

Neue Methoden zur Früherkennung der Präeklampsie

Hintergrund

Die Präeklampsie ist mit 3–5% aller Schwangerschaften nach der 20. SSW eine der häufigsten schwerwiegenden schwangerschaftsassozierten Erkrankungen und zeichnet sich nach wie vor durch eine hohe fetale und maternale Morbidität und Mortalität aus. Die Diagnosestellung orientiert sich an den Leitsymptomen Hypertonie und Proteinurie. Weitere Symptome sind Kopfschmerzen, Augenflimmern, Oberbauchschmerzen, Eklampsie, Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie Gerinnungsstörungen.

➤ Multiorganmanifestationen lassen sich anhand des Modells der endothelialen Dysfunktion verstehen

Nach heutigem Wissensstand ist die Präeklampsie eine Multisystemerkrankung. Eine Erklärung für den Zusammenhang der Manifestation der Präeklampsie an den verschiedenen Organsystemen bietet das Modell der endothelialen Dysfunktion. Dieses Modell erklärt schlüssig die verschiedenen klinischen Symptome: Die Hypertonie entsteht aus einer gestörten Regulation der glatten Gefäßmuskulatur durch endotheliale Faktoren, die Ödembildung aus verstärkter Gefäßwandpermeabilität und die Gerinnungsstörung aus einer prokoagulatorischen Funktion des gestörten Endothels mit Thrombozytenaktivierung. Zerebrale Vasokonstriktion und Ischämie erklären Kopfschmerz, Augenflimmern und eklamptische Anfälle, und auch die hepatischen HELLP-

Symptome lassen sich durch die endotheliale Dysfunktion und Minderperfusion erklären.

Obwohl die Ursache der Entstehung einer Präeklampsie bis heute nicht bekannt ist, wird der Ursprung der Pathogenese in einer Plazentationsstörung gesehen. Physiologischerweise kommt es in der Frühschwangerschaft bis zur 20. Schwangerschaftswoche (SSW) zu einem Einwandern von Zytotrophoblastzellen in die Spiralarterien der Uteruswand. Durch Einwandern dieser Zellen kommt es zum Umbau der Spiralarterien (Remodelling) in Gefäße mit niedrigem Widerstand, um eine ausreichende Versorgung des Feten zu ermöglichen. Die Zytotrophoblastinvasion wird in 2 Stadien eingeteilt: eine erste Invasion in deziduale Segmente der Spiralarterien, die zwischen der 10. bis 12. SSW stattfindet, und eine zweite Zytotrophoblastinvasion zwischen der 15. und 16. SSW in die myometralen Schichten der Spiralarterien [1]. Bleibt diese zweite Invasion aus bzw. ist sie unzureichend, reagieren die Spiralarterien weiterhin auf vasoaktive Substanzen mit erhöhtem Widerstand und führen somit zu einer Unterversorgung der Plazenta und des Feten. Durch diese Unterversorgung wiederum kann es im weiteren Schwangerschaftsverlauf einerseits zu Wachstumsverzögerungen des Feten (IUGR) als auch zu Plazentaischämien und dadurch zu Ausschüttung vasoaktiver Substanzen aus der Plazenta kommen, die dann an der Entstehung der Präeklampsie beteiligt sind [2].

Nach heutigem Wissensstand ist die einzig bekannte Therapie der Präeklampsie die Entbindung. Verschiedene Medika-

mente wurden untersucht, um deren Einfluss auf die Entstehung oder den Verlauf einer Präeklampsie zu erproben. Studien mit Ca²⁺, Vitamin C/E oder Zink brachten keine Erfolge in der Verhinderung einer Präeklampsie [3, 4]. Acetylsalicylsäure (ASS) wurde mehrfach untersucht und scheint einen zwar geringen, aber signifikanten Einfluss auf die Prävention der Präeklampsie zu haben [5].

