberatung mit Hilfe der Software STATA (16).

In der deskriptiven Statistik erfolgte die Darstellung der kategorial skalierten Variablen in absoluter und relativer Häufigkeit. Für die metrischen Variablen wurden Lage- und Streuungsmaße (Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Standardabweichung, Interquartile) berechnet.

Eine explorative Studie wurde gewählt, um die Zusammenhänge der einzelnen Variablen der uteroplazentaren Perfusion zu den beiden Zeitpunkten sowie zu den Variablen der fetalen Biometrie darzustellen und zu analysieren. Um die Effekte der maternalen Faktoren auf die abhängigen Variablen mit einzuschließen, wurden die maternalen Faktoren als Kovariaten in den Analysen mitberücksichtigt. In den gesamten Analysen

der vorliegenden Studie wurde ein Alphafehlerniveau von 0,05 gewählt. Somit wurden alle p- Werte $< 0,05$ als signifikant interpretiert.

2.5.1 Analyse innerhalb der Risikogruppe

Anhand der Fragestellung erfolgte die statistische Auswertung in mehreren Verfahren. In dem ersten Verfahren wurden die Zusammenhänge der qualitativen (Notching) und quantitativen (UtAPI (MoM)) uteroplazentaren Perfusion zu dem Zeitpunkt T1 innerhalb der Risikogruppe auf die uteroplazentare Perfusion (Notching und UtAPI (MoM)) zu dem Zeitpunkt T2 geprüft. Der Zusammenhang zwischen Notching zu T1 und UtAPI (MoM) zu T2 erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse. Die UtAPI (MoM) Werte zu T2 wurden vor der Analyse transformiert (natürlicher Logarithmus) um eine annähernde Normalverteilung zu erreichen.

Zur Beurteilung der kategorial skalierten Variable Notching (Ja, Angedeutet, Nein), zu dem Zeitpunkt T1 und T2 erfolgte eine deskriptive Statistik.

Für die Analyse der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte von T1 zu T2 wurde die Differenzmethode ($\Delta T2-T1$) verwendet, da die UtAPI (MoM) Werte zu T1 unterschiedliche Ausgangsniveaus hatten.¹⁰⁸ Die Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte wurde als individuelle Differenz ($\Delta T2-T1$) berechnet und diente als abhängige Variable. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgte nach Pearson. Bei der Analyse, der Einflüsse der maternalen Faktoren wurden, aufgrund der Varianzheterogenität, robuste Standardfehler angefordert.

Zur Beurteilung der Zusammenhänge der UtAPI (MoM) zu T1 auf die abhängige Variable, das kategorial skalierte Notching (Ja, Angedeutet, Nein) zu T2 wurde die multinominale logistische Regression verwendet. Zur Veranschaulichung der Verteilung der kardinalskalierten Daten wurde ein Box-Whisker-Plot Diagramm verwendet. Zudem wurden zum einen die Odds Ratio errechnet und zum anderen die Eintrittswahrscheinlichkeiten zur besseren und genaueren Veranschaulichung graphisch dargestellt.

Zusätzlich wurden die Zusammenhänge der qualitativen und quantitativen uteroplazentaren Perfusion auf die Variablen der fetalen Biometrie (SG (Perzentile und Gramm) sowie KU/AU Quotient) geprüft. Dies erfolgte mittels multipler linearer

Regressionsanalysen. Bei der Prüfung der Zusammenhänge zwischen dem UtAPI (MoM) zu T1 und dem SG in [g] zu T2 wurden aufgrund von Varianzheterogenität, robuste Standardfehler angefordert.

2.5.2 Analysen der Unterschiede und Vergleiche zwischen der Risiko- und Vergleichsgruppe

Um die geprüften Zusammenhänge innerhalb der RG zu unterstreichen und zu bestätigen, erfolgten weitere Analysen. In den Analysen wurde die RG und die VG verglichen sowie die Unterschiede zwischen der RG und der VG dargestellt.

Es wurde mit Hilfe linearer Regressionsanalyse der Zusammenhang der quantitativen uteroplazentaren Perfusion von T1 auf T2, sowie die Einflüsse von maternalen Faktoren untersucht. Der mittlere UtAPI (MoM) zu T2 wurde vor der Analyse transformiert (natürlicher Logarithmus) um eine annähernde Normalverteilung zu erreichen.

Die deskriptive Statistik der UtAPI (MoM) Werte zu T1 und T2 von der RG und VG wurden mit Hilfe eines Box-Whisker-Plot Diagrammes dargestellt.

In den Analysen zwischen den beiden Gruppen erfolgt die Prüfung des Zusammenhangs zwischen den maternalen Faktoren und der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte sowie zwischen dem Notching T1 und der UtAPI (MoM) Entwicklung. Die Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte wird mit Hilfe der Differenzvariable ($\Delta T2-T1$) beurteilt. Die Zusammenhänge wurden mittels linearer Regressionsanalyse geprüft.

Box-Whisker-Plot Diagramme wurden zur graphischen Veranschaulichung der kardinalskalierten Daten (Notching zu T2) erstellt. Anhand multinominaler logistischer Regressionsanalyse erfolgte die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Gruppen (RG vs. VG) und der abhängigen kardinalskalierten Variable Notching T2 sowie zwischen den UtAPI (MoM) Werte T1 und dem Notching zu T2.

Für Vergleiche und Unterschiede zwischen der RG und VG, von der uteroplazentaren Perfusion auf die fetale Biometrie, kamen multiple lineare Regressionsanalysen zur Anwendung. Es wurden in Bezug auf die geprüften Zusammenhänge zwischen den verschiedenen unabhängigen Variablen und den abhängigen Variablen die Interaktionen

zwischen den beiden Gruppen mitberücksichtigt und mitmodelliert. Durch das Mitmodellieren der Interaktionen wurden die Unterschiede der Gruppen in Bezug auf die jeweils geprüften Zusammenhänge dargestellt. In den geprüften Zusammenhängen bei der sich die Interaktionen der Gruppen als nicht signifikant erwiesen, wurden die Werte zentriert und die Haupteffekte in Betrachtung beider Gruppen berichtet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientinnenrekrutierung und -eigenschaften

Die Patientinnenrekrutierung für die Studie wird in *Abbildung 8* dargestellt.

Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden 916 Patientinnen (448 Risikogruppe und 468 Vergleichsgruppe) in die statistische Auswertung eingeschlossen. Die maternalen Eigenschaften der RG und der VG werden in *Tabelle 3* aufgelistet. Die RG, verglichen mit der VG, zeigte erhöhte Mittelwerte von maternalem Gewicht zum Zeitpunkt 1 (T1) und Zeitpunkt 2 (T2) sowie einen erhöhten BMI zu beiden Zeitpunkten. In der RG war eine höhere Prävalenz von präexistenter arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, APS und SLE. Die Anzahl der Nulliparität, Parität mit vorheriger PE und positiver Familienanamnese war bei der RG erhöht.

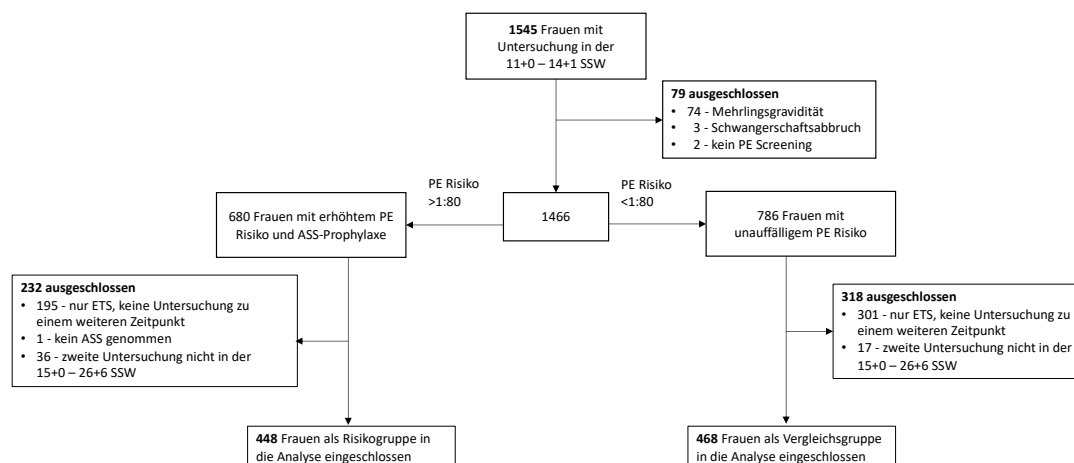


Abbildung 8 - Flow Chart der Probandinnenrekrutierung in die Vergleichs- und Risikogruppe
SSW: Schwangerschaftswoche; PE: Präeklampsie; ASS: Acetylsalicylsäure; ETS: Ersttrimesterscreening; T2: Zeitpunkt 2

Tabelle 3 - Maternale Eigenschaften der Probandinnen

Maternale Eigenschaften	Risikogruppe (n = 448)	Vergleichsgruppe (n = 468)
<i>Mean (Standardabweichung)</i>		
Maternales Alter, Jahren	34,6 (4,3)	34,6 (4,3)
Maternales Gewicht zu T1, kg	73,3 (17,5)	68,6 (12,2)
Maternale Größe, cm	166,6 (6,2)	168,8 (6,6)
Maternaler BMI zu T1, kg/m ²	26,4 (5,8)	24,1 (4,1)
Maternales Gewicht zu T2, kg	76,0 (17,2)	71,6 (12,2)
Maternale BMI zu T2, kg /m ²	27,3 (5,7)	25,1 (4,1)
Schwangerschaftswoche zu T1, Wochen	12,7 (0,5)	12,6 (0,5)
Schwangerschaftswoche zu T2, Wochen	21,1 (1,3)	21,3 (1,2)
Ethnische Herkunft n (%)		
Ostasiatisch	5 (1,1)	5 (1,1)
Schwarz	0 (0)	2 (0,4)
Südasiatisch	3 (0,7)	2 (0,4)
Weiß	433 (96,7)	431 (92,1)
Weiß-schwarz	1 (0,2)	1 (0,2)
Südasiatisch-ostasiatisch	1 (0,2)	0 (0)
Fehlende Daten	5 (1,1)	27 (5,8)
Konzeptionsmethode n (%)		
Artificial insemination of donor/husband (AID/AIH)	4 (0,9)	2 (0,4)
Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	40 (8,9)	20 (4,3)
In-Vitro-Fertilisation (IVF)	17 (3,8)	7 (1,5)
Nach Stimulation	0 (0)	1 (0,2)
Spontan	387 (86,4)	436 (93,2)
Fehlende Daten	0 (0)	2 (0,4)
Nikotinkonsum n (%)		
	16 (3,6)	15 (3,2)
Medizinische Vorerkrankungen n (%)		
Präexistente arterielle Hypertonie	72 (16,1)	3 (0,6)
Diabetes mellitus Typ 1	8 (1,8)	4 (0,9)
Diabetes mellitus Typ 2	6 (1,3)	2 (0,4)
Antiphospholipid-Syndrom	7 (1,6)	1 (0,2)
Systematischer Lupus erythematoses	1 (0,2)	0 (0)
Parität n (%)		
Nullipara	300 (67)	225 (48,1)
Para mit vorheriger PE	67 (15)	10 (2,1)
Para ohne vorheriger PE	78 (17,4)	233 (49,8)
Positive Familienanamnese bezüglich PE n (%)		
	21 (4,7)	2 (0,4)

BMI: Body-Mass-Index; PE: Präeklampsie; T1: Zeitpunkt 1; T2: Zeitpunkt 2

3.2 Uteroplazentare Perfusion innerhalb der Risikogruppe

In dem folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Ergebnisse der Zusammenhänge der uteroplazentaren Perfusion vom ersten Trimenon zum zweiten Trimenon dargestellt. Der Zusammenhang zwischen den Notchinggruppen zu T1 und den UtAPI (MoM) Werten zu T2 wurde mittels ANCOVA (*analysis of covariance*) untersucht. Als Kovariaten flossen der BMI der Frauen zu T2, der Nikotinkonsum (ja/nein) sowie die präexistente arterielle Hypertonie (ja/nein) ein. Die Effekte der Kovariaten wurden untersucht und erwiesen sich als nicht informativ. Die abhängige Variable (UtAPI (MoM) T2) wurde vor der Analyse transformiert (natürlicher Logarithmus), um eine annähernde Normalverteilung zu erreichen. Während sich die geschätzten Mittelwerte von UtAPI (MoM) T2 für die Notchinggruppen T1 „nein“ und „angedeutet“ kaum unterschieden, fielen die Mittelwerte von UtAPI (MoM) T2 für die Notchinggruppe „ja“ zu T1 deutlich und hoch signifikant ($p < 0,001$) höher aus (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4 - Zusammenhang zwischen Notching zum Zeitpunkt 1 (T1) und dem Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae (UtAPI) (MoM) zum Zeitpunkt 2 (T2)

Aa. uterinae Notching T1 (n = 417) $R^2 = 0,09$	ln Mittelwerte UtAPI (MoM) T2	95 % - Konfidenzintervalle	Entlog. UtAPI (MoM) T2	p-Wert	
				nein	angedeutet
Nein (n = 96)	- 0,15	- 0,22 – - 0,08	0,86		
Angedeutet (n = 25)	- 0,13	-0,26 – - 0,00	0,88	1	
Ja (n = 296)	0,07	0,03 – 0,11	1,07	< 0,001	0,010

Kontrollvariable: Nikotin, präexistente arterielle Hypertonie und BMI T2; R^2 : Varianzaufklärung; ln: Logarithmus naturalis; n: Fallzahlen; MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index

Die deskriptive Auswertung, wie sich Notching T1 und Notching T2 verhalten, wird in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5 - Deskriptive Statistik mit absoluter und relativer Häufigkeit zwischen dem Notching zu Zeitpunkt T1 und Zeitpunkt T2

Aa. uterinae Notching T1	Aa. uterinae Notching T2			
	Nein	Angedeutet	Ja	Total
Nein	86 (20,09 %)	5 (1,17 %)	10 (2,34 %)	101 (23,60 %)
Angedeutet	22 (5,14 %)	1 (0,23 %)	4 (0,93 %)	27 (6,31 %)
Ja	151 (35,28 %)	38 (8,88 %)	111 (25,93 %)	300 (70,09 %)
Total	259 (60,51 %)	44 (10,28 %)	125 (29,21 %)	428

Der Zusammenhang zwischen den UtAPI (MoM) T1 und UtAPI (MoM) T2 Werten wird in der *Abbildung 9* dargestellt. Der Korrelationskoeffizient wurde nach Pearson errechnet. Es konnte eine positive signifikante Korrelation ($r = 0,39$; $p < 0,001$; $n = 418$) festgestellt werden.

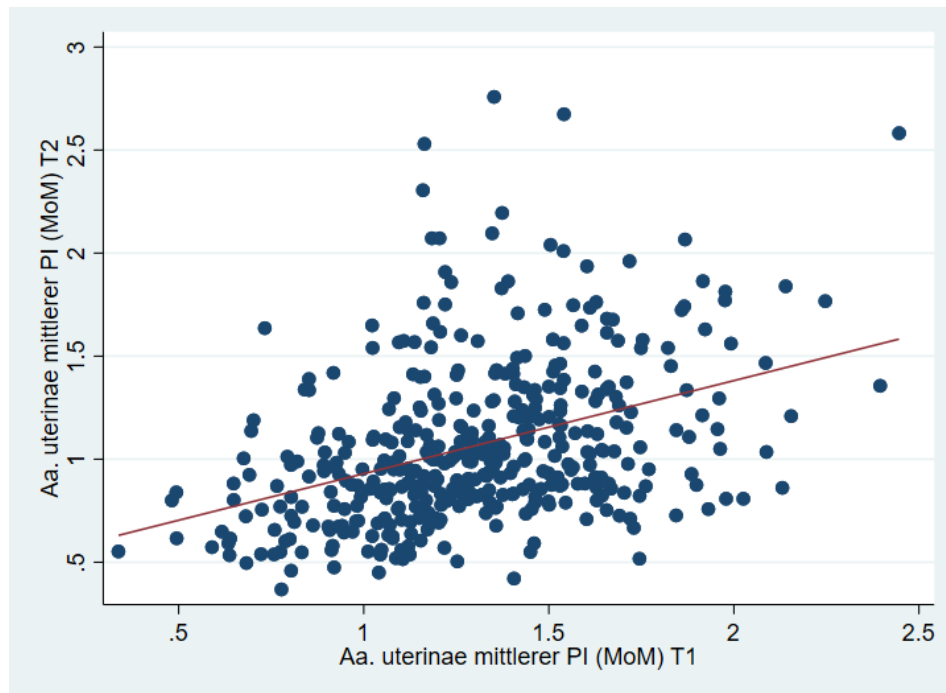


Abbildung 9 - Streudiagramm des Pulsatilitätsindex (PI) der Aa. uterinae zum Zeitpunkt T1 und Zeitpunkt T2 mit Regressionsgerade (rot)

MoM: multiple of the median

Mittels linearer Regressionsanalyse erfolgte die Analyse der Effekte auf die Entwicklung (Differenzvariable $\Delta T2-T1$) der UtAPI (MoM) Werte. Als Kovariaten flossen die SSW T1, der BMI T2, der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (ja/nein) und die präexistente arterielle Hypertonie (ja/nein) in die Analyse ein. Aufgrund einer Varianzheterogenität wurden robuste Standardfehler berechnet.

Tabelle 6 - Zusammenhänge zwischen den maternalen Faktoren und der Entwicklung der Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae (UtAPI) ($\Delta T2-T1$)

$R^2 = 0,02$ $n = 418$	Differenzvariable $\Delta T2-T1$ der UtAPI (MoM) Werte	
	<i>p</i>	<i>b</i>
Schwangerschaftswoche T1	0,454	0,03
Body Mass Index T1	0,152	- 0,01
Nikotin	0,594	
Präexistente arterielle Hypertonie	0,006	

b: Regressionskoeffizient; R²: Varianzaufklärung; n: Fallzahlen; MoM: multiple of the median

Es zeigte sich, dass die Effekte der SSW T1, dem Nikotin und dem BMI nicht signifikant ausfielen (vgl. *Tabelle 6*), während ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer

präexistenten arteriellen Hypertonie und der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte vorlag ($p = 0,006$). Für die Fälle ohne eine präexistente arterielle Hypertonie, im Vergleich zu denen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie, zeigte sich ein stärkerer Abfall der UtAPI (MoM) Werte (vgl. *Abbildung 10*). Der mittlere Abfall der Werte fällt für die Gruppe ohne eine präexistente arterielle Hypertonie signifikant aus ($p < 0,001$), während er für die Gruppe mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie nicht statistisch abgesichert werden kann ($p = 0,053$). Die geschätzten Mittelwerte nach Berücksichtigung der Kontrollvariablen SSW T1, Nikotin, BMI T1 werden in *Tabelle 7* aufgelistet.

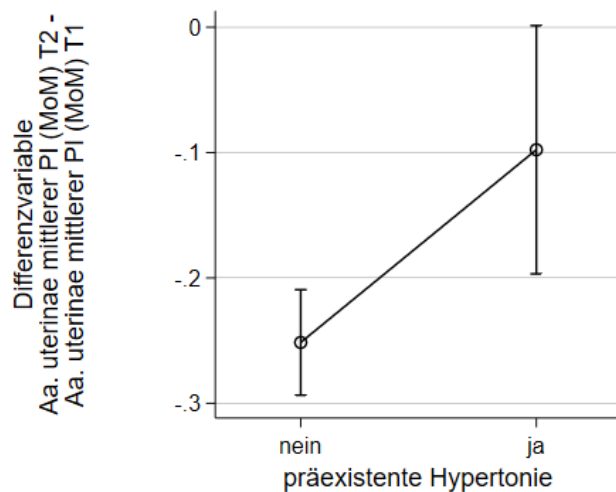


Abbildung 10 - Die Entwicklung der Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae ($\Delta T2-T1$) anhand des maternalen Faktors präexistente arterielle Hypertonie
Die Punkte zeigen die geschätzten Mittelwerte der Differenzvariable. Die Streuung und die 95 %-Konfidenzintervalle werden dargestellt. Kontrollvariablen: BMI T1, Nikotin und Schwangerschaftswoche T1; MoM: multiple of the median

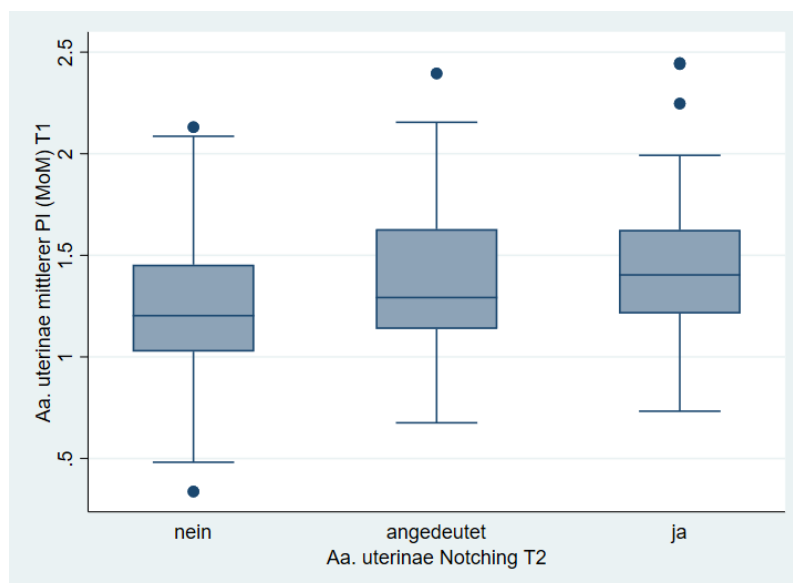
Tabelle 7 - Die geschätzten Mittelwerte der Entwicklung ($\Delta T2-T1$) der Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae (UtAPI) (MoM) für die maternalen Faktoren (Nikotin und präexistente arterielle Hypertonie)

$n = 418$	Geschätzte Randmittel der Entwicklung (Differenzvariable $\Delta T2-T1$) der UtAPI (MoM) Werte	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervalle	p
Präexistente arterielle Hypertonie – nein ($n = 371$)	-0,25	0,02	-0,29 – -0,21	< 0,001
Präexistente arterielle Hypertonie – ja ($n = 47$)	-0,09	0,05	-0,20 – 0,00	0,053
Nikotinkonsum – nein ($n = 404$)	-0,23	0,02	-0,28 – -0,20	< 0,001
Nikotinkonsum – ja ($n = 14$)	-0,17	0,13	-0,42 – 0,09	0,204

Kontrollvariablen: BMI T1 und Schwangerschaftswoche T1; n: Fallzahlen; MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index

Der Zusammenhang zwischen dem Nikotinkonsum und der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,594$). Nikotinkonsum oder kein Nikotinkonsum entwickeln sich in die gleiche Richtung, beide zeigten einen Abfall der UtAPI (MoM) Werte zwischen den Zeitpunkten. Kein Nikotinkonsum zeigte, mit statistischer Absicherung ($p < 0,001$), einen etwas stärkeren Abfall in der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte (vgl. Tabelle 7).

