

Aus der Klinik der kardiovaskulären Chirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor:

Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

**Vergleich der renalen Widerstandsindizes von gesunden
Schwangeren mit Frauen mit Präeklampsie**

Wertigkeit der Dopplersonographie der Nieren in der Diagnose der Präeklampsie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Niellab Bahser

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich– Heine– Universität

gez. Univ.- Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Erstgutachter: Professor rer. nat. Erhard Godehardt

Zweitgutachter: Professor Dr. med. Markus Fleisch

Für meine Mutter Parwin Bahser.

Zusammenfassung

Die Präeklampsie (PE) ist eine hypertensive Erkrankung der Schwangerschaft, die sich klinisch neben dem Bluthochdruck durch Proteinurie mit Ödembildung, durch Hypoproteinämie auszeichnet und in vielen Fällen auch einen kritischen Verlauf im Sinne einer Eklampsie nehmen kann. Die Pathogenese wird wesentlich durch eine inflammatorisch bedingte Endotheliose insbesondere der kleineren arteriellen Gefäße verursacht, die auch die renale Perfusion verschlechtern und neben der Beeinträchtigung der glomerulären Filtrationsbarriere mit Eiweißverlust auch eine chronische Nierenfunktionsverschlechterung mit verursachen kann. Obwohl diese pathologischen Veränderungen zunächst durch die Schwangerschaft limitiert sind, behalten einmal betroffene Patientinnen lebenslang ein erheblich erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko zurück. In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische Wert intrarenaler Widerstandsindizes der Aa. intralobulares der Niere, gemessen durch Dopplersonografie, als neues diagnostisches Mittel für die Präeklampsie bestimmt. Für die Testung wurden Patientinnen mit Präeklampsie ($n = 24$, mittlerer Blutdruck/24h: systolisch 145 ± 11 mmHg, diastolisch 93 ± 7 mmHg (Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. *SD*), mittlere Proteinurie $5,63 \pm 1,0$ g/24h) mit gesunden normotensiven Schwangeren ohne Präeklampsie ($n = 24$) verglichen. Die Dopplersonografie der Niere wurde zwischen der 24. Schwangerschaftswoche (SSW) und der 5. Woche postpartum durchgeführt, daneben wurden klinische Risikofaktoren sowie die Widerstandsindizes der Aa. uterinae und der A. umbilicalis erfasst. Der intrarenale Resistive Index (RI) (Mittelwert \pm *SD* = $0,63 \pm 0,05$ in präeklampsischen Frauen vs. $0,59 \pm 0,056$ in gesunden Schwangeren; $p < 0,003$), der intrarenale Pulsatility Index (PI) ($1,15 \pm 1,19$ vs. $0,92 \pm 0,13$ in gesunden Schwangeren; $p < 0,0001$) und der intrarenale enddiastolische Fluss (Ved) ($14,16 \pm 4,75$ cm/s vs. $10,67 \pm 2,68$ cm/s in gesunden Schwangeren; $p < 0,006$) waren in der Gruppe der präeklampsischen Frauen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Erwartungsgemäß waren auch die Widerstandsindizes der Aa. uterinae und der A. umbilicalis in der Gruppe der präeklampsischen Schwangeren erhöht. Mit Hilfe der renalen Widerstandsindizes konnten 84,2% der Frauen korrekt in die Gruppe der präeklampsischen Schwangeren klassifiziert werden. Die renalen Widerstandsindizes können somit als neues signifikantes Unterscheidungskriterium für die Präeklampsie gelten. Als prophylaktische Untersuchung im ersten Trimenon einer Schwangerschaft angewandt, könnten sie künftig prädiktorisch für Nephropathie und kardiovaskuläre Komorbidität bei Präeklampsie bedeutend sein.

Abkürzungsverzeichnis

SSW	Schwangerschaftswoche
ZNS	zentrales Nervensystem
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCGT	humanes Choriongonadotropin
NO	Stickstoffoxid
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
sFlt	soluble fms-like tyrosinkinase
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
VEGF	vascular endothelial growth factor
PIGF	placental growth factor
AT-1	Angiotensin 1
B2	Bradykinin
IRI	renale Widerstandsindizes
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
RI	resistance Index
SD	standard deviation
PI	pulsatility Index
Ved	enddiastolischer Fluss
IRIs	renale Widerstandsindizes
ARIs	arterielle Widerstandsindizes

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition Präeklampsie	1
1.2	Symptome	1
1.2.1	Hypertonie und Proteinurie	1
1.2.2	ZNS	2
1.2.3	Niere	2
1.3	Pathogenese	5
1.3.1	Gestörte Pseudovaskulogenese und generalisierte endotheliale Dysfunktion	5
1.3.2	Gefäßwachstumsfaktoren und Inhibitoren	6
1.3.3	Zirkulierende Autoantikörper und das RAAS	7
1.4	Therapie	8
1.5	Prognose	9
1.6	Ziele der Arbeit	9
1.7	Dopplersonographie und Früherkennung der Präeklampsie	10
2	Examination of Intrarenal Resistance Indices Indicate the Involvement of Renal Pathology as a Significant Diagnostic Classifier of Preeclampsia, Bahser N., Godehardt E., Hess A., Blume C., American journal of Hypertension, 2014 May; 27(5):742–9. doi: 10.1093/ajh/hpt233. Epub 2013 Dec 21	11
3	Ergebnisse	19
3.1	Renale Widerstandsindizes der Präeklampsiepatienten mit vorbekanntem Hypertonus im Vergleich zu Gruppe 1 und Gruppe 2	19
3.2	Einfluss von Nikotinabusus auf die renalen Widerstandsindizes	20
3.3	Ergebnisse des Follow-ups	21
4	Diskussion	22
4.1	Dopplersonographie und Präeklampsie	22
4.2	Gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den renalen Widerstandsindizes von Präeklampsiepatientinnen und gesunden Schwangeren?	24
4.3	Stellungnahme zum Studiendesign	25
4.3.1	Auswahl der Patienten	25
4.3.2	Nikotinabusus als Risikofaktor	26
4.3.3	Erstgravidität als Risikofaktor	27
4.3.4	Durchführung der Untersuchung	27
4.3.5	Ergebnisse der Follow-up Patienten	27
4.4	Kann die Dopplersonographie der Nieren in der Diagnostik und der Verlaufsbeurteilung der Präeklampsie eingesetzt werden?	28
4.4.1	Dopplersonographie der Nieren als diagnostisches Mittel	28
4.4.2	Dopplersonographie der Nieren als Screeningmethode	30
4.4.3	Dopplersonographie der Nieren zur Verlaufskontrolle und Prognoseeinschätzung	31

5	Schlussfolgerung	33
---	------------------------	----

1 Einleitung

1.1 Definition Präeklampsie

Die Präeklampsie ist eine schwangerschaftsassozierte Erkrankung. Sie beinhaltet eine neu auftretende Hypertonie mit Werten über 140/90 mmHg bei zwei Messungen mit einem zeitlichen Mindestabstand von zwei Stunden. Im Gegensatz zur schwangerschaftsinduzierten Hypertonie ist sie gekennzeichnet durch eine zusätzliche Proteinurie (Werte über 300 mg/24h) ab der 20. SSW.

Sie hat eine Inzidenz von 5% in den USA und in Europa (1). In seltenen Fällen kann sie sich zur lebensbedrohlichen Eklampsie, die durch epileptische Anfälle der Schwangeren gekennzeichnet ist, entwickeln.

1.2 Symptome

Die Symptome beginnen oft in der zweiten Hälfte des zweiten Trimenon oder meist erst in der zweiten Hälfte des dritten Trimenons. Vor der 20. SSW sind klinische Symptome einer Präeklampsie unwahrscheinlich. Es kommt auch zu einer Beteiligung unterschiedlicher Organsysteme, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

1.2.1 Hypertonie und Proteinurie

Hypertonie ist oft das erste Symptom der Präeklampsie. Ein Blutdruck von über 140/90 mmHg bei vorher normotensiven Schwangeren bedarf weiterer Kontrollen (2).

Bei bereits vorbestehender Hypertonie ist eine neu aufgetretene Proteinurie verdächtig auf eine beginnende Präeklampsie.

Wenn der Blutdruck über 160/110 mmHg ansteigt, ist eine stationäre Aufnahme der Patienten zur ggf. intravenösen Blutdrucktherapie bzw. Kontrolle der Schwangerschaft wegen der Gefahr der Frühgeburtlichkeit ratsam.

Die Proteinurie kann jedoch auch bei anderen Erkrankungen wie einer primären Nierenerkrankung z.B. Glomerulonephritiden, Diabetes mellitus oder essentieller Hypertonie auftreten. Dabei ist der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Proteinurie von differentialdiagnostischer Bedeutung. Proteinurie vor der 20. SSW bei bekannten o.g. Erkrankungen ist in der Regel nicht im Rahmen einer Präeklampsie zu sehen.

Komplizierter ist die Zuordnung bei einer Proteinurie, die erstmalig ab der 20. SSW festgestellt werden. Bei bekannten Nierenerkrankungen kann dies auf eine Verschlechterung der Grundkrankheit hinweisen. Eine nicht bekannte Nierenerkrankung schließt nicht eine Erstmanifestation einer länger bestehenden Grundkrankheit aus. Eine eindeutige Zuordnung kann dann manchmal erst retrospektiv getroffen werden, da die durch Präeklampsie bedingte Proteinurie sich nach einigen (6–12) Wochen vollständig zurückbildet (3).

Aufgrund der genannten Problematik sollte eine frühzeitige Untersuchung einer Schwangeren auf eine Proteinurie erfolgen.

1.2.2 ZNS

Häufige ZNS- Symptome sind Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen und eine leichte Hyperreflexie (4). Bei Auftreten von Krampfanfällen spricht man von Eklampsie. In der Literatur sind für die Eklampsie Inzidenzen zwischen 5% und 26% beschrieben.

1.2.3 Niere

Bei der Präeklampsie kommt es zu Veränderungen in der Struktur und in der Funktion der Niere. Während einer normalen Schwangerschaft steigen der renale Plasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) um 40% bis 60%. Bei präeklampsischen Schwangeren fehlt dies. Sie haben im Vergleich zu Schwangeren eine erniedrigte GFR, befinden sich aber im Normbereich für nichtschwangere Frauen (5, 6, 7).

Der genaue Mechanismus dieser Veränderungen ist letztlich nicht ganz geklärt. Es scheinen eine Reihe von Faktoren involviert zu sein. Eine wichtige Rolle spielt u.a. das Relaxin. Relaxin ist ein Peptidhormon, was im Corpus luteum der Ovarien gebildet wird. Während einer normalen, nicht pathologischen Schwangerschaft ist Humanes Choriongonadotropin (HCGT) ein Sekretionsreiz für Relaxin. Relaxin wiederum erhöht die vaskuläre Gelatinase Aktivität, wodurch die endotheliale Endothelin- bzw. Stickstoffoxid (NO)- Signalkaskade gesteigert wird (8). Über die gesteigerte endotheliale NO- Signalkaskade wird der Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße gesenkt und es kommt zu einer Vasodilatation mit der o.g. Erhöhung der GFR und des renalen Plasmaflusses. Es wurde sowohl in vivo als auch in vitro gezeigt, dass Relaxin und der

damit verbundene Gelatinase- Signalweg zu einer Erhöhung der GFR und des renalen Plasmaflusses führen (9).

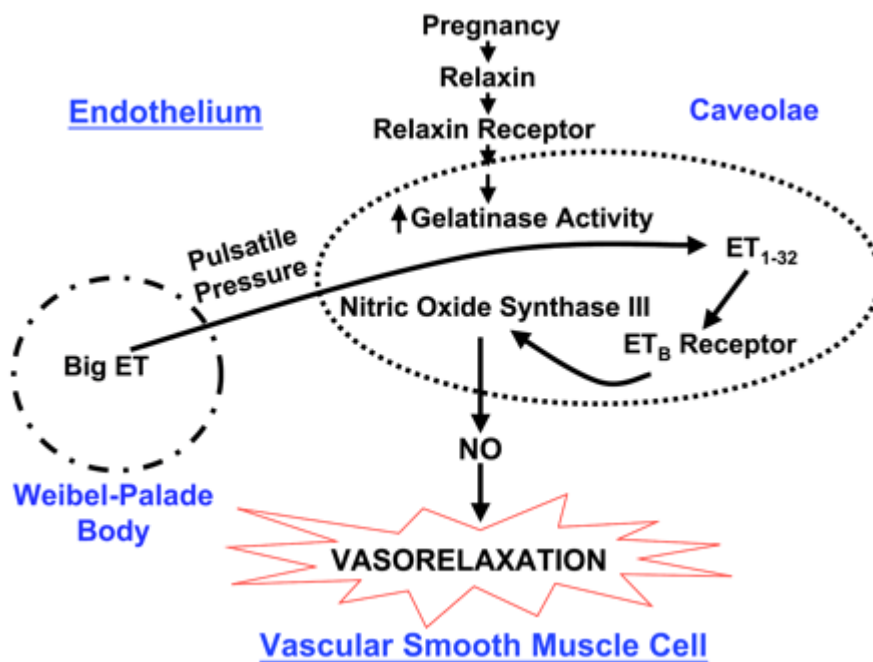


Abb. 1: Erhöhung der endothelialen Endothelin- und NO-Signalkaskade über eine erhöhte Gelatinaseaktivität durch Relaxin. Big ET (Vorstufen von Endothelin), ET (Endothelin). [Quelle: Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, Luft FC. New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia. J Am Soc Nephrol., 2004. 15: 2440-2448]

Das Fehlen dieses beschriebenen Autoregulationsmechanismus führt dagegen zu einem Mangel an NO-Generation mit der Folge einer verminderten Vasodilatation

Unterschiedliche Beobachtungen führen zu der Annahme, dass Metalloproteine in diesem Relaxin- Gelatinase eine wichtige Rolle spielen. Es besteht nun die Möglichkeit, dass Relaxin mit geringerer Bioaktivität oder ungenügende Metalloproteinaktivität zu der reduzierten Nierenfunktion während Präeklampsie führen.

