

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kinderheilkunde I
Neonatologie, Pädiatrische Intensivmedizin, Pädiatrische Infektiologie, Neuropädiatrie

Der Einfluss einer erhöhten maternalen sFlt-1/PlGF Ratio auf das motorische Outcome
Frühgeborener

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Lisa Middendorf
aus Iserlohn
(2023)

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
D U I S B U R G
E S S E N

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/82209

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20240909-073823-2

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. med. U. Felderhoff-Müser
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 2024

Publikationen

Middendorf, L., Gellhaus, A., Iannaccone, A., Königer, A., Dathe, A.-K., Bendix, I., Reisch, B., Felderhoff-Mueser, U., Huening, B. (2022): The Impact of Increased Maternal sFlt-1/PlGF Ratio on Motor Outcome of Preterm Infants. *Frontiers in Endocrinology* 13.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	6
1.1 Präeklampsie.....	7
1.2 Pathophysiologie	10
1.3 Auswirkungen einer erhöhten sFlt-1/PlGF Ratio auf die fetale Entwicklung.....	14
1.4 General Movements und der Motor Optimality Score	16
1.5 Fragestellung	20
2 MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 Studiendesign.....	21
2.2 Ethikvotum	21
2.3 Studienpopulation	21
2.4 Datenerhebung	22
2.5 Literaturrecherche.....	25
2.6 Die sFlt-1/PlGF Ratio	25
2.7 General Movements.....	26
2.8 Datenanalyse.....	29
2.9 Zielsetzung.....	29
2.10 Statistische Auswertung	29
3 ERGEBNISSE.....	30
3.1 Datenerhebung	30
3.2 Studienpopulation	30
3.3 Maternale Daten	33
3.4 Ätiologie der Frühgeburtlichkeit	34
3.5 Erstversorgung	37

3.6	Postnatale Morbidität der Frühgeborenen	38
3.7	Entlassung.....	41
3.8	Follow-Up und General Movements Assessment	41
3.9	Motor Optimality Score.....	42
4	DISKUSSION	47
4.1	Allgemeines	47
4.2	Einfluss der Diagnose „Small for Gestational Age“ auf die Motorik	48
4.3	Ultraschall.....	49
4.4	Einfluss der Angiogenesefaktoren auf die kindliche Entwicklung.....	50
4.5	General Movement Assessment	52
4.6	Limitationen und Ausblick	53
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	56
6	LITERATURVERZEICHNIS	58
7	ANHANG.....	72
7.1	Abbildungsverzeichnis	72
7.2	Tabellenverzeichnis	72
7.3	Liste der Abkürzungen	73
8	DANKSAGUNG.....	75
9	LEBENS LAUF	76

1 EINLEITUNG

Die Schwangerschaftserkrankung Präeklampsie (PE) beschreibt eine Kombination von erhöhtem Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg mit mindestens einer neu auftretenden Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann (Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, 2019). Häufig von einer Funktionsstörung betroffene Organe sind unter anderem Niere, Leber oder Plazenta. Die Erkrankung kann lebensbedrohlich für Mutter und Kind verlaufen. Eine kausale Behandlungsmethode existiert nicht, es kann symptomorientiert behandelt werden oder es wird die Entbindung angestrebt (Burton et al., 2019). Deswegen ist die PE häufig mit einer Frühgeburtlichkeit assoziiert (Harmon et al., 2015). Aufgrund des medizinischen Fortschrittes innerhalb der letzten Jahre sind die Überlebenschancen für sehr unreife frühgeborene Kinder gestiegen. Durch die vorzeitige Geburt und die noch nicht vollständig abgeschlossene Organentwicklung ist die Morbidität jedoch deutlich höher als bei reifgeborenen Kindern. Langfristig können verschiedenste Entwicklungsstörungen auftreten, beispielsweise in den Bereichen Motorik, Kognition, Sprache aber auch Sozialverhalten und Affektregulation (Allotey et al., 2018). Diese Defizite können die Kinder bis in das Erwachsenenalter begleiten (Bolbocean et al., 2023). Für eine entsprechende frühzeitige Förderung dieser Kinder ist die Definition eines genauen und individuellen Risikoprofils wünschenswert.

In der Geburtshilfe wird die soluble FMS-like tyrosine kinase-1/Placental Growth Factor (sFlt-1/PlGF) Ratio im mütterlichen Blut bestimmt, um das Risiko einer PE zu evaluieren (Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, 2019). Die Ratio spiegelt dabei eine Dysbalance von Angiogenesefaktoren wider, welche eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Erkrankung spielt (Verlohren et al., 2012a). Auch kann sich ein Mangel an pro-angiogenen Faktoren negativ auf das klinische Outcome der Kinder auswirken (Bednarek-Jędrzejek et al., 2019). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine Dysbalance an Angiogenesefaktoren während der Schwangerschaft eine Auswirkung auf die frühe neurologische Entwicklung von Frühgeborenen im korrigierten Alter von 3 Monaten hat.

Im Folgenden wird auf Grundlagen der PE mit ihren Risiken, Ursachen und Folgen und der pathophysiologischen Rolle der sFlt-1/PlGF Ratio eingegangen. Weiterhin wird die theoretische Grundlage zur Analyse des neurologischen Kurzzeit-Outcomes vorgestellt.

1.1 Präeklampsie

PE ist eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung, die in etwa 2 % bis 4 % aller Schwangerschaften auftritt und mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität für Mutter und Kind, sowie einem langfristigen Risiko für chronische Krankheiten einhergeht (Bokslag et al., 2016). Die genauen Ursachen der PE sind noch immer unklar, doch sind eine systemische endotheliale Dysfunktion, eine gestörte Angiogenese und eine dadurch verminderte Vaskularisierung der Plazenta von Relevanz (Roberts, 1998; Schneider and Baumann, 2013).

1.1.1 Definition

Die PE ist definiert als ein erhöhter Blutdruck (RR > 140/90 mmHg) während der Schwangerschaft in Kombination mit mindestens einer neu aufgetretenen Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann (Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, 2019). Die Organmanifestation tritt vorwiegend an der Niere auf und lässt sich durch eine Proteinurie > 300 mg/d oder einen Protein/Kreatinin-Quotienten > 30 mg/mmol nachweisen. Alternativ ist eine PE wahrscheinlich, wenn es zusätzlich zur Hypertonie zu pathologischen Befunden an folgenden Organsystemen kommt: Leber, respiratorisches System, Plazenta (plazentare Insuffizienz) oder zentrales Nervensystem.

Von einer schweren PE spricht man bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines, 2019)

- Blutdruck \geq 160/110 mmHg
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter 100.000/ μ l)
- Oligurie < 500 ml in 24 Stunden
- Beeinträchtigte Leberfunktion, pulmonales Ödem oder Zyanose
- Zerebrale oder visuelle Symptome
- Schmerzen im Epigastrium oder im rechten oberen Quadranten
- Fetale Wachstumsrestriktion (FGR)

Zusätzlich wird die PE in eine früh einsetzenden PE („early onset PE“) und eine spät einsetzende PE („late onset PE“) unterteilt. Als früh einsetzend wird hier ein Beginn der Erkrankung vor der abgeschlossenen 34. Schwangerschaftswoche (SSW) (< 33+6 SSW) definiert, entsprechend handelt es sich ab der 34+0 SSW um eine spät einsetzende PE (von Dadelszen et al., 2003).

1.1.2 Screening und Prädiktion

Hochrisiko-Patientinnen lassen sich durch eine gezielte Anamnese identifizieren. Bekannte Risikofaktoren sind hierbei vor allem folgende: Antiphospholipid-Syndrom, Zustand nach PE, Body Mass Index > 30, vorbestehender Diabetes mellitus, eine familiäre Vorbelastung, vorbestehende Nierenerkrankung, Erstparität, Alter > 40 Jahre, chronische Hypertonie, Autoimmunerkrankungen und Ethnizität (afroamerikanisch) (Duckitt and Harrington, 2005).

Vor allem für die early onset PE (EO-PE) empfiehlt die Leitlinie eine regelmäßige Bestimmung von Blutdruck und Proteinen im Urin während der Schwangerschaft. Zur Risikoevaluation wird zusätzlich die Dopplersonographie der Aa. uterinae herangezogen (Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, 2019). Diese dopplersonographische Untersuchung weist eine Sensitivität von bis zu 93 % auf (Cnossen et al., 2008). Ergänzend kann zum Ausschluss oder Sicherung einer PE die Bestimmung angiogener Faktoren wie sFlt-1 und PLGF erfolgen. Entspricht die Ratio aus sFlt-1 und PlGF einem Wert von ≤ 38 kann das Auftreten einer PE innerhalb der folgenden Woche sicher ausgeschlossen werden (negativer Vorhersagewert 99,3 %) (Zeisler et al., 2016). Verlohren et al. konnte zusätzlich zeigen, dass ab einer Ratio von > 85 in den SSW 22+0 bis 33+6 eine PE mit einer Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 99,5 % auftritt (Verlohren et al., 2014).

1.1.3 Diagnostik

Die zwei diagnostischen Hauptkriterien zur Diagnose einer PE sind eine Hypertonie $\geq 140/90$ mmHg und eine erhöhte Eiweißausscheidung im Urin (≥ 300 mg/24 h). Neben der Proteinurie können auch noch andere Laborparameter verändert sein, das Hämoglobin sowie der Hämatokrit können ansteigen. Auch eine Erhöhung der Leberwerte (Glutamat-

Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Laktatdehydrogenase) ist möglich. Ebenfalls pathologisch ist ein sFlt-1/PlGF Quotient über 85 (Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, 2019).

1.1.4 Therapie

Bisher existiert lediglich die Entbindung des Kindes als einzig kausale Therapie einer PE. Diese Entscheidung muss unter genauer Abwägung zwischen Risiken für Mutter und Kind erfolgen. Für die Mutter ist dabei vor allem das Vermeiden weiterer Komplikationen wie einer Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms wichtig. Beim Kind sind eine intrauterine Minderversorgung und Wachstumsretardierung genauso wie die Folgen einer möglichen Frühgeburtlichkeit zu bedenken. Zwischen der 24+0 bis zur 33+6 SSW sollte abhängig vom Schweregrad der PE ein primär konservatives Vorgehen unter kontinuierlicher Überwachung der Mutter erfolgen (Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, 2019). Frühzeitig sollte in dieser Situation auch eine Induktion der Lungenreife, zum Beispiel mit Betamethason, erwogen werden (Berger et al., 2022).

Eine Einstellung des Blutdruckes ist ab Werten von 150 -160/100 -110 mmHg oder höher indiziert, dabei ist Alpha-Methyldopa das Medikament der ersten Wahl. Bei milder PE kann dies unter ambulanter Betreuung erfolgen, bei schwerer PE ist immer eine stationäre Betreuung indiziert (Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, 2019).

Im Rahmen des Ersttrimester Screenings wird auch das Risiko für eine PE ermittelt. Dazu erfolgt eine Blutflussmessung in den beiden Aa. uterinae, eine anamnestiche Erhebung von Risikofaktoren und die Messung des mütterlichen Blutdrucks. Ergibt sich ein hohes Risiko für eine PE, ist die einzig effektive Prävention die Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure möglichst mit Beginn vor der 16. SSW. In einer Studie mit 1776 Frauen mit entsprechendem Risikoprofil konnte gezeigt werden, dass die Gabe von 150 mg Acetylsalicylsäure pro Tag eine Reduktion der Präeklampsiehäufigkeit um 63 % vor der 37+0 SSW erreicht (Rolnik et al., 2017).

1.2 Pathophysiologie

Die Plazenta hat die Funktion, das normale Wachstum und die Entwicklung des Fötus während der Schwangerschaft als Versorgungsorgan optimal zu unterstützen. Dabei wird Funktion und Wachstum der Plazenta genau reguliert und koordiniert, damit ein möglichst effizienter Austausch von Nährstoffen und Abfallprodukten zwischen dem mütterlichen und kindlichen Kreislauf erfolgt (Gude et al., 2004). In den folgenden Abschnitten werden die Aspekte der normalen Plazentation, der EO-PE und die Rolle der sFlt-1/PlGF Ratio genauer betrachtet.

1.2.1 Normale Plazentation

Die am 4. - 5. Tag nach Befruchtung entstehende Keimblase wird Blastozyste genannt, sie besteht aus dem außen liegenden Trophoblasten und dem innen liegenden Embryoblasten. Etwa 6 - 7 Tage post conceptionem löst sich die Hülle der Blastozyste auf und sie heftet sich an das Gebärmutterepithel, die Bildung der Plazenta beginnt (Aplin, 2000). Im Bereich der Anheftungsstelle differenzieren sich Trophoblasten weiter zu Synzytiotrophoblasten, welche dann in das Gebärmutterepithel eindringen und so eine Verbindung zum uterinen Dezidualstroma schaffen (Huppertz, 2008). Die verbleibenden einkernigen Trophoblasten werden als Zytotrophoblasten bezeichnet, liegen dem Embryoblast an und haben keinen Kontakt zu mütterlichem Gewebe. Sie haben eine Stammzellfunktion und ermöglichen durch Proliferation und Differenzierung eine ständige Ausdehnung der Synzytiotrophoblasten (Pötgens et al., 2002).

Die Zellen des Zytotrophoblasten dringen in die uterinen Trabekel ein. Bekommen die Synzytiotrophoblasten Kontakt mit maternalen Spiralarterien der Dezidua werden diese eröffnet und Blut strömt in den intervillösen Raum (Huppertz, 2008). Zwischen Tag 12 und 15 wandert eine Untergruppe der Zytotrophoblasten vom Interstitium aus in die Lumina der Spiralarterien ein. Durch den Ersatz der arteriellen Muskelwand und des Endothels durch endovaskuläre Trophoblasten erfolgt die Umgestaltung der mütterlichen Spiralarterien (Kaufmann et al., 2003) (s. Abbildung 1). Dies erfordert ein Zusammenspiel von immunologischen Faktoren und Veränderungen von Zytokin- und Adhäsionsmolekülen (Lyll, 2006; Zhang et al., 2022). Es resultiert ein Verlust der Elastizität und vasomotorischen Kontrolle der Arterien. So wird der mütterliche

Blutflusswiderstand verringert und die uteroplazentare Perfusion erhöht, um eine optimale Versorgung des Fötus zu gewährleisten (Brosens et al., 1967).

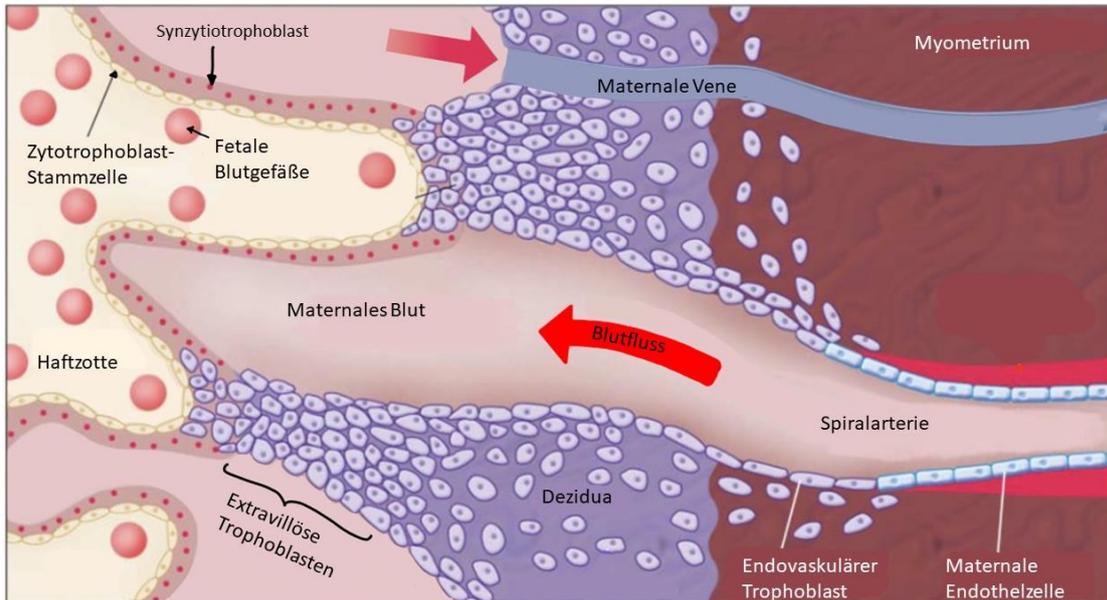


Abbildung 1: Physiologische Plazentation (in Anlehnung an Lam et al., 2005)

Die Trophoblasten wandern in die Dezipua ein und schaffen Verbindungen zu den maternalen Spiralarterien. Durch Ersatz des Gefäßendothels mit endovaskulären Trophoblasten weiten sich die Spiralarterien und der Blutfluss wird erhöht (Lam et al., 2005).

1.2.2 Early onset-Präeklampsie

Die Einwanderung der Trophoblasten in maternale Gefäße wird durch eine Vielzahl von Faktoren, welche sowohl von der Dezipua als auch von den Trophoblasten selbst exprimiert werden, gesteuert. Durch eine Störung in diesem System kann es zu einer mangelnden Einwanderung von Zytotrophoblasten und in Konsequenz zu einer fehlerhaften Umgestaltung der Spiralarterien kommen (Lyall, 2006; Roberts and Gammill, 2005). Daraus resultiert ein verminderter Blutfluss in der Plazenta und damit eine unzureichende Versorgung des Kindes. Dies kann unter anderem eine FGR zur Folge haben (Kaufmann et al., 2003). Es wird angenommen, dass die Plazentaischämie zu einer weiteren Dysfunktion des maternalen Gefäßendothels führt, welche mit einer erhöhten Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber Angiotensin II und einer verminderten Bildung von Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid einhergeht. Die Veränderungen können

letztlich zur Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und entsprechend zu einer verminderten Nierenfunktion führen. Als Folge kommt es zu Bluthochdruck und Proteinurie, den Hauptsymptomen der PE (Granger et al., 2002).