Im nächsten Schritt wurde der Zusammenhang von UtAPI (MoM) zu T1 und dem Notching zu T2 untersucht. Aus der *Abbildung 11* wird ersichtlich, dass die Notchinggruppe „ja“ zu T2 bereits höhere UtAPI (MoM) Werte zu T1 hatte.



*Abbildung 11 - Für alle Notchinggruppen zu T2 (nein ($n = 261$), angedeutet ($n = 45$), ja ($n = 124$)) wurden ermittelt: Median, minimaler und maximaler Wert und Quartile für die mittleren Aa. uterinae Pulsatilitätsindizes (PI) Werte (MoM) zu T1
Graphische Darstellung als Box-Whisker-Plot; MoM: multiple of the median*

Die Analyse des Zusammenhangs von den UtAPI (MoM) Werten zu T1 und den Notchinggruppen zu T2 erfolgte mittels multinominaler logistischer Regression (vgl. Tabelle 8). In das Modell flossen als Kovariaten der BMI T1 und die SSW T2 ein. Der Nikotinkonsum und die präexistente arterielle Hypertonie wurden aus Gründen der Modellsparsamkeit herausgenommen. In *Abbildung 12* werden die Wahrscheinlichkeiten angegeben, in welche Notchinggruppe die Patientinnen zu T2 anhand der UtAPI (MoM) Werte zu T1 fallen. Die UtAPI (MoM) Werte zu T1 definieren sich durch den Mittelwert $(1,299) \pm 1$ Standardabweichung ($SD = 0,343$). Es zeigte sich bei höheren UtAPI (MoM) Werten zu T1, dass die Eintrittswahrscheinlichkeit Notching „ja“ ($p < 0,001$; OR: 5,80) und Notching „angedeutet“ ($p = 0,003$; OR: 4,24) zu T2 erhöht ist im Vergleich zur Referenzkategorie Notching „nein“.

Bei niedrigen UtAPI (MoM) Werten zu T1 bestand eine hohe Wahrscheinlichkeit Notching T2 „nein“ zu sein. Mit steigenden UtAPI (MoM) Werten zu T1 sank die Wahrscheinlichkeit Notching „nein“ zu T2 zu sein. Mit höheren UtAPI (MoM) Werten zu T1 stieg die Wahrscheinlichkeit Notching T2 „ja“ zu sein (vgl. *Abbildung 12*).

Tabelle 8 - Mittels logistischer Regressionen werden die Zusammenhänge innerhalb der Risikogruppe zwischen der unabhängigen Variablen UtAPI (MoM) T1 und der multinominalen abhängigen Variablen Notching T2 ausgedrückt

Aa. uterinae Notching T2	p	Odds Ratio
<i>Kategorie vs. Referenzkategorie</i>		
Nein vs. Angedeutet	0,003	0,24
Nein vs. Ja	< 0,001	0,17
Angedeutet vs. Ja	0,544	0,73
Angedeutet vs. Nein	0,003	4,24
Ja vs. Nein	< 0,001	5,80
Ja vs. Angedeutet	0,544	1,37

Kontrollvariable: BMI T1 und Schwangerschaftswoche T2; UtAPI: Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae; MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index

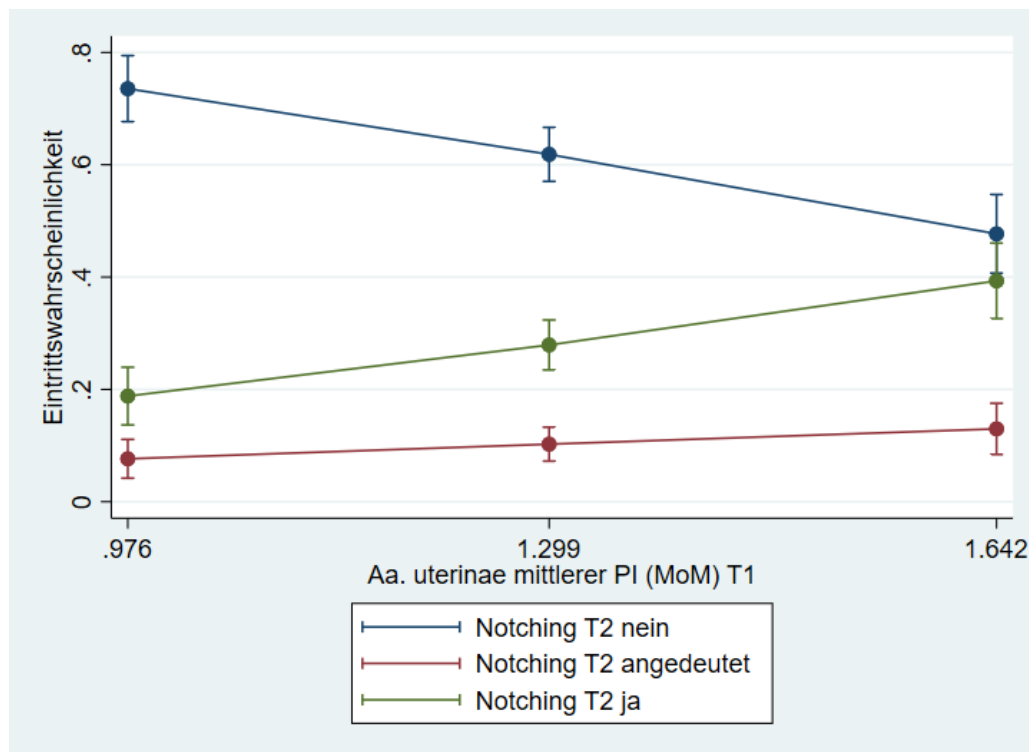


Abbildung 12 - Darstellung der mittleren Eintrittswahrscheinlichkeiten mit 95 % - Konfidenzintervalle der Notchinggruppen zu T2, innerhalb der Risikogruppe, anhand der Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) zu T1 (Mittelwert $\pm$ 1 Standardabweichung)

n = 430; Kontrollvariablen: BMI T1 und Schwangerschaftswoche T2; MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index

Bei den multinominalen logistischen Regressionsanalysen mit dem BMI T1 sowie der SSW T2 als unabhängige Variable erwiesen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Eintrittswahrscheinlichkeiten, in welcher Notchinggruppe die Frauen zum zweiten Zeitpunkt sein könnten.

3.3 Uteroplazentare Perfusion – Gruppenvergleich

Es erfolgte der Vergleich der uteroplazentaren Perfusion zwischen der RG und VG.

Mittels einer linearen Regressionsanalyse erfolgte die Analyse des Zusammenhangs zwischen UtAPI (MoM) T1 und UtAPI (MoM) T2, sowie der Vergleich der RG und VG in Bezug auf diesen Zusammenhang.

UtAPI (MoM) T2 wurde transformiert (natürlicher Logarithmus), um eine Normalverteilung zu erreichen. Eine Interaktion zwischen den beiden Gruppen (VG und RG) und UtAPI (MoM) T1 erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,621$). Zudem zeigten die Kovariaten Nikotinkonsum ($p = 0,593$) sowie präexistente arterielle Hypertonie ($p = 0,436$) mit UtAPI (MoM) T2 keine statistisch abgesicherten Zusammenhänge.

Der Zusammenhang zwischen den UtAPI (MoM) Werten zu T1 und den UtAPI (MoM) Werten zu T2 war hochsignifikant ($b = 0,47$; $p < 0,001$). Je höher der UtAPI (MoM) zu T1 war, desto höher blieb der UtAPI (MoM) Wert auch zu T2 (vgl. *Abbildung 13*). Der entlogarithmierte geschätzte Mittelwert der UtAPI (MoM) Werte zu T2 für den geschätzten UtAPI (MoM) Mittelwert zu T1 betrug in der VG 0,86 und in der RG 0,92. Die Mittelwerte zu T1 und T2 der UtAPI (MoM) waren leicht signifikant höher in der RG als in der VG ($p = 0,044$).

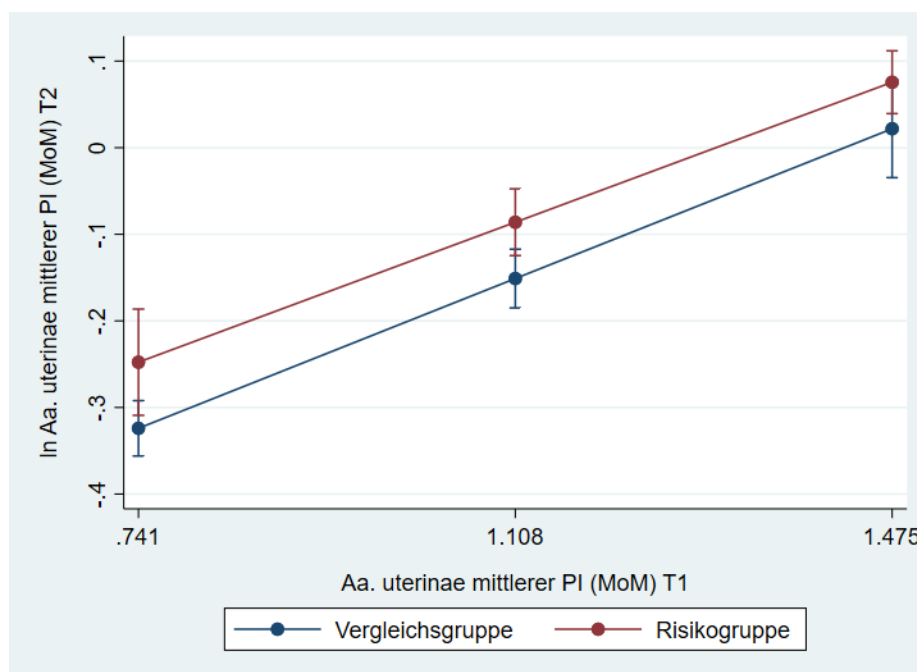


Abbildung 13 - Gruppenvergleich zwischen der Risiko- (rot) und Vergleichsgruppe (blau) des mittleren natürlich logarithmierten Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) Werten zu T2 mit 95 % - Konfidenzintervallen und dem Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) Werten zu T1 (geschätzter Mittelwert ± 1 Standardabweichung) $n = 838$; ln: Logarithmus Naturalis; MoM: multiple of the median

Die deskriptive Statistik der UtAPI (MoM) Werte zu T1 und T2 der RG und der VG wird in *Abbildung 14* dargestellt.

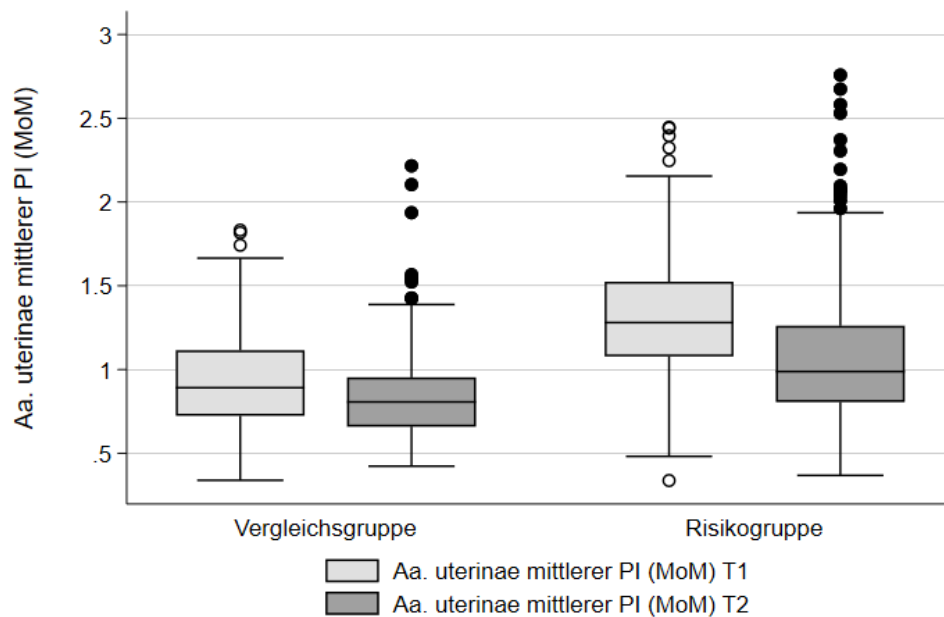


Abbildung 14 - Für die Vergleichs- (VG) und Risikogruppe (RG) wurden ermittelt: Median, minimaler und maximaler Wert und Quartile für den Doppler Aa. uterinae mittleren Pulsatilitätsindizes (PI) Wert (MoM) zu T1 (VG n = 438; RG n = 435) und T2 (VG n = 426; RG n = 429)
Graphische Darstellung als Box-Whisker-Plot; MoM: multiple of the median

Mittels logistischer Regression erfolgte die Analyse des Zusammenhangs zwischen den maternalen Faktoren und der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte in der VG und RG. Zusätzlich erfolgte die Analyse des Zusammenhangs zwischen den Notchinggruppen zu T1 und der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte in der VG und RG. Die Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte wird durch die Differenzvariable ($\Delta T2-T1$) angegeben (vgl. *Tabelle 9*).

Tabelle 9 - Zusammenhänge der maternalen Faktoren und der Notchinggruppen T1 auf die Entwicklung des Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) (T2-T1) beider Gruppen

	Differenzvariable $\Delta T2-T1$ der UtAPI (MoM) Werte		
$R^2 = 0,10$ $n = 821$	p	b	Geschätzte Randmittel der Entwicklung (Differenzvariable $\Delta T2-T1$) der UtAPI (MoM) Werte (95 % -KI)
Gruppe Vergleichsgruppe ($n = 411$) Risikogruppe ($n = 410$)	0,165		Extra in Tabelle 10 aufgeführt
SSW T1	0,076	0,05	
Body Mass Index T1	0,089	0,01	
Nikotin Nein ($n = 796$) Ja ($n = 25$)	0,219		Nein: -0,17 (-0,19 – -0,14) Ja: -0,07 (-0,22 – 0,08)
Präexistente arterielle Hypertonie Nein ($n = 773$) Ja ($n = 48$)	0,010		Nein: -0,17 (-0,20 – -0,15) Ja: -0,03 (-0,13 – 0,07)
Notching T1 Nein ($n = 317$) Angedeutet ($n = 91$) Ja ($n = 413$)	< 0,001		Nein: -0,07 (-0,10 – -0,04) Angedeutet: -0,19 (-0,25 – -0,13) Ja: -0,23 (-0,27 – -0,19)
Gruppe*BMI T1	0,026		

UtAPI: Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae; b: Regressionskoeffizient; R²: Varianzaufklärung; KI: Konfidenzintervalle; n: Fallzahlen; MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index

Der signifikante Zusammenhang zwischen der präexistenten arteriellen Hypertonie und der UtAPI (MoM) Entwicklung zeigte bei der Subgruppe, die keine präexistente arterielle Hypertonie hatten, einen stärkeren Abfall der UtAPI (MoM) Werte zwischen den Zeitpunkten.

Die Notchinggruppen zu T1 unterschieden sich hoch signifikant in der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte bei der Betrachtung beider Gruppen. Der Abfall der UtAPI (MoM) Werte war bei Notching „angedeutet“ und „ja“ im Vergleich zu Notching „nein“ zu T1 deutlich stärker (geschätzte Randmittel der Entwicklung der UtAPI Werte: -0,19; -0,23) und hochsignifikant ($p = 0,001$; $p < 0,001$).

In Bezug auf den Zusammenhang der Kovariate BMI T1 und der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte zeigte sich eine leicht signifikante Interaktion ($p = 0,026$) zwischen der RG und VG. Die Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte war in Bezug auf den BMI T1 innerhalb der RG und der VG signifikant voneinander verschieden (vgl. Abbildung 15).

In *Tabelle 10* werden die geschätzten Randmittel der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte für die RG und VG in Bezug zum BMI T1 (Mittelwert $\pm$ 1 Standardabweichung) aufgeführt. Die einzelnen Entwicklungen der VG ($p = 0,089$) und der RG ($p = 0,158$) waren separat betrachtet nicht signifikant von Null verschieden.

Bei einem niedrigen BMI 20 kg/m^2 unterschieden sich die VG und RG nur wenig und nicht signifikant ($p = 0,159$) in der UtAPI (MoM) Entwicklung. Bei einem mittleren und höheren BMI ($25,1 \text{ kg/m}^2$; $30,2 \text{ kg/m}^2$) unterschieden sich die VG und RG hoch signifikant ($p < 0,001$; $p < 0,001$) voneinander. Je höher der BMI war desto größer war der Unterschied in der UtAPI (MoM) Entwicklung zwischen den beiden Zeitpunkten in der RG und VG (vgl. *Abbildung 15*).

Tabelle 10 - Geschätzte Mittelwerte der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte und die 95 % - Konfidenzintervalle (KI) der Vergleichs- und Risikogruppe in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index (BMI) (Mittelwert $\pm$ 1 Standardabweichung)

	Geschätzte Randmittel der Entwicklung (Differenzvariable $\Delta T2-T1$) der UtAPI (MoM) Werte	95 % - KI
Vergleichsgruppe BMI: 20 kg/m^2	-0,13	-0,18 – -0,09
Risikogruppe BMI: 20 kg/m^2	-0,19	-0,24 – -0,13
Vergleichsgruppe BMI: $25,1 \text{ kg/m}^2$	-0,10	-0,13 – -0,07
Risikogruppe BMI: $25,1 \text{ kg/m}^2$	-0,21	-0,25 – -0,17
Vergleichsgruppe BMI: $30,2 \text{ kg/m}^2$	-0,07	-0,12 – -0,01
Risikogruppe BMI: $30,2 \text{ kg/m}^2$	-0,24	-0,29 – -0,18

UtAPI: Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae; MoM: multiple of the median

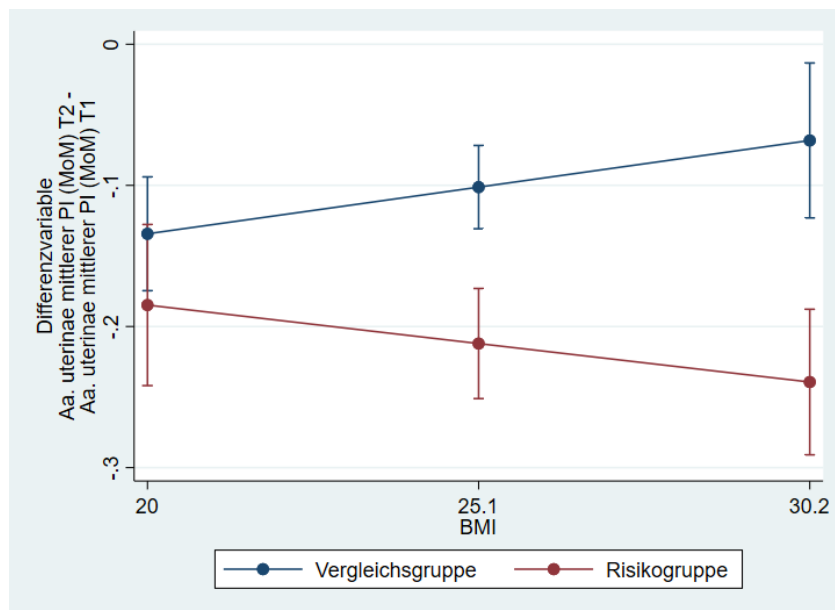


Abbildung 15 - Die Entwicklung der mittleren Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) Werte mit den 95 % - Konfidenzintervallen anhand des Body-Mass-Index (BMI) T1 (Mittelwert $\pm$ 1 Standardabweichung) für die Vergleichs- und Risikogruppe
Kontrollvariablen: Nikotin, präexistente arterielle Hypertonie, Notching, Schwangerschaftswoche; MoM: multiple of the median

Im nachfolgenden Abschnitt wird dargestellt, wie sich Notching T2 und UtAPI (MoM) T1 in beiden Gruppen (RG und VG) zueinander verhalten. Mittels deskriptiver Statistik zeigten sich innerhalb der RG systematisch höhere UtAPI (MoM) Werte zu T1 (vgl. Abbildung 16).