Bei der Präeklampsie kommt es nicht nur zu einer Änderung der Nierenfunktion sondern auch zu strukturellen Veränderungen im Vorfeld, die dann als ursächlich für die Funktionsstörung angesehen werden müssen (10). Diese als glomeruläre Endotheliose bezeichneten strukturellen Veränderungen konnten in Nierenbiopsien nachgewiesen werden (11, 12) und führen zu einer verminderten Kapillarperfusion und Vergrößerung des subendothelialen Raums(13).

In der Struktur der Glomeruli sieht man licht- und elektronenmikroskopisch bei Präeklampsiepatienten folgende Veränderungen (5, 14):

1. Die Glomerularkapillaren enthalten aufgrund Endothel- und Mesangiumzellschwellung und – hypertrophie kein Blut.
2. Der subendotheliale Raum ist vergrößert und mit elektronendichtem Material ausgefüllt.

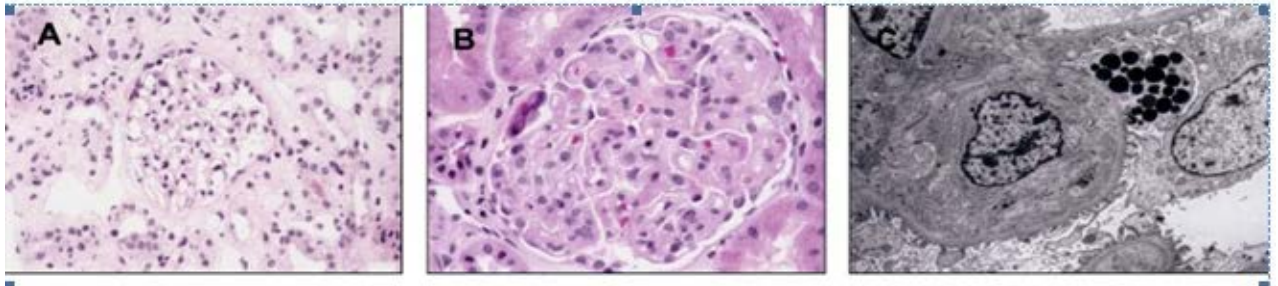


Abb. 2: Glomeruläre Endotheliose (HE- Färbung). (A) normaler Glomerulus (B) Glomerulus einer präeklampsischen, 33-jährigen Mutter von Zwillingen in der 26. SSW, (C) elektronenmikroskopisches Bild der präeklampsischen Patientin, [Quelle: S.Karumanchi, Kidney Int 2005, pp. 2101–2113]

Ähnliche Änderungen in der Niere erhält man auch bei Ratten, die mit sFlt (= soluble fms-like tyrosinkinase) behandelt wurden. SFlt ist ein löslicher Antagonist des Gefäßendothelwachstumsfaktors.

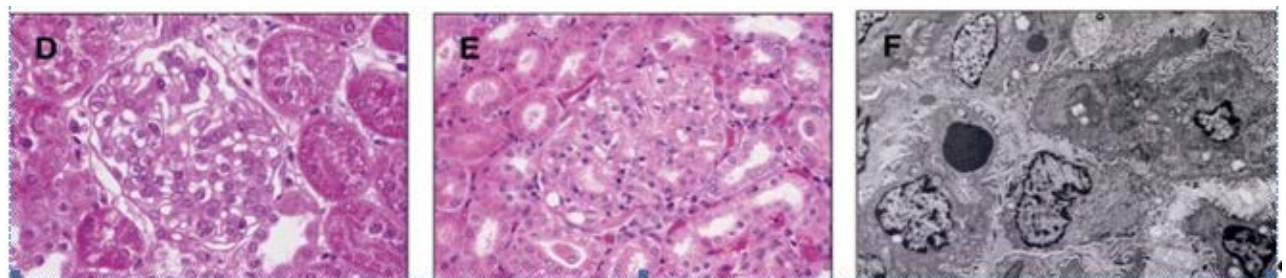


Abb. 3: Glomeruläre Endotheliose (HE- Färbung). (D) normaler Glomerulus bei einer Ratte (E) Glomerulus einer mit sFlt-1 behandelten Ratte, (F) Glomerulus einer mit sFlt-1 behandelten Ratte (elektronenmikroskopisch), [Quelle: S.Karumanchi, Kidney Int 2005, pp. 2101–2113]

Die glomeruläre Endotheliose kommt auch bei Patientinnen mit einem normalen Schwangerschaftsverlauf oder mit einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie vor.

Die Ausprägung unterscheidet sich jedoch stark(15). In ausgeprägtem Maße ist sie typisch für die Präeklampsie.

1.3 Pathogenese

Es gibt bestimmte prädisponierende Faktoren, die das Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln, erhöhen. Dazu zählen u.a. eine positive Familienanamnese, Mehrlingsschwangerschaften, Übergewicht und ein hohes Alter der Schwangeren. Krankheiten, die prädisponieren können, sind Diabetes mellitus, Hypertonie, Gefäßerkrankungen und Nierenerkrankungen (5).

Es gibt unterschiedliche Erklärungsansätze für die Entwicklung einer Präeklampsie, welche im Folgenden näher kommentiert werden:

1. gestörte Pseudovaskulogenese
2. generalisierte endotheliale Dysfunktion
3. erhöhte Konzentration an Antagonisten des Gefäßwachstumsfaktors
4. zirkulierende Autoantikörper und das Renin–Angiotensin–Aldosteron System (RAAS)
5. Störungen im Relaxin– Gelatinase Weg (Abbildung s.o.)

1.3.1 Gestörte Pseudovaskulogenese und generalisierte endotheliale Dysfunktion

Während einer normalen Schwangerschaft wandern Zytotrophoblasten in die Spiralarterien und wandeln diese in große Kapazitätsgefäße mit geringem Widerstand um. Im Rahmen dieser Pseudovaskulogenese verändern die Trophoblastzellen ihr eigenes Genaktivitätsmuster in das einer Endothelzelle um. Sie exprimieren dann typischerweise die Integrine $\alpha_1\beta_1$, endothelial growth factor, Plazentawachstumsfaktor und ihre Rezeptoren. Dieser Vorgang beginnt gegen Ende des ersten Trimenons und ist zwischen der 18. und 20.SSW beendet.

Bei der Präeklampsie ist dieser Prozess vermindert, was zu einer eingeschränkten Plazentaperfusion und somit zu einer Plazentainsuffizienz führen kann.

Die gestörte Plazentaperfusion und die damit verbundene Ischämie und Hypoxie werden ursächlich für die Ausschüttung von antiangiogenetischen Faktoren angesehen, die zu einer generalisierten endothelialen Dysfunktion führen können. Zu den

antiangiogenetischen Faktoren gehört z.B. die lösliche fms-like Tyrosinkinase, worauf im Abschnitt 1.3.2 näher eingegangen werden wird.

Alle klinischen Erscheinungen der Präeklampsie können auf eine generalisierte endotheliale Dysfunktion und somit auf eine Mikroangiopathie zurückzuführen sein, z.B. die Hypertonie und die Proteinurie durch eine gestörte Regulation des Gefäßtonus und der Gefäßpermeabilität, sowie eine dadurch bedingte Ischämie unterschiedlicher Organe mit entsprechenden Symptomen wie bereits oben beschrieben.

Patienten mit Erkrankungen, die Nieren und Gefäßveränderungen hervorrufen können (z.B. Kollagenosen, Diabetes mellitus, essentielle Hypertonie), haben ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie. Dies könnte auf einen bereits vorbestehenden Endothelschaden zurückzuführen sein(16). Auch das deutlich erhöhte Risiko von Patienten mit Präeklampsie, später kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln, könnte durch einen bestehenden Endothelschaden erklärt werden (17).

1.3.2 Gefäßwachstumsfaktoren und Inhibitoren

Im Rahmen der gestörten Pseudovaskulogenese kommt es zur Minderperfusion und somit zur Hypoxie und Ischämie der Plazenta. Hierdurch wird das Gleichgewicht zwischen Gefäßendothelwachstumsfaktoren (VEGF und PlGF) und deren Antagonisten (sFlt-1, also lösliche fms-like Tyrosin Kinase) gestört (18, 19). VEGF stimuliert die Angiogenese und stimuliert die Stickstoffoxid und Prostacyclinbildung. Durch VEGF- Knockout-Mäuse ist gesichert, dass ein Fehlen von VEGF zu Proteinurie und zu einer glomerulären Endotheliose führt(20).

Die lösliche fms-like Tyrosin Kinase ist ein Inhibitor der Wachstumsfaktoren VEGF und PlGF. Eine Bindung zwischen sFlt-1 und VEGF bzw. PlGF verhindert die angiogenetische Wirkung dieser Wachstumsfaktoren.

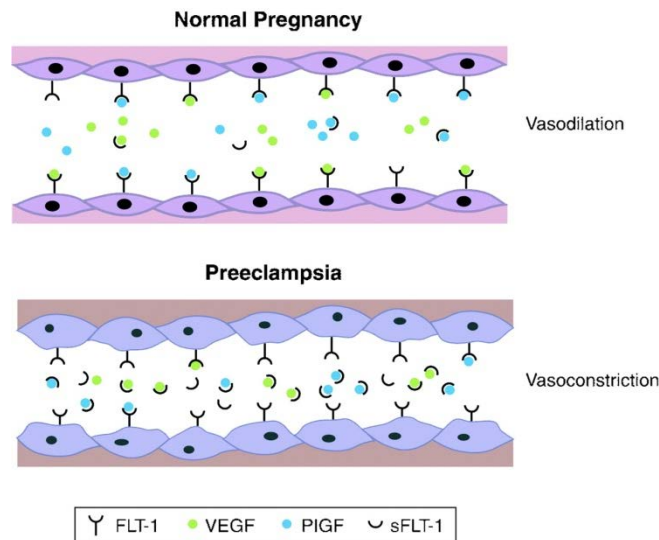


Abb. 4: (oben) VEGF und PlGF können bei geringer Konzentration an sFlt1 an ihren membranständigen Rezeptor Flt1 andocken. (unten) zu viel sFlt1 verhindert eine Bindung zwischen Flt1 und den Wachstumsfaktoren VEGF und PlGF, [Quelle: Davison, J.M. et al. J Am Soc Nephrol 2004; 15:2440–2448]

Levine et al zeigten in einer Studie mit 120 Patientinnen, dass die sFlt-1 Konzentration etwa fünf Wochen vor Erscheinen der präeklampsischen Symptome beginnt zu steigen. Die Konzentrationen an VEGF und PlGF hingegen sind signifikant geringer bei kranken Patientinnen im Vergleich zu gesunden. Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen der Schwere einer Präeklampsie und dem Anstieg der sFlt-1-Konzentration beobachtet werden (21).

In vivo führte der Zusatz von sFlt-1 zur endothelialen Dysfunktion in der Niere mit Proteinurie und Hypertonie und dem typischen Bild der glomerulären Endotheliose (22). Eine Leberfunktionsstörung oder weitere Symptome wurden hingegen nicht beobachtet. Dies und die Tatsache, dass siebenfach höhere sFlt-1 Konzentrationen in Ratten nötig waren um die typischen Veränderungen hervorzurufen zeigen, dass auch weitere Faktoren eine Rolle spielen müssen.

1.3.3 Zirkulierende Autoantikörper und das RAAS

In präeklampsischen Patienten waren erhöhte Mengen an Angiotensin-I (AT-1) Rezeptor Autoantikörpern nachweisbar (23). Experimente zeigten, dass diese Antikörper die sFlt-1-Sekretion in schwangeren Mäusen erhöhen (24), wodurch dann die oben genannten Veränderungen auftreten können.

Während bei einer normalen Schwangerschaft die Konzentrationen an Renin, Angiotensinogen und Angiotensin II erhöht sind (25), sind sie bei präeklampsischen Patientinnen deutlich reduziert (26). Damit verbunden ist eine im Vergleich zu normalen Schwangerschaften bei Präeklampsie erhöhte Sensitivität gegenüber Angiotensin II (27, 28). Angiotensin II führt zu einem erhöhten Gefäßtonus, zur Natriumretention und zur Erhöhung des Blutdrucks.

Die erhöhte Sensitivität gegenüber Angiotensin II kann zum einen durch Aktivierung der AT-1 Rezeptoren durch die Autoantikörper bedingt sein (29). Weiterhin sind auch erhöhte Bradykininrezeptorkonzentrationen (B2) bei präeklampsischen Patienten beschrieben. B2-Rezeptoren und AT-1 Rezeptoren bilden AT-1/B2-Heterodimere, die eine höhere Sensibilität für Angiotensin II aufweisen (28, 30).

1.4 Therapie

Die Diagnose einer Präeklampsie erfordert engmaschige Untersuchungen der Schwangeren. Bei einer fortgeschrittenen Schwangerschaft sollte ab der 32. und bis zur 40.SSW auf jeden Fall die Geburt eingeleitet werden (31), um die betroffenen Schwangeren vor weiteren Auswirkungen der Präeklampsie /Eklampsie zu schützen. Hier ist eine fetale Morbidität nach Entbindung im Gegensatz zu den Risiken einer Prolongation der Schwangerschaft zu vernachlässigen. Eine kausale Therapie der Präeklampsie ist bei noch nicht restlos aufgeklärter Pathogenese derzeit noch nicht bekannt und muss natürlich auch medikamentös verträglich für Mutter und Kind sein.

Zu einem früheren Zeitpunkt ist, falls möglich ein abwartendes Prozedere angezeigt. Dabei sollten regelmäßige laborchemische (mindestens Blutbild, Nierenfunktionsparameter, Leberwerte) und klinische Untersuchungen der Schwangeren und des Fetus erfolgen, um eine Verschlechterung rechtzeitig zu erfassen.

Eine antihypertensive Therapie muss mit Vorsicht erfolgen, da dadurch die Plazentaperfusion stärker beeinträchtigt werden kann mit schwerwiegenden Folgen für den Fetus (32). Der Zielblutdruck für Schwangere liegt daher bei etwa 150 zu 80–90 mmHg.