Die Untersuchung geeigneter präventiver Medikamente gestaltet sich auch deshalb schwierig, da eine zuverlässige Risikoabschätzung für das Entstehen einer Präeklampsie bis heute nicht zu Verfügung steht. Diese wäre aber vonnöten, ei-

Tab. 1 Risikofaktoren für Präeklampsie bei Erstvorstellung. (Mod. nach [6])

	„Risk ratio“ (95%-KI)
Antiphospholipid-AK	9,72 (4,34–21,75)
Präexistenter Diabetes mellitus	3,56 (2,54–4,99)
Präeklampsie in vorangegangener Schwangerschaft	7,19 (5,85–8,83)
Familiäre Belastung	2,90 (1,70–4,93)
Nulliparität	2,91 (1,28–6,61)
Geminigravidität	2,93 (2,04–4,21)
Übergewicht vor der Schwangerschaft	2,47 (1,66–3,67)
Systolischer Blutdruck >130 mmHg	2,37 (1,78–3,15)
Diastolischer Blutdruck >80 mmHg	1,38 (1,01–1,87)
Alter >40 Jahre, Multipara	1,96 (1,34–2,87)
Alter >40 Jahre, Primipara	1,68 (1,23–2,29)

95%-KI 95%-Konfidenzintervall; AK Antikörper.

Tab. 2 Mögliche Marker zur Früherkennung der Präeklampsie

	Normale Schwangerschaft	Präeklampsie
PIGF	Anstieg bis SSW 30, danach leichter Abfall	Deutlich vermindert, bereits ab Beginn 2. Trimenon [16]
sFLT-1	Leicht ansteigend ab SSW 30	Starker Anstieg ab etwa 5 Wochen vor der Präeklampsie [18, 19]
Endoglin	Fallend ab Übergang 1./2. Trimenon	Starker Anstieg, bereits ab SSW 17-20 vor Early-onset-Präeklampsie [22]
PP 13	Langsamer Anstieg über die Schwangerschaft	Signifikant niedrigere Werte bereits ab SSW 11–13 [26, 28] bzw. 9–12 [27]

PIGF "placental growth factor"; sFLT-1 "soluble FMS-like tyrosine kinase" oder „soluble VEGF receptor-1“;
PP 13 "placental protein 13".

nerseits um Patientinnen mit erhöhtem Risiko im zweiten und dritten Trimenon engmaschiger zu kontrollieren, andererseits um Patientinnen in randomisierte Studien einschließen zu können.

Status quo in der klinischen Routine

In der klinischen Routine ist bis heute vor allem die Anamnese wegweisend (■ **Tab. 1**). So ist bekannt, dass Erstgebärende ein deutlich erhöhtes Präeklampsierisiko gegenüber Mehrgebärenden haben [4, 6]. Zusätzlich erhöht sich das Risiko, wenn die Schwangerschaft kurz nach Beginn der Partnerschaft eingetreten ist oder wenn bis zur Konzeption eine Verhütung mit Kondom erfolgte. Diese Umstände weisen auf eine immunologische Genese hin.

Auch das Lebensalter ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Präeklampsie [6, 7, 8, 9, 10]. So haben Frauen über 40 Jahre ein 2- bis 3-fach höheres Risiko für eine Präeklampsie als Frauen zwischen 20 und 30.

Weiter wird eine genetische Disposition diskutiert. Töchter und Schwestern von Frauen mit Präeklampsie haben ein deutlich höheres Risiko an Präeklampsie zu erkranken.

Mehrlingsschwangerschaften haben neben den üblichen bekannten Risiken ebenso ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie oder Präeklampsie. In bis zu 14% aller Mehrlingsschwangerschaften kommt es zur Präeklampsie – ein Faktum, das mit zunehmenden Mehrlingsschwangerschaften nach reproduktionsmedizinischer Behandlung an Bedeutung gewinnt [4, 6].

Bedeutende Risikofaktoren sind außerdem eine vorbestehende arterielle Hypertonie [6], chronische Nierenerkrankungen [6] sowie eine Präeklampsie in der Eigenanamnese [4, 6]. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie sind ein vorbestehender Diabetes mellitus [6] und die diabetischen Begleiterkrankungen sowie Autoimmunerkrankungen [4, 6]. Patientinnen mit Thrombophilie scheinen neben dem erhöhten Abort- und Fruchttodrisiko möglicherweise auch ein erhöhtes Präeklampsierisiko zu haben, die Daten hierzu sind noch inkonsistent [11].