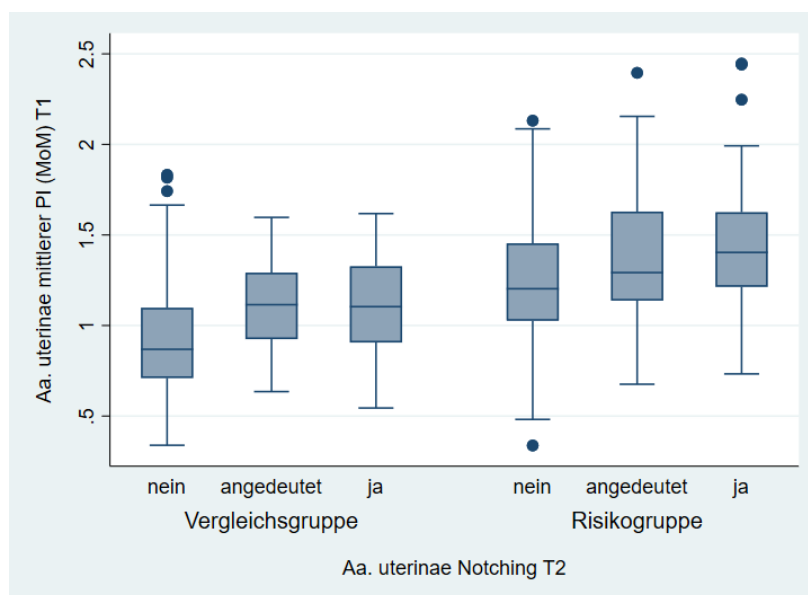


Abbildung 16 - Für alle Notchinggruppen zu T2 der Vergleichsgruppe (nein (n = 400); angedeutet (n = 16); ja (n = 17)) und Risikogruppe (nein (n = 261); angedeutet (n = 45); ja (n = 124)) wurden ermittelt: Median, minimaler und maximaler Wert und Quartile für die Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) zu T1
Graphische Darstellung als Box-Whisker-Plot; MoM: multiple of the median

Mit Hilfe der multinominalen logistischen Regressionsanalyse wurden die Eintrittswahrscheinlichkeiten für die Notchinggruppen zu T2 beider Gruppen (VG und RG) im Vergleich erfasst. Zudem erfolgte die Bestimmung der Eintrittswahrscheinlichkeiten der Notchinggruppen zu T2 anhand der UtAPI (MoM) T1 Werte für die RG und VG. In das Modell flossen als Kovariaten der BMI T1 und die SSW T2 ein. Der Nikotinkonsum und die präexistente arterielle Hypertonie wurden aus Gründen der Modellsparsamkeit herausgenommen. Die Interaktionen zwischen den beiden Gruppen VG und RG erwiesen sich deutlich nicht signifikant und wurden aus Gründen der Modellsparsamkeit herausgenommen ($p = 0,427$; $p = 0,251$; $p = 0,733$).

Die absoluten Anzahlen der Notchinggruppen von T2 der RG und VG werden in *Tabelle 11* aufgelistet. Die Ergebnisse der multinominalen logistischen Regression werden in *Tabelle 12 und 13* sowie in *Abbildung 17* dargestellt. Es zeigte sich, dass bei der RG Notching zu T2 eher „angedeutet“ ($p = 0,004$; OR: 2,70) und „ja“ ($p < 0,001$; OR: 5,64) im Vergleich zur Referenzkategorie „nein“ in der VG sei.

Es wurden zusätzlich die Eintrittswahrscheinlichkeiten und die Zusammenhänge für die UtAPI (MoM) Werte zu T1 beider Gruppen zusammen (VG und RG) und dem Notching T2 beider Gruppen (VG und RG) bestimmt. Die Eintrittswahrscheinlichkeit Notching T2 „ja“ ($p < 0,001$; OR: 6,90) oder „angedeutet“ ($p < 0,001$; OR: 5,84) stieg mit steigendem UtAPI (MoM) T1 Wert zur Referenzkategorie Notching „nein“ an.

In der *Abbildung 17* werden die Eintrittswahrscheinlichkeiten dargestellt in welche Notchinggruppe die Patientinnen der VG und RG zu T2 fallen, anhand der UtAPI (MoM) Werte zu T1. Die UtAPI (MoM) Werte zu T1 definieren sich durch den geschätzten Mittelwert (1,109) beider Gruppen ± 1 Standardabweichung ($SD = 0,367$).

Bei niedrigen UtAPI (MoM) Werten zu T1 war die Wahrscheinlichkeit Notching „nein“ zu sein höher in der VG als in der RG. Mit steigenden UtAPI (MoM) T1 Werten in der VG und RG sank die Wahrscheinlichkeit Notching „nein“ zu sein. Mit höheren UtAPI (MoM) T1 Werten, vor allem in der RG, stieg die Wahrscheinlichkeit Notching „ja“ zu sein.

Tabelle 11 - Absolute Anzahl der Notchinggruppen in der Vergleichs- und Risikogruppe zum Zeitpunkt T2

Gruppe	Aa. uterinae Notching T2			
	Nein	Angedeutet	Ja	Total
Vergleichsgruppe	425	18	19	462
Risikogruppe	269	46	127	442
Total	694	64	146	904

Tabelle 12 - Mittels logistischer Regressionen werden die Zusammenhänge zwischen der unabhängigen Variable Gruppe (RG vs. VG) und der multinominalen abhängigen Variable Notching T2 ausgedrückt

Notching T2 (Risikogruppe vs. Vergleichsgruppe)	p	Odds Ratio
Nein vs. Angedeutet	0,004	0,37
Nein vs. Ja	< 0,001	0,18
Angedeutet vs. Ja	0,088	0,48
Angedeutet vs. Nein	0,004	2,70
Ja vs. Nein	< 0,001	5,64
Ja vs. Angedeutet	0,088	2,09

Die Referenzkategorie ist jeweils die abhängige Variable (Notchinggruppe) der Vergleichsgruppe. Kontrollvariable: BMI T1 und Schwangerschaftswoche; n = 861; RG: Risikogruppe; VG: Vergleichsgruppe; BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 13 - Mittels logistischer Regressionen werden die Zusammenhänge zwischen der unabhängigen Variable der Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae (UtAPI) (MoM) zu T1 der Risiko- (RG) und Vergleichsgruppe (VG) und der multinominalen abhängigen Variable Notching T2 der RG und VG ausgedrückt

Notching T2	p	Odds Ratio
Nein vs. Angedeutet	< 0,001	0,17
Nein vs. Ja	< 0,001	0,15
Angedeutet vs. Ja	0,723	0,85
Angedeutet vs. Nein	< 0,001	5,84
Ja vs. Nein	< 0,001	6,90
Ja vs. Angedeutet	0,723	1,18

Die Referenzkategorie ist jeweils die abhängige Variable (die Notchinggruppe) für einen niedrigen UtAPI (MoM) Wert zu T1. Kontrollvariable: BMI T1 und der Schwangerschaftswoche; n = 861; BMI: Body-Mass-Index; MoM: multiple of the median

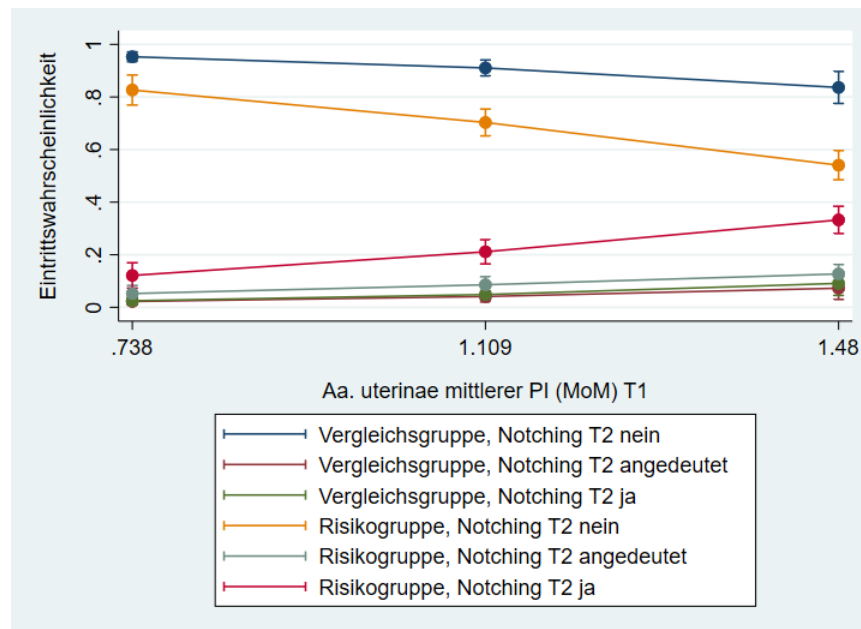


Abbildung 17 - Graphische Darstellung der mittleren Eintrittswahrscheinlichkeit mit den 95 %-Konfidenzintervallen der Notchinggruppen der Risiko- und Vergleichsgruppe zu T2 anhand des Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) zu T1 (geschätzter Mittelwert beider Gruppen $\pm$ 1 Standardabweichung)
Kontrollvariablen: BMI T1 und Schwangerschaftswoche T2; n = 861; MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index

3.4 Fetale Biometrie innerhalb der Risikogruppe

Als weiterer Untersuchungsaspekt wurden die Zusammenhänge zwischen der uteroplazentaren Perfusion von T1 und der fetalen Biometrie zu T2 betrachtet.

Mittels linearer Regressionsanalyse erfolgt die Analyse des Zusammenhanges zwischen Notching zu T1 und dem SG zu T2 (P und g) sowie zwischen den UtAPI (MoM) T1 Werten und dem SG zu T2 (P und g). In das Modell flossen als Kovariaten der BMI der Frauen zu T2, die SSW zu T2, der Nikotinkonsum (ja/nein) sowie die präexistente arterielle Hypertonie (ja/nein) ein. Es zeigten sich keine statistisch abgesicherten Zusammenhänge zwischen den Notchinggruppen T1 und dem SG T2 sowie zwischen den UtAPI (MoM) Werten von T1 und dem SG T2 (vgl. Tabelle 14).

Der Zusammenhang zwischen der SSW T2 und dem SG (g) T2 zeigten sich signifikant ($p < 0,01$). Es erwies sich ein signifikant kubischer Zusammenhang ($p = 0,026$) zwischen der SSW T2 und dem SG (P) T2 mit einer negativen Korrelation (vgl. Abbildung 18).

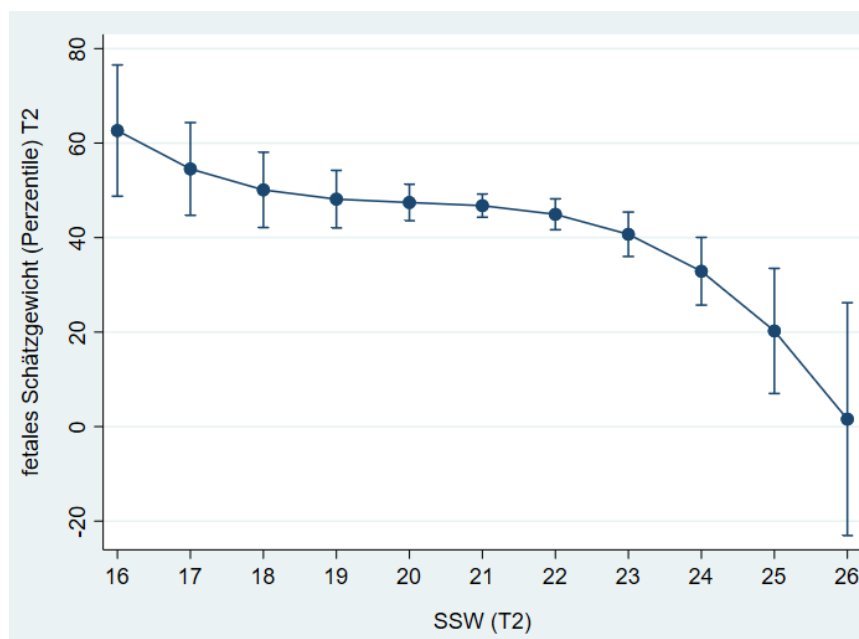


Abbildung 18 - Zusammenhang der Schwangerschaftswochen (SSW) T2 und den geschätzten Schätzwertperzentilen T2 mit den 95 % - Konfidenzintervallen
Kontrollvariablen: BMI T2, präexistente arterielle Hypertonie, Nikotin, UtAPI T1, Notching T1
BMI: Body-Mass-Index; UtAPI: Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae

Der negative Zusammenhang zwischen der SSW T2 und dem SG (P) T2 zeigte sich vor allem in den ersten (16–19. SSW) und späteren (23–26. SSW) SSW des zweiten Trimenon. In den ersten und späteren SSW im zweiten Trimenon liegen nur wenige Beobachtungen vor. Der Zusammenhang zwischen der mittleren SSW T2 (um die 21⁺¹. SSW) und dem SG (P) T2 erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,393$).

Tabelle 14 - Multiple Regressionen für das Schätzwicht T2 und der uteroplazentaren Perfusion (Notching T1 und UtAPI (MoM) T1) sowie der maternalen Faktoren in der Risikogruppe

	Schätzwicht T2 (Perzentile) $R^2 = 0,07$ $n = 426$		Schätzwicht T2 (Gramm) $R^2 = 0,83$ $n = 426$	
	<i>p</i>	<i>b</i>	<i>p</i>	<i>b</i>
Notching T1	0,699		0,529	
UtAPI (MoM) T1	0,510	-2,57	0,677	-2,90
Body Mass Index T2	0,005	0,61	0,010	1,03
Nikotin	0,016		0,002	
Präexistente arterielle Hypertonie	0,635		0,387	
SSW T2	0,393	-1,22	< 0,001	66,99
SSW T2 *SSW T2	0,040	-0,669	< 0,001	2,87
SSW T2 *SSW T2 *SSW T2	0,026	-0,202		

UtAPI: Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae; MoM: multiple of the median; R^2 : Varianzaufklärung; n: Fallzahlen; SSW: Schwangerschaftswoche (mittelwertzentriert)

Tabelle 15 - Mittelwerte der Schätzwichte (in Perzentilen und Gramm) in Abhängigkeit von maternalen Faktoren (Hypertonie und Nikotin) und Notching T1 mit den jeweiligen 95 % - Konfidenzintervallen (KI)

$n = 426$	Geschätzter Mittelwert Schätzwicht (Perzentile)	Standard- fehler	95 % - KI	Geschätzter Mittelwert Schätzwicht (Gramm)	Standard- fehler	95 % - KI
Präexistente arterielle Hypertonie – Ja ($n = 46$)	47,42	3,65	40,25 – 54,59	416,87	7,05	403,02 – 430,73
Präexistente arterielle Hypertonie – Nein ($n = 380$)	45,58	1,22	43,18 – 47,97	410,49	1,99	406,58 – 414,40
Nikotinkonsum – Ja ($n = 16$)	59,96	5,98	48,20 – 72,71	435,59	7,60	420,65 – 450,53
Nikotinkonsum – Nein ($n = 410$)	45,22	1,17	42,93 – 47,51	410,23	1,99	406,32 – 414,13
Notching T1 – Nein ($n = 100$)	45,49	2,58	40,41 – 50,57	410,66	4,46	401,90 – 419,42
Notching T1 – Angedeutet ($n = 27$)	49,54	4,61	40,47 – 58,60	420,43	8,55	403,62 – 437,25
Notching T1 – Ja ($n = 299$)	45,53	1,43	42,73 – 48,34	410,52	2,38	405,84 – 415,20

n: Fallzahl; Kontrollvariablen: BMI T2, Schwangerschaftswoche T2 und UtAPI T1
BMI: Body-Mass-Index; UtAPI: Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae

Aus der Abbildung 19 und Tabelle 15 wird ersichtlich, dass die 95 % - Konfidenzintervalle der Schätzwichtperzentile der Gruppe Notching „ja“ unter der 50. Perzentile lagen, somit unterschied sich die Notchinggruppe „ja“ im Mittel signifikant von der 50. Perzentile.

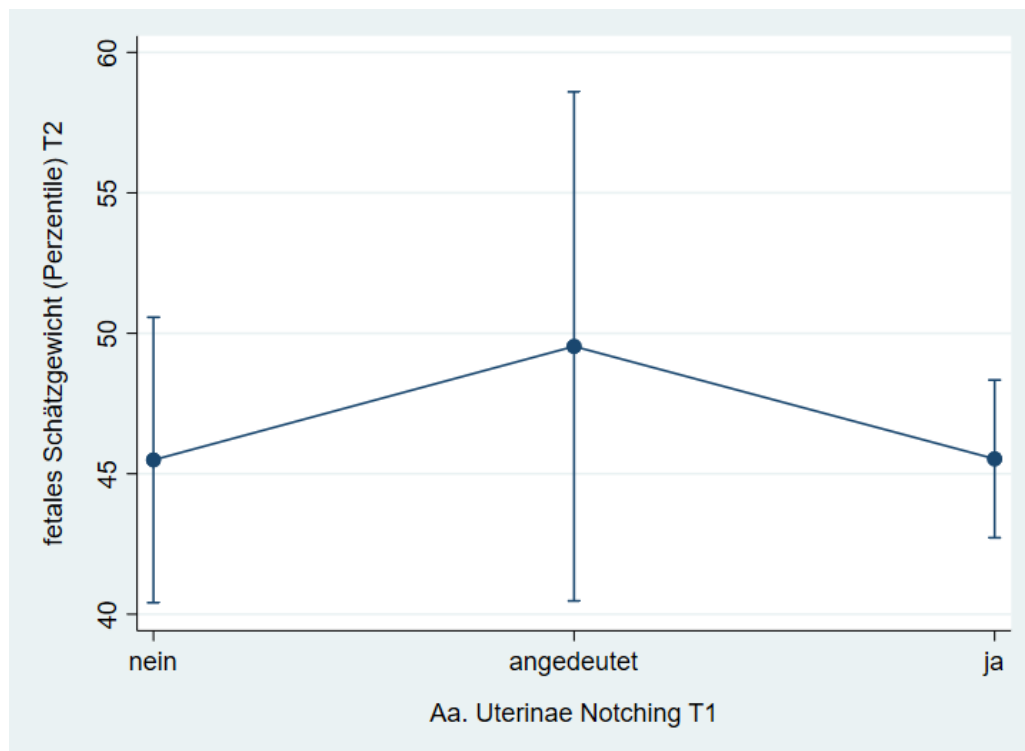


Abbildung 19 - Die 95 % - Konfidenzintervalle der geschätzten Werte der Schätzwichte (Perzentile) aus der Regression für die jeweilige Notchinggruppe zu T1
Kontrollvariablen: BMI T2, Schwangerschaftswoche T2, Nikotin, präexistente arterielle Hypertonie; Fallzahlen: nein = 100, angedeutet = 27, ja = 299; UtAPI: Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae; BMI: Body-Mass-Index

Die Analysen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Nikotinkonsum während der Schwangerschaft und dem SG (P) T2 sowie zwischen dem BMI T2 und dem SG (P) T2. Der Effekt zwischen dem Risikofaktor der präexistenten arteriellen Hypertonie und dem SG (P) T2 wurde statistisch nicht abgesichert (vgl. Tabelle 14).

Die geschätzten Mittelwerte für das SG (P) T2 für die Risikofaktoren der präexistenten arteriellen Hypertonie und dem Nikotinkonsum werden in Tabelle 15 angegeben. Die Mittelwerte des fetalen SG (P) T2 bei den Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie und bei den Frauen ohne eine präexistente arterielle Hypertonie zeigten keinen gravierenden Unterschied. Überraschenderweise stellte sich heraus, dass Frauen mit einem Nikotinkonsum signifikant größere SG (P) zu T2 als Frauen ohne einen Nikotinkonsum hatten.

Mit einfacher linearer Regressionsanalyse erfolgte die Prüfung des Zusammenhanges zwischen den Notchinggruppen T1 und dem KU/AU Quotienten zu T2 sowie zwischen den UtAPI (MoM) T1 Werten und dem KU/AU Quotienten zu T2. In das Modell flossen als Kovariaten die SSW T2, der BMI T2, der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (ja/nein) und die präexistente arterielle Hypertonie (ja/nein) ein (vgl. Tabelle 16).

Ein nicht signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen den Notchinggruppen und dem KU/AU T2 Quotienten ($p = 0,628$). Auch der Zusammenhang zwischen den UtAPI (MoM) T1 Werten und dem KU/AU T2 Quotienten zeigte sich nicht signifikant ($p = 0,542$). Die Effekte zwischen den maternalen Faktoren BMI T2, Nikotinkonsum, präexistente arterielle Hypertonie und dem KU/AU Quotienten zu T2 erwiesen sich nicht signifikant (vgl. Tabelle 16).

Der Zusammenhang zwischen der SSW T2 und dem KU/AU Quotienten zu T2 wurde statistisch abgesichert ($p < 0,001$) und zeigte eine negative Korrelation.

Tabelle 16 - Zusammenhänge der uteroplazentaren Perfusion (Notching T1 und UtAPI (MoM)T1) auf den Kopfumfang/Abdomenumfang Quotienten T2

$R^2 = 0,10$ $n = 427$	Kopfumfang/Abdomenumfang (KU/AU) Quotient T2		
	<i>p</i>	<i>b</i>	Geschätzter Mittelwert KU/AU T2 (95 % - KI)
Notching T1 Nein ($n = 100$) Angedeutet ($n = 27$) Ja ($n = 300$)	0,628		Nein: 1,15 (1,14 – 1,16) Angedeutet: 1,14 (1,12 – 1,16) Ja: 1,15 (1,14 – 1,16)
UtAPI (MoM) T1	0,542	0,01	
Body Mass Index T2	0,813	-0,00	
SSW T2	< 0,001	-0,01	
SSW T2 * SSW T2	0,011	0,001	
Nikotin Nein ($n = 411$) Ja ($n = 16$)	0,133		Nein: 1,15 (1,15 – 1,16) Ja: 1,13 (1,11 – 1,16)
Präexistente arterielle Hypertonie Nein ($n = 381$) Ja ($n = 46$)	0,112		Nein: 1,15 (1,15 – 1,16) Ja: 1,14 (1,12 – 1,15)

Kontrollvariablen: SSW, BMI T2, Nikotin und präexistente arterielle Hypertonie. Schwangerschaftswoche (SSW) wurde vor der Analyse mittelwertzentriert. UtAPI: Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae; *b*: Regressionskoeffizient; R^2 : Varianzaufklärung; KI: Konfidenzintervalle; *n*: Fallzahlen; MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index

3.5 Fetale Biometrie – Gruppenvergleich

In *Abbildung 20* werden die geschätzten SG (P) T2 und die 95 % - Konfidenzintervallen für die RG und VG anhand der UtAPI (MoM) T1 Werte angegeben. Das fetale SG (P) unterschied sich insgesamt zwischen der RG und der VG zu T2. Die VG hat signifikant ($p = 0,027$) größere SG (P) T2 als die RG (vgl. *Abbildung 20*).