1.2.3 Die Rolle der sFlt-1/PlGF Ratio

In den letzten Jahren konzentriert sich die Forschung unter anderem auf lösliche anti-angiogene Faktoren wie sFlt-1 und pro-angiogene Faktoren wie PlGF und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ein anti-angiogenes Ungleichgewicht bei erhöhten sFlt-1-Spiegeln hat sich als kritischer Faktor in der Pathogenese von Plazentaerkrankungen wie PE erwiesen, insbesondere beim entscheidenden Prozess des Umbaus der mütterlichen Spiralarterien (Levine et al., 2004; Vogtmann et al., 2021). Dieser Umbau während des Plazentawachstums wird durch die pro-angiogenen Faktoren VEGF und PlGF geregelt. Sie binden an den membranständigen Rezeptor Flt-1 (FMS-like tyrosine kinase-1) der Endothelzellen und vermitteln dort das Signal zur Proliferation. sFlt-1 fungiert als anti-angiogener Gegenspieler, indem es als lösliche Variante des Rezeptors ebenfalls VEGF und PlGF bindet und somit eine Signaltransduktion verhindert (Ferrara et al., 2003; Maynard et al., 2003).

Die Produktion von sFlt-1 in Plazenten von Frauen mit PE ist deutlich erhöht (Maynard et al., 2003). Die vermehrte Ausschüttung von sFlt-1 wird unter anderem durch die Hypoxie und den oxidativen Stress im Gefäßnetz der Plazenta ausgelöst (Wang et al., 2009). Somit sind auch die Serumwerte von sFlt-1 erhöht und als Konsequenz die PlGF und VEGF-Werte erniedrigt. *In vitro* Versuche zeigten, dass erhöhte sFlt-1 Spiegel zu einer endothelialen Dysfunktion führen können, welche durch exogene Gabe von VEGF und PlGF behoben werden kann. Weiterhin führte die Gabe von sFlt-1 bei trächtigen Ratten zu den typischen PE-Symptomen wie Bluthochdruck und Nierenfunktionsstörungen (Maynard et al., 2003; Zhou et al., 2002). Diese Erkenntnisse legen nahe, dass das gestörte Gleichgewicht zwischen pro- und anti-angiogenen Faktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der PE spielt.

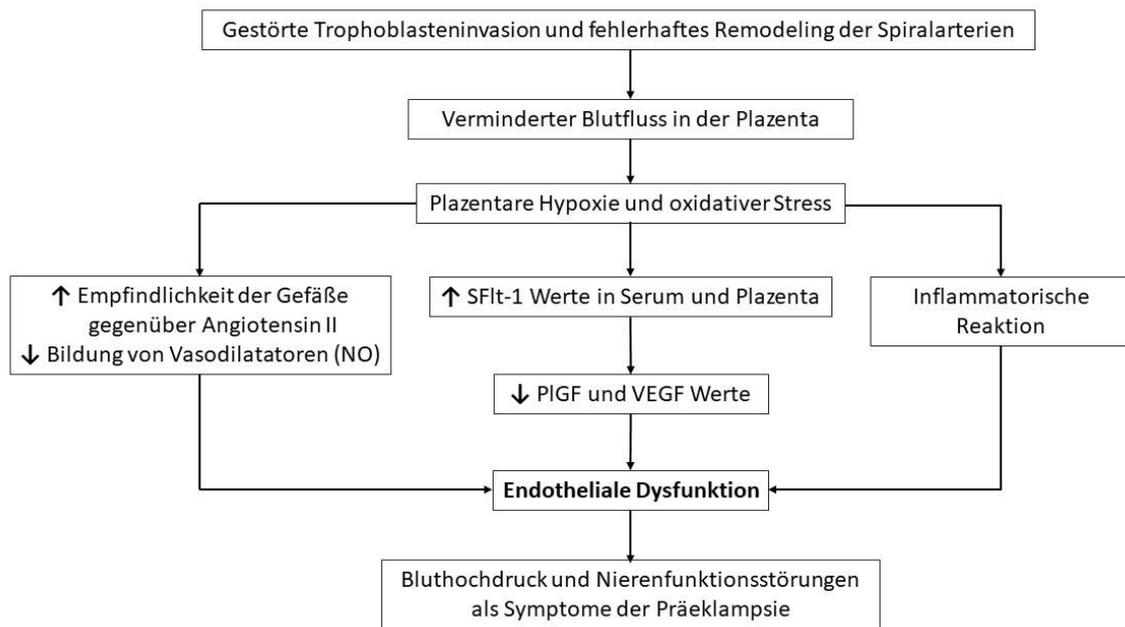


Abbildung 2: Hypothetisches Pathogenese-Schema der Präeklampsie

1.2.4 sFlt-1/PIGF Diagnostik

Die Veränderungen in der Konzentration der angiogenen Faktoren lassen sich im maternalen Serum bestimmen. Dazu wird das Verhältnis von sFlt-1 zu PIGF bestimmt (Verlohren et al., 2012b). Abhängig vom Gestationsalter werden verschiedene Cut-off Werte für die sFlt-1/PIGF Ratio genutzt. Für die EO-PE (< 34 SSW) liegt der Cut-off bei 85. Eine Studie von Verlohren et al. konnte zeigen, dass mit diesem Wert die EO-PE mit einer Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 99,5 % diagnostiziert werden kann. In derselben Studie wurde für ein Gestationsalter ≥ 34 SSW, entsprechend der late onset-PE, ein kombinierter Cut-off Wert von ≤ 33 und ≥ 110 mit einer Sensitivität / Spezifität von 89,6 % / 73,1 % und 58,2 % / 95,5 % festgelegt (Verlohren et al., 2014). Weiterhin kann die sFlt-1/PIGF Ratio genutzt werden, um zwischen verschiedenen Formen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, wie PE oder der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie zu unterscheiden. Eine Ratio über 85 spricht für das Vorliegen einer PE, eine niedrigere Ratio für eine schwangerschaftsinduzierte oder chronische Hypertonie (Verlohren et al., 2012a).

1.3 Auswirkungen einer erhöhten sFlt-1/PlGF Ratio auf die fetale Entwicklung

Andrikos et al. konnten darstellen, dass eine erhöhte Ratio bzw. der rapide Anstieg mit dem Zustand des Fötus direkt assoziiert ist. Erhöhte Werte stehen im Zusammenhang mit schlechteren Ergebnissen verschiedener Parameter im Doppler-Ultraschall während der Schwangerschaft, einer früheren Geburt und einer FGR (Andrikos et al., 2021). Verschiedene weitere Studien konnten zeigen, dass auch peri- und postnatal das Komplikationsrisiko bei Kindern, deren Müttern eine hohe sFlt-1/PlGF Ratio hatten, erhöht ist. Die Kinder erzielten in den Studien schlechtere APGAR-Werte, ein niedrigeres Geburtsgewicht, hatten häufiger respiratorische Probleme und die Rate an Aufnahmen auf eine neonatale Intensivstation war erhöht (Bednarek-Jędrzejek et al., 2019; Tang et al., 2019; Witwicki et al., 2021).

Es ist bekannt, dass Neugeborene mit maternaler PE erhöhte sFlt-1- und verminderte PlGF- und VEGF-Werte im Nabelschnurblut aufweisen (Kim et al., 2013; Tsao et al., 2005). Studien untersuchten bereits den Einfluss von veränderten maternalen Angiogenesefaktoren auf Herz, Gefäßstruktur und den Blutdruck der Kinder. Auch wenn sich keine Auswirkungen auf Herz und Gefäße zeigten, konnten bei Frühgeborenen niedrige maternale PlGF-Werte postnatal zu einer diastolischen Hypertonie führen (Birukov et al., 2020; Bongers-Karmaoui et al., 2021). Ob und wie sich erhöhte sFlt-1-Werte auf die Gehirnentwicklung der Kinder auswirken, ist noch Gegenstand der aktuellen Forschung.

In vivo Experimente mit Mäusen zeigten, dass neben der Entwicklung einer PE die mangelhafte Expression von proangiogenen Faktoren die fetale Vaskularisierung beeinträchtigen, die Gehirnstruktur verändern und die postnatalen kognitiven Fähigkeiten der Nachkommen beeinflussen kann (Kay et al., 2018; Kay et al., 2019b). Der Verlust des pro-angiogenen Faktors PlGF, einer der beiden Liganden von sFlt-1, kann zu einer veränderten Vaskularisierung des zentralen Nervensystems sowie einer veränderten Neuroanatomie bei den Mäusenachkommen führen (Kay et al., 2018; Kay et al., 2019b).

Carver et. al. verwendeten in Studien eine Adenovirus-induzierte Überexpression von sFlt-1 und stellten fest, dass sich dies auf die Gehirnstruktur auswirken kann. Dabei kam es zu einer Volumenreduktion verschiedener Hirnregionen. Bei den männlichen Nachkommen waren vor allem die Ventrikel, die Striae medullares und das periaquäduktale Grau betroffen, während bei weiblichen sFlt-1-Nachkommen ein verringertes Volumen des inferioren Colliculus, des Thalamus und des lateralen Pallidums festgestellt wurde. Bei beiden Geschlechtern kam es außerdem zur Vergrößerung verschiedener Hirnbereiche, wie Pallidum oder Neocortex, im Vergleich zur Kontrollkohorte. Motorische Ergebnisse der erwachsenen sFlt-1-Nachkommen, die die Gleichgewichtsfunktion und die Koordination betreffen, waren sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Mäusen beeinträchtigt (Carver et al., 2014a; Carver et al., 2014b). Eine weitere Studie mit transgenen sFlt-1-Mäusen konnte bestätigen, dass hohe Werte an zirkulierendem sFlt-1 bei PE-Schwangerschaften die uteroplazentare Perfusion beeinträchtigen, was zu einer gestörten fetalen Oxygenierung und Hirnschädigung führte (Vogtmann et al., 2022). Zusammenfassend lassen diese Studien an Mäusen vermuten, dass die Überexpression von sFlt-1 zu einer gestörten Morphologie des fetalen Gehirns führt, die kurz- und langfristig entwicklungsneurologische Beeinträchtigungen zur Folge haben kann.

Während bei Mäusen bereits einige Daten über die anti-angiogenen Auswirkungen vorliegen, sind die Folgen für humane Nachkommen noch nicht vollständig untersucht. In einer Studie, in der die strukturelle und vaskuläre Anatomie des Gehirns bei 7- bis 10-jährigen Kinder von PE-Schwangerschaften (mit erhöhten mütterlichen sFlt-1-Serumspiegeln) untersucht wurde, zeigten diese Kinder eine signifikante Verringerung der Gefäßradien im Okzipital- und Parietallappen, was auf eine verminderte Durchblutung des fötalen Gehirns hinweisen könnte. Darüber hinaus wurde eine signifikante Vergrößerung des Kleinhirns, des Hirnstamms, des Temporallappens sowie der rechten und linken Amygdala festgestellt (Rätsep et al., 2016b). Als Ursache für die Vergrößerung von Hirnregionen, welche zum Teil auch schon bei den Mäusen beobachtet werden konnte, wird unter anderem der frühkindliche Stress auf den Körper genannt, die genauen Ursachen sind aber noch unklar (Coplan et al., 2014).

Im Hinblick auf kognitive Funktionen zeigten sich bei Kindern von PE-Schwangerschaften Einschränkungen, insbesondere in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis und die Augenmotorik (Rätsep et al., 2016a).

1.4 General Movements und der Motor Optimality Score

Das kindliche Nervensystem generiert prä- und postnatal Bewegungen, welche spontan und ohne äußere Stimulation auftreten. Die frühesten Spontanbewegungen können ab der 9. SSW beobachtet werden, bleiben während der gesamten vorgeburtlichen Zeit bestehen und halten bis zum Alter von etwa 9 bis 20 Wochen nach der Geburt an. Die am häufigsten auftretenden und komplexesten Bewegungen werden dabei als General Movements (GM) bezeichnet. Die GM werden im Hirnstamm generiert und über verschiedene Einflüsse anderer Hirnregionen moduliert. Vor allem die Modulation ist entscheidend für die Qualität der GM, da erst durch diese Modulation Variabilität entsteht (Einspieler et al., 2016a). So konnte bereits gezeigt werden, dass sich ein Fötus ohne Großhirn auch bewegt, diese Bewegungen aber entsprechend sehr monoton sind (Visser et al., 1985). Eine geringe Variabilität von GM kann somit frühzeitig Hinweise auf eine funktionelle Störung des Nervensystems geben (Einspieler and Prechtl, 2005).

GM treten am gesamten Körper auf, involvieren Arme, Beine, Stamm und Nacken. Dabei erfolgt eine Rotation der Extremitäten um die Längsachse mit Veränderungen der Bewegungsrichtung. Im Normalfall sollten die GM flüssig, variabel und komplex auftreten mit Änderungen von Intensität, Kraft und Geschwindigkeit (Einspieler et al., 2004; Einspieler et al., 2016b). Unter den vielen möglichen kindlichen Bewegungen, wie so genannte „Startles“ (Erschrecken) oder „Twitches“ (Zucken), lassen sich die GM am besten zur Beurteilung der Entwicklung des kindlichen Nervensystems nutzen (Einspieler et al., 2016a). In Rahmen des General Movement Assessment (GMA) nach Prechtl erfolgt die Auswertung der GM anhand von standardisiert aufgenommenen Videos.

Abhängig vom Alter werden verschiedene Bewegungsmuster der GM unterschieden (s. Abbildung 3). Bis zum Geburtstermin werden die Bewegungen als fetale oder preterm GM bezeichnet. Auch Bewegungen frühgeborener Kinder vor dem errechneten Geburtstermin fallen in diese Kategorie, sind dann hochamplitudig und schnell. Ab der 37. SSW werden die GM der Kinder als „Writhing Movements“ bezeichnet, da sie durch die ellipsoide Form an eine windende Bewegung erinnern. Ab einem Alter von 6 bis 9 Wochen verschwinden die Writhing Movements und die sogenannten Fidgety Movements (FM) können beobachtet werden. Diese kontinuierlichen und winzigen Bewegungen und Drehungen finden sich vor allem in den Schultern, Handgelenken, Hüften und Knöcheln, haben eine geringe Amplitude und sind von mäßiger Geschwindigkeit. Ab einem Alter von etwa 6 Monaten dominieren dann zunehmend willkürliche Bewegungen entgegen der Schwerkraft. (Einspieler et al., 2004; Einspieler et al., 2016b; Einspieler et al., 1997).

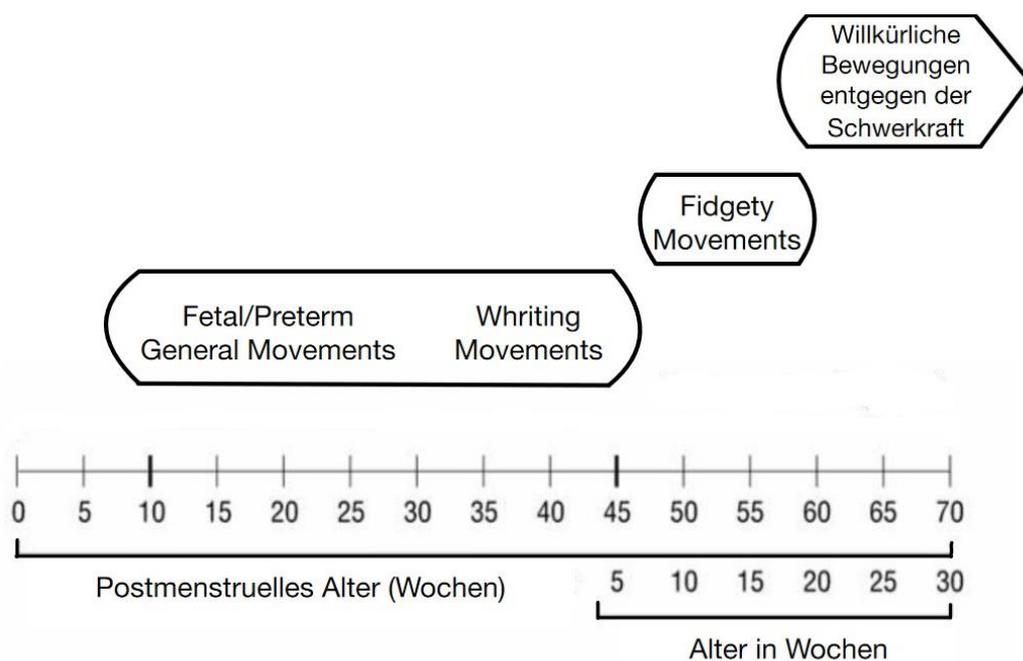


Abbildung 3: Entwicklung der General Movements (verändert nach: Einspieler und Prechtel, 2005)

1.4.1 Pathologische General Movements

Die pathologischen GM können im Preterm und Writhing Alter in 3 unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden.

- Poor Repertoire GM: Die Bewegungen wirken monoton und weniger komplex als normale GM. Möglich sind auch gute Ansätze normaler GM, jedoch mit zu großen Pausen oder nicht vollendeten Bewegungen (Einspieler et al., 1997).
- Cramped-synchronised GM: Die Bewegungen wirken abgehackt, ein fließender Übergang fehlt. Es erfolgt eine fast gleichzeitige Kontraktion und folgende Relaxation aller Extremitäten und Rumpfmuskeln. Tritt dieses Bewegungsmuster über längere Zeit auf, ist es ein früher Hinweis auf eine spastische Cerebralparese (CP) (Einspieler et al., 1997).
- Chaotic GM: Hochamplitudige Bewegungen, welche chaotisch, abrupt und unflüssig wirken (Einspieler et al., 1997).

Auch die ab der 9. Lebenswoche post term auftretenden FM werden nochmals anhand ihrer Morphologie unterteilt. Normalerweise sollte dieses Bewegungsmuster kontinuierlich mit nur kurzen Pausen (< 3 - 10 sec) auftreten sowie flüssig und geschmeidig wirken (Einspieler et al., 1997). Pathologisch sind:

- Abnormale FM: Die Bewegungen sind eckig, abrupt und monoton mit einer hohen Amplitude.
- Sporadische oder fehlende FM: Keine FM oder nur sporadisches Auftreten mit langen Pausen (> 10 Sekunden).

Abnormale Bewegungen, insbesondere das Fehlen von FM, sind in hohem Maße mit der Entwicklung schwerer neurologischer Defizite verbunden. So ist das Fehlen der FM mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit prädiktiv für die Entstehung einer CP, während unauffällige FM mit einer Spezifität von 96 % eine normale neurologische Entwicklung voraussagen (Einspieler et al., 2016c; Einspieler et al., 1997; Prechtl et al., 1997). 2017 wurde das GMA nach Prechtl mit internationalem Konsens als vorrangige Methode zur Vorhersage einer CP benannt, da sie die höchste Spezifität und Sensitivität unter den verschiedenen Methoden erreicht. Die Methode sollte jedoch stets im Kontext der Krankheitsgeschichte und unter Zusammenschau der Ergebnisse von

Magnetresonanztomographie (MRT) und Hammersmith Infant Neurological Examination angewendet werden (Bosanquet et al., 2013; Morgan et al., 2019; Novak et al., 2017).