Aktuell sind die Möglichkeiten Einfluss auf den Verlauf der Präeklampsie zu nehmen begrenzt.

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit unterschiedlichen Möglichkeiten der Prävention der Präeklampsie. Eine viel diskutierte Frage ist z.B., ob

Thrombozytenaggregationshemmer einen günstigen Effekt haben. In einer systematischen Zusammenfassung von 42 Studien mit etwa 32.000 Patientinnen wurde der Schluss gezogen, dass durch die Einnahme von Aspirin als Präeklampsieprävention ein geringer positiver Effekt auf das Outcome erreicht werden kann (33).

Es ist jedoch erwiesen, dass trotz fehlendem signifikanten Einflusses auf den Krankheitsverlauf dennoch das Outcome von Mutter und Kind bei früher Diagnosestellung verbessert werden kann (34).

1.5 Prognose

Das Krankheitsbild der Präeklampsie führt zu erhöhte maternale und perinatale Morbidität und Mortalität. Frauen mit Präeklampsie haben längerfristig gesehen ein erhöhtes Risiko an unterschiedlichen Krankheiten zu erkranken (35). Allem voran ist das Risiko für eine arterielle Hypertonie. Smith et al. z.B. zeigten an 129290 Geburten, dass die Entwicklung einer Präeklampsie in Kombination mit einer Frühgeburt zu einem siebenfach erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit und Tod bei den betroffenen Frauen im Vergleich zur Kontrollgruppe führten (36). Ähnliche Ergebnisse legten Irgen et al. vor: Frauen mit Präeklampsie haben ein um das 1,2 fach höheres Sterblichkeitsrisiko als Frauen ohne Präeklampsie. Das Risiko erhöht sich auf das 2,7fache bei Kombination mit einer Frühgeburt (9).

1.6 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit der Dopplersonografie der intrarenalen Gefäße für eine Erkennung einer Nierenbeteiligung im Rahmen einer Präeklampsie zu untersuchen.

Dazu wurde in der vorliegenden Studie der Frage nachgegangen, ob die o.g. strukturellen und funktionellen pathologischen Veränderungen in den glomerulären Gefäßen mit einer signifikanten Erhöhung der Widerstandsindizes in den interlobularen Nierenarterien der präeklampsischen Patientinnen im Vergleich zu gesunden schwangeren Patientinnen einhergehen.

Die Motivation hinter dieser Studie ist die Möglichkeit, durch eine frühzeitige Erkennung von Präeklampsiepatientinnen und der Nierenbeteiligung den weiteren Krankheitsverlauf besser einschätzen zu können und ggf. die Prognose zu verbessern.

Zusammenfassend wurden folgende Fragen bearbeitet:

1. Besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den renalen Widerstandsindizes (IRI) bei gesunden vs. präeklampsischen Patientinnen?
2. Kann die Dopplersonographie der Nieren in der Diagnostik und der Verlaufsbeurteilung der Präeklampsie eingesetzt werden?

1.7 Dopplersonographie und Früherkennung der Präeklampsie

Die Dopplersonographie von fetalen Gefäßen ist bereits eine etablierte Methode in der Pränataldiagnostik und wird in den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für maternofetale Medizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfohlen. Dabei steht v.a. die Untersuchung der A. umbilicalis, der Aa. uterinae und A. cerebri media im Vordergrund. Aktuell wird die Dopplersonographie nur bei folgenden Schwangeren empfohlen(37):

1. Verdacht auf Wachstumsretardierung
2. Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie/Präeklampsie/Eklampsie
3. Zustand nach Präeklampsie/Eklampsie
4. Zustand nach Mangelgeburt/intrauterinem Fruchttod
5. Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz
6. Begründeter Verdacht auf Fehlbildung/fetale Erkrankung
7. Mehrlingsschwangerschaften (mit diskordantem Wachstum)
8. Abklärung bei Verdacht auf Herzfehler/Herzerkrankungen
9. erweiterte Indikationen: präexistente, gefäßrelevante maternale Erkrankungen wie Hypertonie, Nephropathie, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen und Gerinnungsstörungen sowie alle Mehrlingsschwangerschaften.

2 Examination of Intrarenal Resistance Indices Indicate the Involvement of Renal Pathology as a Significant Diagnostic Classifier of Preeclampsia, Bahser N., Godehardt E., Hess A., Blume C., American Journal of Hypertension, 2014 May; 27(5):742–9. doi: 10.1093/ajh/hpt233. Epub 2013 Dec 21

BACKGROUND

Preeclampsia (PE) is a hypertensive disorder during pregnancy with endotheliosis leading to occlusion of renal perfusion with an impact on the glomerular filtration barrier. We therefore analyzed the role of intrarenal resistance indices in the renal interlobular arteries measured by Doppler ultrasound as a diagnosis of PE.

METHODS

Women with preeclampsia ($n=24$; mean blood pressure/24 h = $145 \pm 11/93 \pm 7$ mm Hg; mean proteinuria = 5.63 ± 1.0 g/24 h) were compared against a group of healthy pregnant women ($n=24$). All patients underwent a Doppler ultrasound of the intrarenal arteries between the 24th week of gestation and the 5th week postpartum. Several risk factors for PE, as well as the arterial resistive indices of the Arteria uterinae and the Arteria umbilicalis, were monitored in parallel.

RESULTS

The intrarenal resistive index (mean \pm SD = 0.63 ± 0.05 in women with preeclampsia vs. 0.59 ± 0.056 in healthy pregnant women; $P < 0.003$),

the pulsatile index (mean \pm SD = 1.15 ± 0.19 in women with preeclampsia vs. 0.92 ± 0.13 in healthy pregnant women; $P < 0.0001$), and the end diastolic flow velocity (mean \pm SD = 14.16 ± 4.75 cm/s in women with preeclampsia vs. 10.67 ± 2.68 cm/s in healthy pregnant women, $P < 0.006$) were elevated in patients with PE, as were the arterial resistive indices of the Aa. uterinae and A. umbilicalis. The intrarenal resistive indices correctly classified 84.2% of the women as having PE.

CONCLUSIONS

Intrarenal resistive indices are a significant classifier of PE, providing the possibility to predict nephropathy. They could be a prognostic tool for cardiovascular comorbidity in PE patients even after delivery.

Keywords: blood pressure; Doppler ultrasound; hypertension; intrarenal resistance indices (IRIs); kidney in preeclampsia; preeclampsia; proteinuria.

doi:10.1093/ajh/hpt233

Preeclampsia (PE) is a hypertensive disorder during pregnancy that significantly affects the outcome of mother and child.¹ The clinical signs of PE of edema and proteinuria and the elevated prospective risk of cardiovascular disease for the mother appear to be a result of the pathology occurring in the maternal endothelium. The predominant finding is an endotheliosis,^{2,3} mostly due to an impaired balance between angiogenic and antiangiogenic vasodilative and vasoconstrictive factors in the maternal serum.^{4,5} The resulting diminished perfusion of the placenta causes an increased release of antiangiogenic factors, such as soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1).⁶

Kidney biopsies provided structural evidence of renal disease in patients with PE^{7,8} and demonstrated enormous glomerular capillary endotheliosis (moderately present in healthy pregnant women),⁹ which leads to a decreased

capillary perfusion and enlargement of the subendothelial space.³ This results in lowered renal plasma flow and renal function decrease and represents a form of ischemic nephropathy associated with consecutive loss of glomerular endothelial fenestrae and acute tubular necrosis. Podocytes remain relatively unaltered, but sFlt-1 inactivates VEGF and destabilizes the glomerular filtration barrier. Endothelium-derived endothelin 1 induces vasoconstriction and nephrin shedding that leads to glomerular filtration barrier leakiness.¹⁰

Proteinuria in PE is a mixture of tubular proteins not being reabsorbed by the affected tubular system and albuminuria. The endothelial inflammation finally leads to generalized vasoconstriction throughout the body, including the kidneys. This is further accelerated by autoantibodies against the angiotensin receptor 1 (AT1)¹¹ affecting vascular smooth muscle cell

Correspondence: Niellab Bahser (n.bahser@hotmail.com).

Initially submitted January 9, 2013; accepted for publication November 17, 2013; online publication December 21, 2013.

¹Department of Internal Medicine, Johanna-Etienne Hospital, Neuss, Germany; ²Clinic for Cardiovascular Surgery, Heinrich Heine University, Duesseldorf, Germany; ³Department of Gynecology, Obstetrics and Reproductive Endocrinology & Infertility, Heinrich Heine University, Duesseldorf, Germany; ⁴Department of Nephrology and Hypertension, Medical School, Hannover Germany.

© American Journal of Hypertension, Ltd 2013. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

proliferation and activating the renin-angiotensin system. The increase of the arterial resistive indices (ARIs) of the Arteriae uterinae in women with PE and its diagnostic value for placental insufficiency has been described in previous studies^{12,13} and served as a state-of-the-art diagnostic in patients at risk for PE. It was recently discussed that hyperparathyroidism¹⁴ also contributes to arterial stiffness observed in patients with PE, with an increasing effect on the vascular tone.¹⁵

The aim of this study was to investigate whether the generally observed vasoconstrictive tonus in PE can be identified by monitoring elevations of intrarenal resistance indices (IRIs) as assessed by Doppler ultrasound in the renal intralobular arteries. This is relevant because the kidneys play a critical role in the long-term regulation of arterial pressure.

METHODS

Between 2005 and 2007, pregnant patients at the Department of Gynecology and Obstetrics at the Heinrich Heine University Duesseldorf were approached to take part in this study. These patients had been referred to the department by their gynecologist for a preventive exam also concerning the risk of PE. Using a questionnaire, relevant patients were selected and their approval to use their pseudonymized data sought in accordance with the 2006 Helsinki Declaration and the local ethical committee recommendations. All procedures undertaken were considered normal clinical routine. Women with defined preexisting diseases that affect the vascular system (diabetes mellitus, chronic kidney diseases, any form of vasculitis, and any form of collagenosis)¹⁶ were excluded from this study except those with essential hypertension. We included 24 healthy pregnant women and 24 women with PE in this study (Table 1). In 7 of the patients with PE, preexisting arterial hypertension was recorded before pregnancy was documented, but this did not affect the IRIs (data not shown).

Factors already shown to be associated with an increased risk for PE such as age, body mass index, and the number of previous pregnancies were documented,¹⁰ as well as data on the length of gestation, the method of delivery (Table 1), and the general statistics of the newborns (Table 2).

As is standard with prediagnostic pregnancy care at our center, all patients underwent Doppler ultrasound to determine the ARIs of the Aa. uterinae and umbilical arteries,¹² including a screening for "notching" in the Aa. uterinae. "Notching" is a term used to describe the postsystolic incision in the flow velocimetry of the uterine artery, which is normally not detectable after the 24th week of gestation.¹⁷ It is also standard that all younger-aged hypertensive patients undergo a Doppler ultrasound of the kidneys as screening for renal artery stenosis, a 24-hour blood pressure profile, and a 24-hour urine collection for detection of renal disease.

We measured 3 different IRIs: the resistive index (RI), the pulsatility index (PI), and the end diastolic flow velocity (V_{ed}) of the intrarenal intralobular arteries. The RI was defined as the maximum flow velocity (V_{max}) minus the V_{ed} , all divided by the V_{max} ($(V_{max} - V_{ed})/V_{max}$). The PI was defined as the V_{max} minus the V_{ed} , all divided by the mean flow velocity ($(V_{max} - V_{ed})/V_{mean}$).

All investigations were performed during the third trimester at a mean gestation week of 37.8 ± 3.7 weeks in the healthy women vs. 31.9 ± 4.5 weeks in the women with PE ($P < 0.0001$). In 3 of 24 patients with PE, Doppler investigation of the IRIs was performed as late as 5 weeks after delivery because the patients were not able to undergo this investigation earlier because of infirmity.

Interobserver test

Two ultrasound devices operated by 2 different observers were used in this study to examine the IRIs. As a test of comparability, the RIs of 5 women were exemplarily examined with both devices and in parallel by the 2 observers. The mean RI using Toshiba aplio 80 (Toshiba Medical Systems GmbH, Neuss, Germany) was 0.66 ± 0.03 , as compared with 0.68 ± 0.05 using Philips iU22 (Philips GmbH, Hamburg, Germany; not significant according to Student *t* test), revealing no intra-observer differences. The fetal Doppler ultrasound was performed with the same ultrasound device on all patients.

Statistics

Statistical analysis was performed using Student *t* tests for unpaired groups after testing for a normal distribution of all group values according to a Kolmogorov-Smilnov analysis. Results are considered significant with $P < 0.05$. Further correlations were calculated using linear regression and odds ratios (ORs) with confidence intervals (CIs).

The sensitivity, specificity, and the positive and negative predictive values of each of the arterial indices, individually and in different combinations, were measured using Fisher's discriminant function. This function classifies the differentials for observation. Fisher defined the separation between 2 groups of values to be the ratio of the variance between the classes to the variance within the classes.¹⁸ In this work, the function was used to separate the women with PE from the healthy pregnant women with the help of the IRIs, individually and combined with the ARIs of the Aa. uterinae and the Arteria umbilicalis.

RESULTS

Extent of PE

As expected, women with PE who were taking antihypertensive drug therapy displayed a significantly higher blood pressure (mean = $145 \pm 11/93 \pm 7$ mm Hg) than healthy pregnant women receiving no therapy (mean = $117 \pm 9/71 \pm 8$ mm Hg; $P < 0.0001$). Patients with PE took a mean of 1.8 ± 0.8 antihypertensive drugs. This therapy always included alpha-methylidopa, and was individually complemented by metoprolol, ebrantil, and/or dihydralazine depending on the individual need. Women with PE had a mean substantial proteinuria of 5.63 ± 1.0 g per 24 hours compared with healthy pregnant women (mean = 0.18 ± 0.034 g per 24 hours; $P < 0.0001$). As far as this could be analyzed because of small numbers of drug takers, the volume of proteinuria in women with PE was not affected by the type of drug(s) used for antihypertensive treatment (data not shown).