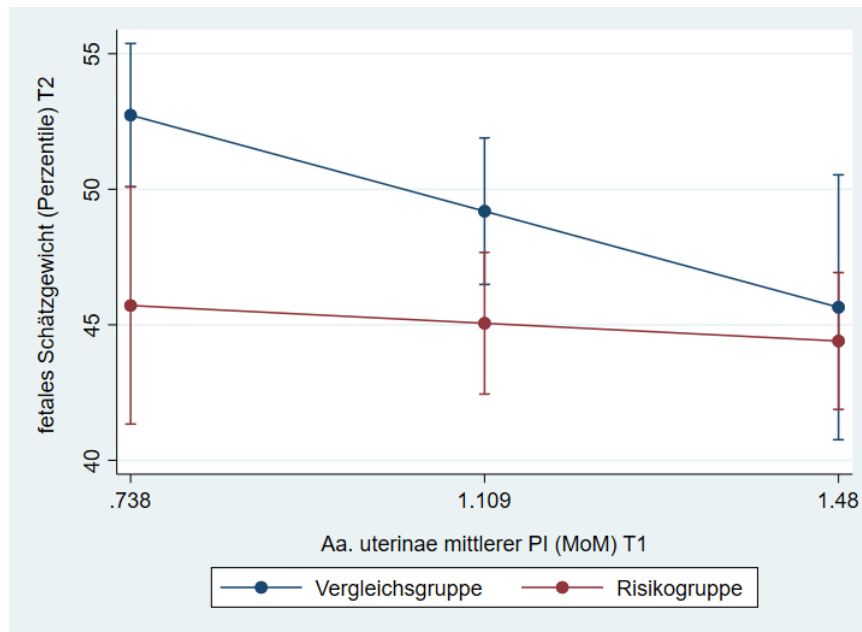


Abbildung 20 - Die geschätzten Werte mit den 95 % - Konfidenzintervallen der Schätzwertperzentilen für den mittleren (± 1 Standardabweichung) Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae (MoM) zu T1 für die Vergleichs- und Risikogruppe

Kontrollvariablen: BMI T2, SSW T2, Nikotin, präexistente arterielle Hypertonie. MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index; SSW: Schwangerschaftswoche

Es fand sich kein signifikanter Unterschied in dem Zusammenhang von den UtAPI (MoM) T1 Werten und dem KU/AU Quotienten T2 zwischen der RG und der VG. Der KU/AU Quotient der RG lag insgesamt oberhalb der VG, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,121$) (vgl. *Abbildung 21*).

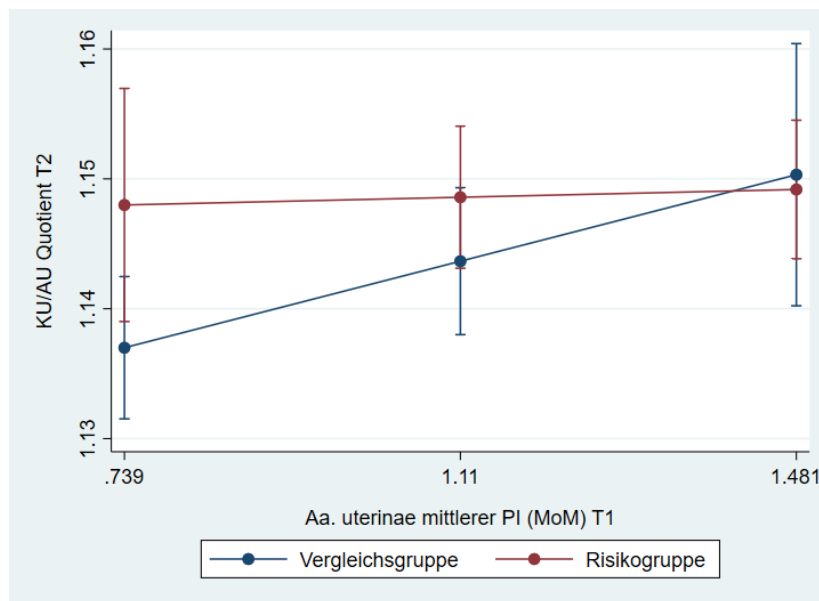


Abbildung 21 - Die geschätzten Werte mit den 95 % - Konfidenzintervallen des Kopfumfang/Abdomenumfang (KU/AU) - Quotienten aus der Regression für den mittleren (± 1 Standardabweichung) Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae (MoM) zu T1 für die Vergleichs- und Risikogruppe
Kontrollvariablen: BMI T2, SSW T2, Nikotin, präexistente arterielle Hypertonie. MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index; SSW: Schwangerschaftswoche

Der genaue Vergleich zwischen der RG und der VG, bezüglich des Zusammenhangs der uteroplazentaren Perfusion auf die fetale Biometrie, erfolgte anhand linearer Regressionsanalysen. Als Kovariaten flossen die SSW T2, der BMI T2, der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (ja/nein) und die präexistente arterielle Hypertonie (ja/nein) in die Analyse ein.

Der Zusammenhang zwischen den UtAPI (MoM) T1 Werten und dem SG (P) T2 zeigte sich leicht signifikant ($p = 0,028$). Die Interaktion zwischen der RG und der VG in Bezug auf den Zusammenhang zwischen den UtAPI (MoM) T1 Werten und dem SG (P) T2 wurde statistisch nicht abgesichert ($p = 0,131$). Auch zwischen den UtAPI (MoM) T1 Werten und dem KU/AU Quotient T2 ließ sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,063$) und keine signifikante Interaktion ($p = 0,120$) zwischen der VG und der RG nachweisen.

Durch die nicht signifikanten Interaktionen zwischen den Gruppen wurden die Werte zentriert und die Haupteffekte geprüft. Zwischen der SSW T2 und dem SG (P) T2 und dem KU/AU Quotient T2 wurden statistische Zusammenhänge mit einer negativen Korrelation in der VG und RG festgestellt.

Zudem wurde ein statistisch abgesicherter Zusammenhang mit positiver Korrelation zwischen dem BMI zu T2 und dem SG (P) T2 nachgewiesen (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17 - Zusammenhänge des Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae (UtAPI) auf die Schätzwertperzentilen und den Kopfumfang/Abdomenumfang Quotienten in der Risiko- und Vergleichsgruppe

	Schätzwert (Perzentile) T2		$R^2 = 0,06$ $n = 868$	Kopfumfang/ Abdomenumfang Quotient T2		$R^2 = 0,06$ $n = 870$
	<i>p</i>	<i>b</i>	Geschätzte Mittelwerte (95 % - KI)	<i>p</i>	<i>b</i>	Geschätzte Mittelwerte (95 % - KI)
Gruppe Vergleichsgruppe (VG) Risikogruppe (RG)	0,035		VG (n = 434): 49,19 (46,48 – 51,89) RG (n = 434): 45,06 (42,44 – 47,67)	0,217		VG (n = 435): 1,14 (1,14 – 1,15) RG (n = 435): 1,15 (1,14 – 1,15)
UtAPI (MoM) T1	0,028	-5,66		0,063	0,01	
Body Mass Index T2	0,001	0,56		0,890	0,00	
SSW T2	< 0,001	-3,06		< 0,001	-0,01	
Nikotin	0,01		Nein (n = 840): 47,51 (45,92 – 49,10) Ja (n = 28): 59,27 (50,53 – 68,03)	0,159		Nein (n = 842): 1,14 (1,15 – 1,15) Ja (n = 28): 1,13 (1,11 – 1,15)
Präexistente arterielle Hypertonie	0,40		Nein (n = 815): 47,70 (46,98 – 49,32) Ja (n = 53): 50,75 (44,02 – 57,49)	0,09		Nein (n = 817): 1,15 (1,14 – 1,15) Ja (n = 53): 1,13 (1,12 – 1,15)
Gruppe*UtAPI	0,131	7,79		0,120	-0,016	
SSW*SSW				0,015	0,0001	
Gruppe*SSW	0,566	-0,74				

Kontrollvariablen: SSW, BMI T2, Nikotin und präexistente arterielle Hypertonie. Schwangerschaftswoche (SSW) wurde vor der Analyse mittelwertzentriert; UtAPI: Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae; *b*: Regressionskoeffizient; R^2 : Varianzaufklärung; KI: Konfidenzintervalle; n: Fallzahlen; MoM: multiple of the median; BMI: Body-Mass-Index

4. Diskussion

PE ist eine Erkrankung, die weltweit 2- 8 %¹³⁻¹⁵ aller Schwangerschaften betrifft und die maternale und perinatale Morbidität und Mortalität mit sich bringt.

Early-Onset PE (< 34. SSW) hat eine niedrige Inzidenz, bringt aber häufig folgeschwere Verläufe mit sich.⁷ Da die *Early-Onset* PE mit einer gestörten Plazentation einhergeht,⁹ wodurch das Umbauen der Spiralarterien beeinträchtigt ist, kann es zu einem erhöhten Widerstand in den Aa. uterinae kommen. Als Folge daraus kann es zu einer verminderten Blutversorgung der Plazenta kommen. Der hierdurch entstehende oxidative Stress führt über Freisetzung verschiedener Faktoren und Mediatorsubstanzen zur generalisierten endothelialen Dysfunktion im maternalen Organismus. Die systemischen endothelialen Dysfunktionen äußern sich im Laufe der Schwangerschaft durch maternale klinische Symptome.

Die *Late-Onset* PE (> 34. SSW) tritt häufiger auf und es wird davon ausgegangen, dass sie durch maternalen Prädispositionen hervorgerufen wird und die Trophoblasteninvasion und Plazentation häufig normal abgelaufen sind.¹¹

Die einzige kausale Therapie der PE ist die sofortige Entbindung. Somit ist es von besonderer Bedeutung, den richtigen Entbindungszeitpunkt für Mutter und Kind zu finden und das prä- und perinatale Management darauf auszurichten, um drohende Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und behandeln zu können.

Die klinischen Symptome und Komplikationen treten häufig erst im späteren Schwangerschaftsverlauf, nach dem zweiten Trimenon, auf.

Die pathophysiologischen Veränderungen der Plazenta, vor allem der *Early-Onset* PE, finden schon sehr früh in der Schwangerschaft statt. Die ASS-Prophylaxe (150 mg/d) reduziert das PE Risiko, wenn sie vor der 16. SSW begonnen wird.^{84,86} Aus den genannten Gründen wurde ein Screening Algorithmus von der FMF London etabliert, der die gefährdeten Frauen bereits im ersten Trimenon identifizieren soll. Das a priori Risiko wird im ersten Trimenon aus Anamnese, maternalen Eigenschaften, biophysikalischen (UtAPI, MAP) und biochemischen Messungen (PAPP-A, PlGF) erfasst.⁵⁷

Trotz der Risikoeinschätzung im ersten Trimenon und der Erkennung der Frauen, die von einer ASS Gabe profitieren würden, können weitere Untersuchungen der Frauen im zweiten und dritten Trimenon von Bedeutung sein.

Untersuchungen im zweiten und dritten Trimenon haben das Ziel, erneut das patientinnenbezogene Risiko für die Entwicklung einer PE abzuschätzen. Somit werden

die Frauen entdeckt, die von einer intensivierten Schwangerschaftsbetreuung und regelmäßigen Überwachung profitieren würden, um maternale, fetale und perinatale Komplikationen zu reduzieren.¹⁰⁹

Andere Studien zeigten zur Einschätzung des PE Risikos zum zweiten Trimenon eine Detektionsrate von 85 % für die Entwicklung einer PE < 37. SSW mit einer FPR von 10 %, anhand maternaler Faktoren, MAP, UtAPI und PlGF.⁷³

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die genaue Entwicklung der uteroplazentaren Perfusion vom ersten Trimenon zum zweiten Trimenon innerhalb einer Gruppe mit erhöhtem PE Risiko unter einer ASS-Prophylaxe zu untersuchen. Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, die Zusammenhänge der uteroplazentaren Perfusion zum ersten Trimenon auf die fetale Biometrie zum zweiten Trimenon innerhalb der RG darzustellen. Zusätzlich erfolgten die Untersuchungen der Zusammenhänge und der Effekte der maternalen Faktoren wie präexistente arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum während der Schwangerschaft und BMI sowie die jeweilige SSW auf die Entwicklung der uteroplazentaren Perfusion und die fetalen Biometrie.

Im Anschluss wurde untersucht, ob es Unterschiede in den geprüften Zusammenhängen zwischen der Gruppe mit einem erhöhten PE Risiko und der Gruppe mit keinem erhöhten PE Risiko gibt.

Somit war ein weiteres Ziel der Arbeit, die Wichtigkeit und die Effekte der Doppleruntersuchungen zum ersten und zweiten Trimenon zu prüfen. Durch die geprüften Zusammenhänge und Effekte sowie die Beurteilung der Entwicklung der uteroplazentaren Perfusion und der fetalen Biometrie kann die Wichtigkeit der erneuten PE Risikoeinschätzung im zweiten Trimenon bestenfalls verstärkt und bestätigt werden. Im Verlauf der Schwangerschaft kann durch eine wiederholte PE Risikoeinschätzung das prä- und perinatale Management der Schwangeren optimiert werden.

Im Folgenden werden der Studienaufbau, die Ergebnisse und deren Bedeutung diskutiert.

4.1 Diskussion von Material und Methoden

Durch die retrospektive Studie wurden nur die erhobenen Daten der Praenatal plus - Praxis für Praenatale Medizin und Genetik in Köln verwendet. Da viele Frauen nur eine Untersuchung im ersten Trimenon hatten, oder die Untersuchungen zu einem weiteren Zeitpunkt nicht im zweiten Trimenon waren, wurden relativ viele Frauen aus der Studie ausgeschlossen. Innerhalb des langen Zeitraums von sieben Jahren wurde eine repräsentative Fallzahl von 916 (448 RG und 468 VG) Probandinnen in diese Studie eingeschlossen. Durch die große Fallzahl wird die Wahrscheinlichkeit einer Normalverteilung in dieser Stichprobe erhöht.

Die ausgewerteten Parameter und Daten in der Studie erfolgten durch etablierte Methoden und gemäß Standard der FMF London. Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie wurden in Anlehnung an bisherige Studien zur Risikoeinschätzung der PE gewählt und ermöglichen daher einen geeigneten Vergleich.^{57,65}

Die Zeiträume der Untersuchungen (T1 und T2) in der Studie wurden folgendermaßen gewählt: Der Zeitpunkt T1 entspricht dem Zeitraum, in dem das ETS der FMF stattfindet. Für T2 wurde das gesamte zweite Trimenon gewählt, da für diese Studie der Verlauf und die Entwicklung der Parameter in dem gesamten zweiten Trimenon wichtig und relevant waren. In anderen Studien hingegen wurde der Zeitraum 19–24. SSW als Zeitpunkt der weiteren Untersuchung zur PE Risikoeinschätzung der Patientinnen festgelegt.⁷³

Die Anamnese und maternalen Eigenschaften wurden anhand eines ärztlichen Gesprächs erfasst, da so Rückfragen sofort geklärt und alle Fragen vollständig beantwortet werden konnten. Die Auswahl der erhobenen maternalen Eigenschaften und der Anamnese beziehen sich auf bereits vorhandene Studien.^{17,98}

MAP erfolgte nach den FMF Richtlinien gemäß Standard.⁹⁹ Dadurch konnte der MAP zur PE Risikoeinschätzung des FMF-Screening Algorithmus genutzt werden. Die Bestimmungen der biochemischen Marker PAPP-A und PlGF erfolgten zur PE Risikoeinschätzung im ersten Trimenon der Patientinnen. PlGF wurde bei den Probandinnen erst ab dem Jahre 2016 mitbestimmt, da es sich gezeigt hat, dass die Bestimmung von Serum PlGF die Vorhersage und Risikoeinschätzung für eine PE, vor allem der *Early-Onset* PE verbessert.¹¹⁰

In der vorliegenden Studie wurden nicht alle erhobenen maternalen Faktoren als Kovariaten in der Analyse berücksichtigt. Auf folgende maternalen Faktoren wurde sich beschränkt: der Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, der BMI, die präexistente arterielle Hypertonie und die jeweilige SSW. Dadurch wurde eine sinnvolle Übersicht und das Treffen relevanter Aussagen für die Untersuchungen und Analysen ermöglicht.

Die Messungen der PI der Aa. uterinae, die Erhebung der fetalen Biometrie und die Beurteilung des Vorliegens eines Notchings wurden von unterschiedlichen qualifizierten DEGUM II und III Untersucher und Untersucherinnen durchgeführt. Trotz dieser Qualifikation ist die Erhebung der Ultraschallparameter auch von Erfahrungen der Untersucher und Untersucherinnen abhängig, wodurch eine gewisse interpersonelle Messungenauigkeit nicht auszuschließen ist. Durch die verschiedenen Untersucher und Untersucherinnen sowie Ultraschallgeräte konnten die Bedingungen der alltäglichen klinischen Versorgung widerspiegelt werden. Durch die retrospektive Datenerhebung konnte die Korrektheit der ermittelten Daten nicht überprüft und die zufälligen und systemischen Fehler bei der Sonographie nicht eliminiert werden.

Obwohl Notching im ersten Trimenon einen sehr geringen positiven Prädiktwert⁶⁷ für eine PE hat, wurde Notching auch in dieser Studie als ein Parameter zur Einschätzung der uteroplazentaren Perfusion erhoben. Da die Nachvollziehbarkeit und die Beurteilung eines Notching eingeschränkt sein kann, erfolgte zusätzlich die objektive Messung des PI der Aa. uterinae. Zur Berechnung des PI wird die Fläche der Dopplerkurve verwendet. Dadurch wird indirekt das vorhandene oder abwesende Notching mitbeurteilt. Durch die Messungen der PI der Aa. uterinae werden die Gefäßwiderstände der uteroplazentaren Perfusion aufgezeichnet.

Die Beurteilung der uteroplazentaren Perfusion zu beiden Zeitpunkten erfolgte transabdominal. Durch die transabdominale Vorgehensweise wurde das weniger invasive Standardverfahren gewählt. Die transabdominale Beurteilung ermöglicht eine leichte Reproduzierbarkeit zwischen den Untersucher und Untersucherinnen und den zwei Zeitpunkten.

Die fetale Biometrie findet standardgemäß im zweiten Trimenon transabdominal statt. Die Bestimmung von KU, AU und FL erfolgen nach einheitlichen Standardverfahren von qualifizierten Untersucher und Untersucherinnen. Die jeweiligen Messungen der fetalen

Parameter wurden unter Berücksichtigung der Referenzbereiche des jeweiligen Gestationsalter in den Perzentilen angegeben.¹⁰⁷ Das errechnete SG (g) erfolgte anhand der Messwerte KU, AU und FL und der abgeleiteten Formel von Hadlock et al.¹⁰⁵ Hadlock et al. ist unter den vielen verschiedenen Schätzwichtsformeln die verbreitetste und spiegelt somit das alltägliche klinische Standardverfahren wieder. Hadlock et al. wird auch bei einem niedrigen oder hohen FGR Risiko empfohlen.⁵¹ Das errechnete SG wurde in Abhängigkeit von der SSW in die jeweilige Perzentile angegeben.¹⁰⁶

Durch die manuelle und händische Übertragung der Datensätze des Programmes „View Point“ in das Tabellenkalkulationsprogramm Numbers Mac können zufällige Fehler bzw. fehlerhaftes Übertragen nicht ausgeschlossen werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Patientinnenkollektiv

Die maternalen quantitativen numerischen Daten zeigten annähernd gleiche Mittelwerte und Standardabweichungen. Die VG und RG zeigten keine großen Unterschiede in den maternalen quantitativen Eigenschaften und sind daher gut miteinander vergleichbar. Da ein erhöhter BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$) oder ein erhöhtes Gewicht ein Risikofaktor für die Entwicklung einer PE ist¹⁷, war zu erwarten, dass in der vorliegenden Studie die Patientinnengruppe mit einem erhöhten PE Risiko auch erhöhte Mittelwerte des BMI ($26,4 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$; $27,34 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$) zu T1 und T2 haben. Diese Annahme wurde auch im Vergleich zu der VG bestätigt, da diese Gruppe niedrige Mittelwerte von maternalen BMI zu beiden Zeitpunkten ($24,1 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$; $25,1 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$) hatten.

Bei den qualitativen maternalen Eigenschaften zeigten sich Unterschiede zwischen der RG und VG. Wie es auch zu erwarten war, zeigte die RG eine höhere Prävalenz von präexistenter arterieller Hypertonie, Autoimmunerkrankungen, positiver Familienanamnese, künstlicher Befruchtung, Nulliparität und Para mit vorheriger PE. Da diese Eigenschaften als Risikofaktoren für eine PE gelten¹⁷, ist es nachvollziehbar und bestätigend, dass die RG eine höhere Prävalenz mit diesen Eigenschaften hat als im Vergleich zu der VG.

Durch die Begrenzung der Studie auf die Praenatal plus - Praxis für Praenatale Medizin und Genetik in Köln zeigte sich, dass 96,7 % der Frauen in der RG und 92,1 % der Frauen in der VG weiß als ethnische Herkunft angaben. Diese Verteilung ist durch die regionale Begrenzung auf die Praenatal plus - Praxis für Praenatale Medizin und Genetik in Köln zu erklären.

4.2.2 Zusammenhänge und Entwicklungen der uteroplazentaren Perfusion zu T1 auf die uteroplazentare Perfusion zu T2, sowie die Effekte der maternalen Faktoren innerhalb der Risikogruppe

Notching im ersten Trimenon wird in bisherigen Studien mit einem schlechten Vorhersagewert für die Entwicklung einer PE assoziiert. Ein Großteil aller Schwangeren zeigen im ersten Trimenon ein vorhandenes Notching auf. Die Prävalenz des Notchings

im ersten Trimenon ist somit hoch. Pilalis et al. zeigte eine Prävalenz von 46 - 64 % für ein vorhandenes Notching im ersten Trimenon.¹¹¹

In der vorliegenden Studie, innerhalb der RG, bestand die relative Häufigkeit eines vorhandenen Notching bei 70 % im ersten Trimenon. Das vorliegende Ergebnis kann somit mit vorherigen Studien verglichen und das gehäufte Vorhandensein eines Notchings zum ersten Trimenon innerhalb der RG bestätigt werden.

Ein fehlendes Notching im ersten Trimenon wird mit einem hohen negativen Vorhersagewert für eine PE assoziiert.⁶⁷ Dieses Ergebnis kann durch ein Teilergebnis der vorliegenden Studie bestätigt werden, da Notching „nein“ zu T1 keine erhöhten UtAPI (MoM) Werte zu T2 mit sich brachten.