1.4.2 Motor Optimality Score – Revised

Der Motor Optimality Score - Revised (MOS-R) wurde zur standardisierten und detaillierten Beurteilung der kindlichen Spontanbewegungen im Alter von 3 bis 5 Monaten entwickelt. Er bewertet das altersspezifische motorische Repertoire sowie die Bewegungen entgegen der Schwerkraft und Haltungsmuster. Dabei liegt ein großer Fokus auf den für das Alter typischen FM. Sie werden in die drei unter 1.4.1 genannten Kategorien eingeteilt (kontinuierlich, abnormal, sporadisch/fehlend).

Neben den FM werden auch anderen Bewegungsmuster wie Heben der Beine, Treten, Mund und Handbewegungen beurteilt, sowie verschiedene Haltungsmuster und der allgemeine Bewegungscharakter (z.B. flüssig, monoton oder verkrampft) (Einspieler et al., 2004).

Die überarbeitete Version des MOS wurde zum ersten Mal 2019 von Einspieler et. al genutzt, um frühzeitige spezifische Marker für die Gehfähigkeit, die grobmotorische Funktion, sowie für die Topografie, Schweregrad und Typ einer CP zu ermitteln. In dieser Studie zeigte sich, dass 95 % der Kinder mit im Verlauf diagnostizierter CP keine FM hatten und von keinem der Kinder mit CP ein optimales Ergebnis im MOS-R erreicht wurde. Als nicht optimal gilt dabei eine Punktzahl von weniger als 25 der maximal möglichen 28 Punkte. (Einspieler et al., 2019). Der MOS-R kann im Punktbereich unter 25 nochmals eingeteilt werden in gering (20 - 24), mäßig (9 - 19) und stark (5 - 8) eingeschränkt (Örtqvist et al., 2021b).

Neben der Prädiktion einer CP korreliert der MOS-R auch mit kognitiven und motorischen Entwicklungsverzögerungen. Verschiedene Studien mit Kindern bis zu einem Alter von 12 Jahren zeigten, dass GMA und MOS-R eine spätere negative neurologische Entwicklung mit hohen positiv prädiktiven Werten und hoher Spezifität und Sensitivität voraussagen (Örtqvist et al., 2021a; Salavati et al., 2021b).

1.5 Fragestellung

Während der Schwangerschaft werden in der Plazenta verschiedene pro- und anti-angiogene Faktoren wie sFlt-1 und PlGF produziert. Ein Gleichgewicht zwischen diesen Faktoren ist essenziell für eine gesunde Plazentafunktion und eine adäquate Versorgung des Fötus. Wird das Gleichgewicht durch verschiedene Einflüsse gestört, kann dies eine Dysfunktion des maternalen Endothels, eine plazentare Insuffizienz und im weiteren Verlauf eine PE zur Folge haben (Maynard and Karumanchi, 2011; Verloren et al., 2012a). Verschiedene Tiermodelle konnten bereits *in vivo* zeigen, dass ein Ungleichgewicht der Angiogenesefaktoren auch direkte Folgen für Neuroanatomie, Verhalten und Vaskularisierung des Gehirns der Nachkommen haben kann (Kay et al., 2019a; Kay et al., 2018; Vogtmann et al., 2022). Vorgegangene humane Studien konzentrieren sich in erster Linie auf die kurzfristigen Folgen erhöhter maternaler sFlt-1/PlGF-Werte bei Frühgeborenen wie Geburtsgewicht, APGAR und neonatale Morbidität, aber der prädiktive Wert für spätere neurologische und motorische Defizite wurde bisher nicht untersucht (Bednarek-Jędrzejek et al., 2019; Tang et al., 2019).

Hier knüpft diese Arbeit an, indem die Auswirkungen einer erhöhten maternalen sFlt-1/PlGF Ratio auf das frühe motorisch-neurologische Outcome Frühgeborener untersucht werden. Zur Evaluation wird dabei der MOS-R genutzt, welcher sich in vorangegangenen Studien als sehr guter Score für die frühe Diagnostik motorisch-neurologischer Störungen erwiesen hat (Einspieler et al., 2019; Einspieler et al., 2016a). Folgende konkrete Fragestellung wird im Rahmen der Dissertation untersucht:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der maternalen sFlt-1/PlGF Ratio in der Schwangerschaft und dem motorischen Outcome der Kinder, beurteilt anhand des MOS-R?

Neben dieser zentralen Fragestellung wird zusätzlich untersucht, ob Auswirkungen auf einzelne Unterbereiche des MOS-R, wie beispielsweise die FM, vorhanden sind. Zusätzlich zur sFlt-1/PlGF Ratio werden weitere maternale und kindliche Parameter erhoben, analysiert und mit den Ergebnissen im MOS-R korreliert.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektiv angelegte Studie. Die Datenerhebung erfolgte zwischen Juni 2020 und Februar 2021 interdisziplinär am Universitätsklinikum Essen in den Kliniken für Kinderheilkunde I und der Gynäkologie und Geburtshilfe.

2.2 Ethikvotum

Die retrospektive Auswertung der klinischen Daten im Rahmen dieser Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission in Essen genehmigt (18-8388-BO, 12-5212-BO). Schwangere Frauen und Eltern aller TeilnehmerInnen gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

2.3 Studienpopulation

In dieser Studie wurden insgesamt 88 Frühgeborene (Gestationsalter 24+0 bis 34+0 Wochen), die zwischen Februar 2017 und August 2020 an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Essen geboren wurden, eingeschlossen.

2.3.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Frühgeborenen, die zwischen Februar 2017 und August 2020 am Universitätsklinikum Essen geboren und von denen sowohl eine Videoaufnahme der Spontanbewegungen im korrigierten Alter von 9 bis 20 Wochen als auch die maternalen sFlt-1 und PlGF-Werte vorlagen. Die sFlt-1/PlGF Ratio wird am Universitätsklinikum routinemäßig zur Risikoabschätzung einer PE genutzt. Die Videos wurden im Rahmen der Frühgeborenenennachsorge seit 2017 nach Aufklärung und Einverständnis der Eltern im Rahmen der klinischen Routine aufgenommen. Weitere Einschlusskriterien waren ein Gestationsalter zwischen 24+0 und 34+0 Wochen und eine Einlingsschwangerschaft.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Kinder mit einem Gestationsalter unter 24+0 oder über 34+0 Wochen, sowie Mehrlingsschwangerschaften. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Frühgeborene mit syndromalen Erkrankungen, kongenitalen Infektionen (Syphilis, Toxoplasmose, Röteln, Zytomegalievirus), einer intraventrikulären Hirnblutung größer Grad 2 oder einer periventrikulären Leukomalazie (s. Abbildung 4).

2.4 Datenerhebung

Für die Studie wurden die Daten aus verschiedenen Datenbanken der Gynäkologie (Astraia, DLab) und Kinderheilkunde (Neodat, Frühgeborenen-Nachsorge Datenbank) in einer SPSS-Datei anonymisiert zusammengetragen. Zusätzlich zu maternalen, pränatalen, perinatalen und klinischen Daten der Studienkohorte enthält diese auch die detaillierten Ergebnisse der GM-Auswertung. Neben den im Krankenhausinformationssystem medico hinterlegten Informationen wurde auch die Software Neodat genutzt, ein neonatologisches/pädiatrisches Patienten-Datenbanksystem, um wichtige Parameter der Kinder zu erheben. Die Tabelle 1 listet die erhobenen Parameter auf.

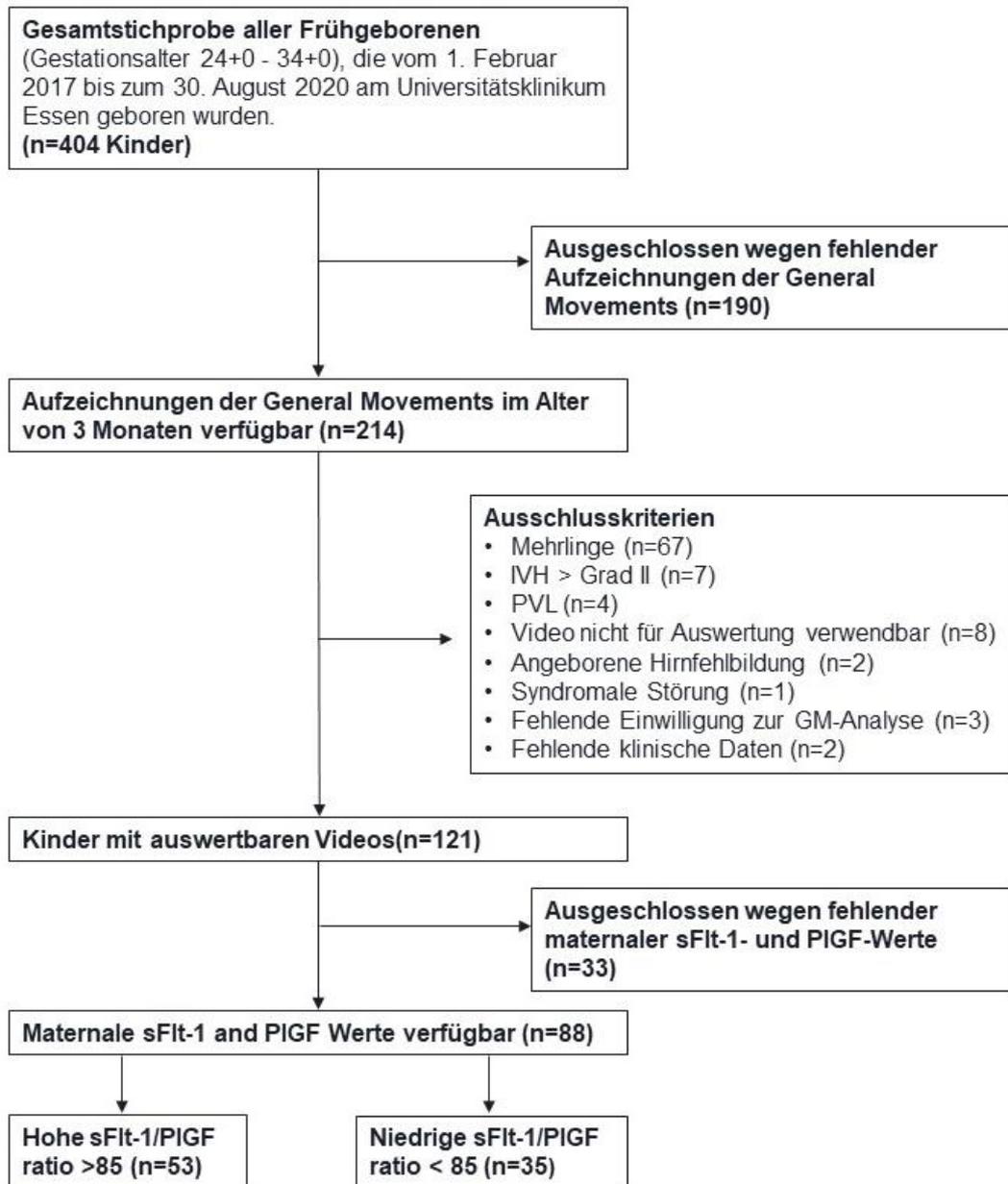


Abbildung 4: Rekrutierung der Studienteilnehmer mit Ein- und Ausschlusskriterien

Anmerkungen: n = Anzahl, IVH = intraventrikuläre Hämorrhagie, PVL = periventrikuläre Leukomalazie, sFlt-1 = soluble Fms-like thyrosinkinase-1, PIGF = Placental Growth Factor, Mehrfachnennungen bei Ausschlusskriterien möglich

Tabelle 1: Für die Studie erhobene Parameter

Mutter				
Klinische Daten		Schwangerschaft		Geburt
Alter	Anzahl: Gravida/Para	<u>Dichotom (ja / nein):</u>	<u>Polytom:</u>	<u>Dichotom (ja / nein):</u>
		Diabetes	Lungenreife (Zyklen)	Vorzeitige Wehentätigkeit/Plazentalösung
		EOP / Eklampsie	Ultraschall (Werte)	PROM
		HELLP	SFlt-1 und PlGF-Werte	Fruchtblasenprolaps
		FGR		Pathologischer Doppler/CTG
		Diabetes		Blutungen
		Plazenta- /Zervixinsuffizienz		Tokolyse
		(Plazenta)Infektion		
		Placenta praevia/percreta		
Kind				
Klinische Daten	Geburt	Erkrankungen		Therapie
Gestationsalter (Wochen/Tage)	<u>Dichotom (ja / nein):</u>	<u>Dichotom (ja / nein)</u>		<u>Dichotom (ja / nein):</u> <u>Polytom (Tage)</u>
	Fruchtwasserfarbe	IVH		Operation Atemunterstützung
	Geburtsmodus	NEC & Sepsis		Sauerstoffgabe
Geschlecht		Hyperbilirubinämie		Intubation
	<u>Polytom</u>	RDS & BPD		Parenterale Ernährung
Körpermaße	Nabelschnur-PH	Pneumonie		Magensonde
	Atmung	ROP		Krankenhaus
	Herzfrequenz	Krampfanfälle		Surfactant (Häufigkeit)
	APGAR Score	Hypoglykämie		
		SGA		
		Apnoen		

Anmerkungen: SGA = small for gestational age, EOP = early-onset Präeklampsie, FGR = fetale Wachstumsrestriktion, PROM = vorzeitiger Blasensprung, IVH = intraventrikuläre Hämorrhagie, NEC = nekrotisierende Enterokolitis, RDS = respiratorisches Erschöpfungssyndrom, BPD = bronchopulmonale Dysplasie, ROP = Frühgeborenenretinopathie, sFlt-1 = soluble Fms-like Tyrosinkinase, PlGF = Placenta like Growth Factor

2.5 Literaturrecherche

Als Grundlage dienten vor allem Artikel aus verschiedenen medizinischen Fachzeitschriften, welche über elektronische Datenbanken wie *PubMed*, *ScienceDirect* und *Google Scholar* bezogen wurden. Weiterhin diente das Buch „Prechtl's Method on the Qualitative Assessment of General Movements in Preterm, Term and Young Infants“ von Christa Einspieler, Heinz R. F. Prechtel, Arend Bos, Fabrizio Ferrari und Giovanni Cioni zum grundlegenden Verständnis der GM und der entsprechenden Auswertungsmethoden.

2.6 Die sFlt-1/PlGF Ratio

2.6.1 Bestimmung von sFlt-1 und PlGF

Maternale Blutproben (9 ml) wurden zwischen der 20. und 34. SSW mit S-Monovetten (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) entnommen, bei 4° C gelagert und innerhalb von 4 Stunden verarbeitet, um eine Lyse der Blutzellen zu vermeiden. Die Blutfraktionierung erfolgte durch Zentrifugation für 10 Minuten bei 2500 U/min. Drei bis vier Milliliter der oberen Phase, die das Blutserum darstellt, wurden abgetrennt, bei -80 °C aufbewahrt und für die Bestimmung von sFlt-1 und PlGF verwendet.

Gemäß Protokoll wurden 50 µl der vorverdünnten Probe plus 150 µl Totvolumen zur Messung der Konzentration von sFlt-1 (BRAHMS sFlt-1 KRYPTOR) und PlGF (BRAHMS PlGF plus KRYPTOR) unter Verwendung des BRAHMS KRYPTOR compact PLUS-Geräts auf der Grundlage der TRACE®-Technologie (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) (Thermo Fischer Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland) verwendet.

Die Nachweisgrenze wurde mit 22 pg/ml für sFlt-1 und 3,6 pg/ml für PlGF angegeben. Die Sensitivität des funktionellen Assays, ermittelt durch eine Inter-Assay-Präzision von 20 % Variabilitätskoeffizient, wurde mit weniger als 29 pg/ml für sFlt-1 und 6,7 pg/ml für PlGF bewertet.

2.6.2 Gruppeneinteilung der Kohorte

Basierend auf der sFlt-1/PIGF Ratio wurde die Kohorte in zwei Gruppen eingeteilt, der entsprechende Cut-off lag bei einer Ratio von 85 (Verloren et al., 2014). Im Folgenden werden diese Gruppen auch als High Ratio Gruppe (HR-Gruppe) und Low Ratio Gruppe (LR-Gruppe) bezeichnet. Die Kinder wurden in die Gruppe mit der hohen Ratio eingeteilt, wenn in der letzte maternalen Serumprobe vor Entbindung eine Ratio > 85 gemessen wurde.

2.7 General Movements

2.7.1 Videoaufnahme

Die Videoaufnahmen der Frühgeborenen wurden im Rahmen der Frühgeborenen-Nachsorgeuntersuchung im korrigierten Alter von 9-22 Wochen nach Einverständnis und Aufklärung der Eltern aufgenommen. Die Aufnahmen erfolgten zum größten Teil im Sozialpädiatrischen Zentrum am Universitätsklinikum Essen. Einige Aufnahmen wurden bedingt durch die Corona-Pandemie auch von den Eltern nach ausführlicher Anleitung im häuslichen Umfeld gedreht. Um die Videos auswerten zu können, müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein. Das Kind sollte in Rückenlage auf einer flachen Unterlage liegen ohne Ablenkung durch Spielzeug oder andere Personen. Beine und Arme sollten unbedeckt und frei beweglich sein. Ein bestimmter „behavioural state“ ist notwendig, der sich bei den Kindern durch geöffnete Augen, variierende Atmung und Bewegungen zeigt. Es werden nur Videosequenzen ausgewertet, in denen die Kinder nicht Weinen, Schluckauf haben oder an einem Schnuller nuckeln (Einspieler et al., 2004). Durchschnittlich wurden die Kinder 5 bis 10 Minuten mit einem Stativ gefilmt, um mindestens 3 Minuten auswertbares Videomaterial zu erhalten. Abbildung 5 zeigt eine gute Ausgangssituation für eine Videoaufnahme.