Viele verschiedene Tests und Parameter sind auf ihre Vorhersagemöglichkeit der Präeklampsie untersucht worden. In einer WHO-Publikation von 2004 wurden diese miteinander verglichen und es wurde proklamiert, dass zu dieser Zeit kein geeigneter Test zu Verfügung stehe [12]. Seitdem haben sich viele neue und erfolgversprechende Ansätze ergeben.

Als nichtinvasive und einfache Untersuchung wird die Doppler-Sonographie der Aa. uterinae mittlerweile in vielen Zentren routinemäßig durchgeführt. Als Risikopatientinnen gelten Patientinnen, bei denen etwa zum Zeitpunkt des Organscreenings ein erhöhter Widerstand oder eine frühdiastolische Inzisierung (Notch) im Profil der Hüllkurve in den Aa. uterinae zu finden ist (■ **Abb. 1**). Dieses Phänomen wird, wie oben beschrieben, auf eine mangelhafte zweite Trophoblastinvasion zurückgeführt und scheint eine Assoziation zur Entwicklung einer Präeklampsie im späteren Schwangerschaftsverlauf zu haben. Die Spiralarterien behalten ihre glatte Muskulatur und reagieren weiter auf vasoaktive Substanzen. Durch die erhöhten Wi-

derstände kann es zu einer erschwerten und reduzierten Versorgung des Kindes kommen. In einigen Fällen kann bereits vor der Ausbildung des klinischen Bildes einer Präeklampsie eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) vorliegen. Die Autoren der WHO-Studie [12] von 2004 folgerten aus den vorliegenden Daten, dass sowohl in der Niedrig- wie Hochrisikogruppe der positiv prädiktive Wert nicht hoch genug sei, um eine Empfehlung zur Durchführung der Doppler-Sonographie der Aa. uterinae als Routinescreening auszusprechen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Meads et al. 2008 [13].

Neue Marker der Präeklampsie

Neben anderen hämodynamischen Untersuchungen, z. B. dem „Augmentation Index“, die bis heute nicht zu einer verlässlichen Vorhersagemöglichkeit der Präeklampsie geführt haben, hat sich die Forschung vor allem auf die Untersuchung neuer Biomarker fokussiert [14]. Im Folgenden sollen die Angiogenesefaktoren VEGF („vascular endothelial growth factor“) und PIGF („placental growth factor“), sFLT-1 („soluble FMS-like tyrosine kinase“ oder „soluble VEGF receptor-1“), sEndoglin sowie die sog. Genomics und Proteomics bzw. Metabolomics vorgestellt werden (■ **Tab. 2**).

Angiogenesefaktoren

Die Angiogenese ist für die physiologische Entwicklung der Plazenta eine notwendige Voraussetzung. Zu den Angiogenesefaktoren, die bei der Pathogenese der Präeklampsie eine Rolle spielen, zählen der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und der „placental growth factor“ (PIGF) [14]. In der normalen Schwangerschaft ist VEGF im maternalen Serum bereits etwas erniedrigt [15], doch konnten Cooper et al. [16] zeigen, dass es bei Patientinnen mit späterer Präeklampsie zu einer deutlich niedrigeren VEGF-Expression in der Plazenta kommt als bei normalen Schwangerschaften. Ebenso konnte bei Patientinnen mit Präeklampsie bereits vor der Erkrankung im zweiten Trimenon ein deutlich niedrigerer PIGF-Spiegel gemessen werden [17].

sFLT-1

sFLT-1 („soluble FMS-like tyrosine kinase“ oder „soluble VEGF receptor-1“) ist ein lösliches Fragment des VEGF-Rezeptors 1. Es bindet an VEGF und PlGF und verursacht damit einen starken antiangiogenen Effekt, der bei Patientinnen mit späterer Präeklampsie das signifikant niedrigere Niveau des VEGF und PlGF noch verstärkt. In mehreren Studien verschiedener Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, dass es bei Patientinnen mit späterer Präeklampsie bereits mehrere Wochen vor Manifestation der Erkrankung zu einem signifikanten Anstieg des sFLT-1 bei einem gleichzeitigen Abfall des PlGF kommt [18, 19, 20]. Maynard et al. [21] konnten zeigen, dass die mRNA für sFLT-1 in Plazenten von Müttern mit Präeklampsie hochreguliert ist, was die beschriebenen erhöhten Werte erklärt. In der gleichen Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Transfektion durch für sFLT-1 kodierende Adenoviren bei schwangeren Ratten (die Hochregulation des sFLT-1) zu Hypertonie, Proteinurie und glomerulären Läsionen führt, den typischen Zeichen der Präeklampsie.