Table 1. Characteristics of all patients of this study

Characteristic	Group (1= healthy pregnant women; 2= women with PE)	No.	Mean	SD	SEM	P value
Age	1	24	32.33	5.95	1.21	<0.39
	2	24	33.75	5.24	1.07	
BMI	1	24	23.10	4.92	1.00	<0.35
	2	21	24.74	6.72	1.47	
Mean systolic blood pressure, mm Hg	1	24	117	9	1.83	<0.0001
	2	24	145	11	2.24	
Mean diastolic blood pressure, mm Hg	1	24	71	8	1.63	<0.0001
	2	24	93	7	1.42	
Mean proteinuria, g/24 h	1	24	0.18	0.16	0.03	<0.0001
	2	24	5.63	4.87	1.02	
Primipara	1	8				<0.02
	2	16				
MGWD	1	24	38.3	2.5	0.51	<0.0001
	2	23	31.7	4.6	0.96	
Number of abortions	1	0				Not applicable
	2	1				
Number of caesarean sections	1	12				<0.001
	2	22				
RI Arteria umbilicalis	1	24	0.63	0.11		<0.02
	2	24	0.75	0.19		
PI Arteria umbilicalis	1	24	0.96	0.22		<0.02
	2	24	1.34	0.59		
RI Arteriae uterinae	1	24	0.54	0.10		<0.007
	2	24	0.68	0.12		
PI Arteriae uterinae	1	24	0.80	0.14		<0.0001
	2	24	1.40	0.45		

Mean age and body mass index (BMI) were taken immediately before gestation; mean blood pressure and mean proteinuria were taken at the time of Doppler diagnosis; mean gestation week (MGWD) was taken at the time of delivery. Whereas mean age and BMI were comparable in both groups, mean blood pressure and proteinuria were significantly higher in preeclampsia (PE) patients (Student's *t* test). As expected in PE patients, the MGWD was significantly lower in women with PE vs. healthy pregnant women, with 1 abortion in the PE group. The number of caesarian sections was significantly higher in the women with PE than in the healthy pregnant women according to Fisher's exact test.

Abbreviations: PI, pulsatility index; RI, resistive index.

Risk factors for PE

There were no significant differences in age and body mass index between the groups (Table 1). Smoking was documented in both groups, but there was no significant difference in the number of smokers in each group (data not shown). There was an increased number of primipara among women with PE (Table 1).

Outcome of the gestation

The rate of caesarean section in healthy pregnant women in the study was 50%. Caesarean section was performed for

safety reasons in >80 % of patients with PE (Table 1). The mean gestation week at the time of delivery was significantly earlier in the group with PE (Table 1), including 1 abortion (in the 20th week of gestation). Babies born to women with PE had comparably smaller head circumferences, were shorter, and weighed less than those born to healthy patients (see Table 2).

ARI of the A. umbilicalis and Aa. uterinae in PE as "state-of-the-art" diagnostics

The RI and the PI of the A. umbilicalis in the women with PE were comparably elevated (see Table 1). In coincidence,

the mean RI and the mean PI of the Aa. uterinae were significantly increased in women with PE compared with healthy women (Table 1).

IRIs in PE

The intrarenal PI in the group with PE was significantly increased (mean = 1.15 ± 0.19 vs. 0.92 ± 0.13 in the healthy group) (see Figure 1). The IRIs in the group with PE were also elevated (mean = 0.63 ± 0.05 vs. 0.59 ± 0.056 in the healthy group) (see Figure 2), as were the V_{ed} (mean = 14.16 ± 4.95 cm/sec in the PE group vs. 10.67 ± 2.68 cm/s in the healthy group) (Figure 3).

Correlation of the IRIs with other symptoms of PE

Using linear regression, the intrarenal PI correlated well with the PI of the A. umbilicalis ($P < 0.002$). Proteinuria in women with PE was associated with the intrarenal PI ($P < 0.002$) and the PI of the A. umbilicalis ($P < 0.045$) but

not with intrauterine resistance indices ($P < 0.97$ for the RI of the A. uterine; $P < 0.84$ for the PI of the A. uterina). Again, the systolic blood pressure of pregnant women with and without PE showed a correlation with the RI ($P < 0.007$) and the PI of the A. umbilicalis ($P < 0.04$), as well as with the IRIs ($P < 0.008$) and intrarenal PI ($P < 0.0001$) and the RI and PI of the A. uterina (RI: $P < 0.002$; PI: $P < 0.001$).

Diagnostic criteria according to Fisher's discriminant function

The combination of all IRIs (RI, PI, and V_{ed}) showed a sensitivity of 81.3%, comparable with that of proteinuria. Its specificity of 86.4% and the predictive values were in the range of ARIs and proteinuria. Using Fisher's discriminant function, we correctly classified 84.2% of the pregnant women by IRIs into the 2 groups (with or without PE). Furthermore, we compared the different IRIs as a single classifier (Table 3). The percentage of correctly classified women for the PI was 77.3%, and for this most sensitive parameter among all IRIs, we determined a cut

Table 2. Data for newborns in healthy pregnant women and women with preeclampsia

Variable	Group (1 = healthy pregnant women; 2 = women with PE)	No.	Mean	SD	SEM	P value
Weight, g	1	23	3,145.65	676.39	141.04	<0.0001
	2	18	1,740.78	730.84	172.26	
Length, cm	1	21	49.76	3.24	0.71	<0.001
	2	9	43.56	5.39	1.80	
Head circumference, cm	1	20	34.85	1.29	0.29	<0.001
	2	6	31.25	3.59	1.4724	

The newborns of the women with preeclampsia (PE) were significantly smaller and lighter than the newborns of the healthy pregnant women (Student *t* test).

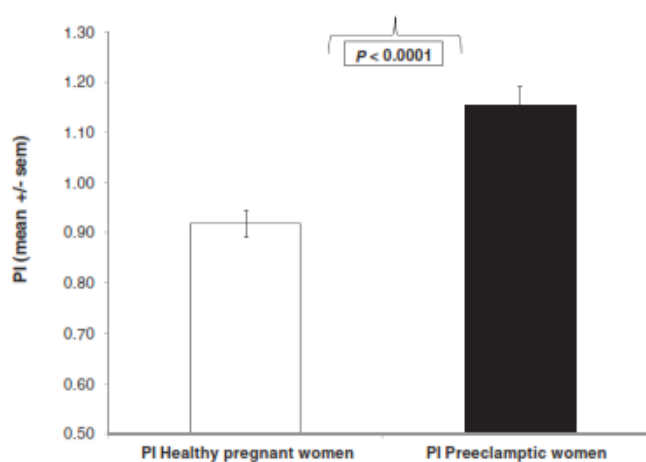


Figure 1. The pulsatility index (PI) was detected in the intralobular arteries of the 2 different patient groups (healthy pregnant women vs. preeclamptic women). The PI of the women with preeclampsia was significantly higher than that of the healthy pregnant women. Values are means ± SEM. Significance is indicated according to Student *t* test.

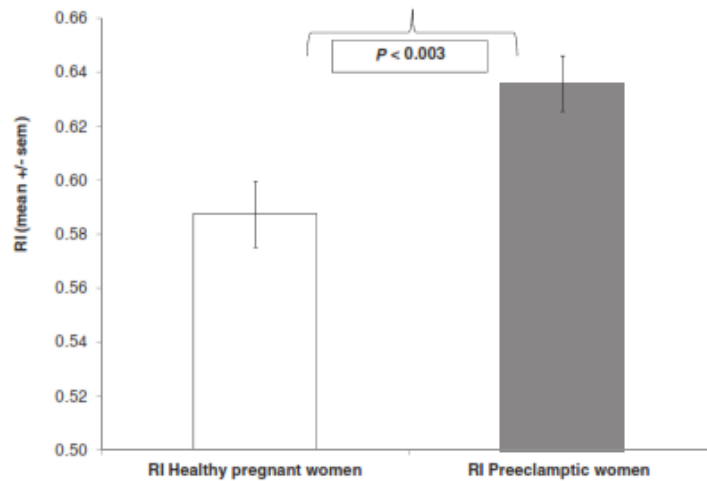


Figure 2. The resistive index (RI) was detected in the intralobular arteries of the 2 different patient groups (healthy pregnant women vs. preeclamptic women). The RI of the women with preeclampsia was significantly higher than that of the healthy pregnant women. Values are means \pm SEM. Significance is indicated according to Student *t* test.

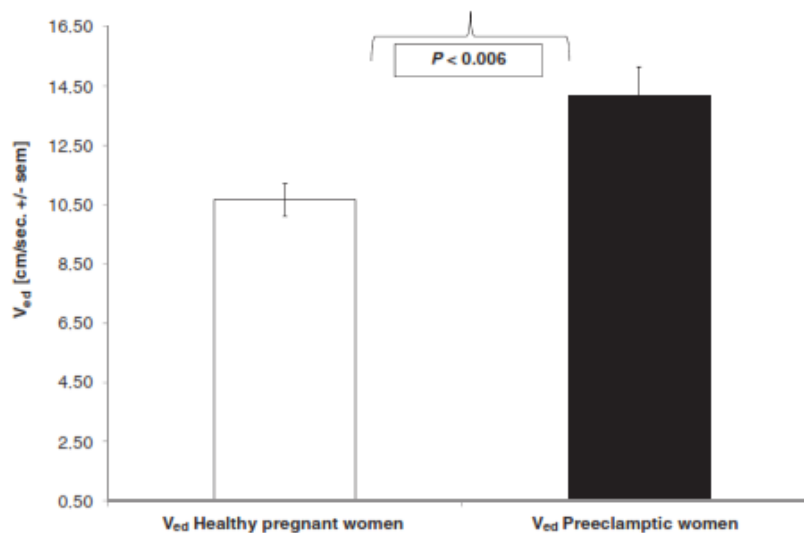


Figure 3. The end diastolic flow velocity (V_{ed}) was detected in centimeters per second in the intralobular arteries of the 2 different patient groups (healthy pregnant women vs. preeclamptic women). The V_{ed} of the women with preeclampsia was significantly higher than that of the healthy pregnant women. Values are means \pm SEM. Significance is indicated according to Student *t* test.

off of 1.03. The percentage of correctly classified women for the RI was 62.5%. Sensitivity, specificity, and predictive values of the PI were also comparably higher than those of the RI (Table 3).

The combination of IRIs and the RI of the A. umbilicalis also revealed a correct classification in 84.2% of all patients, with a sensitivity of 81.3% and a specificity of 86.4%. When ARIs and IRIs were elevated and "notching" was present, PE

was diagnosed in 100% of all patients screened (positive predictive value of 100% when these diagnostic parameters were combined), comparable with proteinuria. If IRIs and ARIs of the A. umbilicalis were not elevated, PE was still present in 13.6% of the patients screened (negative predictive value of 86.4%). If proteinuria was not present, PE was still diagnosed in 24.5% of the patients (negative predictive value of 75.4%).

Table 3. Results of Fisher's discriminant function for the intrarenal resistance indices of the kidney individually and in various combinations

Test	Resistance index (RI)	Pulsatility index (PI)	IRIs (RI, PI, V_{ed})	Aa. uterinae	A. umbilicalis	Proteinuria per day	IRIs+ ARI A. umbilicalis	IRIs + ARI A. umbilicalis + ARI Aa. Uterinae + notching
Sensitivity	70.8%	81.8%	81.3%	72.2%	52.9%	69.6 %	81.3 %	77.3%
Specificity	54.2%	72.7%	86.4%	100%	88.9%	100%	86.4 %	100%
PPV	60.7%	75%	81.3%	100%	81.8%	100%	81.3%	100%
NPV	65%	80%	86.4%	58.3%	66.6%	75.4%	86.4%	76.2%
Total of CCW	62.5%	77.3%	84.2%	80%	71.4%	85.1%	84.2%	86.8%
Odds ratio (CI)			4.9 (1.7–13.9)	6.5 (0.9–46.4)	3.2 (0.9–11.4)	0.23 (0.12–0.43) ^a		

The combination of all three intrarenal resistance indices (IRIs) detected in the intralobular arteries of the kidney showed the highest sensitivity and specificity. Notching (postsystolic flow curve incision of the Arteriae uterinae) combined with the IRIs, the arterial resistance indices (ARIs) of the Arteria umbilicalis and the ARIs of the Arteriae uterinae resulted in a sensitivity of 77.3%, a specificity of 100%, and a positive predictive value (PPV) of 100%. Using this combination, most of the women were correctly classified into the 2 groups (86.8%).

Abbreviations: CCW, percentage of correctly classified women (as preeclamptic or healthy); CI, confidence interval; NPV, negative predictive value.

^aOdds ratio for PE and low proteinuria <500 mg/day.

Odds ratios

In this study, ORs were determined to measure the grade of association of the diagnostic tools ARIs (Aa. uterinae and A. umbilicalis), IRIs, and proteinuria for patients with PE. An OR >1 indicates a correlation of 1 of those parameters with the diagnoses of PE. The highest OR was for increased ARIs of the Aa. uterinae, followed by the OR for elevated IRIs and the OR for elevated ARIs of the A. umbilicalis (Table 1). There was a low OR for low proteinuria and PE, indicating no association (Table 1). Conversely, it can be assumed that high proteinuria is associated with the diagnoses of PE. The OR for high proteinuria could not be determined because healthy patients did not have a relevant proteinuria.

IRIs in 8 PE patients in the follow-up

Eight of the women with PE were examined for a second time up to 18 weeks postpartum. Small, although not significant, decreases of the mean IRIs (0.61 vs. 0.65 before) and the mean intrarenal PI (1.09 vs. 1.14 before) were evident according to the Wilcoxon test. The mean V_{ed} was significantly higher during this second examination (17.88 cm/s vs. 14.4 cm/s before; Wilcoxon test, $P < 0.05$). The woman with PE with the highest proteinuria among all study patients (19.55 g per 24 hours) showed a persistently increased RI. Here an additional cause for proteinuria was excluded using precise nephrological analysis (absence of akathocytes, no evidence for a systemic disease affecting the kidneys). Consequently, the association of the difference of the RI between both ultrasound examinations and the maximal proteinuria during pregnancy was tested by linear regression in these 8 patients. The resulting trend demonstrated an inversely proportional relationship between the RI difference and proteinuria ($P < 0.06$).