Abbildung 5: Gute Ausgangssituation für eine Videoaufnahme (eigene Abbildung)

2.7.2 Auswertung

Im klinischen Alltag werden die Videos genutzt, um eine Auswertung der Spontanbewegungen nach Prechtl vorzunehmen. In dem vorliegenden Alter wird dabei vorwiegend auf das Vorhandensein von FM geschaut. Diese werden eingeteilt in *normal*, *abnormal exaggerated*, *absent* oder *sporadic* (Einspieler et al., 2019; Einspieler et al., 2004). Für diese Studie wurde eine genauere Analyse der Bewegungen mithilfe des MOS-R durchgeführt. Dieser Score betrachtet neben den FM weitere Haltungs- und Bewegungsmuster, welche nochmals in abnormal und normal unterteilt werden. Ein MOS-R Ergebnis von 25 bis 28 gilt als optimal; Werte < 25 gelten als nicht optimal (Einspieler et al., 2019). Abbildung 6 zeigt den genutzten Bewertungsbogen. Ausgewertet wurden die Videos von zwei unabhängigen GM-trust zertifizierten Scörern. Die Auswerterinnen waren geblindet bezüglich der Gruppenzugehörigkeit (maternale Ratio $>$ oder < 85) und der klinischen Vorgeschichte der Kinder.

2.8 Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden zunächst mittels Microsoft Excel zusammengetragen und im Folgenden sowohl deskriptiv als auch explorativ mit dem Programm IBM SPSS Statistics 26 für Windows (IBM Corp, Armonk, NY, USA) ausgewertet.

2.9 Zielsetzung

Ziel der Studie ist es die maternalen sFlt-1/PIGF Ratio mit dem kindlichen motorischen Outcome im Alter von 3 Monaten, gemessen mit Hilfe des MOS-R, zu korrelieren.

2.9.1 Primäre Zielgröße

Der primäre Endpunkt der Studie ist das motorische Outcome der Kinder mit korrigiert 3 - 5 Monaten, gemessen mittels MOS-R.

2.9.2 Sekundäre Zielgrößen

Als sekundäre Zielgrößen wurden Geburtsgewicht sowie die Diagnosen Small for Gestational Age (SGA) und FGR evaluiert. Weiterhin wurden verschiedenste Daten zur Beschreibung der Kohorte erhoben (s. Tabelle 1).

2.10 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von SPSS-Statistik Version 26 durchgeführt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde verwendet, um die Werte auf Normalverteilung zu prüfen. Für den Vergleich zweier unabhängiger Gruppen wurde entweder der Mann-Whitney-U-Test bei nichtparametrischen Daten oder der t-Test bei parametrischen Daten verwendet. Der Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Exact-Test wurde verwendet, um kreuztabellierte Daten zu vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Zur Bestimmung einer Korrelation (z. B. zwischen Geburtsgewicht und sFlt-1/PIGF-Verhältnis) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman verwendet, je nachdem, ob eine Normalverteilung vorlag oder nicht vorlag.

3 ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Studie vorgestellt. Es wird mit einer Beschreibung der zwei Gruppen, HR und LR, begonnen. Anschließend werden die Gruppen auf Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse im MOS-R mit statistischen Methoden verglichen. Dabei wird pränatal mit den maternalen Daten begonnen, um dann auf peri- und postnatale Unterschiede einzugehen. Zuletzt erfolgt eine genauere Betrachtung der GM im Alter von korrigiert 3 Monaten.

3.1 Datenerhebung

Zwischen dem 01.02.2017 und 30.08.2020 wurden 404 Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 24+0 bis 34+0 Wochen am Universitätsklinikum Essen geboren. Davon erfüllten insgesamt 88 Frühgeborene die geforderten Einschlusskriterien und konnten somit in die Studie eingeschlossen und retrospektiv evaluiert werden. 35 Kinder wurden auf Grund einer maternalen sFlt-1/PIGF Ratio von unter 85 in die Kontrollgruppe aufgenommen, die restlichen 53 Kinder mit einer maternalen Ratio über 85 bilden die Verumgruppe ab (s. Abbildung 4)

3.2 Studienpopulation

3.2.1 Gestationsalter

Das Gestationsalter bei Geburt lag in der HR-Gruppe im Median bei 30+4 SSW in der LR-Gruppe bei 30+6 Wochen. Das jüngste Kind wurde in der HR-Gruppe mit 24+6 Wochen geboren, in der LR-Gruppe mit 25+2. In beiden Gruppen wurde das älteste Kind mit 34+0 Wochen geboren. Damit ergibt sich für die Kohorte kein signifikanter Unterschied im Gestationsalter, $t(86) = 0,049$, $p = 0,973$.

3.2.2 Gestationsalter der sFlt-1 und PIGF-Bestimmung

Zur Bestimmung der Ratio wurden stets die letzten vorhandenen sFlt-1 und PIGF-Werte vor Entbindung genutzt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Zeitpunkt der Wertebestimmung. In der HR-Gruppe erfolgte diese im Median in der 29+4 Woche, in der LR-Gruppe in der 28+0 SSW, $t(86) = 1,65$, $p = 0,100$. Die durchschnittliche Differenz

zwischen Wertebestimmung und Geburt lag in der HR-Gruppe bei 6,8 Tagen in der LR-Gruppe bei 13,1 Tagen, $t(86) = 2,36$, $p = 0,048$.

3.2.3 Geschlechterverteilung

Von den 53 Frühgeborenen in der HR-Gruppe waren 45,3 % männlich, von den 35 in der LR-Gruppe waren 60 % männlich. Im Chi-Quadrat Test zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit, keine erwarteten Zellhäufigkeiten waren kleiner als 5, $\chi^2(1) = 1,83$, $p = 0,176$, $\phi = 0,14$.

3.2.4 Körpermaße

In der HR-Gruppe lag das Geburtsgewicht im Median bei 1120 g (450 – 2770 g) entsprechend der 16. Perzentile, die Körperlänge bei 37 cm (27 – 49 cm) und auf der 15. Perzentile, der Kopfumfang betrug 27 cm (21 – 33 cm) und lag im Median auf der 20. Perzentile.

In der Vergleichsgruppe der LR-Kinder lag das Geburtsgewicht im Median bei 1550 g (680 – 2965 g) und auf der 60. Perzentile. Die Körperlänge betrug bei Geburt im Median 41 cm (32 – 54 cm) entsprechend auf der 50. Perzentile, der Kopfumfang 29 cm und damit auf der 42. Perzentile. Somit hatten die Kinder mit einer maternalen sFlt-1/PIGF-Ratio über 85 signifikant geringere Geburtsgewichte und Kopfumfänge als die Kinder, bei deren Müttern die Ratio unter 85 lag (Geburtsgewicht: $t(86) = 2,96$, $p = 0,004$; Kopfumfang: $t(86) = 2,24$, $p = 0,027$). Lediglich der Unterschied in der Körperlänge war nicht signifikant, $t(86) = 1,86$, $p = 0,008$ (s. Tabelle 2). Auch die Diagnose SGA, definiert als ein Geburtsgewicht unter der 10 Perzentile, wurde in der HR-Gruppe signifikant häufiger gestellt, $\chi^2(1) = 11,52$, $p < 0,001$, $\phi = 0,36$. Das Geburtsgewicht (Perzentile) ist negativ mit der maternalen sFlt-1/PIGF-Ratio assoziiert ($\beta = - 0,315$; $p < 0,001$) (s. Abbildung 7).

Tabelle 2: Körpermaße bei Geburt

	HR-Gruppe	LR-Gruppe	p^a
Geburtsgewicht (g)	1120 [450 – 2770]	1550 [680 – 2965]	0,004
Geburtslänge (cm)	37 [27 – 49]	41 [32 – 54]	0,067
Kopfumfang (cm)	27 [21 – 33]	29 [22 – 33]	0,030
SGA (n)	20 (37,7 %)	2 (5,7 %)	< 0,001

Anmerkungen: Die Daten werden als Median [Spannweite] angegeben, wenn nicht explizit anders beschrieben. n = Anzahl, p = Signifikanzwert. Es wurde ein t-Test für kontinuierliche und ein Chi-Quadrat-Test für nicht kontinuierliche Daten durchgeführt.

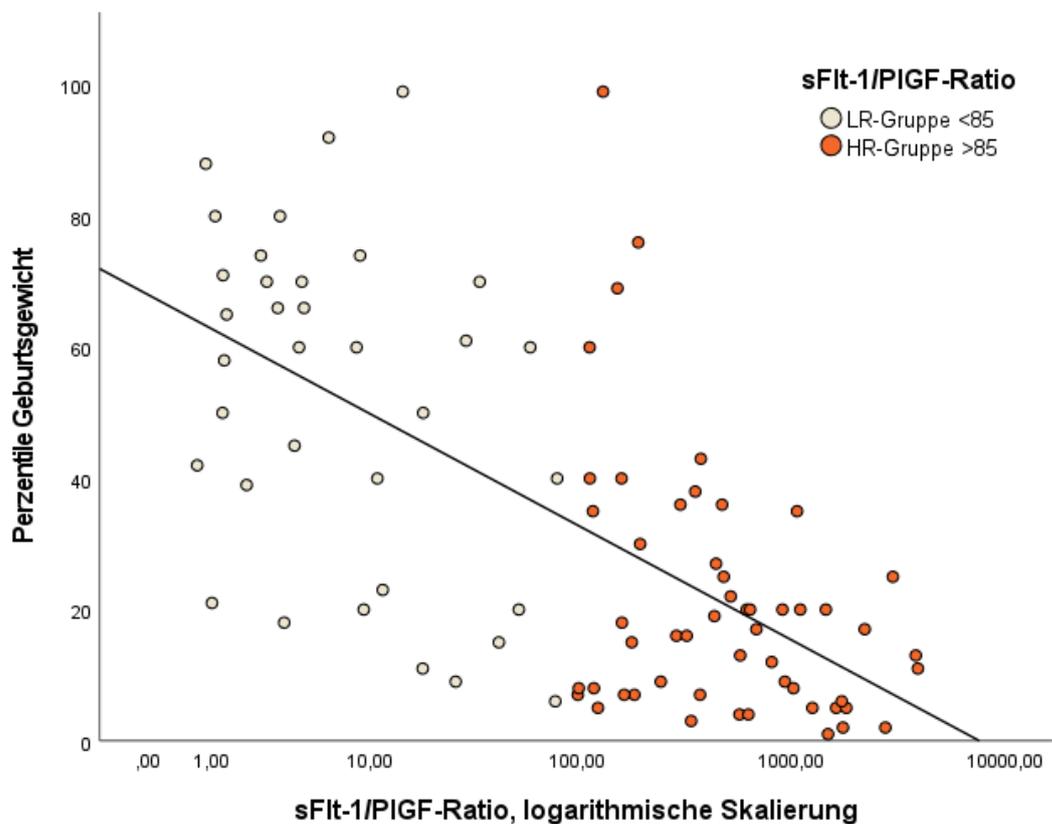


Abbildung 7: Korrelation zwischen der Perzentile des Geburtsgewichtes und der maternalen sFlt-1/PIGF-Ratio. *Anmerkung:* Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skalierung verwendet.

3.3 Maternale Daten

3.3.1 Alter bei Entbindung

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei Entbindung betrug in der HR-Gruppe 30,8 Jahre. Die jüngste Mutter war 18, die älteste Mutter 42 Jahre alt. Auch in der LR-Gruppe war die jüngste Mutter 18 Jahre alt, die älteste 45 Jahre. Das durchschnittliche Alter lag in dieser Gruppe bei 32,5 Jahren. Somit ergibt sich kein signifikanter Unterschied, $t(86) = 1,37, p = 0,172$.

3.3.2 Para und Gravida

Im Durchschnitt waren die Mütter der Gruppe mit einer hohen Ratio 2,2-mal schwanger und hatten 1,8 Geburten. In der LR-Gruppe lag die Anzahl der Schwangerschaften im Durchschnitt bei 3,3, die Anzahl der Geburten bei 2,3.

3.3.3 sFlt-1 und PlGF

In Tabelle 3 sind die genauen Werte von sFlt-1 und PlGF als Median mit Spannweite gegenübergestellt. Es zeigt sich, entsprechend der Gruppierung in LR- und HR-Gruppe, ein höheres sFlt-1 und eine höhere sFlt-1/PlGF Ratio sowie niedrigeres PlGF in der HR-Gruppe gegenüber der LR-Gruppe.

Tabelle 3: sFlt-1 und PlGF-Werte der beiden Gruppen

	HR-Gruppe	LR-Gruppe
sFlt-1 in pg/ml	8883 [2578 – 60420]	1612 [430 – 4971]
PlGF in pg/ml	23 [3 – 1770]	211 [10 – 2193]
sFlt-1/PlGF Ratio	477 [100 – 3905]	4 [0,7 – 80,3]

Anmerkung: Angabe in Median [Spannweite]

3.3.4 Ultraschalldiagnostik während der SS

Die Pränataldiagnostik zeigte eine reduzierte cerebroplazentare Ratio (CPR) und einen erhöhten Pulsatility Index (PI) der A. umbilicalis in der Gruppe mit einer hohen Ratio (s. Tabelle 4). Die sFlt-1/PlGF-Ratio korrelierte signifikant positiv mit dem PI der beiden

Aa. uterinae ($p_{re} = 0,031$; $p_{li} < 0,001$) und dem PI der A. umbilicalis ($p < 0,001$), negativ mit dem PI der A. cerebri media ($p = 0,010$) und der CPR ($p = 0,002$) (s. Tabelle 5).

Tabelle 4: Vergleich der Ultraschallparameter zwischen HR und LR-Gruppe.

Ultraschalldiagnostik	HR-Gruppe	LR-Gruppe	<i>p</i>
PI linke A. uterina ^a	1,51 [1,23]	1,23 [0,75]	0,254
PI rechte A. uterina ^b	1,34 [1,24]	1,29 [0,73]	0,626
PI A. umbilicalis ^c	1,48 [0,38]	1,13 [0,59]	0,009
PI A. cerebri media ^d	1,72 [0,46]	1,82 [0,86]	0,389
CPR ^e	1,36 [0,77]	1,73 [1,32]	0,012

Anmerkungen: PI = Pulsatility Index, CPR = Cerebroplazentare Ratio, Daten dargestellt als Mittelwerte [Interquartilsabstand], ^a n = 47, ^b n = 49, ^c n = 75, ^d n = 73, ^e n = 65, *p* = Signifikanzwert.

Tabelle 5: Korrelationsanalyse zwischen verschiedenen Ultraschallparametern und der mütterlichen sFlt-1/PIGF-Ratio in der Studienkohorte.

Parameter	sFlt-1/PIGF Ratio über Studienkohorte (n=88)	
	Korrelationskoeffizient	<i>p</i>
PI linke A. uterina ^a	0,527	< 0,001
PI rechte A. uterina ^b	0,309	0,031
PI A. umbilicalis ^c	0,415	< 0,001
PI A. cerebri media ^d	-0,299	0,010
CPR ^e	-0,373	0,002

Anmerkungen: PI = Pulsatility Index, CPR = Cerebroplazentare Ratio, ^a n = 47, ^b n = 49, ^c n = 75, ^d n = 73, ^e n = 65, *p* = Signifikanzwert

3.4 Ätiologie der Frühgeburtlichkeit

Im Rahmen der Studie evaluierten wir zudem mögliche Ursachen der Frühgeburtlichkeit. Eine zu frühe Geburt kann auf Grund von Erkrankungen in der Schwangerschaft auftreten, aber auch spontane Ursachen wie ein Fruchtblasenprolaps oder eine vorzeitige Wehentätigkeit haben. Häufig wiesen die Frauen mehrere Ätiologien der Frühgeburt parallel auf. Am häufigsten wurde die Diagnose einer FGR gestellt (n = 39), davon fielen 95 % der Fälle auf die HR-Gruppe. Am zweithäufigsten trat eine PE (n = 34) auf, diese

Erkrankung beschränkte sich mit Ausnahme eines Falles ausschließlich auf die HR-Gruppe. In der LR-Gruppe fielen die meisten Fallzahlen auf die Zervixinsuffizienz (n = 12), die Infektionen (n = 9) und den vorzeitiger Blasensprung (n = 9). Die Erkrankungen während der SS, sowie die Entbindungsursachen sind in Tabelle 6 dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass sich beides häufig nicht genau trennen lässt, da eine Schwangerschaftserkrankung auch die Ursache einer Entbindung darstellen kann.

3.4.1 Pränatale Therapie und Geburt

Pränatal erhielten insgesamt 33 der 35 Frauen (94 %) in der LR-Gruppe eine Lungenreifeinduktion, jedoch war diese in 3 Fällen nicht vollständig abgeschlossen. Ein Zyklus besteht aus 2 Gaben Betamethason im Abstand von 24 Stunden (Berger et al., 2022). 13 Frauen erhielten eine Tokolyse (37 %). In der HR-Gruppe erfolgte die Lungenreifeinduktion bei 47 der 53 Frauen (89 %), in 7 Fällen wurde diese nicht vollständig abgeschlossen. Eine Tokolyse wurde in 10 Fällen durchgeführt (19 %). In der LR-Gruppe wurden 5 Kinder (14 %) spontan und 30 (86 %) per Sectio entbunden. In der HR-Gruppe lag die Zahl der spontanen Entbindungen bei 3 (6 %), 50 Kinder (94 %) wurden per Sectio entbunden.