➤ Schon vor Manifestation der Präeklampsie kann es zu einem sFLT-1-Anstieg bei gleichzeitigem PlGF-Abfall kommen

Durch Anstieg des sFLT-1 bei gleichzeitigem Abfall des VEGF kann der Anteil des ungebunden nachweisbaren VEGF unter der Nachweisgrenze liegen.

Endoglin

Mit Endoglin („soluble endoglin“) konnte ein weiteres antiangiogenes Protein in der Pathogenese der Präeklampsie identifiziert werden [22]. Wie bei sFLT-1 ist auch der Endoglin-Serumspiegel bei Frauen, die eine Präeklampsie entwickeln werden, signifikant erhöht, er korreliert mit der Schwere der Erkrankung und fällt nach der Entbindung ab [21]. Besonders vielversprechend als Vorhersageparameter der Präeklampsie erscheint Endoglin aber besonders deshalb, da der Serumspiegel bei Patientinnen mit späterer Präeklampsie bereits Wochen vor dem Auftreten der Erkrankung erhöht ist. An Pa-

Gynäkologe 2009 DOI 10.1007/s00129-009-2426-7
© Springer Medizin Verlag 2009

M.B. Franz · P.W. Husslein · H. Zeisler

Neue Methoden zur Früherkennung der Präeklampsie

Zusammenfassung

Nach wie vor ist die Präeklampsie eine der häufigsten schwerwiegenden Schwangerschaftskomplikationen. Die Risikoabschätzung wird bis heute in der klinischen Routine vor allem durch die Risikofaktoren in der Anamnese bestimmt, und bis 2004 standen laut einer Veröffentlichung der WHO keine verlässlichen Parameter zur Prädiktion bereit. Neuere Biomarker, vor allem die Angiogenesefaktoren sFLT-1, „placental growth factor“ und Endoglin sowie „placental protein 13“, eröffnen aber, besonders in Kombination mit der Widerstandsmessung der A. uterina, erfolgversprechende Möglichkeiten zur

Prädiktion der Präeklampsie. Auch die Genomforschung sowie die sog. Metabolomics und Proteomics zeigen neue mögliche Wege zum Verständnis von Pathomechanismen und Prädiktion. Im Beitrag soll versucht werden, die aktuellen Ergebnisse der Forschung und künftig mögliche Methoden zur Früherkennung von gefährdeten Patientinnen vorzustellen.

Schlüsselwörter

Präeklampsie · Prädiktion · Prävention · Angiogenesefaktoren · Biomarker

New methods for early recognition of pre-eclampsia

Abstract

Pre-eclampsia remains one of the most common severe complications in pregnancy. Clinical assessment is still done primarily through risk factors ascertained by anamnesis. According to a World Health Organisation release, until 2004 there still existed no dependable parameters for estimation of the risk. More recently biomarkers, above all the angiogenesis factors sFLT-1, placental growth factor, endoglin, and placental protein 13, show promise for better prediction of pre-eclampsia, especially combined with uterine ar-

tery resistance measurements. Genome research and so-called metabolomics and proteomics introduce new ways of understanding the prediction and pathomechanics of this disorder. Recent study results and new developments for early recognition of endangered patients are presented.