DISCUSSION

In this work, IRIs were explored in women with PE and in healthy pregnant women. Although the groups were

comparable in size, age, and body mass index, there were more primipara among women with PE.¹⁹ The rate of cesarean section was relatively high (Table 1), due in part to the Department of Gynecology and Obstetrics involved in this study being a maximum care center for high-risk patients with a higher than average percentage of surgical deliveries. The decreased length of gestation and smaller size of the newborns in PE patients was associated with the clinical decision for early delivery. Furthermore, hypertensive mothers or mothers who had previous PE have "small-for-date babies" more often²⁰ because of decreased nutrition supply to the fetus via the deteriorated vascularization of the fetomaternal unit. Because of the shorter gestation length in women with PE, the time point for diagnostic measurements was earlier in PE patients than in healthy control subjects.

Given these general conditions, this screening study clearly revealed that IRIs in women with PE are significantly higher than those of healthy control subjects. The mean PI (1.15 ± 0.19 in women with PE vs. 0.92 ± 0.13 in healthy women) was identified to be highly significant ($P < 0.0001$), but an increased mean RI and an increased V_{ed} were also observed. The PI was associated with the extent of proteinuria ($P < 0.02$), and all IRIs correlated well with the systolic blood pressure ($P < 0.008$). Repeat observation postpartum in 8 patients indicated a trend for RI to remain elevated when proteinuria was comparably high.

In contrast with this study, a previous study found no significant difference in the RI of the interlobar arteries of women with PE as compared with a healthy group. This may be because of the relatively small number of women with PE investigated.²¹ Another study showed that IRIs were not indicative for pyelonephritis in pregnancy.²²

According to Fisher's discriminant function, the IRIs enhance the diagnostic accuracy for PE when combined with ARIs and a notching of the A. umbilicalis to 86.8%. The observation that IRIs classify PE is important because kidney function is essential for the further prognosis of the patients. The inflamed endothelium produces vasoconstrictive factors as autoantibodies against AT1¹¹ or endothelin 1 and an

activated renin-angiotensin system, so the kidneys maintain vasoconstriction. These pathologies precede a functional deterioration of the kidneys. Whereas in normal pregnancy, the kidneys achieve a physiological state of glomerular hyperfiltration with increased renal plasma flow and glomerular filtration rate as an adaptation to the "growing system" of mother and fetus,²³ this adaptation collapses in PE.²⁴

The fact that the pathology of the endothelium in PE with consecutive vasoconstriction is an early event occurring before the onset of clinical symptoms²⁵ favors the idea that the IRIs might be a predictor for PE, comparable with elevated PI values of the Aa. uterinae in the first trimester of a high-risk pregnancy.²⁶ Studies performed in diabetic patients have also shown that changes in the RI of the kidneys were evident before a renal function delay was detectable.²⁷ Future studies with screening of IRIs in early pregnancy will need to explore this.

Proteinuria is the second main symptom of PE because the disturbed endothelium affects the permeability of the glomerular filtration barrier. Nevertheless, the severity of proteinuria is not indicative of the severity of PE and is not recommended to be used to guide management.²⁸⁻³⁰ Although part of the formal diagnostic criteria of PE, proteinuria may be absent. Further studies have shown that 10% of women with clinical and/or histological manifestations of PE have no proteinuria and 20% of women with a later full pattern of eclampsia, including seizures, do not have significant proteinuria.^{30,31} In accordance, our study showed that the negative predictive value of proteinuria was lower than that of IRIs and ARIs of the A. umbilicalis (86.4%). Altogether, the IRI is a comparably sensitive criterion to proteinuria and even could be an alternative classifier for PE in ambiguous cases. This is delineated by a population-based study from Norway run over 35 years showing that women with a former history of PE had a 4-5-fold increased risk of developing end-stage renal disease.³² This was not based upon established kidney disease, which is known to predispose to PE,³³ but on newly developing renal pathology.

The importance of IRIs as diagnostic tools for PE in this study was finally supported by the fact that the OR for IRIs was relatively high, even in the small patient groups, with a coincidence interval higher than 1 indicating an association of IRIs with PE. In contrast, the relatively higher OR of the ARIs of the Aa. uterinae for PE had a widespread coincidence interval, with a bottom limit less than 1, and that limited its use as unambiguous predictor.

Women who suffer from severe preeclampsia have an 8-fold higher risk of death from cardiovascular disease,³⁴ and the risk of ischemic heart disease or death is 7 times greater.³⁵ The detection of IRIs could help to estimate the prognosis after delivery. Renal ultrasound monitoring should then be followed by close therapeutic management to dampen cardiovascular sequelae of PE. The advantage is that this diagnostic tool is noninvasive and presents no complications for the patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Tatjana Reiss (formerly at the Department for Obstetrics and Gynecology of the Heinrich Heine University

Duesseldorf) for excellent support with ultrasound investigations and for screening for suitable patients as well as Prof. Dr. Adina Voiculescu (formerly at the Department for Nephrology at the Heinrich Heine University Duesseldorf, now Brigham and Womens Hospital, Boston, MA) for many helpful discussions and support concerning the renal screening.

DISCLOSURE

The authors declared no conflict of interest.

REFERENCES

1. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323:1213-1217.
2. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman RE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int* 2005; 67:2101-2113.
3. Stillman RE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2281-2284.
4. Levine RJ, Lam C, Qian C, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355:992-1005.
5. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46:1077-1085.
6. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1034-1041.
7. Wide-Svensson D, Strevens H, Willner J. Antepartum percutaneous renal biopsy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 98:88-92.
8. Nochy D, Heudes D, Glotz D, Lemoine R, Gentric D, Bruneval P, Bariety J. Preeclampsia associated focal and segmental glomerulosclerosis and glomerular hypertrophy: a morphometric analysis. *Clin Nephrol* 1994; 42:9-17.
9. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, Willner J, Olsen S. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110:831-836.
10. Lafayette RA, Druzin M, Sibley R, Derby G, Malik T, Huie P, Polhemus C, Deen WM, Myers BD. Nature of glomerular dysfunction in preeclampsia. *Kidney Int* 1998; 54:1240-1249.
11. Yang X, Wang F, Chang H, Zhang S, Yang L, Wang X, Cheng X, Zhang M, Ma XL, Liu H. Autoantibody against AT1 receptor from preeclamptic patients induces vasoconstriction through angiotensin receptor activation. *J Hypertens* 2008; 26:1629-1635.
12. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaidis KH; Fetal medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery doppler at 23 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:441-449.
13. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 375-377.
14. Pirro M, Manfredelli MR, Helou RS, Scarponi AM, Schillaci G, Bagaglia F, Melis F, Mannarino E. Association of parathyroid hormone and 25-OH-vitamin D levels with arterial stiffness in postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19:924-931.
15. Hultin H, Hellman P, Lundgren E, Olovsson M, Ekblom A, Rastad J, Montgomery SM. Association of parathyroid adenoma and pregnancy with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3394-3399.
16. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Feller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1190-1193.
17. El-Hamedi A, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24:137-145.

18. Fisher RA. *The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems*. Annals of Eugenics. Blackwell Publishing/University College London: London, 1936, pp. 179–188.
19. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Hulsey TC, Saftlas A. Epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia—a statement after twelve years of workshops. *J Reprod Immunol* 2011; 89:104–117.
20. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:87–92.
21. Nakai A, Asakura H, Oya A, Yokota A, Koshino T, Araki T. Pulsed Doppler US findings of renal interlobar arteries in pregnancy-induced hypertension. *Radiology* 1999; 213:423–428.
22. Keogan MT, Hertzberg BS, Kliever MA, DeLong DM, Paulson EK, Carroll BA. Doppler sonography in the diagnosis of antepartum pyelonephritis: value of intrarenal resistive index measurements. *J Ultrasound Med* 1996; 15:13–17.
23. Conrad KP. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11:438–448.
24. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:648–652.
25. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361:1511–1517.
26. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, Papanтониου N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for preeclampsia and small for gestational fetuses at 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:530–534.
27. Kawai T, Kamide T, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K, Shimaoka I, Tataru Y, Takeya Y, Ohishi M, Rakugi H. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3256–3262.
28. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Meriardi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011; 377:219.
29. Payne B, Magee LA, Côté AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, Menzies JM, Moore MP, Parker C, Pullar B, von Dadelszen P, Walters BN. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33:588.
30. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Toohar JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37:466.
31. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1049.
32. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjærven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359:800–809.
33. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, Iansavichus AV, Garg AX. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:2587–2598.
34. Roberts JM, Gammill H. Pre-eclampsia and cardiovascular disease in later life. *Lancet* 2005; 366:961–962.
35. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 2001; 357:2002–2006.

3 Ergebnisse

Die erhobenen Daten wurden zur weiteren statistischen Auswertung in eine SPSS Datei übertragen. Die renalen Widerstandsindizes wurden mittels Kolmogorov- Smirmov-Test auf Normalverteilung überprüft.

Mit Hilfe des *t*-Tests wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen den renalen Widerstandsindizes der zwei Patientenkollektive bestehen. Als statistisch signifikant gelten in allen angewendeten statistischen Verfahren *p*-Werte unter 0,05.

Die Eignung der renalen Widerstandsindizes RI und PI die Patientinnen zu den Gruppen gesund bzw. krank zuzuordnen, wurde mittels Diskriminanzanalyse überprüft (siehe Publikation).

Daten von präeklampsischen Patientinnen mit vorbekanntem Hypertonus wurden auch gesondert erfasst und auf statistische Unterschiede geprüft.

3.1 Renale Widerstandsindizes der Präeklampsiepatienten mit vorbekanntem Hypertonus im Vergleich zu Gruppe 1 und Gruppe 2

Kranke Patientinnen mit vorbekanntem Hypertonus zeigten einen mittleren RI von 0,64 ($SD\pm 0,063$), einen mittleren PI von 1,23 ($SD\pm 0,25$) und einen mittleren enddiastolischen Fluss von 13,96 ($SD\pm 6,44$) cm/s.

Tabelle 1: Signifikanzen der Gruppe 2A vs. 2

	Gruppe	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz vs. Gruppe 2	Signifikanz vs. Gruppe 1
RI im Mittel	2	7	0,64	0,06		
	2A	17	0,63	0,05	0,615	0,011
PI im Mittel	2	6	1,23	0,25		
	2A	16	1,12	0,16	0,276	0,0001
Ved (cm/s)	2	5	13,96	6,44		
	2A	12	14,24	4,52	0,918	0,005

Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2A ergab sich ein signifikanter Unterschied in den RI Werten ($p < 0,011$), ein hochsignifikanter Unterschied in den PI-Werten ($p < 0,0001$) und ein hochsignifikanter Unterschied im enddiastolischen Fluss ($p < 0,005$).

Zwischen Gruppe 2 und 2A war für keine der 3 Variablen ein signifikanter Unterschied nachweisbar.

3.2 Einfluss von Nikotinabusus auf die renalen Widerstandsindizes

Innerhalb der einzelnen Gruppen waren die renalen Widerstandsindizes der Raucher tendenziell niedriger. Ein signifikanter Unterschied war jedoch nicht zu verzeichnen.

Tab. 2: renale Widerstandsindizes der Gruppe 1 abhängig vom Nikotinabusus

	Nikotin- abusus	N	Mittelwert	Standard- ab- weichung
RI im Mittel	Nein	18	0,59	0,06
	Ja	6	0,57	0,06
PI im Mittel	Nein	16	0,92	0,12
	Ja	6	0,90	0,16
Ved (cm/s)	Nein	18	10,96	2,74
	Ja	6	9,82	2,50

Tab. 3: renale Widerstandsindizes der Gruppe 2+2A abhängig vom Nikotinabusus

	Nikotin- abusus	N	Mittelwert	Standard- ab- weichung
RI im Mittel	Nein	12	0,64	0,05
	Ja	7	0,62	0,04
PI im Mittel	Nein	10	1,18	0,15
	Ja	7	1,05	0,12
Ved (cm/s)	Nein	9	14,97	4,78
	Ja	5	14,79	5,72

3.3 Ergebnisse des Follow-ups

Tab. 4: Ergebnisse des Follow-ups, in Klammern ist der Wert für die erste Untersuchung angegeben

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Mittlerer RI	8	0,60	0,64	0,61(0,65)	0,01
Mittlerer PI	7	1,00	1,25	1,09(1,14)	0,08
Ved (cm/s)	6	13,53	21,41	17,88(14,8)	2,90

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde zum Vergleich der Werte der Wilcoxon-Test eingesetzt. Dabei konnten für den RI und den PI kein signifikanter Rückgang verzeichnet werden. Beim Ved war eine signifikante Besserung der Werte ersichtlich ($p < 0,05$).

4 Diskussion

Präeklampsie ist eine Krankheit, die mit einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität einhergeht und keine Rarität darstellt (siehe Abschnitt 1.1. und 1.5.).

Zahlreiche vorangegangene Untersuchungen beschäftigen sich mit den Möglichkeiten der Früherkennung der Präeklampsie um somit ggf. auf den weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose günstig einwirken zu können. Dabei wurden aufgrund der diversen Pathomechanismen (siehe Abschnitt 1.3.) verschiedene Methoden wie z.B. eine Risikostratifizierung der Schwangeren, Dopplersonographie der uterinen und fetalen Gefäße und unterschiedliche serologische Marker diskutiert.

Ziel dieser Arbeit war es die Möglichkeit der Dopplersonographie der Nieren als diagnostisches Mittel der Präeklampsie zu evaluieren.

Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die renalen Widerstandsindizes bei kranken Patientinnen signifikant höher sind als bei gesunden Patientinnen. Im Folgenden wird über die bisherige Bedeutung der Dopplersonographie bei der Diagnosestellung der Präeklampsie, die Ergebnisse dieser Studie und ihre Bedeutung für mögliche frühzeitige Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung der Erkrankung in Zukunft eingegangen.