Tabelle 6: Anzahl der Erkrankungen in der Schwangerschaft und Entbindungsursachen in der HR- und LR-Gruppe

	HR-Gruppe	LR-Gruppe
Erkrankungen in der SS	n = 53	n = 35
EO Präeklampsie	33 (62 %)	1 (3 %)
Eklampsie	1 (2 %)	0
HELLP	10 (19 %)	1 (3 %)
FGR	34 (64 %)	5 (14 %)
Plazentainsuffizienz	18 (34 %)	4 (11 %)
Zervixinsuffizienz	4 (7 %)	12 (34 %)
Diabetes	6 (11 %)	8 (23 %)
Benigne SS-Cholestase	0	1 (3 %)
Entbindungsursachen		
Vorzeitige Wehentätigkeit	0	3 (9 %)
Vorzeitige Plazentalösung	3 (6 %)	4 (11 %)
PROM	7 (13 %)	9 (26 %)
FB Prolaps	0	4 (11 %)
Drohende Uterusruptur	1 (2 %)	2 (6 %)
Path. Doppler	10 (19 %)	4 (11 %)
Path. CTG	5 (9 %)	0
Diabetische Fetopathie	0	1 (3 %)
Infektion/Fieber	2 (4 %)	9 (26 %)
Placenta praevia	1 (2 %)	8 (23 %)
Placenta percreta	1 (2 %)	3 (9 %)
Blutungen	3 (6 %)	5 (14 %)

Anmerkungen: EO = early onset, FGR = fetale Wachstumsrestriktion, SS=Schwangerschaft, PROM = Vorzeitiger Blasensprung, FB = Fruchtblase (Bei einigen Frauen wurden mehrere Erkrankungen bzw. Entbindungsursachen genannt, weshalb die Anzahl nicht mit der Gesamtzahl der Studienpopulation übereinstimmt)

3.5 Erstversorgung

Im Rahmen der Erstversorgung wurde der Nabelarterien-pH bestimmt. Dieser war in der HR-Gruppe signifikant niedriger als in der LR-Gruppe (7,27 vs. 7,32; $t(85) = 2,49$, $p = 0,017$). Weiterhin wurde die Atmung der Kinder in der Adaptationsphase genauer untersucht und in 3 Klassen unterteilt: Spontanatmung, Atemunterstützung (CPAP mit oder ohne Frequenz) und Intubation. 14 % der Kinder in der LR-Gruppe waren spontanatmend, 77 % benötigten eine Atemunterstützung und 9 % wurden intubiert. In der HR-Gruppe wurden 11 % der Kinder intubiert, 78 % benötigten eine Atemunterstützung und weitere 11 % waren spontanatmend. Weiterhin wurden im Rahmen der Erstversorgung die APGAR-Werte der Kinder in Lebensminute 1, 5 und 10 bestimmt. Es ist jedoch anzumerken, dass dieser Score bei Frühgeborenen aufgrund der Unreife der Organsysteme nur eingeschränkt für die postnatale Beurteilung der Adaptation geeignet ist (Hegyí et al., 1998). Der APGAR Score setzt sich aus 5 Kriterien zusammen: Der Atemanstrengung, der Herzfrequenz, dem Muskeltonus, der Hautfarbe und der Reflexauslösbarkeit. Pro Kriterium können 0, 1 oder 2 Punkte vergeben werden. Maximal sind entsprechend 10 Punkte zu vergeben, je höher der Punktwert, desto besser die Anpassung (Apgar, 2015). Tabelle 7 stellt die APGAR Werte als Mittelwerte der HR- und LR-Gruppe gegenüber. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 7: Vergleich der APGAR-Werte und des Nabelarterien-pH

	HR-Gruppe	LR-Gruppe	<i>p</i>
APGAR			
1 Minute	6,81 [1,96]	7,43 [1,77]	0,145
5 Minuten	8,11 [1,55]	8,26 [1,44]	0,661
10 Minuten	8,79 [0,90]	8,74 [1,04]	0,950
Nabelarterien-pH	7,27 [0,09]	7,32 [0,07]	0,017

Anmerkungen: Angaben als Mittelwert [Standardabweichung], p = Signifikanzwert

3.6 Postnatale Morbidität der Frühgeborenen

3.6.1 Respiratorische Erkrankungen

Die Kohorte wurde hinsichtlich der Häufigkeit eines Atemnotsyndroms des Frühgeborenen (RDS) und einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) untersucht. Die Verdachtsdiagnose eines RDS wird anhand der klinischen Symptomatik binnen der ersten Lebensstunden gestellt und kann durch ein Röntgenbild gesichert werden. Die Stadieneinteilung erfolgt rein röntgenologisch (Obladen, 2017). Die Atemnot entsteht durch die Unreife der Lunge frühgeborener Kinder. Eine mögliche Therapieoption ist die Applikation von Surfactant endotracheal (Obladen, 2017). Eine BPD ist eine chronisch-inflammatorische Atemwegserkrankung und entsteht durch Zusammenwirken von funktioneller und struktureller Unreife der Lunge, Inflammation, Barotrauma und Sauerstofftoxizität (Obladen, 2017). Eine BPD ist als eine Behandlung mit $\text{FiO}_2 > 21\%$ über 28 Tage definiert. Zusätzlich wird die BPD in leicht, mittelschwer und schwer eingeteilt, gemessen an der Notwendigkeit zur Atemunterstützung und dem Sauerstoffbedarf bei Entlassung bzw. mit einem definierten Alter (Higgins et al., 2018). Weiterhin ist die BPD ein signifikanter Faktor für ein schlechteres Outcome der Kinder (Doyle and Anderson, 2009). In der LR-Gruppe wurde bei 31 Kindern ein RDS diagnostiziert (89 %), wobei in 17 Fällen ein Schweregrad $\leq \text{II}^\circ$ vorlag (49 %). Eine BPD wurde bei 4 der 35 Kinder (11,4 %) diagnostiziert, davon 2 schwere und 2 milde Verläufe. In der HR-Gruppe wurde in 44 Fällen (83 %) ein RDS diagnostiziert, davon fielen 24 Fälle auf einen Schweregrad $\leq \text{II}^\circ$ (45 %). An einer BPD erkrankten 10 Kinder (19 %), davon 5 mit milden und 4 mit schweren Verläufen. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankungen zwischen den Gruppen zeigten sich nicht (s. Tabelle 8). In der LR-Gruppe wurde Surfactant bei 49 % der Kinder appliziert. Eine invasive Beatmung $> 24\text{h}$ war in 6 Fällen (17 %) notwendig. Im Durchschnitt benötigten die Kinder in der LR-Gruppe für 21 Tage (0 bis maximal 136 Tage) eine Atemunterstützung. In der HR-Gruppe war eine Surfactant-Applikation bei 51 % der Kinder erforderlich, in 13 Fällen (24,5 %) erfolgte eine invasive Beatmung. Die Dauer einer Atemunterstützung lag im Durchschnitt bei 26 Tagen (0 bis maximal 96 Tage). Auch in diesen Bereichen zeigten die Kinder keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 8: Pulmonale Erkrankungen und Therapie

	HR-Gruppe	LR-Gruppe	<i>p</i>
RDS	44 (83 %)	31 (88,6 %)	0,472
≤ Grad II	24 (45,3 %)	17 (48,6 %)	0,762
> Grad II	20 (37,7 %)	14 (40 %)	0,831
BPD	10 (18,9 %)	4 (11,4 %)	0,350
Surfactant	27 (50,9 %)	17 (48,6 %)	0,827

Anmerkungen: Angaben in Anzahl (%), RDS = Respiratory Distress Syndrome, BPD = Bronchopulmonale Dysplasie, *p* = Signifikanzwert

3.6.2 Neurologische Komplikationen

Hinsichtlich neurologischer Morbidität wurden die Kinder in der Kohorte auf das Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung (IVH) untersucht. Die Diagnosestellung erfolgte sonographisch, bei Kindern mit einem Gestationsalter ≤ 32 Wochen erfolgte zusätzlich ein MRT am errechneten Geburtstermin. Frühgeborene mit einer IVH > 2 oder einer periventrikuläre Leukomalazie wurden aufgrund des zu erwartenden höheren Risikos für ein schlechtes neurologischen Outcomes aus der Studie ausgeschlossen (Calisici et al., 2015). Eine IVH ersten Grades trat in der LR-Gruppe viermal auf, in der HR-Gruppe zweimal. Eine IVH zweiten Grades trat lediglich in der HR-Gruppe einmalig auf. Krampfanfälle traten in beiden Gruppen nicht auf.

3.6.3 Gastrointestinale Komplikationen

Eine Phototherapie aufgrund einer Hyperbilirubinämie war in der LR-Gruppe bei 13 Kindern notwendig, bei der HR-Gruppe bei 25 Kindern (*p* = 0,353). Eine nekrotisierende Enterokolitis trat einmalig in der HR-Gruppe auf. Eine neonatale Hypoglykämie ist definiert als ein Absinken des Blutzuckerspiegels des Neugeborenen auf unter 35 mg/dl (Schäfer-Graf, 2004). Dies traf in der LR-Gruppe auf 6 Kinder zu, in der HR-Gruppe auf 16 Kinder (*p* = 0,167). Die Frühgeborenen waren zum Großteil zunächst auf parenterale Ernährung angewiesen, im Verlauf auf eine orale Ernährung über eine Magensonde. In der LR-Gruppe lag die Dauer der parenteralen Ernährung im Durchschnitt bei 9 Tagen (0 bis maximal 69 Tage). Eine Nahrungssonde wurde im Durchschnitt für 35 Tage benötigt. Jeweils 34 der 35 Kinder benötigten eine parenterale Ernährung bzw. eine Magensonde. In der HR-Gruppe benötigten 52 der 53 Kinder eine parenterale Ernährung, alle Kinder

erhielten eine Magensonde. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für gastrointestinale Komplikationen zwischen den Gruppen (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Neonatale Erkrankungen und Ernährung

	HR-Gruppe (n = 53)	LR-Gruppe (n = 35)	<i>p</i>
Erkrankung			
IVH \leq II	3 (5,7 %)	4 (11,4 %)	0,350
Hypoglykämie	16 (30,2 %)	6 (17,1 %)	0,167
Phototherapiepflichtige	25 (47,6 %)	13 (37,1 %)	0,353
Hyperbilirubinämie			
Nekrotisierende	1 (1,9 %)	0	0,414
Enterokolitis			
Ernährung			
Parenteral ^a	9,85 [0 - 52]	9,3 [0 - 69]	0,275
Nahrungssonde ^a	43,0 [3 - 115]	35,2 [0 - 120]	0,144

Anmerkungen: Angaben in Anzahl (%), IVH = Intraventrikuläre Blutung, *p* = Signifikanzwert, ^a Angabe in Tagen [Spannweite]

3.6.4 Sonstige Morbiditäten und Therapien

Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich in der Häufigkeit der Frühgeborenenretinopathie (ROP). Diese Erkrankung war bei Kindern mit einer hohen maternalen sFlt-1/PlGF Ratio signifikant häufiger (HR: 15 (28,3 %) vs. LR: 3 (8,6 %); *p* = 0,022). Eine Antibiotikagabe aufgrund einer vermuteten oder gesicherten Infektion war in der HR-Gruppe in 33 Fällen (62 %) notwendig, in der LR-Gruppe in 18 Fällen (51 %) (*p* = 0,314).

3.6.1 Zusammenhang maternaler sFlt-1/PlGF Werte mit Geschlechtsunterschieden in der Kohorte

In der Kohorte mit einer hohen sFlt-1/PlGF-Ratio über 85 hatten die Mütter der weiblichen Neugeborenen im Vergleich zu den Müttern der männlichen Neugeborenen im Durchschnitt niedrigere sFlt-1/PlGF Verhältnisse (Median: 438 weibliche Nachkommen vs. 603 bei männlichen Nachkommen, *p* = 0,145). SGA wurde bei 46 %

der männlichen und bei 33 % der weiblichen Neugeborenen in der Kohorte mit der hohen Ratio diagnostiziert ($p = 0,269$). Auch BPD und ROP traten bei den männlichen Säuglingen etwas häufiger auf ($p > 0,05$).

3.7 Entlassung

Die Krankenhausaufenthaltsdauer unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,471$). Sie lag im Mittelwert in der HR-Gruppe bei 53,8 Tagen und in der LR-Gruppe bei 49,7 Tagen. Zur Entlassung wurden erneut die Körpermaße bestimmt. Wie in Tabelle 10 dargestellt sind die Säuglinge der HR-Gruppe zu diesem Zeitpunkt ebenfalls noch signifikant kleiner und leichter im Vergleich zu den Säuglingen der LR-Gruppe.

Tabelle 10: Körpermaße bei Entlassung im Vergleich

	HR-Gruppe (n=53)	LR-Gruppe (n=35)	<i>p</i>
Körpergewicht (g)	2509 [2025 - 3970]	2781 [2130 - 5230]	0,015
Körperlänge (cm)	46,2 [42 - 53]	47,0 [44 - 55]	0,020
Kopfumfang (cm)	32,5 [30,0 - 36,0]	33,0 [30,0 - 36,5]	0,165

Anmerkungen: Angabe in Median [Spannweite], p = Signifikanzwert

3.8 Follow-Up und General Movements Assessment

Im Alter von korrigiert 3 Monaten wurden die Kinder in die entwicklungsneurologische Nachsorge des sozialpädiatrischen Zentrums für Frühgeborene einbestellt. Dort erfolgte unter anderem eine erneute Bestimmung der Körpermaße sowie die Auswertung der GM. Die Kinder waren in beiden Gruppen zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt korrigiert 12 Wochen alt (HR-Gruppe: 12,45 [10 - 15] Wochen; LR-Gruppe: 12,83 [12 - 15] Wochen). Wie bereits bei Entlassung sind auch zum Follow-Up die Kinder aus der HR-Gruppe noch signifikant kleiner und leichter. Auch der Kopfumfang ist signifikant geringer als bei den Kindern der LR-Gruppe (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Körpermaße beim Follow-Up im Vergleich

	HR-Gruppe (n=53)	LR-Gruppe (n=35)	<i>p</i>
Körpergewicht (g)	5450 [3850 - 7430]	6200 [4630 - 7360]	< 0,001
Körperlänge (cm)	59,0 [51,0 - 64,0]	60,3 [56,9 - 66,0]	0,001
Kopfumfang (cm)	39,7 [37,9 - 42,0]	40.5 [37,5 - 43,5]	0,017

Anmerkungen: Angabe in Median [Spannweite], *p* = Signifikanzwert

3.9 Motor Optimality Score

Die Videos, welche im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung entstanden, wurden nachträglich mithilfe des MOS-R, als detaillierte GM-Analyse, ausgewertet.

3.9.1 Vorbefunde

Bereits während des stationären Aufenthalts wurde bei einigen Kindern eine Analyse der GM durchgeführt. In dieser Auswertung werden die GM in drei Kategorien eingeteilt: normal, poor und cramped synchronised (Einspieler et al., 2004). Eine Gegenüberstellung der Vorbefunde ist in Tabelle 12 gezeigt. Dabei fiel auf, dass in der HR-Gruppe mehr Kinder cramped synchronised GM zeigten, der Unterschied zu der LR-Gruppe war jedoch nicht signifikant (3 vs. 0 Kinder, *p* = 0,283)

Tabelle 12: Vorbefunde der General Movement Analyse

Vorbefunde	HR-Gruppe (n=41)	LR-Gruppe (n=25)	<i>p</i>
Normal	9 (22 %)	8 (32 %)	0,397
Poor	29 (70,7 %)	17 (68 %)	0,998
Cramped synchronised	3 (7,3 %)	0	0,283

Anmerkungen: Angaben in Anzahl (%), *p* = Signifikanzwert

3.9.2 Fidgety Movements

Zunächst wurde beim MOS-R auf das Vorhandensein sogenannter FM geachtet, welche spezifisch für das Alter von 3 bis 5 Monaten sind. In beiden Gruppen konnten *Continual* und *Intermittent* FM beobachtet werden. In der LR-Gruppe wurden bei einem Kind die FM als *Abnormal exaggerated* gewertet, in der HR-Gruppe zeigten 2 Kinder nur sporadische oder gar keine FM. Wie in Tabelle 13 dargestellt, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der FM zwischen den beiden Gruppen.

3.9.3 Detaillierte Analyse der Bewegungen

Sowohl hinsichtlich des Bewegungsrepertoires als auch der Bewegungsmuster zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit einer hohen und Kindern mit einer niedrigen maternalen sFlt-1/PIGF Ratio. Auch in den Haltungsmustern und dem allgemeinen Bewegungscharakter zeigten sich keine Unterschiede. Eine genauere Aufschlüsselung der Kategorien ist in Tabelle 13 dargestellt.

3.9.4 Auswirkungen der sFlt1/PIGF Ratio auf den MOS-R

In dieser Studie sollte gezeigt werden, ob sich eine hohe maternale sFlt-1/PIGF Ratio auf das motorisch/neurologische Outcome im MOS-R auswirkt. Beide Gruppen erzielten ähnliche Ergebnisse im MOS-R. In der HR-Gruppe lag das Gesamtergebnis im Durchschnitt bei 22,3 (9 bis maximal 28) Punkten, in der LR-Gruppe bei 22,0 (11,5 bis maximal 28 Punkte). In den einzelnen Subkategorien des MOS-R zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Auch eine direkte Beziehung zwischen einer erhöhten sFlt-1/PIGF Ratio und einem schlechteren motorischen Ergebnis konnte in linearen Regressionsanalysen nicht nachgewiesen werden ($\beta \leq 0,001$; $p = 0,282$). Erst ab einer sFlt-1/PIGF Ratio über 1400 wurde kein optimales Ergebnis (Score über 25) mehr im MOS-R erzielt (s. Abbildung 8).

Tabelle 13: MOS-R

	HR-Gruppe (n=53)	LR-Gruppe (n=35)	<i>p</i>
Fidgety Movements (FM)			
Continual FM	41 (77,3 %)	26 (74,3 %)	0,743
Intermittent FM	10 (18,9 %)	8 (22,8 %)	0,654
Abnormal exaggerated	0	1 (2,9 %)	0,310
Sporadic/absent FM	2 (3,8 %)	0	0,150
Movement patterns			
Normal > abnormal	52 (98,1 %)	35 (100 %)	0,313
Normal = abnormal	1 (1,9 %)	0	0,313
Normal < abnormal	0	0	1,000
Movement repertoire			
Age-adequate	16 (30,2 %)	7 (20,0 %)	0,270
Reduced	23 (43,4 %)	18 (51,4 %)	0,459
Absent	14 (26,4 %)	10 (28,6 %)	0,825
Postural patterns			
Normal > abnormal	14 (26,4 %)	10 (28,6 %)	0,825
Normal = abnormal	18 (34,0 %)	7 (20,0 %)	0,136
Normal < abnormal	21 (39,6 %)	18 (51,4 %)	0,274
Movement character			
Smooth and fluent	9 (17,0 %)	4 (11,4 %)	0,456
Abnormal but not CS	43 (81,1 %)	30 (85,7 %)	0,916
Cramped-synchronized (CS)	1 (1,9 %)	1 (2,9 %)	0,774
MOS-R^a	22,3 [3,5]	22 [2,8]	0,384

Anmerkungen: Wenn nicht anders angegeben, Angaben in Anzahl (%), a = Angabe in Mittelwert [Standardabweichung], MOS-R = Motor Optimality Score – Revised, *p* = Signifikanzwert

3.9.5 Small for gestational age, fetale Wachstumsretardierung und MOS-R

Wie bereits beschrieben korreliert die sFlt-1/PIGF Ratio signifikant mit dem Geburtsgewicht. Es zeigte sich, dass die Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile von allen untersuchten Kindern signifikant schlechtere Ergebnisse im MOS-R erzielten (Mittelwert 20,7 vs. 22,7; $p = 0,035$). Von diesen Kindern gehören 91 % zu der Gruppe mit einer erhöhten sFlt-1/PIGF Ratio. Betrachtet man die 38 FGR-Kinder in unserer Kohorte (die entsprechend der oben genannten Definition nicht alle als SGA geboren wurden), schneiden diese im MOS-R nicht signifikant schlechter ab als die 50 Nicht-FGR-Kinder (Mittelwert FGR: 21,8 vs. Nicht-FGR: 22,5; $p = 0,209$).