Keywords

Pre-eclampsia · Prediction · Prevention · Angiogenesis · Biomarker

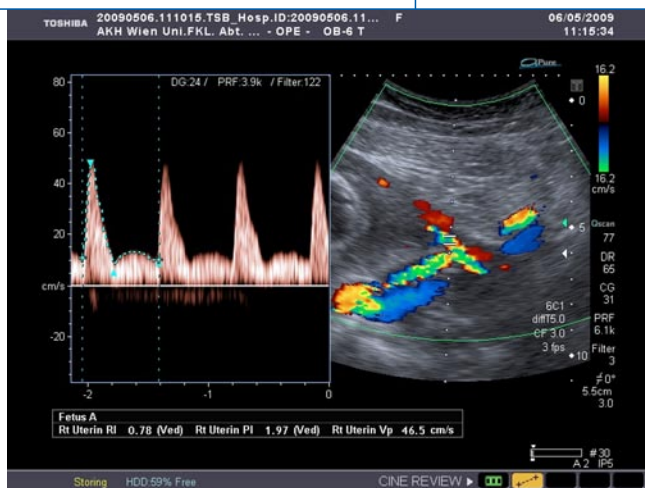


Abb. 1 ◀ Pathologisches Flussmuster mit Notching der A. uterina. (Mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. K. Chalubinski, Frauenklinik der MUW Wien)

tientinnen mit Early-onset-Präeklampsie (Aufreten vor 34 SSW) konnte gezeigt werden, dass der Endoglin Spiegel bereits in der 17. bis 20. SSW bis auf das Doppelte im Vergleich zu gesunden Schwangeren erhöht ist [23].

Von A. Karumanchi et al. [24] konnte auch gezeigt werden, dass in der 11-13 SSW keine Unterschiede zwischen später an Präeklampsie erkrankten und gesunden Schwangeren bestehen.

Diese Arbeiten konnten zeigen, dass die Wertigkeit der Vorhersage uteriner Doppler-Untersuchungen durch die Kombination mit den genannten antiangiogenetischen Faktoren dramatisch gesteigert werden kann. Dies gilt besonders dann, wenn sich das Screening auf die Early-onset-Präeklampsie beschränken soll.

Antiangiogenetische Faktoren in Kombination mit Doppler-Untersuchungen

Wie erwähnt, steigt bei Patientinnen mit Präeklampsie sFLT-1 und Endoglin stark an, während der PlGF-Spiegel stark sinkt. Um die Vorhersagekraft noch zu verbessern, kombinierten Holger Stepan aus Leipzig et al. die Messung der uterinen Doppler-Flussmessung mit den genannten Biomarkern: Sie konnten zeigen, dass in einem Kollektiv mit pathologischem uterinen Widerstand das sFLT-1 im zweiten und dritten Trimenon bei jenen Patientinnen erhöht war, die im weiteren Verlauf eine Präeklampsie entwickelten [19]. In weiteren Arbeiten konnten Stepan et al. zeigen, dass durch diese Vorgehensweise die Spezifität für alle Präeklampsien von 46% (nur Doppler) auf 73% stieg. Für die Früherkennung der Early-onset-

Präeklampsie lag die Sensitivität für sFLT-1 bei 83%, die Spezifität bei 95% und der prädiktive Vorhersagewert bei 71% [25]. Bei Kombination der Parameter sFLT-1 und Endoglin konnte sogar eine Sensitivität von 99%, eine Spezifität von 93% und ein positiv prädiktiver Wert von 71% erreicht werden [26].

„Placental protein“ 13

Heute wird vermutet, dass das „placental protein“ 13 (PP13) in der Plazentation und im mütterlichen Remodelling eine wichtige Rolle spielt [27]. Während in der normalen Schwangerschaft die Werte des PP 13 langsam ansteigen, konnten bei Frauen, die später eine Präeklampsie oder eine fetale Wachstumsretardierung entwickelten, signifikant niedrige Werte bereits in der 11. bis 13. SSW gemessen werden [28], in einer anderen Studie sogar bereits in der 9. bis 12. SSW [29].

Nicolaides et al. [27] konnten zeigen, dass eine Kombination aus uteriner Perfusionsmessung mit Messung des PP 13 in der Frühschwangerschaft (beides: 11+0 bis 13+0 SSW!) eine mögliche Methode zum Screening für Early-onset-Präeklampsie sein könnte. So konnte gezeigt werden, dass ein Screeningmodell, bei dem alle Frauen auf PP 13 getestet würden und nur die 14% mit dem höchsten Risiko dann mittels Doppler-Sonographie untersucht würden, eine Sensitivität von 90% und eine Falsch-positiv-Rate von 6% erbringen würde. PP 13 scheint damit ein weiterer erfolgversprechender und besonders früher Marker zur Identifizierung der Risikopatientinnen für Präeklampsie zu werden.