4.1 Dopplersonographie und Präeklampsie

Wie eingangs erwähnt, ist die Dopplersonographie in der Pränataldiagnostik eine etablierte Methode. Ein Zusammenhang zwischen Präeklampsie und erhöhten Widerstandsindizes der Aa. uterinae ist erwiesen.

Mehrere Studien haben bereits die Dopplersonographie der Aa. uterinae als gute Screeningmethode zur Vorhersage von Präeklampsie dargestellt.

Cnossen et al. zeigten in einer systematischen Zusammenfassung von 74 Studien mit insgesamt 79547 Präeklampsiepatientinnen und 61 Studien mit 41313 Patientinnen mit intrauteriner Wachstumsretardierung die Zusammenhänge zwischen Widerstandsindizes der Aa. uterinae und der Entwicklung von Präeklampsie und/oder intrauteriner Wachstumsretardierung. Dabei wurden für erhöhte PI- Werte der Aa. uterinae in Kombination mit einem Notching die beste positive Vorhersagekraft mit 21% für die Entwicklung einer Präeklampsie berechnet. Dieser Wert variierte jedoch stark je nach Patientenpopulation und betrug 21% in Hochrisikogruppen und nur 7,5% in Niedrigrisikogruppen (38).

Papageorghiou et al. führten bei 8335 unselektierten Patientinnen in der 23. SSW eine Dopplersonographie der uterinen Gefäße durch. Es wurde eine Sensitivität von etwa 41 % zur Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe des PI der Aa. uterinae in Kombination eines Notching ermittelt (39). Ein Notch beschreibt eine pathologische Inzisur postsystolisch in der Flusskurve des Gefäßes. Dabei war die Sensitivität bei schweren Verläufen mit Entbindung vor der 32. SSW höher. Der positive Vorhersagewert des PI in Kombination mit Notching betrug 9,3%.

In dieser Studie konnten mit Hilfe der Widerstandsindizes der A. uterina als Diskriminanzvariable 80% der Patientinnen in die richtige Gruppe eingeordnet werden. Die Sensitivität betrug 72,2%. Die Spezifität betrug 100% mit einem positiven Vorhersagewert von 100%. Insgesamt sind diese Werte mit den bisherigen o.g. Daten konform, dass bei Risikoschwangerschaften die Dopplersonographie der A. uterina zur Erkennung einer Präeklampsie nützlich ist.

Auch die Dopplersonographie der A. umbilicalis als Screeningmethode für Präeklampsie ist anhand zahlreicher Studien untersucht worden.

In dieser Studie betrug die Sensitivität für die Widerstandsindizes der A. umbilicalis 52,9% und die Spezifität 88,9%. Bei einer Zusammenfassung mehrerer Studien (18 Studien mit über 10.000 Patientinnen) durch Alfirevic et al. war bei Hochrisikopatientinnen ein deutlich vermindertes Risiko für perinatale Mortalität bei Anwendung der Dopplersonographie der A. umbilicalis zu verzeichnen (34).

In anderen Studien hingegen wird aufgrund von fehlender Outcomeverbesserung die Dopplersonographie bei unselektierten Patientenkollektiven nicht empfohlen(40).

Zusammenfassend konnten im Rahmen dieser Studie ein hochsignifikanter Unterschied in den Widerstandsindizes der Aa. uterinae und der A. umbilicalis in den 2 Gruppen nachgewiesen werden, mit signifikant höheren Werten in der kranken Gruppe im Vergleich zur gesunden Gruppe und die Möglichkeit der Erkennung einer Präeklampsie anhand dieser Werte wie auch in vorangegangenen Studien bestätigt werden.

4.2 Gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den renalen Widerstandsindizes von Präeklampsiepatientinnen und gesunden Schwangeren?

Im Rahmen dieser Studie konnten signifikante Unterschiede in den renalen Widerstandsindizes (IRI) der kranken vs. gesunde Schwangere gezeigt werden. Dabei waren sowohl der RI, PI als auch Ved in der kranken Gruppe signifikant höher als in der gesunden Gruppe.

In dieser Studie wurden die Aa. interlobulares dopplersonographisch eingestellt, die unmittelbar den Vasa afferentia und den Glomerularkapillaren vorgeschaltet sind.

Eine Erhöhung der IRI kommt u.a. auch bei entzündlichen Nierenerkrankungen oder auf der Endstrecke einer chronischer Niereninsuffizienz durch Sklerose der glomerulären Nierengefäße oder im Rahmen einer Transplantatabstoßung der Transplantatnieren vor (41) Eine ähnliche Pathologie wie bei der durch Entzündungsmediatoren veränderten glomerulären Mikrostrombahn der rezipierenden Transplantatniere könnte grundsätzlich auch bei der präeklampsischen Niere angenommen werden: bei beiden Pathologien kommt es zu einer Endothelschwellung, wie bereits ausgeführt. (siehe Abschnitt 1.2.3.) Es könnte aber auch sein, dass umgekehrt die Vasokonstriktion der intrarenalen Gefäße ursächlich für die glomeruläre Schädigung ist. Wie bereits oben erläutert, gilt ein Mangel an NO als mitursächlich für die Proteinurie und für die Entwicklung einer glomerulären Endotheliose wie bei einer Präeklampsie. Raff et al. zeigten anhand von 41 Patienten, dass es durch die Hemmung der NO-Synthase zu einer signifikanten Erhöhung des RI kommt (42). Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie, dass der RI-Wert der Präeklampsiepatientinnen signifikant höher war.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie konnten Bateman et al. keinen signifikanten Unterschied in den renalen arteriellen Widerstandsindizes bei präeklampsischen Patientinnen im Vergleich zu gesunden Schwangeren zeigen, wohingegen die Widerstandsindizes im venösen System der Niere sich signifikant unterschieden(43). Eine mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz in der genannten Studie könnte die geringe Fallzahl von jeweils 7 gesunden und 7 kranken Patientinnen sein.

Eine andere Studie zeigte, dass die renalen Widerstandsindizes im Rahmen einer Pyelonephritis bei Schwangeren signifikant erhöht sind im Vergleich zu Schwangeren ohne Pyelonephritis. Eine Unterscheidung der einzelnen Gruppen anhand des RIs war jedoch aufgrund der geringen Differenz klinisch nicht möglich(44) Im Rahmen einer

älteren Studie von 1990 wurde eine Erhöhung der renalen Widerstandsindizes bei histologisch nachweisbaren tubulointerstitiellen Nierenerkrankungen festgestellt(45).

Anders als in dieser Studie wurde eine Korrelation mit einer glomerulären Erkrankung wie in diesem Falle die Präeklampsie nicht festgestellt. Interessant wäre im Rahmen weiterer Studien zu prüfen, ob das Maß der glomerulären Schädigung bei der Präeklampsie Einfluss auf die Erhöhung der IRI hat oder vielleicht sogar eine Vasokonstriktion der Nierengefäße, messbar anhand der IRI erst zu einer glomerulären Schädigung führt.

Es gibt weitere Studien zu Veränderungen in den venösen Widerstandsindizes der Nieren bei gesunden im Vergleich zu präeklampsischen Patientinnen.

Gyselaers et al. z.B. zeigten bei 20 präeklampsischen Patientinnen signifikant höhere venöse Widerstandsindizes im Vergleich zu gesunden Schwangeren(46).

Gyselaers et al. zeigten auch, dass ein signifikanter Unterschied in den venösen Impedanzen zwischen früh auftretender und spätaufretender Präeklampsie besteht(47).

Zusammenfassend ist in dieser Studie in Anlehnung einiger o.g. Studien ein signifikanter Unterschied in den renalen Widerstandsindizes bei gesunden Schwangeren im Vergleich zu Schwangeren mit Präeklampsie zu verzeichnen.

Im Folgenden wird darauf eingegangen, ob dieser signifikante Unterschied verzerrt sein könnte aufgrund des Studiendesigns und welche Bedeutung man der Dopplersonographie bei der Diagnostik der Präeklampsie anhand dieser Studie geben könnte.

4.3 Stellungnahme zum Studiendesign

4.3.1 Auswahl der Patienten

Alle gesunden Patienten mussten zu Beginn einen Fragebogen ausfüllen, mit dessen Hilfe bestimmte Risikofaktoren erfragt wurden. Wie eingangs beschrieben, wurden gesunde Patientinnen mit bestimmten Krankheitsbildern, die nachweislich Nieren- und Gefäßerkrankungen hervorrufen können aus der Studie ausgeschlossen. In der Gruppe mit den kranken Patientinnen wurden ebenfalls diese Risikofaktoren (nach Aktenlage bzw. telefonisch) erhoben. Es zeigte sich, dass auch in der Präeklampsiegruppe keine Erkrankungen, die eine Veränderung der renalen Widerstandsindizes hervorrufen können wie z.B. Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Kollagenosen und Vaskulitiden auftraten(48).

Bei den ermittelten signifikanten Unterschieden in den renalen Widerstandsindizes (IRI) kann somit weitestgehend eine Verzerrung durch die Auswahl der Patientinnen und der Vorerkrankungen ausgeschlossen werden.

Bei 7 kranken Patientinnen war eine arterielle Hypertonie vorbekannt. Die arterielle Hypertonie hat bekanntermaßen Einfluss auf die IRI. Um etwaige Verzerrungen dadurch vorzubeugen, wurden diese gesondert erfasst.

Es zeigten sich innerhalb der kranken Gruppe höhere IRI bei den Patientinnen mit vorbekanntem Hypertonus (Gruppe 2A). Signifikant waren die Unterschiede jedoch nicht. Diese Ergebnisse konnten bisherige Ergebnisse bestätigen (49), dass eine arterielle Hypertonie zu einer Erhöhung der IRI führt. Die fehlende Signifikanz in dieser Studie könnte auf die geringe Fallzahl der Gruppe 2A (=7) zurückzuführen sein.

Weitere Risikofaktoren wie Alter und Gewicht unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant in den zwei Patientenkollektiven. Nach dem *t*-Test für unabhängige Stichproben betrug der *p*-Wert für das Alter 0,39 und für den BMI 0,35.

Insgesamt könnte man die ermittelten Werte auf die Gesamtpopulation übertragen, wie sie durch die Frageprotokoll-Kriterien definiert war.

4.3.2 Nikotinabusus als Risikofaktor

Da Nikotinabusus den Gefäßtonus direkt beeinflussen kann und chronisch auch über eine erhöhte Neigung zur Atherosklerose die Widerstandsindizes der Niere beeinflusst(50), wurde dieser Risikofaktor gesondert erfragt. In beiden Gruppen gab es Raucherinnen, 8 in der gesunden Gruppe und 7 in der Präeklampsiegruppe. Der Einfluss des Nikotinabusus wurde jeweils innerhalb der einzelnen Gruppen berechnet. Weder in der gesunden noch in der kranken Gruppe zeigten sich signifikante Unterschiede in den IRI. Eine ausgeprägte Verzerrung der Endergebnisse der IRI durch den Risikofaktor Nikotinabusus kann somit ausgeschlossen werden, da erstens diese Störgröße in beiden Gruppen gleich häufig vorkam und zweitens kein signifikanter Unterschied innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen Raucher und Nichtraucher bestand.

4.3.3 Erstgravidität als Risikofaktor

Bekanntermaßen hat die Anzahl der vorangegangenen Schwangerschaft einen Einfluss auf das Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln(51). Anhand des Fragebogens wurde dieser Risikofaktor erfasst.

Die Auswahl der Patienten erfolgte jedoch unabhängig der Antwort, somit wurde die Auswahl der Patienten durch den Punkt mögliche Erstgravidität nicht beeinflusst. Das sieht man auch daran, dass in der Gesamtzahl der Patientinnen gleich viele Erstgravidae ($n = 24$) vs Multigravidae ($n = 24$) vorhanden waren. Davon waren jedoch deutlich mehr Erstgravidae in der kranken Gruppe mit 16 Patientinnen vs. 8 Patientinnen in der gesunden Gruppe. Damit kann diese Studie die Erstgravidität als Risikofaktor bei davon unabhängiger Patientenselektion bestätigen.

4.3.4 Durchführung der Untersuchung

Die Doppleruntersuchung der uterinen und umbilikalen Gefäße wurde vom gleichen Untersucher am gleichen Gerät durchgeführt. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine Interobserver-Variabilität kann somit ausgeschlossen werden.

Die Doppleruntersuchung der Nieren erfolgte durch unterschiedliche Untersucher und an unterschiedlichen Geräten. Zur Quantifizierung der Interobserver-Variabilität wurden bei 5 Patientinnen an beiden Geräten die RI-Werte bestimmt. Der mittlere RI gemessen mit einem Toshiba aplio 80 betrug $0,66 \pm 0,03$, mit einem Philips iU22 betrug dieser $0,68 \pm 0,05$. Nach dem t -Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den ermittelten Werten.

4.3.5 Ergebnisse der Follow-up Patienten

Die Ergebnisse der Follow-up Patienten besagen nach dem Wilcoxon-Test, dass keine signifikante Verbesserung der RI und PI-Werte postpartum in dem genannten Zeitraum zu verzeichnen ist. Dabei haben wir 8 RI-Werte und jeweils 6 PI bzw. Ved- Werte. Beim RI wurden in 7 Fällen niedrigere Werte gemessen. Nur in einem Fall war der zweite RI-Wert höher. Die fehlende Signifikanz kann hier zum einen auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen sein. Das Ergebnis könnte auch bedeuten, dass die Nieren sich noch nicht vollständig regeneriert haben.

Bei einer Patientin hatte der RI-Wert sogar zugenommen im Verlauf.