Trotz des gehäuften Vorhandenseins eines Notching im ersten Trimenon bestätigte die vorliegende Studie, dass die Frauen, die zu T1 ein Notching hatten, signifikant höhere PI der Aa. uterinae zu T2 hatten. Das Vorhandensein eines Notching im zweiten Trimenon, bei normalen Schwangerschaften, verringert sich. Mit steigendem Gestationsalter nimmt die Prävalenz eines Notching der Aa. uterinae ab. Die Prävalenz des Notching zum zweiten Trimenon vermindert sich im Vergleich zum ersten Trimenon.^{68,112} Auch in der vorliegenden Studie verminderte sich innerhalb der RG das Vorhandensein eines Notching vom ersten zum zweiten Trimenon. In der RG hatten 25,93 % der Patientinnen zum ersten und zweiten Zeitpunkt ein vorhandenes Notching. Das Vorhandensein eines Notching im zweiten Trimenon ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer PE, vor allem einer *Early-Onset* PE.⁶⁸ Notching im zweiten Trimenon wird auch in anderen Studien als pathologisch angesehen und hat einen positiven Vorhersagewert für die Entwicklung einer PE.¹¹³ Auch Gómez et al. zeigte bei Schwangerschaften mit Komplikationen eine erhöhte Prävalenz eines Notching zum zweiten Trimenon, im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Komplikationen.¹¹⁴

Ein Notching im ersten Trimenon kann physiologisch sein und hat daher keinen guten Vorhersagewert für die Entwicklung einer PE. Daher ist eine weitere Beurteilung und die Entwicklung zum zweiten Trimenon wichtig, da ein bleibendes Notching zum zweiten Trimenon ein Risikofaktor für die Entwicklung einer *Early-Onset* PE sein kann.

In normalen Schwangerschaften nimmt der UtAPI (MoM) Wert im Schwangerschaftsverlauf ab. Der Widerstand in den Aa. uterinae vermindert sich physiologisch im Laufe der Schwangerschaft von der 6–24. SSW.^{115–117} Dieses Phänomen ist durch das physiologische *Remodeling* der Spiralarterien durch die Trophoblasteninvasion erklärbar.^{23,24}

Bei Schwangerschaften, die eine PE, vor allem *Early-Onset* PE entwickeln, kommt es zu einer gestörten Trophoblasteninvasion und somit können die UtAPI Werte zum ersten und zweiten Trimenon erhöht bleiben. Wie auch Plasencia et al. es beschreibt, waren 70 % der UtAPI Werte im ersten Trimenon höher als die 90. Perzentile bei Frauen, die eine *Early-Onset* PE entwickelt haben. Zum zweiten Trimenon waren bei den Frauen 94 % der UtAPI Werte höher als die 90. Perzentile. Frauen, die eine PE entwickelten, zeigten somit zum ersten und zweiten Trimenon erhöhte UtAPI Werte.

Die Abnahme der UtAPI Wertes vom ersten Trimenon zum zweiten Trimenon war bei den Frauen, die keine PE entwickelten, steiler.¹¹⁸ Auch in einer anderen Studie zeigte sich, dass der UtAPI Wert vom ersten zum zweiten Trimenon insgesamt bei normalen Schwangerschaften abnimmt. Bei Schwangerschaften mit Komplikationen wie einer PE, einer Gestationshypertonie oder einer FGR blieben die UtAPI Werte im ersten und zweiten Trimenon erhöht.¹¹⁴ Erhöhte UtAPI Werte zum zweiten Trimenon werden in anderen Studien mit einem hohen Risiko einer FGR, einer PE und/oder einem intrauterinen Fruchttod assoziiert.¹¹⁹

In der vorliegenden Studie zeigte sich innerhalb der RG eine signifikante positive Korrelation zwischen den UtAPI (MoM) Werten von T1 und T2. Niedrige UtAPI (MoM) Werte zu T1 blieben auch zu T2 niedrig. Erhöhte UtAPI (MoM) Werte zu T1 zeigten sich auch zu T2 erhöht. Je höher der UtAPI (MoM) Wert zu T1 war, desto höher blieb es auch zu T2. Die Befunde der vorliegenden Studie sind vereinbar mit den bisherigen Daten und stimmen mit ihnen überein. Die positive signifikante Korrelation bestätigt, dass die Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte vom ersten zum zweiten Trimenon wichtig für die Einschätzung einer PE ist. Die zusätzliche Doppleruntersuchung der Aa. uterinae im zweiten Trimenon ermöglicht eine viel bessere Einschätzung zur PE Entwicklung. Erhöhte PI der Aa. uterinae kombiniert mit einem Notching im zweiten Trimenon sind sehr gute Indikatoren für die Entwicklung einer PE.⁵⁴

Durch die hoch signifikante positive Korrelation zwischen den UtAPI (MoM) Werten der vorliegenden Studie wird die Wichtigkeit der Beurteilung der UtAPI (MoM) Werte im ersten und zweiten Trimenon gestärkt. Durch die Beurteilung der UtAPI (MoM) Werte im ersten und zweiten Trimenon lässt sich deren Entwicklung besser beurteilen und ermöglicht eine bessere Einschätzung zur PE Entwicklung.

Die bisherigen Ergebnisse werden durch die Ergebnisse der multinominalen logistischen Regressionen verstärkt. In der vorliegenden Studie zeigten die Frauen, die im zweiten Trimenon ein Notching hatten, schon höhere UtAPI (MoM) Werte (Median 1,40) im ersten Trimenon. Frauen die zum zweiten Zeitpunkt, im zweiten Trimenon, kein Notching oder nur ein „angedeutetes“ Notching aufzeigten, hatten im ETS niedrigere UtAPI (MoM) Werte als im Vergleich zu der Notchinggruppe „ja“. Die Eintrittswahrscheinlichkeit, ein Notching zu T2 zu haben, steigt mit höheren UtAPI (MoM) Werten zu T1. Durch das Ergebnis werden die Zusammenhänge und die Entwicklung zwischen dem ersten und zweiten Trimenon deutlich. Erhöhte UtAPI (MoM) zu T1 erhöht auch die Eintrittswahrscheinlichkeit zu T2 ein Notching „ja“ zu haben. Damit wird bestätigt, dass Notching zum zweiten Trimenon ein wichtiger Parameter und Risikofaktor für die Einschätzung der PE Entwicklung ist.¹¹³ Durch die Ergebnisse wird die Wichtigkeit und die Relevanz der Untersuchungen zum ersten und zweiten Trimenon verstärkt.

In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich untersucht, welche Effekte die maternalen Faktoren auf die Entwicklung ($\Delta T2-T1$) der UtAPI (MoM) Werte haben. Zwischen dem Risikofaktor der präexistenten arteriellen Hypertonie (ja, nein) vor der Schwangerschaft und der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang.

Bei den Frauen, die keine präexistente arterielle Hypertonie haben, zeigte sich ein signifikant stärkerer Abfall in der UtAPI (MoM) Entwicklung von T1 auf T2 als bei den Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie. Hier zeigte sich ein schwächeres, nicht signifikantes Absinken der UtAPI (MoM) Werte von T1 auf T2.

Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Frauen ohne den Risikofaktor einer präexistenten arteriellen Hypertonie ein viel steileres Absinken in der UtAPI (MoM) Entwicklung von T1 zu T2 haben als die Frauen mit dem Risikofaktor. Der UtAPI (MoM)

Wert bei Frauen ohne den Risikofaktor der präexistenten arteriellen Hypertonie nimmt zu T2 signifikant ab. Obwohl es statistisch nicht abgesichert ist, wird eine Tendenz sichtbar, dass auch bei den Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie ein Abfall der UtAPI (MoM) Werte von T1 zu T2 besteht. Der Abfall der UtAPI (MoM) Werte ist schwächer als im Vergleich zu der Gruppe an Frauen, die an keiner präexistenten arteriellen Hypertonie vor der Schwangerschaft leiden.

Die arterielle Hypertonie vor der Schwangerschaft besteht in 1-2 % aller Schwangerschaften und ist ein starker Risikofaktor für die Entwicklung einer PE.⁹⁸ Bei den Frauen, die an einer präexistenten arteriellen Hypertonie leiden, ist das Risiko, an einer *Early-* oder *Late-Onset* PE zu leiden, fünf- bis sechsmal höher als für die Frauen ohne diesen Risikofaktor.¹²⁰ Bei einer präexistenten arteriellen Hypertonie besteht bereits vor der Schwangerschaft eine endotheliale Dysfunktion und Inflammation. Mit den Bedingungen kann eine PE entstehen trotz einer uneingeschränkten oder nicht schwer eingeschränkten Plazentation.^{93,121,122}

Panaiteescu et al. berichtet, dass eine Gruppe mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie in der 11–14. SSW signifikant niedrigere UtAPI (MoM) Werte hatte, als eine Gruppe ohne diesen Risikofaktor. Durch die bestehenden endothelialen Dysfunktionen kann trotz uneingeschränkter Plazentation eine PE entstehen.^{93,122} Durch das Ergebnis von Panaiteescu et al. kann der schwächere Abfall in der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte in der Subgruppe mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie in der vorliegenden Studie bestätigt und erklärt werden. Nach dem Ansatz von Panaiteescu et al. sind die UtAPI (MoM) Werte zu T1 schon niedriger als im Vergleich zu der Gruppe ohne den Risikofaktor. Demzufolge ist der weniger steile Abfall der UtAPI (MoM) Entwicklung von T1 zu T2 in der Subgruppe mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie erklärbar.

Poon et al. beschreibt, dass die Subgruppe der Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie vor der Schwangerschaft weniger von der ASS-Prophylaxe und dem ETS profitieren. Der Effekt von ASS ist bei Patientinnen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie reduziert.⁹³ Es wird davon ausgegangen, dass ASS eine verbessernde Wirkung auf die Plazentaentwicklung durch den antithrombotischen und antiinflammatorischen Effekt hat.^{88,91,92} Durch die bereits bestehende endotheliale Dysfunktion bei einer präexistenten arteriellen Hypertonie kann der reduzierte Effekt von

ASS erklärt werden. Daher kann es bei Patientinnen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie sinnvoll sein, weitere Doppleruntersuchungen im weiteren Schwangerschaftsverlauf durchzuführen und andere Untersuchungen für die Risikoeinschätzung der PE anzuwenden. Zum Beispiel könnte die Bestimmung des sFlt-1/PIGF Verhältnisses sinnvoll und hilfreich sein.^{37,49}

Durch die beschriebenen Ergebnisse wird deutlich, dass der Risikofaktor einer präexistenten arteriellen Hypertonie einen signifikanten Effekt auf die UtAPI (MoM) Entwicklung zwischen den beiden Zeitpunkten hat. Die Frauen mit diesem Risikofaktor zeigten ein weniger steiles Absinken der UtAPI (MoM) Werte und eine reduzierte ASS Wirkung. Infolgedessen benötigen die Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie in der weiteren Schwangerschaftsbetreuung ein besonderes Augenmerk und eine besondere Beobachtung.

Andere maternale Faktoren wie der BMI T2 und der Nikotinkonsum zeigten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Effekte auf die Entwicklung der UtAPI (MoM) ($\Delta T2-T1$) Werte. Bei der Umwandlung der UtAPI Werte in MoM Werte wird der Effekt des maternalen Gewichtes als gering eingeschätzt. Der Zusammenhang zwischen maternalem Gewicht und UtAPI ist vom Gestationsalter abhängig. Tayyar et al. berichtet erst im dritten Trimenon eine Zunahme des UtAPI Wertes bei zunehmendem maternalen Gewicht. Im ersten Trimenon zeigt sich eine Abnahme des UtAPI Wertes mit zunehmendem maternalem Gewicht.⁶⁶ Außerdem beschreibt Poon et al. in den verschiedenen Subgruppen, welche durch maternalen BMI, dem maternalen Alter, dem Nikotinkonsum, der positiven Familienanamnese und der Konzeptionsmethode definiert wurden, keine Evidenz von Unterschieden in dem Effekt von ASS.⁹³ Durch diese bestehenden Ergebnisse können die nicht signifikanten Zusammenhänge der vorliegenden Studie zwischen dem BMI T2 und der UtAPI (MoM) Entwicklung sowie zwischen dem Nikotinkonsum und der UtAPI (MoM) Entwicklung bestätigt werden.

Nikotinkonsum während der Schwangerschaft wird paradoxerweise mit einer reduzierten PE Entwicklung assoziiert.^{123–125} Obwohl der genaue Mechanismus für den Zusammenhang von Rauchen in der Schwangerschaft und der Entwicklung einer PE noch nicht genau geklärt ist, gibt es einige potenzielle Mechanismen, welche den unerwarteten Zusammenhang erklären könnten. Raucherinnen während der Schwangerschaft zeigten

niedrigere Konzentrationen von sFlt-1 im maternalen Plasma.^{124,126} sFlt-1 spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der PE und wird eigentlich mit einer erhöhten Konzentration bei der Entwicklung einer PE verbunden.³⁷ Die Abfallprodukte von Nikotin und Kohlenstoffmonoxid können die plazentale cytokine Produktion und oder den oxidativen Stress reduzieren.¹²⁷ Diese Faktoren spielen eigentlich eine Rolle in der Entwicklung der PE. Durch die veränderten Faktoren kann ansatzweise erklärt werden, dass Rauchen die Entwicklung der PE beeinflussen kann.

In der vorliegenden Studie war der Effekt von Nikotinkonsum während der Schwangerschaft auf die UtAPI (MoM) Entwicklung aber nicht signifikant. Somit konnte der Effekt von Nikotin speziell auf die uteroplazentare Perfusion statistisch nicht geprüft werden. Es zeigte sich bei den Frauen, die keinen Nikotinkonsum hatten, ein stärkerer signifikanter Abfall in der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte als bei den Frauen mit Nikotinkonsum während der Schwangerschaft.

Die Eintrittswahrscheinlichkeiten der Notchinggruppen zu T2 waren anhand der maternalen Faktoren SSW T2 und BMI T1 ungefähr gleich. Es erwiesen sich keine signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis kann darauf hindeuten, dass die Notchinggruppe zu T2 nicht von diesen maternalen Faktoren abhängig sind.

Durch die nicht signifikanten geprüften Effekte der maternalen Faktoren BMI T2 und Nikotinkonsum auf die UtAPI (MoM) Entwicklung und der Eintrittswahrscheinlichkeit eines Notchings zu T2 und unter der Betrachtung der aktuellen Studienlage, kann daraus geschlossen werden, dass diese Faktoren keine besondere Bedeutung für die Entwicklung der uteroplazentaren Perfusion haben und damit einhergehend eine geringere Relevanz für die Einschätzung des PE Risikos haben.

4.2.3 Unterschiede und Vergleiche der uteroplazentaren Perfusion zu T1 und T2 in der Risiko- und der Vergleichsgruppe

In der RG zeigten sich trotz ASS-Prophylaxe systematisch signifikant höhere UtAPI (MoM) Werte zu T1 und T2 im Vergleich zur VG. In Betrachtung der UtAPI (MoM) Werte der VG und RG zeigte sich in beiden Gruppen ein Abfall der UtAPI (MoM) Werte von T1 zu T2. In der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte zeigte sich, je höher der UtAPI (MoM) Wert zu T1 war desto höher blieb er auch zu T2. Dieser Zusammenhang

war für die VG und RG gleich. Die RG hatte jedoch in T2 signifikant höhere UtAPI (MoM) Werte als die VG. Durch die Einteilung der Gruppen war zu erwarten, dass die RG höhere UtAPI (MoM) Werte zu T1 und T2 hatten als die VG. Das Ergebnis wird durch vorherige Studien bestätigt. Patientinnen, die eine PE entwickelten, hatten zum ersten und zweiten Trimenon höhere UtAPI Werte als die Frauen, die keine PE entwickelten.^{65,118}

Eine Studie von Malah et al. beschreibt in beiden Gruppen, der Gruppe mit erhöhtem PE Risiko und ASS Einnahme und der Gruppe mit einem niedrigem PE Risiko und keine ASS Einnahme, eine Abnahme der UtAPI Werte vom ersten Trimenon zum zweiten Trimenon. Die Gruppe mit erhöhtem PE Risiko und ASS Einnahme zeigten zum ersten und zweiten Trimenon signifikant höhere UtAPI Werte als die Gruppe mit niedrigem PE Risiko.¹²⁸ Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Auch in der vorliegenden Studie hatte die RG trotz ASS-Prophylaxe signifikant höhere UtAPI (MoM) Werte zu T1 und T2 und einen schwächeren Abfall der UtAPI (MoM) Werte von T1 zu T2 als die VG.

Somit wird deutlich, dass trotz der ASS-Prophylaxe die UtAPI (MoM) Werte zum zweiten Trimenon stets erhöht sein können. Durch diese Ergebnisse wird die Wichtigkeit einer erneuten Doppleruntersuchung im zweiten Trimenon verstärkt. Die Situation und die Entwicklung der Schwangeren kann dadurch besser eingeschätzt und die Betreuung mit eventuellen weiteren Untersuchungen optimiert werden.

Die genauen Zusammenhänge zwischen den Notchinggruppen und der UtAPI (MoM) Entwicklung ($\Delta T2-T1$) beider Gruppen sowie zwischen den maternalen Faktoren und der UtAPI (MoM) Entwicklung ($\Delta T2-T1$) beider Gruppen wurden in der vorliegenden Studie untersucht.

Wie auch in der Analyse innerhalb der RG zeigte sich auch in Betrachtung beider Gruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der präexistenten arteriellen Hypertonie und der UtAPI (MoM) Entwicklung. Die VG und RG zeigten keinen Unterschied in Bezug auf diesen Zusammenhang. Die Frauen der VG und der RG, die keine präexistente arterielle Hypertonie haben, zeigten ein steileres Absinken der UtAPI (MoM) Werte zwischen dem ersten und zweiten Trimenon. Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie wird verdeutlicht, dass eine präexistente arterielle Hypertonie in

der Anamnese der Frauen ein wichtiger Risikofaktor für die PE ist. Die vorliegenden Aussagen dieser Studie stimmen mit vorherigen Studien überein und werden bestätigt.^{98,120}

Auch in Betrachtungen beider Gruppen zeigten die Frauen mit diesem Risikofaktor einen schwächeren Abfall in der UtAPI (MoM) Entwicklung zwischen den beiden Zeitpunkten.¹²² Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass eine präexistente arterielle Hypertonie ein sehr wichtiger Risikofaktor für die PE Entwicklung ist. Durch dieses Ergebnis wird deutlich und verstärkt, dass Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie im Verlauf der Schwangerschaft erneut untersucht und das PE Risiko eingeschätzt werden sollte.

Die Entwicklungen der UtAPI (MoM) Werte zwischen den beiden Zeitpunkten unterschieden sich hoch signifikant in den Notchinggruppen zu T1 in der vorliegenden Studie. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Notching T1 und der UtAPI (MoM) Entwicklung zwischen der RG und der VG.

Der Abfall der UtAPI (MoM) Werte war bei Notching „angedeutet“ und „ja“ zu T1 im Vergleich zu Notching „nein“ viel stärker und hoch signifikant. Durch das Ergebnis wird deutlich, dass der physiologisch erhöhte Widerstand der Aa. uterinae in dem ersten Trimenon im Verlauf der Schwangerschaft abnimmt. Im ersten Trimenon besteht ein erhöhtes Vorhandensein eines Notchings.¹¹¹ Durch das Ergebnis wird der Abfall der UtAPI Werte vom ersten zum zweiten Zeitpunkt bestätigt.¹¹⁵ Durch den Verlauf der UtAPI (MoM) Werte vom ersten zum zweiten Trimenon und die Beurteilung eines Notching in beiden Trimena wird eine bessere Aussage bezüglich der uteroplazentaren Perfusion im Verlauf der Schwangerschaft und damit einhergehend eine bessere Einschätzung für die PE Entwicklung gegeben.

Der Zusammenhang zwischen dem BMI T1 und der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte zeigte sich für die VG und die RG unterschiedlich. Auch wenn die Interaktion nur leicht signifikant zwischen der RG und der VG war, zeigte sich die Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte in Bezug auf einen mittleren ($25,1 \text{ kg/m}^2$) und höheren ($30,2 \text{ kg/m}^2$) BMI T1 in den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich und verschieden. Bei der RG zeigte sich mit höherem BMI T1 ein stärkerer Abfall in der UtAPI (MoM) Entwicklung

zwischen den beiden Zeitpunkten. In der VG war der Abfall der UtAPI (MoM) Entwicklung mit steigendem BMI T1 schwächer und deutlich unterschiedlich zur RG.

Ein erhöhter maternaler BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ ist mit einem erhöhten Risiko einer PE assoziiert und gilt als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer PE.^{17,18} Ein erhöhter BMI wird mit einem erhöhten PE Risiko assoziiert. Ein PE Risiko geht mit erhöhten UtAPI Werten zu T1 und T2 einher. Aufgrund der aktuellen Datenlage wäre ein schwächerer Abfall der UtAPI Entwicklung zwischen den beiden Zeitpunkten bei der RG zu erwarten und nicht in der VG. Das Ergebnis der vorliegenden Studie, zeigte jedoch wider Erwarten einen stärkeren Abfall in der RG als in der VG. Dieses Ergebnis kann eventuell durch die geringen Fallzahlen von erhöhtem BMI T1 in der VG und RG erklärt werden und sollte genauer untersucht werden.

Ein erhöhter maternaler BMI kann ein Risikofaktor für die Entstehung einer PE sein. Das unerwartete Ergebnis des stärkeren Abfalls der UtAPI (MoM) Werte von T1 zu T2 innerhalb der RG mit erhöhten BMI T1 deutet darauf, dass der BMI kein eindeutiger oder aussagekräftiger Risikofaktor für die PE ist. Es wird deutlich, dass ein erhöhter BMI ein Risikofaktor für die PE sein kann, zur PE Einschätzung jedoch weitere Faktoren mitberücksichtigt werden sollten.