Genomics, Proteomics, Metabolomics

Diese drei Gebiete bezeichnen neue Wege in der Erforschung der Präeklampsie wie auch anderer Krankheiten und sollen hier aufgrund ihrer wahrscheinlichen zukünftigen Bedeutung kurz vorgestellt werden.

Genomics bezeichnet die Erforschung des menschlichen Genoms. Im Zusammenhang mit der Präeklampsie konnten verschiedene Genpolymorphismen identifiziert werden [14]. Ein Zusammenhang zwischen einzelnen SNP („single nucleotide polymorphism“) bestimmter Gene und der Entstehung der Präeklampsie konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden.

Laut Kenyon et al. [30] ist die Erforschung der Proteomics der nächste Schritt nach der Erforschung des Genoms im Verständnis der Prozesse des Lebens auf molekularer Ebene. Im weitesten Sinne bedeutet dies „um die Struktur, Funktion und Expression aller Proteine im biochemischen oder biologischen Kontext bescheid zu wissen“.

Die Erforschung der Proteomics durch den Vergleich verschiedener Proteinmuster zwischen erkrankten und gesunden Patienten konnte bereits für verschiedene Krankheiten, z. B. koronare Herzerkrankung [31] oder Nierenerkrankungen [32], potenzielle Frühmarker erstellen [14]. Ein Vorteil liegt in der Messung der Proteine im Urin und der damit einfachen Probenengewinnung.

Aufgrund des komplexen Pathomechanismus der Präeklampsie erscheint die Erforschung der Proteomics für die Erstellung von Früherkennungsmarkern aus zwei Gründen Vorteile zu haben: einerseits können mit dieser komplexen Methode die Proteine vieler verschiedener Pathomechanismen gleichzeitig untersucht werden, andererseits ist die Erforschung der verschiedenen Proteinmuster nicht an vorher aufgeklärte Pathomechanismen gebunden, es kann „hypothesenfrei“ nach neuen Biomarkern gesucht werden [14]. Es liegt daher nahe, dass von der Erforschung der Proteomics in Zukunft neue Biomarker für die Früherkennung der Präeklampsie zu erwarten sein werden.

Aus dem Gebiet der Metabolomics werden ebenfalls weitere Fortschritte auf dem Gebiet der Präeklampsieforschung zu erwarten sein. Definiert wird die Erforschung der Metabolomics in etwa als die „Untersuchung und Identifizierung einmaliger chemischer Fingerabdrücke, die spezifische zelluläre Prozesse hinterlassen haben“ [14, 33]. Auch hier kann anhand Urin oder aber Serum oder Plasma die Untersuchung durchgeführt werden. Für mehrere Erkrankungen, z. B. die koronare Herzkrankheit [34] und die arterielle Hypertonie [35], sind bereits Profile erstellt worden. Auch für die Präeklampsie [36] konnten erste Ergebnisse erzielt werden, sie sind aber für den Einsatz bei der Früherkennung noch nicht geeignet [14].

Zusammenfassung und Ausblick

Seit der Publikation der WHO [12], in der noch keinen Marker zur Früherkennung der Präeklampsie genannt werden konnte, hat sich in der Erforschung potenzieller Frühmarker viel getan. Die antiangiogenetischen Proteine sFLT-1 und Endoglin, aber auch PP („placental protein“) 13, scheinen vor allem in Kombination mit der Doppler-Sonographie der Aa. uterinae eine vielversprechende Methode zur frühen Identifizierung der Risikopatientinnen zu sein. Die neuen Gebiete der Genomforschung sowie der Proteomics und Metabolomics bieten noch keine Ergebnisse, könnten aber in der Zukunft ebenfalls eine wichtige Rolle in der Früherkennung und dem Verständnis des Pathomechanismus der Präeklampsie sein.

Korrespondenzadresse

Dr. M.B. Franz



Universitätsklinik für
Frauenheilkunde, Abteilung für
feto-maternale Medizin,
Medizinische Universität Wien,
AKH-Wien
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
maximilian.franz@meduniwien.ac.at

Dank. Vielen Dank an Frau Prof. Dr. K. Chalubinski, Frauenklinik der MUW Wien, für das zur Verfügung gestellte Bild in **Abb. 1**.