Interessant ist bei diesem Fall die maximale Proteinurie während der Schwangerschaft. Diese Patientin hatte die höchste Menge an Proteinurie mit 19,55 g/24 Stunden in dieser Studie. Dies könnte bedeuten, dass je höher die Proteinurie ist, desto länger braucht die Niere zur weitgehenden Normalisierung der Nierenstruktur oder auch der Funktion. Bei nur einer Patientin sind natürlich diese Aussagen unter Vorbehalt. Eine langfristige Verschlechterung der renalen Widerstandsindizes bei extrem hoher Proteinurie oder generell bei der Präeklampsie wäre aber auch angesichts der bisher publizierten Ergebnisse eines erhöhten Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und arterielle Hypertonie bei Präeklampsie möglich (siehe Abschnitt 1.5.).

4.4 Kann die Dopplersonographie der Nieren in der Diagnostik und der Verlaufsbeurteilung der Präeklampsie eingesetzt werden?

4.4.1 Dopplersonographie der Nieren als diagnostisches Mittel

Anhand der Ergebnisse dieser Studie kann die Aussage getroffen werden, dass die renalen Widerstandsindizes bei Patienten mit Präeklampsie signifikant höher sind als bei gesunden Schwangeren. Mit Hilfe der IRI konnten durch die Diskriminanzanalyse ein hoher Prozentsatz der Frauen in die richtige Gruppe einsortiert werden. Es konnten eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Erkennung der Präeklampsie erreicht werden. Die Werte liegen deutlich über die Vorhersagekraft bisher publizierter Ergebnisse für die Dopplersonographie zur Erkennung einer Präeklampsie (siehe Abschnitt 4.1.).

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bisherige Studien teilweise wesentlich höhere Fallzahlen hatten.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Diskriminanzanalyse mit Hilfe der renalen Widerstandsindizes tabellarisch zusammengefasst. Tabelle in Publikation

In Anlehnung bisheriger Studien über die Dopplersonographie der Aa. uterinae zur Vorhersage von Präeklampsie konnte auch in dieser Studie die beste Vorhersagekraft mit 77,3 % korrekt klassifizierten Fällen für den PI der intrarenalen Gefäße ermittelt werden (38).

Man muss jedoch berücksichtigen, dass die Untersuchungen dieser Studie während des dritten Trimesters (mittlere SSW der gesunden $38,3 \pm 2,5$ mittlere SSW der kranken

Schwangeren $31,7 \pm 4,6$) erfolgten. Bei drei der kranken Schwangeren erfolgten die Untersuchungen bis zur 5. Woche postpartal aufgrund von Immobilität.

Die Symptome der Präeklampsie manifestieren sich meist gegen Ende des zweiten Trimenon, selten vor der 20. SSW. Vorangegangene Studien (z.B. Albaiges et al. 2000) haben gezeigt, dass eine Dopplersonographie der uterinen Gefäße in der 23.SSW die meisten Präeklampsiepatientinnen erkennt(52).

Diese Werte in dieser Studie wurden somit zu einem Zeitpunkt bei Patientinnen erhoben, an dem klinisch die Diagnose einer Präeklampsie sehr wahrscheinlich war oder sogar bereits feststand. Diese Patienten hatten alle bereits eine Proteinurie über der Normgrenze von 300 mg/24h und der Blutdruck betrug im Mittel $145/93 \pm 11/7$ mit antihypertensiver Therapie.

In dieser Studie konnten durch Bestimmung der IRI eine relativ hohe Sensitivität und ein hoher positiver Vorhersagewert im o.g. Untersuchungszeitraum festgestellt werden.

Für die Diagnosestellung scheinen die IRI somit ein geeignetes Mittel zu sein. Die Diagnose der Präeklampsie stützt sich bisher auf einen erhöhten Blutdruck und eine Proteinurie. Die Proteinurie ist eine der Hauptsymptome bei Präeklampsie. Die Höhe der Proteinurie ist jedoch nicht hinweisend für die Schwere der Präeklampsie und wird nicht zur Kontrolle der Therapie empfohlen (53, 54, 55). Außerdem kann eine Proteinurie vollständig fehlen. Studien haben gezeigt, dass 10% der Frauen mit klinischen und/oder histologischen Merkmalen einer Präeklampsie keine Proteinurie aufweisen und ebenfalls 20% der Frauen, die später das Vollbild einer Eklampsie mit epileptischen Anfällen entwickelten, keine Proteinurie hatten(55, 56). Die Proteinurie hatte in unserer Studie im Vergleich zu den IRIs und auch den ARIs der A. umbilicalis eine niedrigere negative Vorhersagekraft.

Die Bedeutung der renalen Widerstandsindizes bei der Diagnostik der Präeklampsie wird auch anhand der Odds Ratio deutlich. Die Odds Ratio für die IRIs war deutlich höher als die der Proteinurie mit einem Konfidenzintervall größer als 1, was auf einen Zusammenhang zwischen IRIs und Präeklampsie hinweist. Die OR der ARIs der Aa. uterinae waren ebenfalls hoch, jedoch waren die Konfidenzintervalle ebenfalls groß mit Werten kleiner als 1, was die Anwendbarkeit als Differenzierungsmerkmal limitiert. Zusammenfassend könnten die IRIs eine sensitivere Methode als die Proteinurie zur Erkennung der Präeklampsie darstellen oder wenigstens sie nicht als Alternative gewertet werden sollen zumindest in unklaren Fällen die Diagnosestellung erleichtern können.

4.4.2 Dopplersonographie der Nieren als Screeningmethode

Um ein Verfahren als Screeningmethode in Betracht zu ziehen, sollten bestimmte Kriterien erfüllt werden. Das Verfahren sollte kostengünstig, nicht zeitintensiv, nicht belastend für den Patienten und einfach durchführbar sein. Die Dopplersonographie der Nieren erfüllt all diese Kriterien. Sie wird in unterschiedlichen Bereichen zur Prognoseeinschätzung oder Screening verwendet.

Die Gütekriterien eines Testverfahrens sind wichtig für die Qualität eines Screeningtests. Man strebt an, möglichst viele kranke Patienten frühzeitig richtig als krank zu erkennen. Wichtig ist zu klären, ob diese hochsignifikanten Veränderungen der IRI auch vor der klinischen Manifestation der Präeklampsie auftreten.

Die Tatsache, dass die endothelialen Veränderungen während der Präeklampsie und die renale Vasokonstriktion den klinischen Symptomen vorangehen(57), kann darauf hinweisen, dass die IRI ebenfalls vor Beginn der Symptomatik erhöht sein können.

Es wurden bereits Korrelationen der IRI mit zahlreichen Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und chronische Nierenerkrankungen gezeigt und der Wert der IRI als prädiktive Größe bei diesen Erkrankungen diskutiert.

Kawai et al. zeigten anhand von 194 Patienten, dass der RI signifikant mit dem Alter, der GFR und der Menge an Albuminurie korreliert. Dabei hatten Diabetiker einen signifikant höheren RI als nicht Diabetiker bei gleicher GFR (58). Dies impliziert, dass frühzeitig Nierenschäden bei noch normaler GFR mit Hilfe des RI erkannt werden können.

Eine weitere Follow up Studie über zwei Jahre von Sugiura et al. mit 311 Patienten mit bekannter chronischer Nierenerkrankung ergab folgendes. Die Patienten wurden initial je nach RI in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Nach zwei Jahren waren signifikante Unterschiede in der Abnahme der GFR in den drei Gruppen zu verzeichnen. Die Gruppe mit den hohen RI- Werten hatte den größten Verlust an GFR(59). Dieselbe Gruppe veröffentlichte vor kurzem die Ergebnisse nach insgesamt vier Jahren Kontrollen. Dabei wurden erneut die bekannten Ergebnisse bestätigt(60).

Die o.g. Studien unterstreichen die Idee, dass eine Veränderung der IRI vor Beginn der klinischen Symptomatik möglich sein kann.

Durch eine frühere Diagnosestellung könnten durch früher einsetzende engmaschige Kontrollen der Schwangeren und ggf. frühzeitige antihypertensive Therapie das Outcome der Patienten verbessert werden. Es gibt bereits Studien dafür, dass die Widerstandsindizes in den Aa. uterinae bereits im ersten Trimenon verändert sind. Pilalis

et al. zeigten anhand einer prospektiven Studie mit 1123 Patientinnen, dass die Bestimmung des PI der Aa. uterinae in der 11. – 14. SSW eine Sensitivität von 21,4% zur Vorhersage einer Präeklampsie besitzt. 1/3 aller Patientinnen mit Präeklampsie konnten somit im ersten Trimenon erkannt werden(61).

Angesichts der hohen Werte für die Gütekriterien der Dopplersonographie der Nieren in dieser Studie scheint diese zunächst als Screeningmethode sowohl alleine als auch in Kombination mit anderen Dopplerwerten sehr empfehlenswert zu sein.

Weitere prospektive Studien mit großen Fallzahlen wären notwendig um eine frühzeitige Veränderung der IRI als Prädiktor für die Präeklampsie zu untersuchen.

4.4.3 Dopplersonographie der Nieren zur Verlaufskontrolle und Prognoseeinschätzung

Weiterhin ist zu diskutieren, ob die IRI nicht nur zur Diagnosestellung sondern auch einen Stellenwert in der Nachsorge der Präeklampsiepatientinnen haben könnten.

Präeklampsie gilt als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz. Eine Studie aus Norwegen zeigte, dass Frauen mit Präeklampsie ein 4-5 fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz haben (62).

Dies basierte nicht auf bereits vorbekannte Nierenerkrankungen, was bekannterweise für eine Präeklampsie prädisponiert(63), sondern auf neu auftretende Nierenerkrankungen.

Weiterhin haben Frauen mit einer schweren Präeklampsie ein achtfach erhöhtes Risiko aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben (64). Das Risiko für ischämische Herzerkrankungen ist siebenfach erhöht (36).

Die Ergebnisse der Follow up Patienten unterstreichen ebenfalls die Vorstellung, dass die Niere nicht unmittelbar postpartal regeneriert ist und z.T. eine Verschlechterung der Durchblutung anhand eines höheren RIs messbar ist. Diese Aussage ist bei dieser Studie auf eine sehr geringe Patientenzahl gestützt. Bei nur einer Patientin kam es zu einer Verschlechterung des RI-Wertes.

Die Bestimmung der IRI könnte zur Verlaufskontrolle und Prognoseeinschätzung der Patientinnen dienen, um somit frühzeitig ggf. eine Therapie einzuleiten.

Auch hier wären weitere Studien über einen längeren Zeitraum und mit einer größeren Fallzahl notwendig um die Wertigkeit der Dopplersonographie in der Verlaufskontrolle zu beurteilen.

5 Schlussfolgerung

Die Dopplersonographie der Nieren kann signifikant und mit einer hohen Sensitivität und Spezifität Präeklampsiepatientinnen von gesunden Schwangeren zum Ende des zweiten Trimenons und zu Beginn des dritten Trimenons unterscheiden. Anhand bereits existierender Daten bzgl. der IRI im Rahmen anderer Erkrankungen und den bisher diskutierten Pathomechanismen der Präeklampsie, die schon im ersten Trimenon beginnen, ist eine frühe Veränderung der renalen Widerstandsindizes wahrscheinlich. Für die Empfehlung als Screeningmethode müssen weitere prospektive Studien mit Doppleruntersuchungen zu einem früheren Zeitpunkt in der Schwangerschaft, bevor die klinische Symptomatik begonnen hat, erfolgen. Die Kombination mit weiteren Screeningmethoden wie die etablierte Dopplersonographie A. umbilicalis zeigte für den PI der Niere eine höhere Korrelation mit der Entwicklung von Präeklampsie. Daten dieser Studie reichen nicht aus um eine Kombination mit der Dopplersonographie der A. uterina zu beurteilen. Mit der Kombination eines Notching konnte eine Vorhersagekraft von 85% erreicht werden. Dabei ist in dieser Studie die Vorhersagekraft des PIs der Niere aufgrund einer höheren Fallzahl vertrauenswürdiger. Es bedarf weiterer Studien, in denen die sicherlich gute Kombination des PIs der A. uterina, des PIs der Niere und eines Notchings untersucht werden.

Die Kombination mit serologischen Markern, die bei Präeklampsiepatientinnen als signifikant erhöht beschrieben worden sind(65), könnte ebenfalls von Nutzen sein, ist aber bisher noch nicht als etabliertes Verfahren beschrieben worden.

Anhand dieser Daten und angesichts der kostengünstigen, belastungsarmen, nicht zeitaufwendigen Doppleruntersuchung der Nieren würde ich die Dopplersonographie für Schwangere insbesondere in der Frühphase perspektivisch als Prädiktor evaluieren und als möglichen klinischen Test empfehlen.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaidis KH. *One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation*. *Obstetrics & Gynecology*, 2000. 96: 559-564.
2. Zamorski MA, Green LA. *NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: a summary for family physicians*. 2001 Jul 15; 64(2):263-270, 216 Working group report on high blood pressure in Pregnancy. National Institutes of Health, Washington DC, 2000.
3. Chua, S, Redman, CW. *Prognosis for pre-eclampsia complicated by 5 g or more of proteinuria in 24 hours*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 1992. 43: 9-12.
4. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. *Eclampsia: a neurological perspective*. *J Neurolo Sci.*, 2008. 271: 158-167.
5. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. *Pre-eclampsia: A renal perspective*. *Kidney international*, 2005. 67: 2101-2113
6. Conrad KP. *Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy*. *J Soc Gynecol Investig* 2004. 11:438-448
7. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. *Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy*. *J Am Soc Nephrol.*, 2003. 14: 648-652.
8. Jeyabalan A, Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Opett SL, Conrad KP. *Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries*. *Circ Res.*, 2003. 93: 1249-1257.
9. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, Luft FC. *New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia*. *J Am Soc Nephrol.*, 2004. 15: 2440-2448.
10. Lafayette RA, Druzin M, Sibley R, Derby G, Malik T, Huie P, Polhemus C, Deen WM, Myers BD. *Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia*. *Kidney Int.*, 1998. 54: 1240-1249.
11. Wide-Swensson D, Strevens H, Willner J. *Antepartum percutaneous renal biopsy*. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2007. 98: 88-92.
12. Nochy D, Heudes D, Glotz R, Lemoine R, Gentric D, Bruneval P, Bariety D. *Pre-eclampsia associated focal and segmental glomerulosclerosis and glomerular hypertrophy: A morphometric analysis*. *Clin Nephrol.*, 1994. 42: 9-17.