In der VG und in der RG zeigten sich jeweils in der Notchinggruppe „ja“ zu T2 höhere UtAPI (MoM) Werte zu T1 als im Vergleich zu den Notching „nein“ und „angedeutet“ zu T2. Die UtAPI (MoM) Werte zu T1 waren jedoch bei der RG höher als bei der VG. In der RG war das Vorhandensein eines Notching zu T2 (28 % - 127/442) höher im Vergleich zu der VG (4 % - 19/462). Die erhöhte Prävalenz eines Notching zu T2 in der RG und die erhöhten UtAPI (MoM) Werte zu T1 bei einem Notching zu T2 unterstreicht, dass das Notching zum zweiten Trimenon ein Faktor zur Einschätzung der PE Entwicklung ist und ein Risikofaktor für die Entwicklung einer PE sein kann.¹¹³

Außerdem wird dieses Teilergebnis durch die Ergebnisse der multinominalen logistischen Regression unterstützt. Es hat sich gezeigt, dass die Eintrittswahrscheinlichkeit in der RG höher ist, ein Notching T2 „ja“ zu haben, als in der VG. Zusätzlich unter Betrachtung des UtAPI (MoM) Wertes zu T1, ist die Eintrittswahrscheinlichkeit signifikant höher Notching „ja“ zu T2 zu sein, bei höheren UtAPI (MoM) Werten zu T1.

Es war zu erwarten, dass die VG zu T1 niedrigere UtAPI (MoM) Werte hat und die VG eher kein Notching zu T2 haben. Diese Gruppe hat kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PE und damit einhergehend war keine gravierende Einschränkung der uteroplazentaren Perfusion zu erwarten. Dass die RG eher ein Notching „ja“ zum zweiten Trimenon als die VG hat deutet darauf hin, dass trotz der ASS-Prophylaxe die uteroplazentare Perfusion zum zweiten Trimenon bei der RG eingeschränkt sein kann. Somit unterstreicht das Ergebnis erneut die Wichtigkeit einer weiteren Untersuchung der Frauen im zweiten Trimenon.

Die oben beschriebenen Befunde weisen darauf hin, dass Doppleruntersuchungen im ersten und zweiten Trimenon von Bedeutung sind, um die Risikoeinschätzung der Schwangeren für eine PE im weiteren Schwangerschaftsverlauf genauer zu beurteilen.

O’gormann et al. zeigt die Wichtigkeit der Doppleruntersuchungen im ersten und zweiten Trimenon für die Prädiktion der Entwicklung einer PE. Die Detektionsrate beträgt für eine PE < 32. SSW 71 % mit einem kombinierten Screening in der 11–13. SSW und 88% beim kombinierten Screening in der 11–13. SSW und 19–24. SSW mit einer FPR von 10%.⁶⁵

Das ETS mit Beurteilung der maternalen Faktoren, Biomarkern, MAP und der uteroplazentaren Perfusion ermöglicht eine erste Risikoeinschätzung der Entwicklung einer PE.^{57,63,65,97,98}

In der ASPRE Studie zeigte sich bei Hochrisikopatientinnen unter ASS Einnahme eine signifikante Reduktion der PE Rate um 60 %.⁸⁶ Zudem zeigte eine ASS Einnahme eine Verschiebung des Gestationsalters der PE Entwicklung zu einem späteren Zeitpunkt.⁸⁹ Infolgedessen sollte auch in unserer Studie, durch die ASS Einnahme eine Reduktion der PE Rate zu erwarten sein. Diese Erwartung wird durch die vorliegende Studie nicht beantwortet, da das *Outcome* der Patientinnen nicht erfasst wurde. Für die vorliegende Fragestellung war nur die Entwicklung der uteroplazentaren Perfusion relevant.

Trotz der ASS-Prophylaxe, zeigten die Schwangeren mit einem erhöhten PE Risiko im zweiten Trimenon eine eingeschränkte uteroplazentare Perfusion, durch erhöhte UtAPI (MoM) Werte und dem Vorhandensein eines Notching. Durch die Ergebnisse dieser Studie wird die Wichtigkeit einer weiteren Untersuchung im zweiten Trimenon deutlich und bestätigt. Die Beurteilung der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte ist ein

besserer Indikator für die PE, daher sollte eine Doppleruntersuchung zum zweiten Trimenon wiederholt werden.

Eine Untersuchung im zweiten Trimenon hat nicht das Ziel einer PE vorzubeugen, sondern die Risikopatientinnen zu identifizieren, die von einer engmaschigen klinischen Betreuung profitieren. Indem der geeignete Entbindungszeitpunkt und -ort eingeschätzt und bestimmt wird, sollen die ungünstigen perinatalen Komplikationen minimiert werden.^{74,129}

Andere Studien beschreiben und verdeutlichen das Vorgehen und die Relevanz einer erneuten Einschätzung des PE Risikos im zweiten Trimenon.^{65,73–75} Einige Studien haben bereits beschrieben, dass Schwangerschaften, die eine PE vor allem *Early-Onset* PE entwickelten, zum zweiten Trimenon erhöhte UtAPI (MoM) Werte, MAP (MoM) Werte und erniedrigte PIGF Werte zeigten.^{65,73,118,129}

Ein Screening in der 19–24. SSW mit der Kombination aller Faktoren hatte für die *Early-Onset* PE eine Vorhersage von 99 %, für die PE < 37. SSW 85 % und für die PE > 37. SSW 46 %, mit einer FPR von 10 %.⁷³ Gallo et al. verdeutlicht somit das Nutzen eines Screenings in der 19–24. SSW für eine Einschätzung der *Early-Onset* PE und der PE < 37. SSW.

Die erneute Risikoeinschätzung ermöglicht es, die Frauen zum zweiten Trimenon in weitere Gruppen anhand des PE Risikos zu unterteilen: In eine *High* – Risikogruppe, die von einer intensiven klinischen Betreuung in der 24–31. SSW profitieren; in eine *Intermediate* – Risikogruppe, die von einer erneuten Untersuchung in der 32. SSW profitieren und in eine *Low* – Risikogruppe mit einer Neubewertung des PE Risikos in der 36. SSW.^{74,75,129}

Durch die erneute Risikoeinschätzung in die verschiedenen Risikogruppen und die damit einhergehenden erneuten Untersuchungen soll die individuelle klinische Betreuung optimiert und das persönliche PE Risiko aller Frauen besser eingeschätzt werden.

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie wird die Aussage der anderen Studien unterstützt. Eine erneute Einschätzung der Frauen im zweiten Trimenon anhand einer Doppleruntersuchung und der Beurteilung der maternalen Faktoren ist sinnvoll.

4.2.4 Zusammenhänge und Effekte der uteroplazentaren Perfusion und der maternalen Faktoren auf das fetale Schätzwert innerhalb der Risikogruppe

Durch die Bestimmung des SG (P und g) und des KU/AU Quotienten zum zweiten Zeitpunkt sollte die eventuelle Entwicklung einer SGA oder FGR eingeschätzt werden. Bei den Neugeborenen einer Schwangerschaft mit der Entwicklung einer PE, vor allem einer *Early-Onset* PE besteht ein erhöhtes Risiko für eine FGR. Die Zusammenhänge zwischen den fetalen Biometriewerten und der uteroplazentaren Perfusion sowie zwischen den fetalen Biometriewerten und den maternalen Faktoren wurden bei den Frauen mit erhöhtem PE Risiko untersucht.

In der vorliegenden Studie erwiesen sich die Zusammenhänge zwischen der uteroplazentaren Perfusion (Notching T1 und UtAPI (MoM) T1) und dem SG (P und g) zu T2 als nicht signifikant. Cnossen et al. beschreibt jedoch, dass pathologische Dopplerwerte der Aa. uterinae und erhöhte Serummarker der eingeschränkten Plazentation im ersten Trimenon bei den Frauen vorkamen, die ein erhöhtes PE Risiko und FGR Risiko haben.⁵⁴

In der vorliegenden Studie lagen die 95 % - Konfidenzintervalle des SG (P) zu T2 der Subgruppe mit einem Notching „ja“ zu T1 unter der 50. Perzentile und unterschieden sich signifikant von der 50. Perzentile. Dieses Ergebnis wird durch bisherige Studien bestärkt. Gómez et al. beschreibt, dass Schwangerschaften, die zum ersten Trimenon ein bilaterales Notching hatten, erhöhte Schwangerschaftskomplikationen wie eine PE und eine FGR hatten.¹¹⁴ Eine andere Studie berichtet, dass die Gruppe der Frauen mit einem Notching zum ersten und zweiten Trimenon signifikant geringere Geburtsgewichte und ein früheres Gestationsalter bei der Entbindung zeigten.¹¹² Neugeborene einer Schwangerschaft mit der Entwicklung einer PE werden mit geringeren Geburtsgewichten verbunden als im Vergleich zu den Neugeborenen einer Schwangerschaft ohne die Entwicklung einer PE.⁸

In der vorliegenden Studie erwiesen sich die Zusammenhänge zwischen den uteroplazentaren Werten zu T1 und der fetalen Biometriewerten zu T2 als nicht signifikant. Durch das Teilergebnis der 95 % - KI des SG unter der 50. Perzentile bei Notching „ja“ T1 konnte jedoch eine minimale Veränderung in der Wachstumsdynamik innerhalb der RG beobachtet werden.

Die Zusammenhänge zwischen der SSW T2 und dem SG (g) T2 sowie zwischen dem SG (P) T2 zeigten sich signifikant. Während die Korrelation zwischen SSW T2 und SG (g) T2 sehr stark und positiv war, zeigte sich die Korrelation zwischen SSW T2 und dem SG (P) T2 als eher nur schwach und negativ. Die Daten der vorliegenden Studie sind mit Daten aus bisherigen Studien übereinstimmend. Zwischen dem SG (g) und der SSW besteht ein signifikanter positiver Zusammenhang.^{130–132} Der positive signifikante Zusammenhang zwischen SSW T2 und SG (g) T2 wird durch die Varianzaufklärung von 80 % gestärkt.

Der kubische Zusammenhang von SG (P) T2 und der SSW T2 zeigte sich hingegen mit einer schwachen negativen Korrelation innerhalb der RG. Dieser negative Zusammenhang war vor allem in den frühen und in den späteren SSW im zweiten Trimenon sichtbar und signifikant. Durch die geringen Fallzahlen der frühen und späteren Wochen des zweiten Trimenon hat das Ergebnis des negativen Zusammenhanges keine starke Aussage. Zudem erwies sich der Zusammenhang zwischen der mittleren SSW (um die 21⁺¹. SSW) im zweiten Trimenon und dem SG (P) als nicht signifikant. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Feten der RG in den frühen und späteren SSW des zweiten Trimenon tendenziell schlechter wachsen und die Entwicklung des fetalen SG innerhalb der RG eingeschränkt sein kann. Dieses Teilergebnis zeigte die Tendenz, dass die Frauen mit einem erhöhten PE Risiko auch ein erhöhtes Risiko für eine FGR haben können. Zur Bekräftigung dieser Tendenz müssten weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen erfolgen.

Das SG und das Geburtsgewicht sind abhängig von maternalen Faktoren wie dem maternalen Gewicht, dem maternalen Alter, der demographischen Herkunft, dem fetalen Geschlecht und der Parität.^{130–132} Das maternale Gewicht zeigt einen positiven Effekt auf das SG (g), vor allem in den höheren maternalen Gewichten.¹³⁰ Auch in der vorliegenden Studie zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit positiver Korrelation zwischen dem BMI T2 und dem SG (P und g) T2. Die Daten der vorliegenden Studie sind somit mit den vorherigen Studien und Daten vergleichbar und übereinstimmend. Schwangere mit einem höheren BMI zeigten größere SG (P und g) zum zweiten Trimenon. Somit zeigt ein erhöhtes maternales Gewicht kein Risiko für die Entwicklung eines SGA oder FGR im zweiten Trimenon.

Ein signifikanter Zusammenhang besteht aber zwischen Nikotin und dem SG (P) T2. Der geschätzte Mittelwert des SG (P) T2 bei den Patientinnen, die einen Nikotinkonsum während der Schwangerschaft hatten, war signifikant größer im Vergleich zu dem Mittelwert für die Patientinnen, die keinen Nikotinkonsum hatten. Das Ergebnis ist überraschend und unerwartet.

Rauchen während der Schwangerschaft wird paradoxerweise mit einer reduzierten PE Entwicklung assoziiert.^{123–125} Die Auswirkung des Rauchens während der Schwangerschaft auf das fetale Wachstum ist noch nicht genau geklärt. Kahn et al. berichtet ein vermindertes Geburtsgewicht bei Raucherinnen, die keine PE entwickelten und höhere Geburtsgewichte bei Raucherinnen, die eine PE entwickelten.¹²⁴ Spracklen et al. und Odegard et al. können die Daten von Kahn et al. nicht bestätigen und berichten von keiner Interaktion zwischen den Raucherinnen mit einer PE oder Gestationshypertonie auf das fetale Gewicht. Raucherinnen, die eine PE entwickelten, zeigten signifikant geringere Geburtsgewichte.^{8,133}

In den vorliegenden Daten zeigten die Frauen, die während der Schwangerschaft rauchten und ein erhöhtes PE Risiko hatten, zum zweiten Trimenon höhere SG (P) als Frauen, die während der Schwangerschaft nicht rauchten. Somit sind die Daten der vorliegenden Arbeit zum Teil mit den bisherigen Daten übereinstimmend, auch wenn in der vorliegenden Studie nicht das Geburtsgewicht beurteilt wurde, sondern das SG im zweiten Trimenon. Durch die geringe Fallzahl der Raucherinnen in der vorliegenden Studie ist jedoch die Signifikanz zu hinterfragen. Zudem wurde nur anamnestisch erfragt, ob ein Nikotinkonsum während der Schwangerschaft besteht. Es besteht die Möglichkeit, dass nicht alle Frauen eine genaue Aussage über ihren Nikotinkonsum gegeben haben. Das Ergebnis ist somit für den klinischen Einsatz und die Relevanz nicht ausreichend. Durch die Betrachtung der aktuellen Literatur und dem vorliegenden Teilergebnis, wird bestärkt, dass in dieser Teilfragestellung weitere Untersuchungen und Studien erfolgen sollten.

Der Zusammenhang zwischen einer präexistenten arteriellen Hypertonie vor der Schwangerschaft und dem SG (P und g) zu T2 erwies sich als nicht signifikant. Die geschätzten Mittelwerte des SG (P und g) zu T2 zeigten bei den Patientinnen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie und keiner präexistenten arteriellen Hypertonie keinen gravierenden Unterschied. Eine präexistente arterielle Hypertonie in der

Anamnese ist ein Risikofaktor für eine *Early-Onset* und *Late-Onset* PE sowie einer SGA.¹²⁰ Die Inzidenz einer SGA zeigt sich bei Patientinnen, die eine PE entwickelten, sehr ähnlich, egal ob eine präexistente arterielle Hypertonie bestand oder nicht.¹²⁰ Das vorliegende Ergebnis, dass die Frauen mit einem erhöhten PE Risiko mit oder ohne den Risikofaktor einer präexistenten arteriellen Hypertonie ähnlich geschätzte Mittelwerte im SG zu T2 hatten, stimmt mit dem Ergebnis von Panaitescu et al. überein.¹²⁰

Die vorliegenden Daten zeigen, dass der Faktor einer präexistenten arteriellen Hypertonie für das SG im zweiten Trimenon keinen signifikanten Effekt hat. Somit hat der Faktor der präexistenten arteriellen Hypertonie zum zweiten Trimenon keine statistische Auswirkung auf die Wachstumsdynamik der Feten.

Für eine genauere Beurteilung einer SGA oder FGR Entwicklung und um den Effekt der präexistenten arteriellen Hypertonie genauer zu prüfen, müsste zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft erneut das SG sowie das Geburtsgewicht erfasst und beurteilt werden.

4.2.5 Zusammenhänge und Effekte der uteroplazentaren Perfusion und maternalen Faktoren auf den KU/AU Quotienten innerhalb der Risikogruppe

Zwischen der uteroplazentaren Perfusion (Notching und UtAPI (MoM) T1) und dem KU/AU Quotienten T2 sowie zwischen den maternalen Faktoren wie BMI, Nikotin, präexistente arterielle Hypertonie und dem KU/AU Quotienten zu T2 zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Zwischen der SSW und dem KU/AU Quotienten T2 bestand hingegen in der vorliegenden Studie ein hoch signifikanter Zusammenhang mit einer negativen Korrelation.

Der AU ist einer der frühesten betroffenen Parameter bei beeinträchtigtem fetalem Wachstum. Der KU ist ein stabiler Parameter, der sich bei Wachstumsänderungen kaum verändert. Beim KU/AU Quotienten wird somit das Missverhältnis zwischen Kopf und Abdomen bei beeinträchtigtem fetalem Wachstum wiedergegeben. Der KU/AU Quotient ist ein Gestationsalter abhängiger Parameter und kann somit für die Feststellung und Entwicklung einer FGR verwendet werden.¹³⁴ In normalen Schwangerschaften zeigt sich ein Zusammenhang mit negativer Korrelation zwischen dem KU/AU Quotienten und dem Gestationsalter.¹⁰⁷ Der klinische Nutzen des KU/AU Quotienten ist für die

Beurteilung einer schweren FGR im zweiten Trimenon sinnvoll. Eine asymmetrische FGR ist vorhanden, wenn die FGR sich aufgrund einer schweren plazentalen Insuffizienz entwickelt.¹³⁵

Die eigenen Ergebnisse unterstreichen die Ergebnisse von Bhimarao et al.¹³⁴, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem KU/AU Quotienten und der Schwangerschaftsdauer besteht. Auch Snijders et al.¹⁰⁷ beschreibt den negativen Zusammenhang zwischen dem KU/AU Quotienten und der SSW. In der vorliegenden Studie zeigte sich dieser negative signifikante Zusammenhang innerhalb der RG. Das Missverhältnis zwischen Thorax und Kopf bei FGR aufgrund einer eingeschränkten uteroplazentaren Perfusion wird in der vorliegenden Studie im zweiten Trimenon noch nicht bestätigt.

Durch den signifikanten Zusammenhang zwischen KU/AU Quotienten T2 und SSW T2 kann es sein, dass das Missverhältnis eventuell erst zu einem späteren Zeitpunkt deutlich wird. Um zu prüfen, ob das Missverhältnis in der RG im weiteren Schwangerschaftsverlauf auftritt, sollten Untersuchungen im dritten Trimenon erfolgen und weitere Zusammenhänge überprüft werden.

Der KU/AU Quotient kann als Parameter für die Entwicklung einer FGR genutzt werden. Innerhalb der RG zeigten sich die Zusammenhänge zwischen der uteroplazentaren Perfusion des ersten Trimenon sowie zwischen den maternalen Faktoren und dem KU/AU Quotienten T2 als nicht signifikant. Aufgrund dessen können keine Rückschlüsse auf eine veränderte Wachstumsdynamik innerhalb der RG in Bezug auf diese Faktoren geschlossen werden. Die vorliegenden Daten zeigen keine veränderte oder auffällige Wachstumsdynamik in Bezug auf den KU/AU Quotienten. Eine veränderte Wachstumsdynamik in Bezug auf den KU/AU Quotienten kann eventuell zu einem späteren Zeitpunkt sichtbar werden.

4.2.6 Unterschiede und Vergleiche der fetalen Biometrie in der Risiko- und Vergleichsgruppe

In dem Vergleich zwischen der RG mit erhöhtem PE Risiko und der VG mit keinem erhöhten PE Risiko zeigte sich, dass die VG schwach signifikant größere geschätzte SG (P) zu T2 hatte, als die RG. Die geschätzten SG mit den 95 % - Konfidenzintervallen der

RG zeigten sich stets unterhalb der Werte der VG. Der Zusammenhang zwischen den UtAPI (MoM) T1 Werten und dem SG (P) T2 zeigte sich leicht signifikant und mit einer negativen Korrelation. Die Interaktion der Gruppen in Bezug auf den Zusammenhang erwies sich als nicht signifikant. Die Gruppen (VG und RG) zeigten keinen Unterschied in dem Zusammenhang zwischen UtAPI (MoM) T1 und SG (P) T2. Die VG und die RG zeigten mit steigendem UtAPI (MoM) T1 Wert eine leichte Abnahme in dem SG (P) T2. Durch die signifikant erhöhten SG T2 der VG zu der RG zeigt sich ein minimaler Unterschied in der fetalen Wachstumsdynamik zwischen den beiden Gruppen.

In den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigte sich die Tendenz, dass die KU/AU Quotienten T2 der RG in Bezug auf die UtAPI (MoM) T1 Werte minimal oberhalb der VG lag, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Zusätzlich zeigte sich in der VG mit höheren UtAPI (MoM) T1 Werten ein minimaler Anstieg des KU/AU Quotienten T2. Diese Tendenz zeigte keine Signifikanz.

Höhere KU/AU Quotienten beschreiben das Missverhältnis zwischen Thorax und Kopf und können somit ein Zeichen für ein nicht gleichmäßiges Wachsen der Feten und ein Parameter für ein eingeschränktes fetales Wachstum sein.¹³⁴ Da eine PE mit einer FGR einhergehen kann, ist der erhöhte KU/AU Quotient in der RG im Vergleich zu der VG nicht überraschend. Dieses Trendniveau der zwei Gruppen ist jedoch nicht statistisch abgesichert.

Der geprüfte Zusammenhang mittels linearer Regressionsanalyse zwischen den UtAPI (MoM) Werten T1 und dem KU/AU Quotienten zeigte keine Signifikanz. Zusätzlich zeigte sich die Interaktion der VG und der RG als nicht signifikant.

In der vorliegenden Studie wurden nur Tendenzen beschrieben, dass es einen Unterschied in der Wachstumsdynamik der Feten zwischen der RG und VG geben kann. Damit diese Tendenzen statistisch überprüft werden und Rückschlüsse gezogen werden können, müssten weitere Untersuchungen erfolgen.

