

Hannah Maria Arndt

Dr. med.

Der sFlt-1/PlGF-Quotient im Serum als möglicher Verlaufsparemeter der Präeklampsie

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Herbert Fluhr

Die Präeklampsie gehört zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und tritt in etwa 2% aller Schwangerschaften auf (Abalos *et al.*, 2014). Sie ist eine der häufigsten Ursachen maternaler und perinataler Mortalität und Morbidität (CEMACH, 2009; Khan *et al.*, 2006; Lo *et al.*, 2013). Die Diagnose einer Präeklampsie kann gestellt werden, wenn eine Hypertonie nach der 20. SSW gemeinsam mit einer neu aufgetretenen und nicht anderweitig begründbaren Organmanifestation, meist im Sinne einer Proteinurie auftritt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2019). Häufig stellt ein adäquates Monitoring des Krankheitsverlaufes ebenso wie die Entscheidung zur Entbindung in Abwägung fetaler und maternaler Risiken eine klinisch schwierige Situation dar. Man bedient sich zur Verlaufsbeobachtung bewährter Parameter wie Laborwerten, Blutdruckwerten, gegebenenfalls Proteinurie, Prodromi sowie fetaler Parameter wie CTG, Wachstum und Dopplerindices.

Pathophysiologisch ist eine gestörte Plazentation eine der Hauptursachen für die Entwicklung einer Präeklampsie (Zhou *et al.*, 1997). Diese wird unter anderem durch die Angiogenesefaktoren VEGF, PlGF und deren Rezeptoren gesteuert (Hanna *et al.*, 2006). Im Falle einer Präeklampsie liegt ein verschobenes Verhältnis von Angiogenese- und Antiangiogenesefaktoren vor: sFlt-1 ist als freier Rezeptor für VEGF und PlGF erhöht, während PlGF erniedrigt ist (Levine *et al.*, 2004). Durch erhöhte Spiegel von sFlt-1 können VEGF und PlGF nicht mit ihrem funktionellen, endothelständigen Rezeptor Flt-1 interagieren, wodurch eine systemische Endotheldysfunktion ausgelöst wird. Darauf beruhend ist der sFlt-1/PlGF-Quotient ein neu etablierter Parameter, der bislang vor allem zur Diagnostik der Präeklampsie verwendet wird (Verloren *et al.*, 2014).

Es gibt allerdings bisher nur wenige Beobachtungen über die Entwicklung des sFlt-1/PlGF-Quotienten im Verlauf einer Präeklampsie. Hauptziel dieser Studie war es daher, herauszufinden, ob der sFlt-1/PlGF-Quotient eine neue Möglichkeit der Verlaufsbeobachtung einer klinisch manifesten Präeklampsie bietet und ob er herkömmlichen Parametern gegebenenfalls in der Einschätzung der Erkrankung vor allem in Bezug auf eine Entbindungsindikation überlegen ist. Zu diesem Zweck wurden alle etablierten Parameter (vor allem Blutdruck, Proteinurie, Laborwerte, Prodromi, fetale Parameter) sowie der sFlt-1/PlGF-Quotient bei Patientinnen mit nach damalig gültiger Leitlinie diagnostizierter Präeklampsie im Laufe der Erkrankung bis hin zur Entbindung und auch an definierten postpartalen Zeitpunkten mehrfach bestimmt.

Es ließen sich vor allem bei den Schwangerschaften <34+0 SSW signifikante Anstiege der bekannten Parameter wie beispielsweise Proteinurie und Blutdruck zur Entbindung hin feststellen. Hier zeigte sich auch bezogen auf den sFlt-1/PlGF-Quotienten ein signifikanter präpartaler Anstieg. Bei den Patientinnen >33+6 SSW ließ sich kein signifikanter Anstieg nachweisen. In Bezug auf die Zwillingschwangerschaften zeigten sich präpartal zumindest signifikante Anstiege der systolischen sowie diastolischen Blutdruckwerte. Also spiegelt sich bei den frühen Einlingsschwangerschaften im Vergleich zu den übrigen Untergruppen eine Verschlechterung der Situation am ausgeprägtesten in den standardmäßig überwachten Parametern wider, wird aber häufig auch durch einen deutlichen Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten angezeigt. Somit könnte in dieser Subgruppe ein Nutzen des laborchemischen Tests vermutet werden. Da allerdings in dieser Subgruppe die etablierten Parameter eine Verschlechterung ebenfalls signifikant anzeigen, ließ sich, auch in Anbetracht der entstehenden Kosten durch die Durchführung des Tests, in dieser Studie insgesamt kein deutlicher Vorteil durch das zusätzliche Monitoring mittels sFlt-1/PlGF-Quotient erkennen.

Ein weiteres Ziel der Studie war die labortechnische Untersuchung des Urins der an einer Präeklampsie erkrankten Schwangeren, um durch Nachweis und Quantifizierung von Podozytenmarkern mögliche Hinweise auf eine Nierenbeteiligung zu finden. Hier ließen sich durch eine Expressionsanalyse mittels PCR in einigen Urinproben Nephritin und Podocin als Marker einer Podozyturie auf mRNA-Ebene nachweisen. Es konnte jedoch kein Zusammenhang mit der Ausprägung der Proteinurie festgestellt werden. Ein Proteinnachweis durch einen Nephritin-ELISA ergab eine tendenziell höhere Nephritinausscheidung bei ausgeprägterer Proteinurie, welche bei Zwillingschwangerschaften signifikant korreliert. Bei Einlingsschwangerschaften konnte keine signifikante Korrelation zwischen Nephritinausscheidung und Proteinurie festgestellt werden.

Zusammenfassend ergibt sich unter Berücksichtigung aller gegebenen Einschränkungen somit, dass der sFlt-1/PlGF-Quotient im Vergleich zu den etablierten Parametern keinen Vorteil hinsichtlich Verlaufsbeobachtung und Einschätzung des Schweregrades einer Präeklampsie bietet. Er zeigt allerdings eine zur Entbindung führende Verschlechterung der Gesamtsituation in einer Subgruppe dieser Studie mit einem signifikanten Anstieg an. Insgesamt zeigt sich, dass es sich bei der Präeklampsie um ein äußerst vielfältiges Krankheitsbild handelt, welches sich bisher nicht durch einen einzelnen Laborparameter erfassen lässt und auch weiterhin ein komplexes, klinisches Monitoring benötigt.