13. Stillmann IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of pre-eclampsia. *J Am Soc Nephrol.*, 2007. 18: 2281-2284.
14. Spargo BH, Lichtig C, Luger AM, Katz AI, Lindheimer MD. *The renal lesion in preeclampsia, in Hypertension in Pregnancy*, edited by Lindheimer MD, Katz AI, Zuspan FP, New York, John Wiley & Sons, 1976. 129-137.
15. Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, Willner J, Olsen S. *Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia*. *BJOG*, 2003. 110: 831-836.
16. Levine, RJ, Qian, C, Maynard SE. *Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women*. *Am J Obstet Gynecol.*, 2006. 194: 1034-1041.
17. Harskamp RE, Zeeman GG. *Pre-eclampsia: at risk for remote cardiovascular disease*. *Am J Med Sci.*, 2007. 334: 291-295.
18. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. CPEP Study group. *Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia*. *N Eng J Med.*, 2006. 355: 992-1005.
19. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. *Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia*. *Hypertension*, 2005. 46: 1077-1085.
20. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE. *Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases*. *J Clin Invest.*, 2003. 111: 707-716.
21. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sabai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*. *N Engl J Med.*, 2004. 350: 672-683.
22. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S. *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. *J Clin Invest.*, 2003. 111: 649-658.
23. Yang X, Wang F, Chang H, Zhang S, Yang L, Wang X, Cheng X, Zhang M, Ma XL, Liu H. *Autoantibody against AT1 receptor from preeclamptic patients induces vasoconstriction through angiotensin receptor activation*. *J Hypertens.*, 2008. 26: 1629-1635.

24. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day MC, Ramin SM, Ahmed A, Kellems RE, Xia Y. *Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-Cells signaling*. Hypertension, 2008. 51: 1010-1019.
25. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. *Analysis of changes in the renin-angiotensin system during pregnancy*. Clin Sci., 1972. 42: 479-488.
26. Brown MA, Wang J, Whitworth JA. *The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia*. Clin Exp Hypertens., 1997. 19: 713-726.
27. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. *A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy*. J Clin Invest., 1973. 52: 2682-2689.
28. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. *Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness*. Nat Med., 2001. 7: 1003-1009.
29. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA. *Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce preeclampsia in pregnant mice*. Nat Med., 2008. 14: 855-862.
30. Shah DM. *Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia*. Am J Physiol Renal Physiol., 2005. 288: F614-F625.
31. Nicholson JM, Kellar LC, Kellar GM. *The impact of the interaction between increasing gestational age and obstetrical risk on birth outcomes: Evidence of a varying optimal time of delivery*. J Perinatol., 2006. 26: 392-402.
32. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. *Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis*. Lancet, 2000. 355: 87-92.
33. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. *Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia*. Cochrane Database Syst Rev., 2007. CD000492.
34. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. *Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies*. Cochrane Database Syst Rev., 2010. CD007529.
35. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. *Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study*. BMJ, 2001. 323: 1213-1217.
36. Smith GC, Pell JP, Walsh D. *Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births*. Lancet, 2001. 357: 2002-2006.

37. Gonser M, Grab D, Hecher K, Rempen A, Schneider KTM, Schramm T, Steiner H, Vetter K, Voigt J, Wissner J, *Standards in der Perinatalmedizin-Dopplersonographie in der Schwangerschaft*. Geburtsh Frauenheilk 2003;63:21-25 Georg Thieme Verlag
38. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. *Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis*. CMAJ, 2008. 178: 701-711.
39. Papageorgiou 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 gestation*. Ultrasound obstet Gynecol., 2001. 18: 441-449.
40. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. *Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev., 2010. CD001450.
41. Hollenbeck M. *New diagnostic techniques in clinical nephrology. Colour coded duplex sonography for evaluation of renal transplantats- tool or toy for the nephrologist?* Nephrol Dial Transplant., 1994. 9: 1822-1828.
42. Raff U, Schwarz TK, Schmidt BM, Schneider MP, Schmieder RE. *Renal resistive index- a valid tool to assess renal endothelial function in humans?* Nephrol Dial Transplant., 2010. 25: 1869-1874.
43. Bateman GA, Giles W, England SL. *Renal venous Doppler sonography in preeclampsia*. J Ultrasound Med., 2004. 23: 1607-1611.
44. Keogan MT, Hertzberg BS, Kliewer MA, DeLong DM, Paulson EK, Carroll BA. *Doppler sonography in the diagnosis of antepartum pyelonephritis - value of intrarenal resistive index measurements*. J Ultrasound Med., 1996. 15: 13-17.
45. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. *Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings*. AJR Am J Roentgenol., 1990. 154: 1223-1227.
46. Gyselaers W, Molenberghs G, Van Mieghem W, Ombelet W. *Doppler measurement of renal interlobar vein impedance in uncomplicated and preeclamptic pregnancies*. Hypertens Pregnancy, 2009. 28: 23-33.
47. Gyselaers W, Mesens T, Tomsin K, Molenberghs G, Peeters L. *Maternal renal interlobar vein impedance index is higher in early- than in late- onset pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol., 2010. 36: 69-75.

48. Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Köhler H, Girndt M. *Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease?* Nephrol Dial Transplant., 2007. 22: 163-170.
49. Radermacher J, Ellis S, Haller H. *Renal Resistance Index and Progression of Renal Disease.* Hypertension. 2002; 39: 699-703 doi: 10.1161/hy0202.103782
50. Akgul A, Sasak G, Basaran C, Colak T, Ozdemir FN, Haberal M. *Relationship of renal resistive index and cardiovascular disease in renal transplant recipients.* Transplant Proc., 2009. 41: 2835-2837.
51. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Hulsey TC, Saftlas A. *Epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia- a statement after twelve years of workshops.* J Reprod Immunol., 2011. 89: 104-117.
52. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. *One stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation.* Obstetrics & Gynecology, 2000. 96: 559-564.
53. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Pipkin FB, Cote A-M, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin J-M, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russel JA, Magee LA. PIERS Study Group. *Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia: development and validation of the fullpiers model.* Lancet, 2011. 377: 219-227.
54. Payne B, Magee LA, Cote AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, Menzies JM, Moore MP, Parker C, Pullar B, von Dadelszen P, Walters BN. *PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome.* J Obstet Gynaecol Can., 2011. 33: 588-597.
55. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. *Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies.* Clin Exp Pharmacol Physiol., 2010. 37: 466-470.
56. Sibai BM. *Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases.* Am J Obstet Gynecol., 1990. 163: 1049-1054.
57. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. *Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia.* Lancet, 2003. 361: 1511-1517.
58. Kawai T, Kamide T, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K, Shimaoka I, Tataru Y, Takeya Y, Ohishi M, Rakugi H. *Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis.* Nephrol Dial Transplant., 2011. 26: 3256-3262.

59. Sugiura T, Wada A. *Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant.*, 2009; 24: 2780-2785.
60. Sugiura T, Wada A. *Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow up*. *Clin Exp Nephrol.*, 2011. 15: 114-120.
61. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basaviannis K, Benardis P, Haidopoulos D, Papanтониου N, Mesogitis S, Antsaklis A. *Screening for pre-eclampsia and small for gestational fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers*. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2007. 86: 530-534.
62. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. *Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease*. *N Engl J Med.*, 2008. 359: 800-809.
63. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, Iansavichus AV, Gag AX. *Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review*. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2011. 6: 2587-2598.
64. Roberst JM, Gammil H. *Pre-eclampsia and cardiovascular disease in later life*. *Lancet*, 2005. 366: 961-962.
65. Shaarawy M, El Meleigy M, Rasheed K. *Maternal serum transforming growth factor beta-2 in preeclampsia and eclampsia, a potential biomarker for the assessment of disease severity and fetal outcome*. *J Soc Gynecol Investig.*, 2001. 8: 27-31.

Inhaltsverzeichnis der Anhänge

Anhang A: Aufklärungsbogen	41
Anhang B: Einwilligungserklärung	43
Anhang C: Anamnesebogen	44

Anhang A: Aufklärungsbogen

Aufklärungsbogen für Patienten der Studie:

Untersuchung der Zusammenhänge zwischen renalen Widerstandsindizes in der Niere und der Entwicklung von Präeklampsie bei schwangeren Frauen

Sehr geehrte Patientin,

hiermit möchten wir darum bitten, Sie in eine klinische Untersuchung einbeziehen zu dürfen, deren Ziel es ist, über Veränderungen in der Niere bei Schwangeren frühzeitig Aussagen über die Entwicklung einer Präeklampsie zu machen. Präeklampsie ist eine v.a. in der Spätschwangerschaft einsetzende Komplikation mit erhöhten Blutdruckwerten, Eiweiße im Urin und Ödeme der bei der Schwangeren. Sie kann sich zur lebensbedrohlichen Form der Eklampsie mit Krampfanfällen der Mutter entwickeln. Damit verbunden sind weitere Komplikationen wie z.B. eine erhöhte Frühgeburtsrate.

Im Vergleich zu den kranken Schwangeren mit Präeklampsie möchten wir Daten von gesunden Patientinnen erhalten .

Sie wurden uns von der Gynäkologie als eine gesunde Schwangere vorgestellt.

Zur Erforschung der oben genannten Fragestellung benötigen wir Ihre Mithilfe. Dies beinhaltet eine Ultraschalluntersuchung Ihrer Nieren. Die Untersuchung wird gleichzeitig mit der vorgesehenen Kontrollsonographie durchgeführt. Im Rahmen dieser Kontrolluntersuchung wird Ihr Schwangerschaftsverlauf beurteilt. Dabei werden das Wachstum des Kindes und die ihn versorgenden Gefäße per Ultraschall dargestellt.

Außerdem bekommen Sie von uns ein Blutdruckmessgerät, welches über 24 Stunden Ihren Blutdruck misst. Weiterhin ist es nötig über 24 Stunden Urin zu sammeln und ihn hier abzugeben.

Zum Abschluss möchten wir Sie noch bitten den beiliegenden Fragebogen auszufüllen.

Vertraulichkeit der Daten/Datenschutz:

Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen personenbezogenen Daten werden entsprechend der ärztlichen Schweigepflicht vertraulich behandelt. Die Weitergabe

von Daten und ihre wissenschaftliche Auswertung erfolgt anonymisiert, d.h. ohne Angabe Ihres Namens und werden niemandem zugänglich gemacht.

Dieses wissenschaftliche Projekt ist eine Zusammenarbeit der Gynäkologie und der Nephrologie an der Uni-Klinik. Die Untersuchungen werden betreut von der Oberärztin der Gynäkologie Frau Dr. Reihls und der Oberärztin der Nephrologie Frau Dr. Blume. Ihre Daten werden gesammelt von der medizinischen Doktorandin Niellab Bahser.

Für eventuelle Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Wir bedanken uns im Voraus für Ihre Mithilfe.

Anhang B: Einwilligungserklärung

Über Inhalt und Ablauf der geplanten Untersuchung wurde ich aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen und verstanden.

Ich bin damit einverstanden, dass Daten von mir für wissenschaftliche Untersuchungen genutzt werden.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin

Unterschrift aufklärende Person

Anhang C: Anamnesebogen

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Telefonnummer:

Größe:

Gewicht aktuell:

Gewicht vor der Schwangerschaft:

1. Ihre wievielte Schwangerschaft ist dies?
2. Wieviele Geburten hatten Sie schon?
3. In der wievielten Schwangerschaftswoche sind Sie?
4. Wann ist der errechnete Geburtstermin?
5. Gab es bei früheren Schwangerschaften Komplikationen?
Falls ja welche?
6. Hatten sie vor Ihrer Schwangerschaft Ja Nein
Hypertonie?
Diabetes Mellitus?
Nierenerkrankungen? (welche)
Vaskulitis?
Kollagenosen?
7. Hatten Sie andere oben nicht erwähnte Krankheiten? Ja Nein
Welche?
8. Welche Probleme sind jetzt während der Schwangerschaft neu aufgetreten?
9. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?
10. Welche Medikamente nehmen Sie außerhalb der Schwangerschaft regelmäßig ein?
11. Gibt es in Ihrer Familie Fälle von Ja Nein
Hypertonie?
Diabetes Mellitus?
Präeklampsie?
Vaskulitis?

Kollagenosen?

Nierenerkrankungen?(welche)

12. Rauchen Sie? Ja Nein

Wieviel haben Sie vor der Schwangerschaft geraucht?

Wieviel rauchen Sie jetzt?

Danksagung

Zuallererst möchte ich meiner Doktormutter Frau PD Dr. med Cornelia Blume und meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. rer. nat. Erhard Godehardt danken. Ich danke Frau Dr. Blume für ihre vertrauensvolle, uneingeschränkte Unterstützung und zuverlässige Betreuung über den gesamten Zeitraum, auch nach ihrer Umhabilitation an die Medizinische Hochschule Hannover. Herrn Professor Godehardt danke ich für seine unendliche Geduld beim Erklären statistischer Zusammenhänge und für seine wertvollen Hinweise beim Verfassen dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gebührt Herrn Professor Dr. med Bernd Grabensee, dem ehemaligen Direktor der Nephrologischen Klinik, unter dessen Leitung ich diese klinische Studie begonnen und durchgeführt habe. Zu Ende geführt wurde die Arbeit an der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, deren Direktor Herrn Professor Dr. med. Arthur Lichtenberg ich für die Ermöglichung dieser Dissertation ebenfalls danke.

Weiter bedanke ich mich bei Frau PD Dr. med. Alexandra Hess für ihre Hilfestellung bei gynäkologischen Fragen.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern Parwin Bahser und Zaher Bahser bedanken, die mich in jeder Hinsicht unterstützt haben, sowie bei meinen Geschwistern Jawed Bahser, Zohra Bahser und Jamsheed Bahser, die mir stets Mut zugesprochen haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Niellab Bahser