3.9.6 Ultraschalldiagnostik und MOS-R

Wie oben bereits beschrieben korreliert die CPR negativ mit der sFlt-1/PIGF Ratio. In der Gruppe mit einer hohen Ratio wurden signifikant schlechtere CPR-Werte gemessen. Betrachtet man den Zusammenhang von CPR und dem späteren Ergebnis im MOS-R so zeigt sich im Pearson Korrelationstest ein positiver Trend zwischen CPR und MOS-R-Ergebnissen ($r = 0,206$; $p = 0,099$).

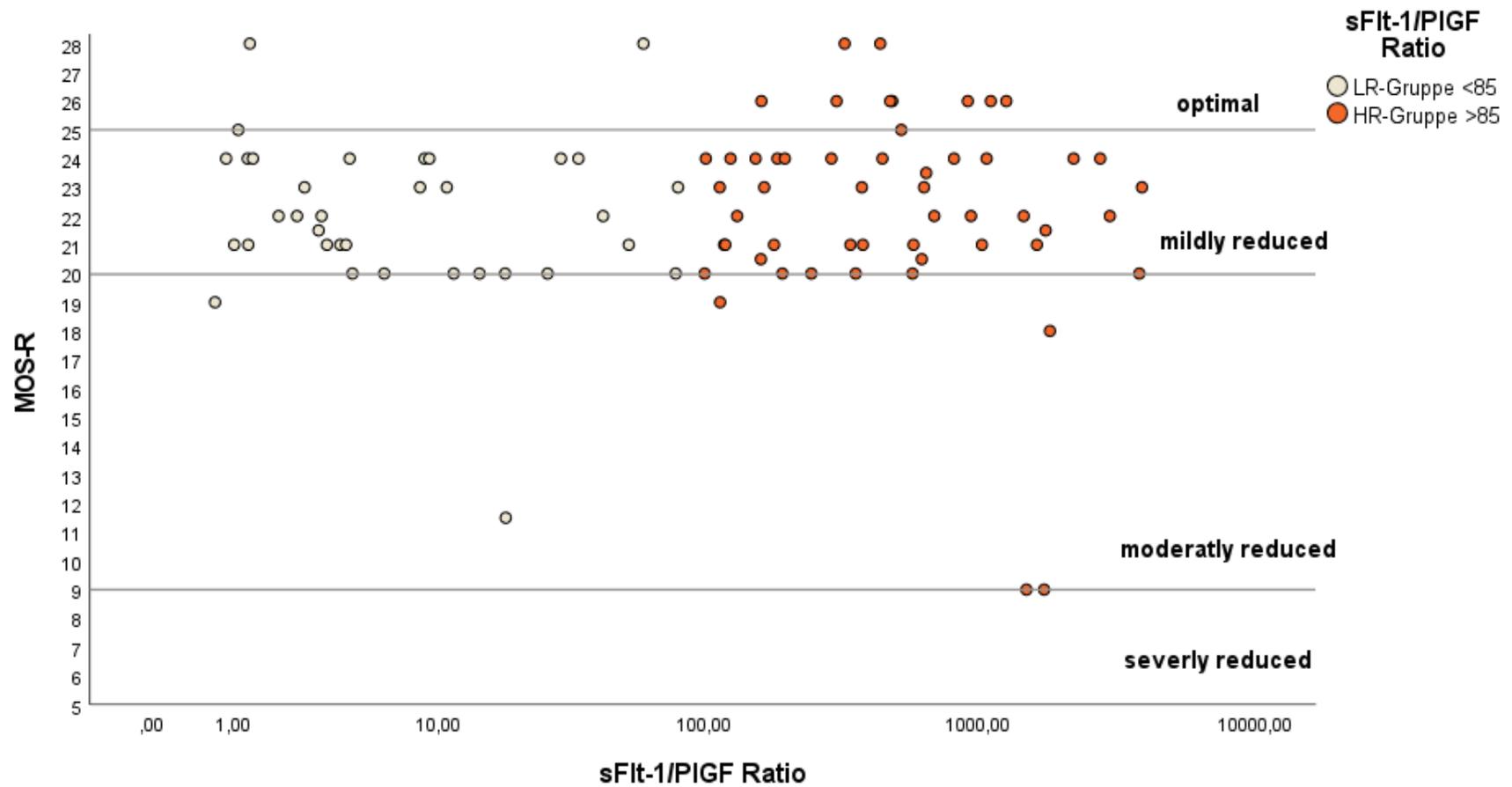


Abbildung 8: Ergebnisse des MOS-R in Abhängigkeit von der sFit-1/PIGF Ratio

4 DISKUSSION

4.1 Allgemeines

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von insgesamt 88 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24+0 bis 34+0 Wochen, die zwischen Februar 2017 und August 2020 am Universitätsklinikum Essen geboren wurden, evaluiert.

Ziel unserer Studie war es, die Auswirkungen einer erhöhten maternalen sFlt-1/PlGF-Ratio auf das frühe motorische Outcome von Frühgeborenen mit Hilfe des MOS-R zu untersuchen. Insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede im MOS-R zwischen der Gruppe mit einer hohen sFlt-1/PlGF-Ratio (> 85) und der Gruppe mit einer niedrigen Ratio (< 85) ($p = 0,384$). Weiterhin ergaben sich bei der Analyse der FM, dem typischen Bewegungsmuster im Alter von 3 Monaten, keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch eine direkte Beziehung zwischen einer erhöhten sFlt-1/PlGF Ratio und einem schlechteren motorischen Ergebnis konnte in linearen Regressionsanalysen nicht gezeigt werden. Eine Risikostratifizierung für schlechtere motorische Ergebnisse auf der Grundlage des sFlt-1/PlGF-Verhältnisses wäre wünschenswert, konnte aber in dieser kleinen Kohorte nicht nachgewiesen werden.

Da im Zuge dieser Arbeit auch Daten zur Mutter, zur Geburt und zur weiteren Entwicklung des Kindes bis zu einem Alter von korrigiert etwa 3 Monaten als Nebenparameter aufgenommen wurden, konnten diese mitanalysiert werden.

Dort zeigte sich, dass Kinder mit einer SGA-Diagnose, definiert als ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, im MOS-R eine niedrigere Punktzahl erzielten (Mittelwert SGA 20,7 vs. Nicht-SGA 22,7; $p = 0,035$) und somit eine Hochrisikogruppe für ein schlechteres motorisches Ergebnis in unserer Studie darstellen. Insgesamt wurden 22 Kinder mit SGA diagnostiziert. Erwähnenswert ist, dass bei 21 Kindern dieser Kohorte vorgeburtlich eine FGR diagnostiziert wurde und 20 von ihnen ein erhöhtes mütterliches sFlt-1/PlGF-Verhältnis aufwiesen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen LR- und HR-Gruppe hinsichtlich neurologischer, gastrointestinaler oder respiratorischer Morbidität. Lediglich die ROP trat bei den Kindern in der HR-Gruppe signifikant häufiger auf ($p = 0,022$).

4.2 Einfluss der Diagnose „Small for Gestational Age“ auf die Motorik

Kinder mit der Diagnose SGA erzielten in der vorliegenden Arbeit signifikant schlechtere Gesamtergebnisse im MOS-R als die für ihr Gestationsalter normalgewichtigen Kinder (Mittelwert 20,7 vs. 22,7; $p = 0,035$). SGA wird in den meisten Studien als ein dem Gestationsalter entsprechenden Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile definiert. Diese Klassifizierung wurde ursprünglich von einem Expertenausschuss der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 1995 entwickelt und basiert auf einer Messung des Geburtsgewichts im Verhältnis zum Gestationsalter im Vergleich zu einer geschlechtsspezifischen Referenzpopulation (De Onis and Habicht, 1996). SGA geht häufig eine FGR voraus, welche wiederum mit einer Plazentainsuffizienz assoziiert ist (Malhotra et al., 2019; Witwicki et al., 2021). In einer Meta-Analyse von 60 Studien mit 52.822 Kindern hatten solche mit FGR und SGA signifikant niedrigere kognitive Ergebnisse in standardisierten Assessments und IQ-Tests als Kinder, welche normalgewichtig geboren wurden (Sacchi et al., 2020). Sacchi et al. zeigten in einer weiteren Studie zudem, dass Frühgeborene mit FGR nach 22 Monaten signifikant niedrigere kognitive und motorische Werte in den Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (Bayley-III) aufwiesen als gleichaltrige Frühgeborene mit einem dem Gestationsalter entsprechenden Gewicht (Sacchi et al., 2021). Raz et al. untersuchten die fein- und grobmotorischen Fähigkeiten sowie den Leistungs-IQ im Alter von 3 bis 6 Jahren in einer monozentrischen Studie mit Kindern, die $< 34+6$ SSW geboren wurden, unter Verwendung der „Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition“. Sie stellten fest, dass Kinder mit FGR schlechtere grob- und feinmotorische Fähigkeiten aufwiesen als Kinder, die mit altersentsprechendem Gewicht geboren wurden. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen dem intrauterinen Wachstum und den motorischen Fähigkeiten sowie dem Leistungs-IQ auch bei denjenigen nachgewiesen, die ein Geburtsgewicht > 10 . Perzentile hatten (Raz et al., 2012). Wie eine Studie von Guellec et al. zeigte, können sich die Defizite bis ins Schulalter fortsetzen. Die SGA-Kinder zeigten im Vergleich ein höheres Risiko für milde kognitive Einschränkungen, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Schulprobleme (Guellec et al., 2011).

Die geringeren MOS-R Scores der SGA-Kinder in der vorliegenden Arbeit reihen sich somit in die Ergebnisse anderer Studien ein. Das Risiko für SGA war bei einer erhöhten maternalen sFlt-1/PIGF Ratio deutlich gesteigert ($p = 0,001$), 20 der 22 SGA-Fälle der Gesamtkohorte fielen auf die HR-Gruppe.

4.3 Ultraschall

Pränatal wurde bei den Müttern eine Ultraschalluntersuchung von Fetus und Plazenta durchgeführt. Dazu gehörte die Bestimmung des PI der A. umbilicalis, der Aa. uterinae und der CPR. Die sFlt-1/PIGF-Ratio korrelierte signifikant positiv mit dem PI der Aa. uterinae, dem PI der A. umbilicalis und negativ mit dem PI der A. cerebri media und der CPR. Darüber hinaus waren all diese Parameter bei den Müttern mit hoher Ratio pathologischer befundet als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studien über die Beziehung zwischen sFlt-1 und PIGF und feto-maternalen Doppler-Parametern überein (Andrikos et al., 2021). Ein erhöhter PI der Aa. uterinae wird mit einer Dysfunktion der Plazenta und einem erhöhten Risiko für FGR in Verbindung gebracht (Ekanem et al., 2023; Krishna and Bhalerao, 2011). Im Hinblick auf die GM zeigte eine Studie mit 48 FGR-Kindern eine signifikante Assoziation zwischen dem PI der A. uterina, A. umbilicalis und A. cerebri media bzw. der CPR und der Qualität der GM am siebten postnatalen Tag. Allerdings waren diese Assoziationen 3 Monate nach der Geburt nicht mehr nachzuweisen (Tanis et al., 2016). Monteith et al. werteten in ihrer Studie das neurologische Outcome von 375 Kindern im Alter von 3 Jahren mithilfe des „Ages and Stages Questionnaire“ und den „Bayley Scales of Infant and Toddler Development“ aus. Eine verminderte CPR-Ratio in Kombination mit einer FGR war hier mit einem schlechteren Ergebnis in den Scores assoziiert (Monteith et al., 2019). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein positiver Trend zwischen CPR und dem entwicklungsneurologischen Outcome gemessen am MOS-R ($r = 0,206$; $p = 0,099$). Die Durchblutung des fetalen Gehirns, welche auch von der Durchblutung der Plazenta abhängig ist, kann eine Auswirkung auf das Outcome der Kinder haben. Jedoch ist zu bedenken, dass viele andere Einflussfaktoren vor und während der Geburt ebenfalls eine entscheidende Rolle spielen. Weiterhin ist die Auswirkung der pränatalen cerebralen Durchblutung, gemessen an der CPR, auf die motorischen Fähigkeiten der Kinder jenseits des Kleinkindalters noch nicht weitergehend untersucht.

4.4 Einfluss der Angiogenesefaktoren auf die kindliche Entwicklung

Neben der Ultraschalldiagnostik erfolgte zudem die Bestimmung der Angiogenesemarker sflt-1 und PlGF im maternalen Serum. In verschiedenen Tierversuchen mit Mäusen konnte bereits gezeigt werden, dass sich ein Mangel an dem proangiogenen Faktor PlGF, wie er auch bei der PE auftritt, auf das Verhalten, die Vaskularisierung des zentralen Nervensystems und die Neuroanatomie der Nachkommen auswirken kann. Zu den kognitiven Veränderungen zählten dabei unter anderem Beeinträchtigungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses und ein geringeres exploratives Verhalten der Mäusenachkommen (Kay et al., 2019a; Kay et al., 2018). Im MRT zeigten sich sowohl Volumenminderungen als auch Volumenzunahmen einzelner Gehirnstrukturen, was zu der Annahme führt, dass das veränderte Verhalten und die kognitiven Leistungen eher auf ein gestörtes Gleichgewicht zwischen den Hirnregionen als auf eine Veränderung in einer bestimmten Struktur des Gehirns zurückzuführen sind (Kay et al., 2018). Auch in humanen Studien, welche die Neuroanatomie von Kinder präeklampsischer Mütter untersuchten, zeigten sich Veränderungen der Gehirnstrukturen mit Volumenveränderungen und Minderungen der Gefäßdurchmesser (Rätsep et al., 2016b). Zudem konnten Kay et al. in einer weiteren Studie mit PlGF-defizienten Mäusen eine verringerte Angiogenese, vergrößerte Abstände zwischen den Gefäßen und veränderte Gefäßdichten innerhalb der Retina nachweisen. Auch wenn bei der Extrapolation der Daten von Mäusen auf den Menschen Vorsicht geboten ist, zeigte sich auch im Rahmen dieser Arbeit bei den Kindern mit einer hohen maternalen sFlt-1/PlGF Ratio eine höhere Prävalenz der ROP (HR: 15 (28,3 %) vs. LR: 3 (8,6 %); $p = 0,022$). Die ROP zeichnet sich durch eine frühe Phase der retinalen mikrovaskulären Degeneration, gefolgt von einer ischämiebedingten Neovaskularisierung aus, die zu einer späteren Ablösung der Netzhaut und einem dauerhaften Sehverlust führen kann (Fevereiro-Martins et al., 2023). Eine verzögerte Vaskularisierung in der Netzhaut könnte auf Veränderungen des Gefäßsystems in anderen Teilen des ZNS hindeuten und ist bei Frühgeborenen relativ einfach zu evaluieren. Wie bereits erwähnt sollten Rückschlüsse vom Maus-Modell auf humane Veränderungen nur eingeschränkt getätigt werden. Ein großer Unterschied ist beispielsweise, dass bei den Mäusenachkommen durch die Genveränderung die PlGF Defizienz auch nach Geburt fortbesteht, weshalb es nicht möglich ist zwischen entwicklungsbedingten Auswirkungen des PlGF-Mangels und den chronischen,

lebenslangen Folgen des PlGF-Mangels zu unterscheiden (Kay et al., 2018; Vogtmann et al., 2022).

Eine Studie von Chang et. al. hat bereits die Auswirkungen einer hohen maternalen sFlt-1/PlGF Ratio auf das klinische Outcome der Kinder untersucht. Dabei zeigte sich, dass Säuglinge mit einer hohen maternalen Ratio von über 85 ein geringeres Geburtsgewicht (HR: 1142 g vs. LR: 2311 g, $p < 0,001$) und ein höheres Risiko für Frühgeburtlichkeit, BPD und Atemnotsyndrom hatten als die Vergleichsgruppe mit einer niedrigen maternalen Ratio (Chang et al., 2017). Der Zusammenhang von Ratio und Geburtsgewicht konnte auch in unserer Studie bestätigt werden (HR: 1120 g vs. LR: 1550 g, $p = 0,004$). Entsprechend dem geringeren Geburtsgewicht wurde auch die Diagnose SGA in der HR-Gruppe deutlich häufiger gestellt, von 22 Fällen vielen 20 auf diese Gruppe. Es fand sich keine erhöhte Inzidenz von Atemnotsyndrom und BPD. Dies lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass, im Gegensatz zu der Studie von Chang et al., nur Frühgeborene einbezogen wurden. Bei ihnen ist das Risiko von Atemstörungen und BPD schon durch die Frühgeburtlichkeit deutlich erhöht.

Bei der PE spielt die Dysbalance von Angiogenesefaktoren eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Erkrankung. Es gibt kaum Erkenntnisse zu den direkten Auswirkungen dieser Dysbalance auf die Entwicklungsneurologie der Kinder jedoch bereits Studien dazu, wie sich die PE als Erkrankung auf die Entwicklung auswirkt. Studien ergaben ein erhöhtes Risiko für neurologische Störungen wie Autismus oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (Maher et al., 2020; Walker et al., 2015). Ebenfalls ist das Risiko für Defizite im Arbeitsgedächtnis, der Kognition oder Sprache im Alter von 7-11 Jahren erhöht (Figueiró-Filho et al., 2017; Rätsep et al., 2016a). Im Rahmen der vorliegenden Studie ist vor allem die Auswirkung einer PE auf die motorische Entwicklung interessant. Grace et al. untersuchten die Motorik von Kindern im Alter von 10, 14 und 17 Jahren mithilfe des Neuromuscular Developmental Index und dem McCarron Assessment of Motor Development. Dabei zeigten die Kinder aus SS, in denen eine PE auftrat, in allen Altersstufen schlechtere motorische Ergebnisse als ihre Vergleichsgruppe mit normalem Schwangerschaftsverlauf (Grace et al., 2014).