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur

1. Sargent IL, Smarson AK (n d) Immunology of preeclampsia; current views and hypothesis. BIOS Scientific Publishers Ltd., Oxford
2. Lee ES, Oh MJ, Jung JW et al (n d) The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble FLT-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Korean Med Sci* 22:94–98
3. Hofmeyer GJ, Atallah AN, Duley L (n d) Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane database Syst Rev* CD 001059
4. Poston L, Briley AL, Seed PT (2006) Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 367:1145–1154
5. Duley L, Henderson-Amart DJ, Meher S, King JF (n d) Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications (Review). *Cochrane Database Syst Rev* CD004659
6. Duckitt K, Harrington D (2005) Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies *BMJ* 330:565–567
7. Kaaja R (2008) Predictors and risk factors of preeclampsia. *Minerva Ginecol* 60(5):421–429
8. Jaccobsen B, Ladfors L, Milsom I (2004) Advanced maternal age an adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 104(4):727–733
9. Seoud MA, Nassar AH, Usta IM et al (2002) Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 19(1):1–8
10. Ziadeh S, Yahaya A (2001) Prgnancy outcome at age 40 and older. *Arch Gynecol Obstet* 265:30–33
11. Pabinger I (2009) Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res* 123 (Suppl 3):S16–S21
12. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindenheimer M (2004) World Health Organisation systematic Review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 104:1367–1391
13. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Khan KS et al (2008) Methods of prediction and prevention of preeclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess (Rockv)* Vol 12:No 6
14. Carty DM, Delles CH, Dominiczak AF (2008) Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med* 18:186–194
15. Ong CY, Lash G, Parker PN (n d) Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 14:969–980
16. Cooper JC, Sharkey AM, Charnock-Jones DS et al (1996) VEGF mRNA levels in placenta from pregnancies complicated by preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 103:1191–1196
17. Kim SY, Ryu HM, Yang JH et al (n d) Increased sFLT-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. *J Kor Med Sci* 22:873–877
18. Koga K, Osuga Y, Yoshino O et al (2003) Elevated Serum soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2348–2351
19. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 350:672–683
20. Stepan H, Geide A, Faber R (2004) Soluble fms-like tyrosine kinase 1. *N Engl J Med* 351:2241–2242
21. Maynard SE, Min JY, Merchan J et al (2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111:649–658
22. Venkatesh S, Toporsian M, Lam C et al (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 12:642–649
23. Levine RJ, Lam C, Quian C et al (2006) Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 355:992–1005
24. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ et al (2007) Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension* 50:137–142
25. Stepan H, Unversucht A, Wessel N et al (2007) Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension* 49:818–824
26. Stepan H, Geipel A, Schwarz F et al (2008) Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am J Obstet Gynecol* 198:175e171–175e176
27. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM et al (2006) A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:13–17
28. Burger O, Pick E, Zwickel J et al (n d) Placental Protein 13: Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies
29. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M et al (2007) First trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 197:35e1–35e7
30. Kenyon GL, DeMarini DM, Fuchs E et al (2002) Defining the mandate of proteomics in the post-genomic era: Workshop report. *Mol Cell Proteomics* 1:763–780
31. Zimmerli LU, Schiffer E, Zübig P et al (2008) Urinary proteomic biomarkers in coronary artery disease. *Mol Cell Proteomics* 7:290–298
32. Zhou H, Pisitkun T, Aponte A et al (2006) Exosomal fetuin A identified by proteomics: A novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury. *Kidney Int* 70:1847–1857
33. Daviss B (2005) Growing pains for metabolomics. *Scientist* 19:25–28
34. Brindle JT, Antti H, Holmes E et al (2002) rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using H-1-NMR-based metabolomics. *Nature Med* 8:1439–1444
35. Brindle JT, Nicholson JK, Schofield PM et al (2003) Application of chemometrics to H-1-NMR spectroscopic data to investigate a relationship between human serum metabolic profiles and hypertension. *Analyst* 128:32–36
36. Kenny LC, Dunn WB, Ellis DI et al (2005) Novel biomarkers for preeclampsia detected using metabolomics and machine learning. *Metabolomics* 1:227–234