Aufgrund der nicht signifikanten Interaktionen zwischen der VG und der RG wurden die Werte zentriert und die Haupteffekte beider Gruppen für die maternalen Faktoren berichtet. Es zeigten sich stark signifikante Zusammenhänge zwischen der SSW T2 und dem SG (P) T2 sowie zwischen der SSW T2 und dem KU/AU Quotienten T2. Diese

Zusammenhänge wurden bereits innerhalb der Analysen der RG beschrieben. Durch die Bestätigung der signifikanten Zusammenhänge in Betrachtung beider Gruppen werden diese Ergebnisse bzw. die negativen Zusammenhänge zwischen der SSW und dem SG (P) sowie zwischen der SSW und dem KU/AU Quotienten verstärkt.^{107,134}

Auch der signifikante Zusammenhang mit positiver Korrelation zwischen dem maternalen BMI T2 und dem SG (P) T2 innerhalb der RG wird in den Analysen beider Gruppen (VG und RG) bestätigt. Dadurch wird der Zusammenhang unterstrichen und verstärkt und die Daten aus Kiserud et al. bestätigt, dass ein positiver Zusammenhang zwischen dem maternalem Gewicht und dem fetalen SG besteht.¹³⁰

Obwohl minimale Veränderungen und Tendenzen in der Wachstumsdynamik innerhalb der RG und im Vergleich zur VG sichtbar geworden sind, zeigten sich größtenteils die Zusammenhänge zwischen der uteroplazentaren Perfusion T1 und der fetalen Biometrie T2 als statistisch nicht abgesichert. Durch die stets signifikanten Zusammenhänge zwischen der SSW und den jeweiligen fetalen Biometriewerten kann es sein, dass für sichtbare Effekte der Zeitpunkt in der vorliegenden Studie für die Beurteilung der Biometrie zu früh war. Eventuell können die Effekte der uteroplazentaren Perfusion auf die fetale Biometrie sowie die klinische Manifestation eines SGA/FGR erst im weiteren Schwangerschaftsverlauf sichtbar und verdeutlicht werden.

Bisherige Studien beschreiben, dass Schwangere, die im zweiten Trimenon einen pathologischen Blutfluss der Aa. uterinae hatten, ein erhöhtes Risiko zeigten ein wachstumsretardiertes Kind zu bekommen.^{119,136} Aufgrund der Datenlage können in der vorliegenden Studie nur Tendenzen und kleine Veränderungen in der Wachstumsdynamik der RG belegt werden. Rückschlüsse oder Effekte von der uteroplazentaren Perfusion des ersten Trimenon auf die fetale Biometrie können nicht belegt werden. Für die Relevanz und den klinischen Nutzen sollten noch weitere Untersuchungen erfolgen.

4.3 Limitationen

Eine Limitation der Studie ist, dass das perinatale *Outcome* der Schwangeren nicht berücksichtigt wurde. In der vorliegenden Studie wurde nicht berücksichtigt wie viele Schwangere zu welchem Zeitpunkt eine PE entwickelt haben, wann der Entbindungszeitpunkt der Schwangeren war, ob ein SGA/FGR Kind geboren wurde oder ob eine intensivmedizinische Betreuung der Mutter oder des Kindes notwendig war. Auf eine erneute Kontaktaufnahme mit den Probandinnen und damit einhergehend auf die Beurteilung des *Outcomes* wurde verzichtet. Die Fragestellung der vorliegenden Studie befasst sich ausschließlich mit der genauen Entwicklung und den Effekten der verschiedenen Parameter zwischen dem ersten und zweiten Trimenon. Daher wurde für die vorliegende Studie auf die Beurteilung des *Outcomes* verzichtet. Durch den Verzicht wird die vorliegende Studie von den bisherigen Studien abgegrenzt, da nur die Veränderungen und Entwicklungen zwischen den beiden Zeitpunkten berücksichtigt werden. Aufbauend zu den vorliegenden Daten ist geplant, in weiteren Studien das *Outcome* der Patientinnen und der Neugeborenen auszuwerten.

Eine weitere Limitation der Studie besteht darin, dass keine weitere Blutdruckmessung und keine Proteinurie-Bestimmung im zweiten Trimenon stattgefunden hat, weshalb im zweiten Trimenon keine PE Diagnose gestellt wurde. Es erfolgte in der Studie nur die Einschätzung und Beurteilung der Ultraschallwerte und der maternalen Faktoren.

Die Frauen mit einem erhöhten PE Risiko ($> 1:80$) nach dem ETS Screening erhielten eine ASS-Prophylaxe. Die Compliance und die Medikamenteneinnahme der Patientinnen wurden nicht überprüft. Patientinnen mit dem ETS vor dem Jahre 2017 erhielten eine ASS-Prophylaxe von 100 mg/d. Nach klinischer Etablierung der Studienergebnisse von Rolnik et al.⁸⁶ im Jahr 2017 erhielten die Patientinnen eine ASS-Prophylaxe von 150 mg/d.

4.4 Schlussfolgerung

Durch die genaue Beurteilung der Ultraschallparameter im ersten zum zweiten Trimenon lässt sich deren Entwicklung besser beurteilen und das PE Risiko der Patientinnen besser einschätzen. Der Ultraschallparameter Notching hat in der Betrachtung nur zum ersten Trimenon einen schlechten Vorhersagewert für eine PE Entwicklung. Ein bestehendes Notching im zweiten Trimenon hingegen wird mit einer PE Entwicklung assoziiert.

Patientinnen, die zum ersten Trimenon erhöhte UtAPI (MoM) Werte hatten, zeigten auch im zweiten Trimenon erhöhte UtAPI (MoM) Werte und oder ein Notching. Durch den hoch signifikanten Zusammenhang mit einer positiven Korrelation zwischen den UtAPI Werten zu T1 und T2 der vorliegenden Studie wird die Wichtigkeit der Beurteilung der Parameter zu beiden Zeitpunkten gestärkt. Die Entwicklung der uteroplazentaren Perfusion lässt sich somit besser beurteilen und die PE Entwicklung besser einschätzen.

Besonders deutlich wird, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer präexistenten arteriellen Hypertonie und der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte von T1 zu T2 besteht. Die Untergruppe der Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie hatten ein weniger steiles Absinken in der Entwicklung der UtAPI (MoM) von T1 zu T2. Andere maternale Faktoren wie BMI und Nikotinkonsum zeigten keine signifikanten Effekte auf die UtAPI (MoM) Entwicklung.

Der Vergleich zwischen der RG und VG zeigte, dass die RG trotz ASS-Prophylaxe signifikant höhere UtAPI (MoM) Werte zum ersten und zweiten Trimenon hatte als die VG. Die RG zeigte eine erhöhte Eintrittswahrscheinlichkeit ein Notching „ja“ im zweiten Trimenon aufzuzeigen als die VG. Somit zeigte die RG trotz der ASS-Prophylaxe eine Einschränkung der uteroplazentaren Perfusion im zweiten Trimenon.

Eine minimale Veränderung in der fetalen Wachstumsdynamik zeigte sich innerhalb der RG im Vergleich zu der VG. Die Patientinnen der RG, die zu T1 ein Notching aufzeigten, hatten zu T2 signifikant kleinere SG unter der 50. Perzentile. Die VG zeigte signifikant größere SG (P) T2 als im Vergleich zur RG. Obwohl minimale Veränderungen und Tendenzen in der Wachstumsdynamik innerhalb der RG und im Vergleich zur VG sichtbar geworden sind, zeigten sich größtenteils die Zusammenhänge zwischen der uteroplazentaren Perfusion T1 und der fetalen Biometrie T2 statistisch nicht abgesichert. Die Datenlage deutet darauf, dass die Effekte und die Veränderungen jedoch im weiteren

Schwangerschaftsverlauf deutlich und sichtbar werden können. Die gewählten Zeitpunkte der vorliegenden Studie könnten zu früh gewählt sein, um eventuelle Veränderungen und Zusammenhänge zwischen der uteroplazentaren Perfusion und der fetalen Biometrie darzustellen und um die klinische Manifestation einer SGA/FGR zu beurteilen.

In Betrachtung der gesamten Ergebnisse der vorliegenden Studien sollten Patientinnen zusätzlich zum ETS eine weitere Ultraschalluntersuchung mit Organscreening und Doppleruntersuchung im zweiten Trimenon erhalten. Dadurch kann das Risiko der Entwicklung der PE und einer FGR eingeschätzt werden. Frauen mit einem inadäquaten Absinken der UtAPI (MoM) Werte vom ersten zum zweiten Trimenon oder bestehenden erhöhten UtAPI (MoM) Werten zum zweiten Trimenon sollten engmaschiger betreut werden. Im Verlauf der Schwangerschaft sollten die Frauen mittels serieller Untersuchungen inklusiver fetaler Biometrie und fetomaternaler Dopplersonographie bis zur Entbindung überwacht werden. Die Ultraschalluntersuchungen im zweiten Trimenon sollten mit maternalen, biophysischen und biochemischen Faktoren im Rahmen eines kombinierten Screenings stattfinden.

Durch das erneute Screening sollen das individuelle PE Risiko und die PE Entstehung erneut abgeschätzt werden. Die erneute PE Einschätzung im zweiten Trimenon soll nicht der Prävention oder Vorbeugung dienen, sondern den weiteren klinischen Verlauf optimieren und die medizinische Betreuung und Versorgung verbessern.

Die Untergruppe der Frauen mit präexistenter arterieller Hypertonie, zeigte ein weniger steiles Absinken der UtAPI (MoM) Werte von T1 zu T2. Zusätzlich wird eine verminderte Wirkung der ASS-Prophylaxe bei Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie in der Literatur beschrieben.⁹³ Infolgedessen sollten besonders die Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie nicht nur im ersten Trimenon untersucht werden, sondern auch im zweiten und dritten Trimenon genauer beobachtet werden. Das Ziel besteht darin das PE Risiko genauer einschätzen zu können und somit die klinische Betreuung zu optimieren und dadurch die maternale und perinatale Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Die aktuelle Datenlage berichtet, dass zusätzlich zum ETS ein erneutes kombiniertes Screening mit Betrachtung der maternalen Faktoren, der Dopplerwerte und der

biophysischen und biochemischen Werte im zweiten Trimenon zur PE Einschätzung stattfinden sollte.^{73–75,129} Durch die vorliegenden Daten werden diese klinischen Ansätze bestätigt und verstärkt. Durch die vorliegenden Ergebnisse wird deutlich, dass besonders die Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie und einem bilateralem Notching im ersten und zweiten Trimenon sowie erhöhten UtAPI (MoM) Werte zum ersten und zweiten Trimenon eine besondere Beobachtung im weiteren Schwangerschaftsverlauf benötigen.

5. Zusammenfassung

PE betrifft weltweit 2-8 % aller Schwangerschaften. Eine *Early-Onset* PE bringt häufig schwere Krankheitsverläufe mit sich. Eine ASS-Prophylaxe (150 mg /d) < 16. SSW kann das PE Risiko reduzieren. Der Screening Algorithmus von FMF London ermöglicht eine PE Risikoeinschätzung zum ersten Trimenon. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Effekte der maternalen Faktoren auf die genaue Entwicklung der uteroplazentaren Perfusion und fetalen Biometrie vom ersten Trimenon zum zweiten Trimenon innerhalb einer RG mit ASS-Prophylaxe zu untersuchen und mit einer VG zu vergleichen. Ziel war es, die Wichtigkeit und die Effekte der Untersuchungen zum ersten und zweiten Trimenon zu prüfen und zu bestätigen.

Die retrospektive Studie schließt 448 Frauen mit erhöhtem PE Risiko und ASS-Prophylaxe und 468 Frauen mit niedrigem PE Risiko und keiner ASS Einnahme ein. Zum ersten (T1) und zweiten (T2) Trimenon wurden folgende Parameter erfasst und berücksichtigt: UtAPI (MoM) und Notching zu T1 und T2, fetale Biometrie (SG und KU/AU Quotient) zu T2. Maternale Faktoren wurden miterfasst und die jeweiligen Effekte geprüft.

Die UtAPI (MoM) T1 und T2 zeigten eine positive signifikante Korrelation ($r = 0,39$; $p < 0,001$), zudem fiel der UtAPI (MoM) T2 signifikant höher aus für Notching „ja“ T1. Präexistente arterielle Hypertonie und die UtAPI Entwicklung zeigten einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,006$). Frauen ohne den Risikofaktor zeigten einen signifikanten ($p < 0,001$) stärkeren Abfall in der UtAPI Entwicklung. Die Eintrittswahrscheinlichkeit Notching „ja“ T2 ($p < 0,001$; OR: 5,80) ist erhöht bei höheren UtAPI (MoM) Werten T1. Die Mittelwerte (T1 und T2) der UtAPI (MoM) waren signifikant höher in der RG als in der VG. Die RG zeigte im Notching T2 eher „ja“ ($p < 0,001$; OR:5,64) als „nein“ in der VG. Die 95 % - KI der SG (P) für Notching „ja“ T1 lagen unter der 50. Perzentile. SSW T2 und KU/AU T2 zeigten einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$; $b = -0,01$). Die VG zeigte signifikant höhere SG als die RG. Der KU/AU Quotient der RG lag oberhalb der VG, jedoch ohne eine statistische Absicherung.

Ein bleibendes Notching und erhöhte UtAPI (MoM) Werte zum zweiten Trimenon können Risikofaktoren für eine *Early-Onset* PE sein. Besonders Frauen mit einer präexistenten arteriellen Hypertonie und Notching und erhöhten UtAPI (MoM) Werten im ersten und zweiten Trimenon benötigen besondere Beobachtungen im Schwangerschaftsverlauf.

6. Summary

PE affects 2-8% of all pregnancies. Early-onset PE has a higher risk for perinatal and maternal complications. Aspirin (150mg/d) < 16 weeks can reduce the preterm PE in high- risk pregnant women. The combined first trimester screening algorithm by FMF London can calculate the individual risk for preterm PE. The aim of this study was to investigate the influence of maternal factors on the development and changes in the uteroplacental perfusion and in the fetal biometry from the first trimester to the second trimester in a high- risk PE group under aspirin prophylaxis compared with a low- risk collective. An additional aim was to investigate the importance and the impact of a second combined examination in the second trimester for a better risk PE calculation.

This retrospective study included 448 women with a high PE risk under aspirin prophylaxis and 468 women with a low PE risk. In the first (T1) and second (T2) trimester the following parameters were considered: UtAPI (MoM) and notching in T1 and T2; fetal biometry values (estimated fetal weight (EFW) and HC/AC ratio) in T2. Impact of maternal factors were proved and considered. UtAPI (MoM) T1 and T2 showed a positive significant correlation ($r = 0,39$; $p < 0,001$). UtAPI (MoM) in T2 was significantly higher when a notching was already observed in T1. A significant coherence ($p = 0,006$) was shown between the risk factor of chronic hypertension and the UtAPI development from T1 to T2. Women without this risk factor showed a significant decrease ($p < 0.001$) in the UtAPI development from T1 to T2. The probability for notching in T2 increased ($p < 0.001$; OR: 5.80) with increasing UtAPI (MoM) T1. The mean values of UtAPI (MoM) T1 and T2 were significantly higher in the high- risk group than in the low- risk collective. The high- risk group had a higher probability ($p < 0.001$; OR: 5.64) for notching in T2 than the low- risk group. The EFW 95% CI were below the 50th percentile with observed notching T1. Gestational age and HC/AC ratio showed a significant negative correlation ($p < 0.001$; $b = -0.01$). The low- risk group showed significantly higher EFW than the high-risk group. The HC/AC ratio was in the high- risk group above the low- risk group, but without proved significance.

Remaining notching and remaining high UtAPI (MoM) values in the second trimester are risk factors for an early-onset PE development. Especially women with chronic hypertension, remaining high UtAPI (MoM) values and remaining an observed notching in the second trimester should have a closer follow up in the remaining pregnancy.

7. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) P. AWMF-Leitlinien: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. 2019.:117.
2. NICE guideline 2020. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *Hypertens Pregnancy*.:55.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291-310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004
4. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health*. 2014;4(2):97-104. doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001
5. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health*. 2013;3(1):44-47. doi:10.1016/j.preghy.2012.11.001
6. Dadelszen P von, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-148. doi:10.1081/PRG-120021060
7. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1-544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019
8. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol*. 2000;96(6):950-955.
9. Wójtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kołodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczyńska O, Huras H. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. *Int J Hypertens*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/4108271
10. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):771-781. doi:10.1097/AOG.0000000000000472
11. Valensise Herbert, Vasapollo Barbara, Gagliardi Giulia, Novelli Gian Paolo. Early and Late Preeclampsia. *Hypertension*. 2008;52(5):873-880. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358
12. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):391-403. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006

13. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-137. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.010
14. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet*. 2006;367(9516):1066-1074. doi:10.1016/S0140-6736(06)68397-9
15. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-644. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6
16. Weltgesundheitsorganisation, ed. *Make Every Mother and Child Count.*; 2005.
17. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *The BMJ*. 2016;353. doi:10.1136/bmj.i1753
18. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0
19. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 2010;24(2):104-110. doi:10.1038/jhh.2009.45
20. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(5):1200-1204. doi:10.1016/0002-9378(89)90665-0
21. Roberts JM, Hubel CA. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S32-S37. doi:10.1016/j.placenta.2008.11.009
22. Lyall F. Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46(4):266-273. doi:https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00589.x
23. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019;146(22). doi:10.1242/dev.163428
24. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*. 2009;24(3):147-158. doi:10.1152/physiol.00043.2008
25. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta*. 1983;4(4):397-413. doi:10.1016/s0143-4004(83)80043-5
26. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003;69(1):1-7. doi:10.1095/biolreprod.102.014977

27. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. Published online July 15, 2019;12381. doi:10.1136/bmj.12381
28. Sivasubramaniam SD. Angiogenesis and Pseudo-Vasculogenesis in Human Placenta: Early Trophoblast Invasion and Spiral Artery Remodelling. Published November 3, 2014. Accessed June 23, 2021. <https://austinpublishinggroup.com/vascular-medicine/fulltext/ajvm-v1-id1005.php>
29. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:12381. doi:10.1136/bmj.12381
30. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2005;46(5):1077-1085. doi:10.1161/01.HYP.0000187899.34379.b0
31. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts Up-Regulate Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Expression under Reduced Oxygen: An Implication for the Placental Vascular Development and the Pathophysiology of Preeclampsia. *Endocrinology*. 2004;145(11):4838-4845. doi:10.1210/en.2004-0533
32. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int*. 2007;71(10):977-984. doi:10.1038/sj.ki.5002175
33. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-658. doi:10.1172/JCI200317189
34. Sela Shay, Itin Ahuva, Natanson-Yaron Shira, et al. A Novel Human-Specific Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1. *Circ Res*. 2008;102(12):1566-1574. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.171504
35. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Ligands and Receptors That Regulate Human Cytotrophoblast Survival Are Dysregulated in Severe Preeclampsia and Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets Syndrome. *Am J Pathol*. 2002;160(4):1405-1423.
36. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-Eclampsia: Clinical Manifestations and Molecular Mechanisms. *Nephron Clin Pract*. 2007;106(2):c72-c81. doi:10.1159/000101801
37. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031884>. doi:10.1056/NEJMoa031884
38. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006;12(6):642-649. doi:10.1038/nm1429

39. Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: Cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int.* 2007;71(10):959-961. doi:10.1038/sj.ki.5002281
40. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med.* 1996;335(20):1480-1485. doi:10.1056/NEJM199611143352002
41. Shah DM. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2005;288(4):F614-F625. doi:10.1152/ajprenal.00410.2003
42. Baker PN, Davidge ST, Barankiewicz J, Roberts JM. Plasma of preeclamptic women stimulates and then inhibits endothelial prostacyclin. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 1996;27(1):56-61. doi:10.1161/01.hyp.27.1.56
43. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):202-203. doi:10.1016/0002-9378(95)90113-2
44. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):895-901. doi:10.1016/0002-9378(91)90435-t
45. Ballermann BJ. Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int.* 2005;67(5):1668-1671. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00260.x
46. Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest.* 2003;111(5):707-716. doi:10.1172/JCI200317423
47. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology.* 2000;217(2):371-376. doi:10.1148/radiology.217.2.r00nv44371
48. Baxter JK, Weinstein L. HELLP Syndrome: The State of the Art: *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(12):838-845. doi:10.1097/01.ogx.0000146948.19308.c5
49. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2017;69(4):731-738. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620
50. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22. doi:10.1056/NEJMoa1414838

51. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)Paul Gaß. AWMF - Leitlinien: Intrauterine Wachstumsrestriktion. Published online 2016:86.
52. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):136-145. doi:10.1002/uog.11204
53. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004;4(1):17. doi:10.1186/1471-2393-4-17
54. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2008;178(6):701-711. doi:10.1503/cmaj.070430
55. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7627):974. doi:10.1136/bmj.39335.385301.BE
56. Ghossein-Doha C, Neer J van, Wissink B, et al. Pre-eclampsia: an important risk factor for asymptomatic heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(1):143-149. doi:https://doi.org/10.1002/uog.17343
57. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171-178. doi:10.1159/000338470
58. Nicolaides KH. Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):183-196. doi:10.1159/000324320
59. O’Gorman N, Nicolaides KH, Poon LC. The Use of Ultrasound and other Markers for Early Detection of Preeclampsia. *Womens Health.* 2016;12(2):199-207. doi:10.2217/whe.15.95
60. Wright A, Wright D, Ispas CA, Poon LC, Nicolaides KH. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):698-706. doi:10.1002/uog.14783
61. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-103.e12. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.034
62. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):583-586. doi:https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x

63. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742-749. doi:<https://doi.org/10.1002/uog.5157>
64. Poon LCY, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(2):142-148. doi:<https://doi.org/10.1002/uog.6452>
65. O’Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks’ gestation in screening for pre-eclampsia: UtA-PI in screening for PE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):565-572. doi:10.1002/uog.15819
66. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):689-697. doi:10.1002/uog.14789
67. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-Trimester Uterine Artery Doppler Analysis in the Prediction of Later Pregnancy Complications. *Dis Markers.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/679730
68. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, et al. Should Bilateral Uterine Artery Notching be used in the Risk Assessment for Preeclampsia, Small-for-Gestational-Age, and Gestational Hypertension? *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2010;29(7):1103-1115.
69. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks’ gestation in screening for pre-eclampsia: PAPP-A and β -hCG in screening for PE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):762-767. doi:10.1002/uog.15849
70. Levine RJ, Lim KH, Schisterman EF, Sachs BP, Sibai BM, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* Published online 2004:12.
71. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history: Serum PlGF in three trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):591-598. doi:10.1002/uog.14811
72. K. Nicolaides. PE- Risikostratifizierung im ersten Trimenon- FMF Screeningalgorithmus. The Fetal Medicine Foundation. Accessed March 9, 2022. <https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/861?locale=de>
73. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):619.e1-619.e17. doi:10.1016/j.ajog.2015.11.016

74. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(3):365-372. doi:<https://doi.org/10.1002/uog.19099>
75. Litwinska M, Wright D, Efeturk T, Ceccacci I, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):367-372. doi:10.1002/uog.17418
76. K. Nicolaides. PE- Risikostratifizierung im zweiten und dritten Trimenon. The Fetal Medicine Foundation. Accessed March 9, 2022. <https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/865?locale=de>
77. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):87.e1-87.e17. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.016
78. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(4):501-506. doi:10.1002/uog.19111
79. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation: Competing risks in screening for PE at 35-37 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(1):72-79. doi:10.1002/uog.15812
80. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. 2007;369:8.
81. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Part 1):402-414. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e9322a
82. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-120.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.09.076
83. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):491-499. doi:<https://doi.org/10.1002/uog.12421>
84. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287-293.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.561

85. O’Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). *BMJ Open*. 2016;6(6):e011801. doi:10.1136/bmjopen-2016-011801
86. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
87. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(6):685.e1-685.e5. doi:10.1016/j.ajog.2017.08.110
88. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. Published online August 2020:S0002937820308735. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.045
89. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):580.e1-580.e6. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.034
90. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biol*. 1971;231(25):232-235. doi:10.1038/newbio231232a0
91. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclooxygenase 1. *Placenta*. 2015;36(4):446-453. doi:10.1016/j.placenta.2015.01.004
92. Panagodage S, Yong HEJ, Da Silva Costa F, et al. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment Modulates the Production of Cytokines and Improves Trophoblast Function in an in Vitro Model of Early-Onset Preeclampsia. *Am J Pathol*. 2016;186(12):3217-3224. doi:10.1016/j.ajpath.2016.08.010
93. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):585.e1-585.e5. doi:10.1016/j.ajog.2017.07.038
94. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis: Aspirin for the prevention of perinatal death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):491-499. doi:10.1002/uog.12421
95. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(1):52-59. doi:https://doi.org/10.1002/uog.19077

96. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):612.e1-612.e6. doi:10.1016/j.ajog.2018.02.014
97. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8-15. doi:10.1159/000341264
98. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):62.e1-62.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.018
99. Poon LCY, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for Measurement of Mean Arterial Pressure at 11-13 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(1):42-48. doi:10.1159/000335366
100. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia: MAP in screening for PE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(5):573-579. doi:10.1002/uog.15815
101. Wright D, Silva M, Papadopoulos S, Wright A, Nicolaides KH. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):42-50. doi:10.1002/uog.14870
102. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester: How to record uterine. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online May 2013:n/a-n/a. doi:10.1002/uog.12366
103. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecol*. 1992;80(2):277-282.
104. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82(9):702-710. doi:10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x
105. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-337. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4
106. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-133. doi:10.1148/radiology.181.1.1887021
107. Snijders RJM, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4(1):34-48. doi:https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1994.04010034.x

108. Allison PD. Change Scores as Dependent Variables in Regression Analysis. *Sociol Methodol.* 1990;20:93-114. doi:10.2307/271083
109. Wright D, Tan MY, O’Gorman N, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(2):199.e1-199.e13. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1087
110. Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks’ gestation in screening for pre-eclampsia: PlGF at 12, 22, 32 and 36 weeks in screening for PE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(4):472-477. doi:10.1002/uog.15816
111. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):530-534. doi:10.1080/00016340601155056
112. Carbillon L, Uzan M, Largillière C, et al. Prospective Evaluation of Uterine Artery Flow Velocity Waveforms at 12–14 and 22–24 Weeks of Gestation in Relation to Pregnancy Outcome and Birth Weight. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(4):381-384. doi:10.1159/000077971
113. RATIU D, HIDE-MOSER K, MORGENSTERN B, et al. Doppler Indices and Notching Assessment of Uterine Artery Between the 19th and 22nd Week of Pregnancy in the Prediction of Pregnancy Outcome. *In Vivo.* 2019;33(6):2199-2204. doi:10.21873/invivo.11722
114. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):802-808. doi:10.1002/uog.2814
115. Gómez O, Figueras F, Fernández S, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128-132. doi:10.1002/uog.5315
116. Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A, Hustin J, Campbell S, Nicolaides KH. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77(3):365-369.
117. Kaminopetros P, Higuera MT, Nicolaides KH. Doppler Study of Uterine Artery Blood Flow: Comparison of Findings in the First and Second Trimesters of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 1991;6(1-2):58-64. doi:10.1159/000263625
118. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):138-146. doi:10.1002/uog.5402
119. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):369-373. doi:10.1016/s0029-7844(01)01474-0

120. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):228-235. doi:10.1002/uog.17493
121. Brandes RP. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension.* 2014;64(5):924-928. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575
122. Panaitescu AM, Akolekar R, Kametas N, Syngelaki A, Nicolaides KH. Impaired placentation in women with chronic hypertension who develop pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):496-500. doi:10.1002/uog.17517
123. England L. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci.* 2007;12(1):2471. doi:10.2741/2248
124. Kahn SR, Almeida ND, McNamara H, et al. Smoking in preeclamptic women is associated with higher birthweight for gestational age and lower soluble fms-like tyrosine kinase-1 levels: a nested case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:91. doi:10.1186/1471-2393-11-91
125. Wei J, Liu CX, Gong TT, Wu QJ, Wu L. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget.* 2015;6(41):43667-43678.
126. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger G, Roberts JM, Ness RB. Cigarette Smoke Exposure and Angiogenic Factors in Pregnancy and Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2008;21(8):943-947. doi:10.1038/ajh.2008.219
127. Dowling O, Rochelson B, Way K, Al-Abed Y, Metz CN. Nicotine Inhibits Cytokine Production by Placenta Cells via NFκB: Potential Role in Pregnancy-Induced Hypertension. *Mol Med.* 2007;13(11-12):576-583. doi:10.2119/2007-00067.Dowling
128. Malah N, Hofstaetter C, Raio L, Surbek D. Effects of early aspirin therapy on utero-placental hemodynamics in patients at risk of preeclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* Published online July 30, 2020:1-7. doi:10.1080/14767058.2020.1786048
129. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):12-23.e7. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.1247
130. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220. doi:10.1371/journal.pmed.1002220
131. Nicolaides KH, Wright D, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):44-51. doi:10.1002/uog.19073

132. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):478-486. doi:10.1002/uog.17347
133. Spracklen CN, Ryckman KK, Harland KK, Saftlas AF. Effects of Smoking and Preeclampsia on Birth Weight for Gestational Age. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2015;28(6):679-684. doi:10.3109/14767058.2014.928853
134. Bhimarao, Nagaraju RM, Bhat V, Gowda PV. Efficacy of Transcerebellar Diameter/Abdominal Circumference Versus Head Circumference/Abdominal Circumference in Predicting Asymmetric Intrauterine Growth Retardation. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015;9(10):TC01-TC05. doi:10.7860/JCDR/2015/14079.6554
135. Riyami N al, Walker MG, Proctor LK, Yinon Y, Windrim RC, Kingdom JCP. Utility of Head/Abdomen Circumference Ratio in the Evaluation of Severe Early-Onset Intrauterine Growth Restriction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(7):715-719. doi:10.1016/S1701-2163(16)34956-8
136. Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):441-449. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00572.x

8. Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich – Medizinischen Fachgesellschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
PE	Präeklampsie
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynaecologists
VEGF	vascular endothelial growth factor
PlGF	placental growth factor
sFlt-1	soluble fms-like Tyrosine Kinase 1
sEng	soluble Endoglin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
TGF- β	transforming Growth Factor- beta
GFR	Glomerulären Filtrationsrate
SGA	small for gestational age
FGR	fetal growth restriction
FMF	Fetal medicine Foundation
ASS	Acetylsalicylsäure
PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein A
PI	Pulsatilitätsindex
ETS	Ersttrimesterscreening
MAP	mean arterial pressure
MoM	multiple of the median/ Multiple des Medians
UtAPI	uterine artery pulsatility index
FPR	Falsch positiv Rate
ASPRE	Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention
T1	Untersuchungszeitpunkt 1 – erstes Trimenon
T2	Untersuchungszeitpunkt 2 – zweites Trimenon
BMI	Body-Mass-Index
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-Vitro-Fertilisation
AIH/AID	Artificial insemination of husband/ donor
APS	Antiphospholipid-Syndrom

SLE	Systemischer Lupus erythematoses
V _m	mittlere Flussgeschwindigkeit
SSL	Scheitelsteißlänge
BPD	biparietaler Durchmesser
FOD	frontookzipitaler Durchmesser
KU	Kopfumfang
AU	Abdomenumfang
ATD	abdomentransversaler Durchmesser
ASD	abdomensagittaler Durchmesser
FL	Femurlänge
SG	Schätzwicht
RG	Risikogruppe
VG	Vergleichsgruppe
ANCOVA	Analysis of covariance
KI	Konfidenzintervalle
P	Perzentile
HC/AC ratio	Head circumference/ abdominal circumference ratio
EFW	estimated fetal weight

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Bei der normalen Plazentation wird die endotheliale Schicht der Spiralarterien durch extravillöse Trophoblasten ersetzt. Bei der PE ist das Umbauen gestört, wodurch die Transformation der Spiralarterien unterbleibt. Daraus resultiert eine verminderte Zunahme der Gefäßlumen und ein erhöhter Gefäßwiderstand.	7
Abbildung 2 - Die frei zirkulierenden Faktoren, sFlt-1(soluble fms-like tyrosine kinase 1) und sEng (soluble Endoglin) bei einer Präeklampsie, binden die angiogenetischen Faktoren VEGF (vascular endothelial growth factor) und TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1).	8
Abbildung 3 - Verteilung der Manifestation einer PE bei Schwangeren mit niedrigem und hohem PE Risiko.	13
Abbildung 4 - Screening Algorithmus der Fetalmedicine Foundation im ersten Trimenon.	17
Abbildung 5 - Screening Algorithmus der Fetalmedicine Foundation im zweiten und dritten Trimenon.	19
Abbildung 6 - Drei Messzyklen des gepulsten Doppler der A. uterina	27
Abbildung 7 - Ein pathologischer Befund der Dopplersonographie der A. uterina. Eine Inzisur „Notching“ ist sichtbar	27
Abbildung 8 - Flow Chart der Probandinnenrekrutierung in die Vergleichs- und Risikogruppe.	32
Abbildung 9 - Streudiagramm des Pulsatilitätsindex (PI) der Aa. uterinae zum Zeitpunkt T1 und Zeitpunkt T2 mit Regressionsgerade	35
Abbildung 10 - Die Entwicklung der Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (Δ T2-T1) anhand des maternalen Faktors präexistente arterielle Hypertonie	36
Abbildung 11 - Für alle Notchinggruppen zu T2 wurden ermittelt: Median, minimaler und maximaler Wert und Quartile für die mittleren Aa. uterinae Pulsatilitätsindizes (PI) Werte (MoM) zu T1	37
Abbildung 12 - Darstellung der mittleren Eintrittswahrscheinlichkeiten mit 95 % - Konfidenzintervalle der Notchinggruppen zu T2, innerhalb der Risikogruppe, anhand der Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) zu T1	38
Abbildung 13 - Gruppenvergleich zwischen der Risiko- und Vergleichsgruppe des mittleren natürlich logarithmierten Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) Werten zu T2 mit 95 % - Konfidenzintervallen und dem Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) Werten zu T1	39

Abbildung 14 - Für die Vergleichs- (VG) und Risikogruppe (RG) wurden ermittelt: Median, minimaler und maximaler Wert und Quartile für den Doppler Aa. uterinae mittleren Pulsatilitätsindizes (PI) Wert (MoM) zu T1 und T2	40
Abbildung 15 - Die Entwicklung der mittleren Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) Werte mit den 95 % - Konfidenzintervallen anhand des Body-Mass-Index (BMI) T1 für die Vergleichs- und Risikogruppe	43
Abbildung 16 - Für alle Notchinggruppen zu T2 der Vergleichs- und Risikogruppe wurden ermittelt: Median, minimaler und maximaler Wert und Quartile für die Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) zu T1	43
Abbildung 17 - Graphische Darstellung der mittleren Eintrittswahrscheinlichkeit mit den 95 % -Konfidenzintervallen der Notchinggruppen der Risiko- und Vergleichs-gruppe zu T2 anhand des Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) zu T1	45
Abbildung 18 - Zusammenhang der Schwangerschaftswochen (SSW) T2 und den geschätzten Schätzwertperzentilen T2 mit den 95 % - Konfidenzintervallen	46
Abbildung 19 - Die 95 % - Konfidenzintervalle der geschätzten Werte der Schätzwerte (Perzentile) aus der Regression für die jeweilige Notchinggruppe zu T1.....	48
Abbildung 20 - Die geschätzten Werte mit den 95 % - Konfidenzintervallen der Schätzwertperzentilen für den mittleren Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae (MoM) zu T1 für die Vergleichs- und Risikogruppe	50
Abbildung 21 - Die geschätzten Werte mit den 95 % - Konfidenzintervallen des Kopfumfang/Abdomenumfang (KU/AU) - Quotienten aus der Regression für den mittleren Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae (MoM) zu T1 für die Vergleichs- und Risikogruppe	51

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Anamnestische Risikofaktoren und relatives Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie	5
Tabelle 2 - Vorhersagewerte des PE Screenings anhand der verschiedenen Faktoren für jede PE, PE < 34. SSW und PE <37. SSW.	17
Tabelle 3 - Maternale Eigenschaften der Probandinnen	33
Tabelle 4 - Zusammenhang zwischen Notching zum Zeitpunkt 1 (T1) und dem Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae (UtAPI) (MoM) zum Zeitpunkt 2 (T2)	34
Tabelle 5 - Deskriptive Statistik mit absoluter und relativer Häufigkeit zwischen dem Notching zu Zeitpunkt T1 und Zeitpunkt T2	34
Tabelle 6 - Zusammenhänge zwischen den maternalen Faktoren und der Entwicklung der Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae (UtAPI) ($\Delta T2-T1$).....	35
Tabelle 7 - Die geschätzten Mittelwerte der Entwicklung ($\Delta T2-T1$) der Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae (UtAPI) (MoM) für die maternalen Faktoren (Nikotin und präexistente arterielle Hypertonie)	36
Tabelle 8 - Mittels logistischer Regressionen werden die Zusammenhänge innerhalb der Risikogruppe zwischen der unabhängigen Variablen UtAPI (MoM) T1 und der multinominalen abhängigen Variablen Notching T2 ausgedrückt.....	38
Tabelle 9 - Zusammenhänge der maternalen Faktoren und der Notchinggruppen T1 auf die Entwicklung des Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae (MoM) (T2-T1) beider Gruppen	41
Tabelle 10 - Geschätzte Mittelwerte der Entwicklung der UtAPI (MoM) Werte und die 95 % - Konfidenzintervalle (KI) der Vergleichs- und Risikogruppe in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index (BMI) (Mittelwert $\pm$ 1 Standardabweichung).....	42
Tabelle 11 - Absolute Anzahl der Notchinggruppen in der Vergleichs- und Risikogruppe zum Zeitpunkt T2	44
Tabelle 12 - Mittels logistischer Regressionen werden die Zusammenhänge zwischen der unabhängigen Variable Gruppe (RG vs. VG) und der multinominalen abhängigen Variable Notching T2 ausgedrückt	45
Tabelle 13 - Mittels logistischer Regressionen werden die Zusammenhänge zwischen der unabhängigen Variable der Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae (UtAPI) (MoM) zu T1 der Risiko- (RG) und Vergleichsgruppe (VG) und der multinominalen abhängigen Variable Notching T2 der RG und VG ausgedrückt	45
Tabelle 14 - Multiple Regressionen für das Schätzwicht T2 und der uteroplazentaren Perfusion (Notching T1 und UtAPI (MoM) T1) sowie der maternalen Faktoren in der Risikogruppe	47
Tabelle 15 - Mittelwerte der Schätzwichte (in Perzentilen und Gramm) in Abhängigkeit von maternalen Faktoren (Hypertonie und Nikotin) und Notching T1 mit den jeweiligen 95 % - Konfidenzintervallen (KI)	47
Tabelle 16 - Zusammenhänge der uteroplazentaren Perfusion (Notching T1 und UtAPI (MoM)T1) auf den Kopfumfang/Abdomenumfang Quotienten T2.....	49

Tabelle 17 - Zusammenhänge des Pulsatilitätsindizes der Aa. uterinae (UtAPI) auf die Schätzwertgewichtperzentilen und den Kopfumfang/Abdomenumfang Quotienten in der Risiko- und Vergleichsgruppe.....	52
--	----

11. Anhang



Praxis Köln Innenstadt
Kaiser-Wilhelm-Ring 27-29
50672 Köln
T 0221 977 60-0
F 0221 977 60-33
praxis@praenatalplus.de

Köln Holweide
Neufelder Straße 32
51067 Köln
T 0221 977 60-0
F 0221 977 60-33

Patientin: kleiner Kleber

Verantwortliche ärztliche Person: _____

Einverständniserklärung: pränatales nicht-invasives genetisches Screening

Ich wünsche, dass die nachfolgende Untersuchung durchgeführt wird:

- ☐ Ersttrimesterscreening (einschl. pränatale Risikoberechnung Trisomie 21, 18, 13)
- ☐ Ultraschall-Organ Diagnostik (ggf. Markerscreening)

Ich wurde in dem pränatalmedizinischen Aufklärungsgespräch ausführlich über die geplanten Untersuchungen von o.g. Arzt / Ärztin informiert. Alle nach meiner Ansicht wichtigen Fragen über die Art und die Bedeutung der Untersuchung wurden besprochen und mir verständlich beantwortet. Ich fühle mich gut informiert, habe keine weiteren Fragen mehr und willige in die Untersuchung ein. Ich benötige keine weitere Bedenkzeit.

Ich stimme der Übermittlung der Ergebnisse der Untersuchung zu, an meine(n)

Frauenärztin/arzt: _____ ☐ ja
_____ ☐ nein

Weitere mitbehandelnde Ärzte _____ ☐ ja
_____ ☐ nein

Persönliche Fragen _____

Ärztliche Anmerkungen _____

Ich bin einverstanden, dass Daten zum Schwangerschaftsausgang bei mitbehandelnden Kollegen / Kolleginnen für die Qualitätssicherung erfragt werden dürfen. ☐ ja
☐ nein

Ich bin einverstanden, dass erhobene Daten/Ergebnisse für Fortbildungen und wissenschaftliche Veröffentlichungen anonymisiert genutzt werden können. ☐ ja
☐ nein

Ich bin einverstanden, dass die Untersuchungsergebnisse über die vorgeschriebene Frist von 10 Jahren hinaus aufbewahrt werden. ☐ ja
☐ nein

Widerruf: Ich kann sämtliche oder Teile meiner Einwilligung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen. Ich habe das Recht, das Ergebnis der Untersuchung oder Teile davon nicht zur Kenntnis zu nehmen und vernichten zu lassen.

Ort / Datum

Unterschrift der Schwangeren

Ort / Datum

Unterschrift der Ärztin / des Arztes

12. Publikationsverzeichnis

- Vortrag: Kolsch M., Roxin J., Ritgen J., Rühl T., Schubert A., Stressig R., Degenhardt J.
Hohes Präeklampsierisiko und ASS – Prophylaxe im ersten Trimenon: Ist die uteroplazentare Perfusion prädiktiv für den weiteren Verlauf?
Konferenz: 43. Dreiländertreffen der DEGUM, ÖGUM, SGUM
16-19. Oktober 2019, Mainz
- Vortrag: Rühl T., Roxin J., Ritgen J., Kolsch M., Schubert A., Stressig R., Degenhardt J.
Uteroplazentare Perfusion im zweiten Trimenon bei Schwangeren mit hohem Präeklampsierisiko unter ASS-Prophylaxe und einem Low- Risk- Kollektiv
Konferenz: 43. Dreiländertreffen der DEGUM, ÖGUM, SGUM
16-19. Oktober 2019, Mainz

13. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität niedergelegt sind, Gießen zur eingehalten Sicherung sowie guter ethische, wissenschaftlicher Praxis“ datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

14. Danksagung

Großer Dank gebührt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Privatdozent Dr. Jan Degenhardt, für die Vergabe dieses Dissertationsthemas sowie seine fachliche und stets optimistische und motivierende Begleitung.

Für die finanzielle Unterstützung, Bereitstellung meines Arbeitsplatzes und die Möglichkeit, mit den Daten der Praenatal plus - Praxis für Praenatale Medizin und Genetik in Köln diese Studie durchführen zu können, geht ein weiterer Dank an Herrn Privatdozent Dr. Stressig, Herrn Dr. Ritgen und Herrn Privatdozent Dr. Degenhardt.

Ich danke Herrn Herrmann für die statistische Beratung und Betreuung in allen Stadien der Arbeit sowie für die statistische Auswertung der Studienergebnisse.

Bei allen Mitarbeiterinnen der Praenatal plus - Praxis für Praenatale Medizin und Genetik in Köln, die mir bei der Erfassung und Beschaffung der Daten und bei der Beantwortung jeglicher Fragen geholfen haben, möchte ich mich bedanken. Ein besonderer Dank geht an Frau Dr. Kolsch und Frau Dr. Rühl für ihre Unterstützung.

Ohne die zahlreichen Patientinnen, die für das Nutzen Ihrer Daten für Studien und Analysen zugestimmt haben, wäre die Bearbeitung dieses Themas nicht möglich gewesen. Dafür möchte ich mich bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden und Familienmitgliedern bedanken, die mich bei der Arbeit begleitet haben. Ein besonderer Dank geht an Frau Sander für das wiederholte Korrekturlesen der Arbeit, der konstruktiven Kritik und der stetigen Motivation. Meinem Vater, R. Roxin und meiner Schwester, N. Roxin möchte ich danken für die Korrektur meiner englischen Zusammenfassung.