4.5 General Movement Assessment

In dieser Studie wurde das entwicklungsneurologische Outcome mithilfe des MOS-R bestimmt. Der Score beruht auf dem Prinzip des GMA und kann neben der Prädiktion der CP auch Hinweise auf mildere motorische und kognitive Beeinträchtigungen im weiteren Verlauf geben (Einspieler et al., 2019). Kwong et al. korrelierten das Ergebnis im MOS-R von Frühgeborenen mit deren motorisch-neurologischem Outcome im Alter von 2 Jahren. Es zeigte sich, dass der MOS-R in engem Zusammenhang mit einer CP sowie motorischen und kognitiven Verzögerungen im Alter von 2 Jahren steht und ein guter Prädiktor für motorische und neurosensorische Beeinträchtigungen ist (Kwong et al., 2022). Auch für das Alter von 8 Jahren konnte der MOS-R kognitive und motorischen Leistungen von frühgeborenen Kindern voraussagen (Salavati et al., 2021b). In einer Studie von Örtqvist et al. an 53 frühgeborenen Kindern wurden die frühen motorischen Ergebnisse und die allgemeine neurologische Entwicklung im Alter von 12 Jahren untersucht. GMA und MOS-R sagten auch hier eine spätere Entwicklungsverzögerung mit hohen positiv prädiktiven Werten und hoher Spezifität und Sensitivität voraus (Örtqvist et al., 2021a). Es ist somit sinnvoll den MOS-R bei Kindern mit einem hohen Risiko für entwicklungsneurologische Defizite zu bestimmen, um frühzeitig eine bedarfsgerechte Förderung beginnen zu können. Die Möglichkeit einer frühen Risikostratifizierung für motorische Defizite wurde in der untersuchten Kohorte auf der Grundlage der sFlt-1/PIGF Ratio nicht aufgezeigt.

Gruppenunterschiede zeigten sich weder im Gesamtergebnis des MOS-R noch in der Betrachtung der einzelnen Unterkategorien. In beiden Gruppen lag der im Durchschnitt erzielte MOS-R bei gerundet 22 Punkten und damit in der Kategorie „mildly reduced“ (20- 24 Punkte). Eine Begründung dafür kann in der Unreife der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Kinder mit Gestationsalter von 24+0 bis 34+0 Wochen liegen. Vorangegangene Studien zeigten bereits den Einfluss verschiedenster kindlicher Pathologien auf den MOS-R. So erzielten Frühgeborene und auch untergewichtige Neugeborene vermehrt schlechtere Ergebnisse im MOS-R als reifgeborene, normalgewichtige Kinder (Calisici et al., 2015; Örtqvist et al., 2021b; Zang et al., 2016). In einer Studie von Salavati et al. nahmen 180 Frühgeborene (Gestationsalter < 32+0 SSW) und 180 gesunde, zum Termin geborene Kinder teil. Die medianen MOS-R-Werte

von Frühgeborenen waren auch hier im Vergleich zu denen von Terminkindern signifikant niedriger, mit Ergebnissen von 24 (25. - 75. Perzentile: 23 - 26) bzw. 26 Punkten (25. - 75. Perzentile: 26 - 28) (Salavati et al., 2021a).

Weiterhin können verschiedenste für Frühgeborene typische Erkrankungen das entwicklungsneurologische Outcome beeinflussen. 46 % der Säuglinge in der Kontrollgruppe mit einem niedrigen sFlt-1/PIGF-Verhältnis wiesen während des klinischen Verlaufs postnatale Erkrankungen wie Sepsis, BPD oder Hypoglykämie auf, von denen jede zu einer Beeinträchtigung der Neuroentwicklung und Kognition führen kann (Cai et al., 2019; Doyle and Anderson, 2009; Wickström et al., 2018). Es gibt immer mehr Hinweise, dass frühe Umwelteinflüsse die langfristige Neuroentwicklung von Frühgeborenen beeinflussen. Die Umgebung der Neugeborenen-Intensivstation, Lärm und Schmerzen können sich negativ auf die schnelle Entwicklung und Reifung des jungen Gehirns auswirken (Cheong et al., 2020). So konnte bereits gezeigt werden, dass häufige schmerzhaftes Eingriffe eine verringerte Reifung der grauen und der weißen Substanz des Gehirns zu Folge haben (Brummelte et al., 2012). Diese verschiedensten Einflüsse im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes können ebenfalls ein Grund sein, weshalb in der untersuchten Kohorte keine Assoziation zwischen maternaler sFlt-1/PIGF Ratio und motorischen Outcome gefunden wurde.

4.6 Limitationen und Ausblick

Trotz der diversen Studien, welche die Auswirkungen der PE auf das Outcome der Kinder darstellen, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die Entwicklung eines Kindes durch unterschiedlichste Einflussfaktoren geprägt wird (s. Abbildung 9).

In der pränatalen, perinatalen und postnatalen Periode zählen zu diesen Einflüssen unter anderem genetische Risikofaktoren, intrauterine Veränderungen, neonatale Komplikationen sowie äußere Umwelteinflüsse und der postnatale Lebensstil. Ein häufiges Problem der vorliegenden Daten besteht darin, dass sie häufig nicht alle Confounder abdecken können (Vakil et al., 2022). Auch in der vorliegenden Arbeit gab es bedingt durch die Frühgeburtlichkeit der Kinder beider Gruppen viele weitere Faktoren, welche sich auf die neurologische Entwicklung auswirken können. Aufgrund

der Vielfalt der Einflüsse war es auch in dieser Arbeit nicht möglich diese in Gänze zu berücksichtigen.

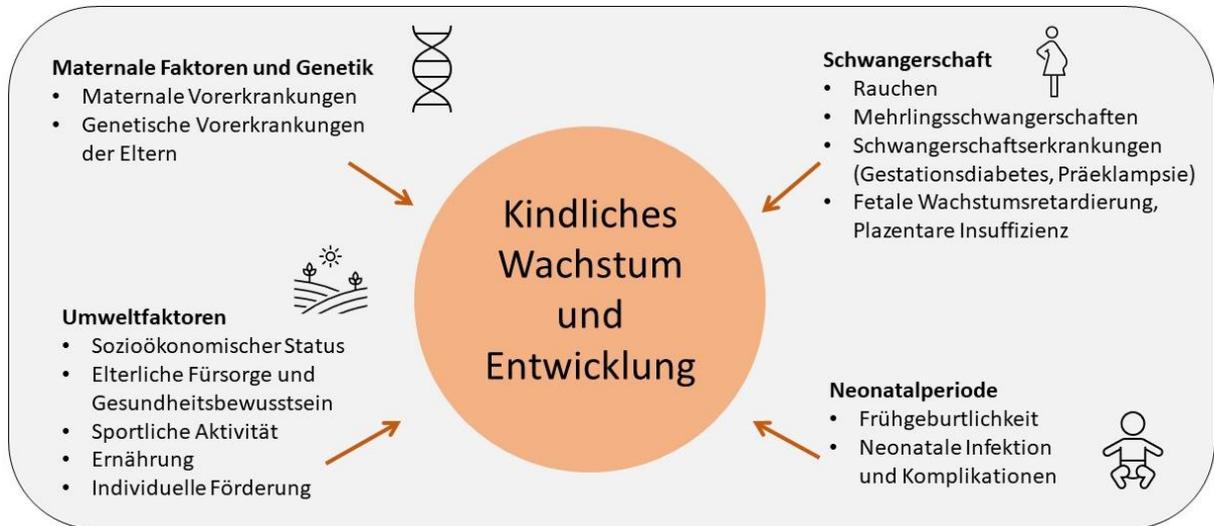


Abbildung 9: Einflussfaktoren auf die kindliche Entwicklung

In dieser Studie wurde die Motorik der Kinder in einem Alter von korrigiert 3 Monaten beurteilt. Jedoch sind viele weitere Facetten des entwicklungsneurologischen Outcomes, wie beispielsweise die Feinmotorik oder Sprache erst zu einem späteren Zeitpunkt beurteilbar. Künftige Folgeuntersuchungen der Kohorte mit Auswertung der Bayley Scales of Infant Development könnten weitere Erkenntnisse über langfristige Ergebnisse liefern. Weiterhin konnten aufgrund der Größe der Kohorte keine Subgruppenanalyse hinsichtlich Confoundern des entwicklungsneurologischen Outcomes, wie neonatale Sepsis oder BPD, zur Beurteilung des Gesamtergebnisses erfolgen (Cai et al., 2019; Doyle and Anderson, 2009). Eine Vergrößerung der Kohorte würde die Möglichkeit bieten möglichen Confoundern des motorischen Outcomes besser gerecht zu werden. In dieser Kohorte zeigten die Kinder mit einer maternalen sFlt-1/PlGF Ratio größer 1400 keine optimalen Ergebnisse mehr im MOS-R (Score < 25). Auch hier kann die Vergrößerung der Kohorte dazu beitragen Kinder mit einer extrem hohen maternalen Ratio gesondert zu betrachten. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, erfolgte die Erhebung der klinischen Daten aus vorhandenen Datenbanken und Patientenakten. Obwohl die Sammlung und Auswertung der erhobenen Daten mit größter Sorgfalt

erfolgte, können einzelne Fehler in der Dokumentation, Sammlung und Auswertung nie vollständig ausgeschlossen werden.

Durch die steigende Überlebensrate Frühgeborener steigt das Interesse an einer möglichst frühen und genauen Vorhersage ihrer psychomotorischen Entwicklung, um nötige therapeutische Interventionen so früh wie möglich beginnen zu können. Durch die schon pränatale Identifizierung gefährdeter Kinder mittels eines geeigneten Untersuchungsverfahrens können Ressourcen in Nachsorge und Therapie gezielt und sinnvoll eingesetzt werden. In der vorliegenden Studie eignete sich die maternale sFlt-1/PlGF Ratio nicht als pränataler Prädiktor für das entwicklungsneurologische Outcome im Alter von 3 Monaten. Jedoch zeigte sich ein positiver Trend zwischen CPR und MOS-R. In weiteren Studien kann möglicherweise eine Kombination von Angiogenesefaktoren und Ultraschalldiagnostik als Prädiktor genauer evaluiert werden. Weiterhin ist eine Nachverfolgung der Kohorte möglich, um Einflüsse einer erhöhten Ratio auf Fein- und Graphomotorik untersuchen zu können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Verhältnis von sFlt-1 (soluble fms-like Tyrosinkinase-1) zu PlGF (plazentärer Wachstumsfaktor) dient als klinischer Biomarker zur Vorhersage der hypertensiven Schwangerschaftserkrankung Präeklampsie, die häufig mit einer Fehlfunktion der Plazenta und einer fetalen Wachstumsrestriktion einhergeht. Zusätzlich steigern erhöhte Werte auch das Risiko für eine Frühgeburt. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen der maternalen sFlt-1/PlGF-Ratio und dem frühen motorischen Outcome der Frühgeborenen zu untersuchen. Dazu wurden in eine Single-Center-Studie 88 Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 24+0 bis 34+0 Wochen eingeschlossen. Voraussetzung war das Vorliegen der maternalen sFlt-1 und PlGF-Werte, sowie eine Auswertung der Spontanbewegungen des Säuglings im korrigierten Alter von 9-20 Wochen. Die Säuglinge wurden anhand der maternalen sFlt-1/PlGF Ratio in zwei Gruppen mit hoher und niedriger Ratio unterteilt, der Cut-off lag bei 85. Zur Untersuchung des frühen motorischen Repertoires und der Qualität der Spontanbewegungen des Säuglings wurde der Motor Optimality Score (MOS-R) genutzt, wobei besonders auf das Vorhandensein von Fidgety Movements geachtet wurde. Lineare Regressionsanalysen zeigten, dass die sFlt-1/PlGF-Ratio nicht mit dem MOS-R-Score korreliert ($\beta \leq 0,001$; $p = 0,282$). Auch zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede im Gesamtergebnis des MOS-R oder den Fidgety Movements. Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile erzielten jedoch signifikant niedrigere MOS-R Scores (Mittelwert 20,7 vs. 22,7; $p = 0,035$). 91 % dieser Kinder befanden sich in der Gruppe mit einer erhöhten Ratio, welche wiederum ein Prädiktor für ein niedriges Geburtsgewicht ist ($\beta = -0,315$; $p < 0,001$).

Zusammenfassend korrelierte in unserer Kohorte ein niedriges Geburtsgewicht signifikant mit einer erhöhten sFlt-1/PlGF-Ratio und hatte einen negativen Einfluss auf das Ergebnis im MOS-R. Eine direkte Korrelation zwischen der Ratio und einem niedrigeren motorischen Outcome (MOS-R) im Alter von 3-5 Monaten wurde nicht nachgewiesen.

Abstract

The sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)/PlGF (placental growth factor) ratio serves as a clinical biomarker to predict the hypertensive pregnancy disorder preeclampsia, often associated with placental dysfunction and fetal growth restriction. In addition, elevated levels also increase the risk of preterm delivery. The aim of this study was to investigate the relationship between maternal sFlt-1/PlGF ratio and early motor outcome of preterm infants. The single center study included 88 preterm infants born at a gestational age from 24+0 to 34+0 weeks with available maternal sFlt-1 and PlGF levels and general movement assessment of the infant at the corrected age of 9 to 20 weeks. Infants were divided into high and low ratio groups based on maternal sFlt-1/PlGF ratios, with a cut-off of 85. The Motor Optimality Score (MOS-R) was used to examine the infant's early motor repertoire and quality of spontaneous movements, with particular attention paid to the presence of fidgety movements.

Linear regression analyses showed that the sFlt-1/PlGF ratio did not correlate with the MOS-R score ($\beta = \leq 0.001$; $p = 0.282$). Also, there were no significant group differences in the overall MOS-R score or fidgety movements. However, children with birth weight below the 10th percentile scored significantly lower MOS-R scores (mean 20.7 vs. 22.7; $p = 0.035$). 91 % of these children were in the group with an elevated ratio, which in turn is a predictor of low birth weight ($\beta = -0.315$; $p < 0.001$).

In conclusion, in our cohort, low birth weight correlated significantly with an increased sFlt-1/PlGF ratio and had a negative impact on the outcome in the MOS-R. A direct correlation between the ratio and lower motor outcome (MOS-R) at 3-5 months of age was not demonstrated.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Allotey, J., Zamora, J., Cheong-See, F., Kalidindi, M., Arroyo-Manzano, D., Asztalos, E., van der Post, J., Mol, B.W., Moore, D., Birtles, D., Khan KS, Thangaratinam S. (2018). Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *Bjog* 125, 16-25.
2. Andrikos, A., Andrikos, D., Schmidt, B., Birdir, C., Kimmig, R., Gellhaus, A., and Königer, A. (2021). Course of the sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction and correlation with biometric measurements, feto-maternal Doppler parameters and time to delivery. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 305(3), 597–605.
3. Apgar, V. (2015). A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg* 120, 1056-1059.
4. Aplin, J.D. (2000). The cell biological basis of human implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14, 757-764.
5. Bednarek-Jędrzejek, M., Kwiatkowski, S., Ksel-Hryciów, J., Tousty, P., Nurek, K., Kwiatkowska, E., Cymbaluk-Płoska, A., and Torbé, A. (2019). The sFlt-1/PlGF ratio values within the <38, 38-85 and >85 brackets as compared to perinatal outcomes. *J Perinat Med* 47, 732-740.
6. Berger, R., Kyvernitakis, I., and Maul, H. (2022). Administration of Antenatal Corticosteroids: Current State of Knowledge. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 82, 287-296.
7. Birukov, A., Herse, F., Nielsen, J.H., Kyhl, H.B., Golic, M., Kräker, K., Haase, N., Busjahn, A., Bruun, S., Jensen, B.L., Müller D.N., Jensen T.K., Christesen H.T., Andersen M.S., Jørgensen J.S., Dechend R., Andersen L.B. (2020). Blood Pressure and

Angiogenic Markers in Pregnancy: Contributors to Pregnancy-Induced Hypertension and Offspring Cardiovascular Risk. *Hypertension* 76, 901-909.

8. Bokslag, A., van Weissenbruch, M., Mol, B.W., de Groot, C.J.M. (2016). Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Human Development* 102, 47-50.

9. Bolbocean, C., Van Der Pal, S., Van Buuren, S., Anderson, P.J., Bartmann, P., Baumann, N., Cheong, J.L.Y., Darlow, B.A., Doyle, L.W., Evensen, K.A.I., Horwood, J., Indredavik, M. S., Johnson, S., Marlow, N., Mendonça, M., Ni, Y., Wolke, D., Woodward, L., Verrips, E., & Petrou, S. (2023). Health-Related Quality-of-Life Outcomes of Very Preterm or Very Low Birth Weight Adults: Evidence From an Individual Participant Data Meta-Analysis. *Pharmacoeconomics* 41, 93-105.

10. Bongers-Karmaoui, M.N., Jaddoe, V.W.V., and Gaillard, R. (2021). Associations of maternal angiogenic factors during pregnancy with childhood carotid intima-media thickness and blood pressure. *Atherosclerosis* 338, 46-54.

11. Bosanquet, M., Copeland, L., Ware, R., and Boyd, R. (2013). A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 55, 418-426.

12. Brosens, I., Robertson, W.B., and Dixon, H.G. (1967). The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 93, 569-579.

13. Brummelte, S., Grunau, R.E., Chau, V., Poskitt, K.J., Brant, R., Vinall, J., Gover, A., Synnes, A.R., and Miller, S.P. (2012). Procedural pain and brain development in premature newborns. *Annals of Neurology* 71, 385-396.

14. Burton, G.J., Redman, C.W., Roberts, J.M., and Moffett, A. (2019). Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *Bmj* 366, 12381.

-
15. Cai, S., Thompson, D.K., Anderson, P.J., and Yang, J.Y.-M. (2019). Short- and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Infants with Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children* 6, 131.
16. Calisici, E., Eras, Z., Oncel, M.Y., Oguz, S.S., Gokce İ, K., and Dilmen, U. (2015). Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28, 2115-2120.
17. Carver, A.R., Andrikopoulou, M., Lei, J., Tamayo, E., Gamble, P., Hou, Z., Zhang, J., Mori, S., Saade, G.R., Costantine, M.M., Burd, I (2014a). Maternal Pravastatin Prevents Altered Fetal Brain Development in a Preeclamptic CD-1 Mouse Model. *PLoS ONE* 9, e100873.
18. Carver, A.R., Tamayo, E., Perez-Polo, J.R., Saade, G.R., Hankins, G.D.V., Costantine, M.M. (2014b). The effect of maternal pravastatin therapy on adverse sensorimotor outcomes of the offspring in a murine model of preeclampsia. *International Journal of Developmental Neuroscience* 33, 33-40.
19. Chang, Y.-S., Chen, C.-N., Jeng, S.-F., Su, Y.-N., Chen, C.-Y., Chou, H.-C., Tsao, P.-N., and Hsieh, W.-S. (2017). The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatrics & Neonatology* 58, 529-533.
20. Cheong, J.L.Y., Burnett, A.C., Treyvaud, K., and Spittle, A.J. (2020). Early environment and long-term outcomes of preterm infants. *Journal of Neural Transmission* 127, 1-8.
21. Cnossen, J.S., Morris, R.K., Ter Riet, G., Mol, B.W.J., Van Der Post, J.A.M., Coomarasamy, A., Zwinderman, A.H., Robson, S.C., Bindels, P.J.E., Kleijnen, J., and Khan, K. S. (2008). Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 178, 701-711.

-
22. Coplan, J.D., Fathy, H.M., Jackowski, A.P., Tang, C.Y., Perera, T.D., Mathew, S.J., Martinez, J., Abdallah, C.G., Dwork, A.J., Pantol, G., Carpenter, D., Gorman, J. M., Nemeroff, C. B., Owens, M. J., Kaffman, A., and Kaufman, J. (2014). Early life stress and macaque amygdala hypertrophy: preliminary evidence for a role for the serotonin transporter gene. *Front Behav Neurosci* 8, 342.
23. De Onis, M., and Habicht, J.P. (1996). Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American Journal of Clinical Nutrition* 64, 650-658.
24. Doyle, L.W., and Anderson, P.J. (2009). Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 14, 391-395.
25. Duckitt, K., and Harrington, D. (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj* 330, 565.
26. Einspieler, C., Bos, A.F., Krieger, T., Alvarado, B., Bertoncelli, B., Burger, C., Chorna, D., Deregnier R.A., Hüning B., Ko J., Lucaccioni L., Maeda T., Marchi V., Martín E., Morgan C., Mutlu A., Nogolová A., Pansy J., Peyton C., Pokorny F.B., Prinsloo L.R., Ricci E., Saini L., Scheuchenegger A., Silva C.R.D., Soloveichick M., Spittle A.J., Toldo M., Utsch F., van Zyl J., Viñals C., Wang J., Yang H., Yardımcı-Lokmanoğlu B.N., Cioni G., Ferrari F., Guzzetta A. and Marschik P.B. (2019). Cerebral Palsy: Early Markers of Clinical Phenotype and Functional Outcome. *Journal of Clinical Medicine* 8, 1616.
27. Einspieler, C., Bos, A.F., Libertus, M.E., and Marschik, P.B. (2016a). The General Movement Assessment Helps Us to Identify Preterm Infants at Risk for Cognitive Dysfunction. *Frontiers in Psychology* 7.
28. Einspieler, C., Ferrari, F., Prechtl, H.F., Bos, A., and Cioni, G. (2004). *Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants* (Mac Keith Press).

-
29. Einspieler, C., Marschik, P.B., Pansy, J., Scheuchenegger, A., Kriebler, M., Yang, H., Kornacka, M.K., Rowinska, E., Soloveichick, M., and Bos, A.F. (2016b). The general movement optimality score: a detailed assessment of general movements during preterm and term age. *Developmental Medicine & Child Neurology* 58, 361-368.
30. Einspieler, C., Peharz, R., and Marschik, P.B. (2016c). Fidgety movements – tiny in appearance, but huge in impact. *Jornal de Pediatria* 92, S64-S70.
31. Einspieler, C., and Prechtl, H.F.R. (2005). Prechtl's assessment of general movements: A diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 11, 61-67.
32. Einspieler, C., Prechtl, H.F.R., Ferrari, F., Cioni, G., and Bos, A.F. (1997). The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants — review of the methodology. *Early Human Development* 50, 47-60.
33. Ekanem, E., Karouni, F., Katsanevakis, E., and Kapaya, H. (2023). Implementation of Uterine Artery Doppler Scanning: Improving the Care of Women and Babies High Risk for Fetal Growth Restriction. *Journal of Pregnancy* 2023, 1-6.
34. Ferrara, N., Gerber, H.-P., and Lecouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine* 9, 669-676.
35. Fevereiro-Martins, M., Marques-Neves, C., Guimarães, H., and Bicho, M. (2023). Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling pathways. *Survey of Ophthalmology* 68, 175-210.
36. Figueiró-Filho, E.A., Mak, L.E., Reynolds, J.N., Stroman, P.W., Smith, G.N., Forkert, N.D., Paolozza, A., Rätsep, M.T., and Croy, B.A. (2017). Neurological function in children born to preeclamptic and hypertensive mothers - A systematic review. *Pregnancy Hypertens* 10, 1-6.

-
37. Grace, T., Bulsara, M., Pennell, C., and Hands, B. (2014). Maternal hypertensive diseases negatively affect offspring motor development. *Pregnancy Hypertens* 4, 209-214.
38. Granger, J.P., Alexander, B.T., Llinas, M.T., Bennett, W.A., and Khalil, R.A. (2002). Pathophysiology of Preeclampsia: Linking Placental Ischemia/Hypoxia with Microvascular Dysfunction. *Microcirculation* 9, 147-160.
39. Gude, N.M., Roberts, C.T., Kalionis, B., and King, R.G. (2004). Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 114, 397-407.
40. Guellec, I., Lapillonne, A., Renolleau, S., Charlaluk, M.L., Roze, J.C., Marret, S., Vieux, R., Monique, K., and Ancel, P.Y. (2011). Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* 127, e883-891.
41. Harmon, Q.E., Huang, L., Umbach, D.M., Klungøy, K., Engel, S.M., Magnus, P., Skjærven, R., Zhang, J., and Wilcox, A.J. (2015). Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 125, 628-635.
42. Hegyi, T., Carbone, T., Anwar, M., Ostfeld, B., Hiatt, M., Koons, A., Pinto-Martin, J., and Paneth, N. (1998). The apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics* 101, 77-81.
43. Higgins, R.D., Jobe, A.H., Koso-Thomas, M., Bancalari, E., Viscardi, R.M., Hartert, T.V., Ryan, R.M., Kallapur, S.G., Steinhorn, R.H., Konduri, G.G., Davis, S. D., Thebaud, B., Clyman, R. I., Collaco, J. M., Martin, C. R., Woods, J. C., Finer, N. N., and Raju, T. N. K. (2018). Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr* 197, 300-308.

-
44. Huppertz, B. (2008). The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol* *61*, 1296-1302.
45. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (S2k-Level, AWMF-Register-Nr. 015/018, März 2019). https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf (Zugriff am 20.11.2023)
46. Kaufmann, P., Black, S., and Huppertz, B. (2003). Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* *69*, 1-7.
47. Kay, V.R., Cahill, L.S., Hanif, A., Sled, J.G., Carmeliet, P., Tayade, C., and Croy, B.A. (2019a). Adult *Pgf*^{-/-} mice behaviour and neuroanatomy are altered by neonatal treatment with recombinant placental growth factor. *Scientific Reports* *9*.
48. Kay, V.R., Rätsep, M.T., Cahill, L.S., Hickman, A.F., Zavan, B., Newport, M.E., Ellegood, J., Laliberte, C.L., Reynolds, J.N., Carmeliet, P., Tayade, C., Sled, J. G., and Croy, B. A. (2018). Effects of placental growth factor deficiency on behavior, neuroanatomy, and cerebrovasculature of mice. *Physiological Genomics* *50*, 862-875.
49. Kay, V.R., Rätsep, M.T., Figueiró-Filho, E.A., and Croy, B.A. (2019b). Preeclampsia may influence offspring neuroanatomy and cognitive function: a role for placental growth factor†. *Biology of Reproduction* *101*, 271-283.
50. Kim, J., Cho, S., Kim, Y.J., Park, H.S., Ha, E.-H., and Park, E.A. (2013). Cord Blood Soluble *fms*-Like Tyrosine Kinase 1 and Placental Growth Factor in Preterm Infants with Maternal Preeclampsia. *The Ewha Medical Journal* *36*, 118.
51. Krishna, U., and Bhalerao, S. (2011). Placental Insufficiency and Fetal Growth Restriction. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* *61*, 505-511.

-
52. Kwong, A.K.L., Boyd, R.N., Chatfield, M.D., Ware, R.S., Colditz, P.B., and George, J.M. (2022). Early Motor Repertoire of Very Preterm Infants and Relationships with 2-Year Neurodevelopment. *Journal of Clinical Medicine* *11*, 1833.
53. Lam, C., Lim, K.-H., and Karumanchi, S.A. (2005). Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension* *46*, 1077-1085.
54. Levine, R.J., Maynard, S.E., Qian, C., Lim, K.-H., England, L.J., Yu, K.F., Schisterman, E.F., Thadhani, R., Sachs, B.P., Epstein, F.H., Sibai, B. M., Sukhatme, V. P., and Karumanchi, S. A. (2004). Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* *350*, 672-683.
55. Lyall, F. (2006). Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* *46*, 266-273.
56. Maher, G.M., Dalman, C., O’Keeffe, G.W., Kearney, P.M., McCarthy, F.P., Kenny, L.C., and Khashan, A.S. (2020). Association between preeclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder: a population-based and sibling-matched cohort study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* *142*, 275-283.
57. Malhotra, A., Allison, B.J., Castillo-Melendez, M., Jenkin, G., Polglase, G.R., and Miller, S.L. (2019). Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Frontiers in Endocrinology* *10*.
58. Maynard, S.E., and Karumanchi, S.A. (2011). Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Seminars in Nephrology* *31*, 33-46.
59. Maynard, S.E., Min, J.-Y., Merchan, J., Lim, K.-H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T.A., Morgan, J.P., Sellke, F.W., Stillman, I.E., Epstein, F. H., Sukhatme, V. P., and Karumanchi, S. A. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1)

may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation* 111, 649-658.

60. Monteith, C., Flood, K., Pinnamaneni, R., Levine, T.A., Alderdice, F.A., Unterscheider, J., McAuliffe, F.M., Dicker, P., Tully, E.C., Malone, F.D, and Foran, A. (2019). An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 221, 273.e271-273.e279.

61. Morgan, C., Romeo, D.M., Chorna, O., Novak, I., Galea, C., Del Secco, S., and Guzzetta, A. (2019). The Pooled Diagnostic Accuracy of Neuroimaging, General Movements, and Neurological Examination for Diagnosing Cerebral Palsy Early in High-Risk Infants: A Case Control Study. *Journal of Clinical Medicine* 8, 1879.

62. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines (2019). In Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019.). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133> (Zugriff am 20.11.2023)

63. Novak, I., Morgan, C., Adde, L., Blackman, J., Boyd, R.N., Brunstrom-Hernandez, J., Cioni, G., Damiano, D., Darrah, J., Eliasson, A.-C., De Vries, L.S., Einspieler, C., Fahey, M., Fehlings, D., Ferriero, D.M., Feters, L., Fiori, S., Forssberg, H., Gordon, A.M., Greaves, S., Guzzetta, A., Hadders-Algra, M., Harbourne, R., Kakooza-Mwesige, A., Karlsson, P., Krumlinde-Sundholm, L., Latal, B., Loughran-Fowlds, A., Maitre, N., McIntyre, S., Noritz, G., Pennington, L., Romeo, D.M., Shepherd, R., Spittle, A.J., Thornton, M., Valentine, J., Walker, K., White, R., and Badawi, N., (2017). Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy. *JAMA Pediatrics* 171, 897.

64. Obladen, M. (2017). Pulmonale Erkrankungen. In *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*, R.F. Maier, and M. Obladen, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 115-137.

-
65. Örtqvist, M., Einspieler, C., and Ådén, U. (2021a). Early prediction of neurodevelopmental outcomes at 12 years in children born extremely preterm. *Pediatric Research*.
66. Örtqvist, M., Einspieler, C., Marschik, P.B., and Ådén, U. (2021b). Movements and posture in infants born extremely preterm in comparison to term-born controls. *Early Human Development* 154, 105304.
67. Pötgens, A.J.G., Schmitz, U., Bose, P., Versmold, A., Kaufmann, P., and Frank, H.G. (2002). Mechanisms of Syncytial Fusion: A Review. *Placenta* 23, S107-S113.
68. Prechtl, H.F., Einspieler, C., Cioni, G., Bos, A.F., Ferrari, F., and Sontheimer, D. (1997). An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *The Lancet* 349, 1361-1363.
69. Rätsep, M.T., Hickman, A.F., Maser, B., Pudwell, J., Smith, G.N., Brien, D., Stroman, P.W., Adams, M.A., Reynolds, J.N., Croy, B.A., Paolozza, A (2016a). Impact of preeclampsia on cognitive function in the offspring. *Behav Brain Res* 302, 175-181.
70. Rätsep, M.T., Paolozza, A., Hickman, A.F., Maser, B., Kay, V.R., Mohammad, S., Pudwell, J., Smith, G.N., Brien, D., Stroman, P.W., Adams, M. A., Reynolds, J. N., Croy, B. A., & Forkert, N. D. (2016b). Brain Structural and Vascular Anatomy Is Altered in Offspring of Pre-Eclamptic Pregnancies: A Pilot Study. *American Journal of Neuroradiology* 37, 939-945.
71. Raz, S., Debastos, A.K., Newman, J.B., and Batton, D. (2012). Intrauterine growth and neuropsychological performance in very low birth weight preschoolers. *J Int Neuropsychol Soc* 18, 200-211.
72. Roberts, J. (1998). Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *Seminars in Reproductive Medicine* 16, 5-15.

-
73. Roberts, J.M., and Gammill, H.S. (2005). Preeclampsia. *Hypertension* 46, 1243-1249.
74. Rolnik, D.L., Wright, D., Poon, L.C., O’Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Singh, M., Molina, F. S., Persico, N., Jani, J. C., Plasencia, W., Papaioannou, G., Tenenbaum-Gavish, K., Meiri, H., Gzurarson, S., Maclagan, K., and Nicolaides, K. H. (2017). Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 377, 613-622.
75. Sacchi, C., Marino, C., Nosarti, C., Vieno, A., Visentin, S., and Simonelli, A. (2020). Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes. *JAMA Pediatrics* 174, 772.
76. Sacchi, C., O’Muircheartaigh, J., Batalle, D., Counsell, S.J., Simonelli, A., Cesano, M., Falconer, S., Chew, A., Kennea, N., Nongena, P., Rutherford, M. A., Edwards, A. D., and Nosarti, C. (2021). Neurodevelopmental Outcomes Following Intrauterine Growth Restriction and Very Preterm Birth. *The Journal of Pediatrics* 238, 135-144.
77. Salavati, S., Berghuis, S.A., Bosch, T., Hitzert, M.M., Baptist, D.H., Mebius, M.J., and Bos, A.F. (2021a). A comparison of the early motor repertoire of very preterm infants and term infants. *European Journal of Paediatric Neurology* 32, 73-79.
78. Salavati, S., Bos, A.F., Doyle, L.W., Anderson, P.J., and Spittle, A.J. (2021b). Very Preterm Early Motor Repertoire and Neurodevelopmental Outcomes at 8 Years. *Pediatrics* 148, e2020049572.
79. Schäfer-Graf, U.M. (2004). Leitlinie zur Betreuung Neugeborener diabetischer Mütter. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 64, 134-135.
80. Schneider, H., and Baumann, M. (2013). Präeklampsie, Pathogenese und Vorhersage. *Der Gynäkologe* 46, 193-198.

-
81. Tang, Y., Ye, W., Liu, X., Lv, Y., Yao, C., and Wei, J. (2019). VEGF and sFLT-1 in serum of PIH patients and effects on the foetus. *Experimental and Therapeutic Medicine* 17, 2123-2128.
82. Tanis, J.C., Schmitz, D.M., Boelen, M.R., Casarella, L., Van Den Berg, P.P., Bilardo, C.M., and Bos, A.F. (2016). Relationship between general movements in neonates who were growth restricted in utero and prenatal Doppler flow patterns. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 48, 772-778.
83. Tsao, P.-N., Wei, S.-C., Su, Y.-N., Chou, H.-C., Chen, C.-Y., and Hsieh, W.-S. (2005). Excess Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Low Platelet Counts in Premature Neonates of Preeclamptic Mothers. *Pediatrics* 116, 468-472.
84. Vakil, P., Henry, A., Craig, M.E., and Gow, M.L. (2022). A review of infant growth and psychomotor developmental outcomes after intrauterine exposure to preeclampsia. *BMC Pediatrics* 22.
85. Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Moertl, M., Zeisler, H., Calda, P., Holzgreve, W., Galindo, A., Engels, T., Denk, B., and Stepan, H. (2012a). The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 206, 58.e51-58.e58.
86. Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Zeisler, H., Calda, P., Sabria, J., Markfeld-Erol, F., Galindo, A., Schoofs, K., Denk, B., and Stepan, H. (2014). New Gestational Phase-Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. *Hypertension* 63, 346-352.
87. Verlohren, S., Stepan, H., and Dechend, R. (2012b). Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)* 122, 43-52.

-
88. Visser, G.H.A., Laurini, R.N., de Vries, J.I.P., Bekedam, D.J., and Prechtl, H.F.R. (1985). Abnormal motor behaviour in anencephalic fetuses. *Early Human Development* 12, 173-182.
89. Vogtmann, R., Burk, L.V., Serdar, M., Kimmig, R., Bendix, I., and Gellhaus, A. (2022). Systemic Maternal Human sFLT1 Overexpression Leads to an Impaired Foetal Brain Development of Growth-Restricted Foetuses upon Experimental Preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev* 2022, 3024032.
90. Vogtmann, R., Heupel, J., Herse, F., Matin, M., Hagmann, H., Bendix, I., Kräker, K., Dechend, R., Winterhager, E., Kimmig, R., Königer, A., and Gellhaus, A. (2021). Circulating Maternal sFLT1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1) Is Sufficient to Impair Spiral Arterial Remodeling in a Preeclampsia Mouse Model. *Hypertension* 78, 1067-1079.
91. von Dadelszen, P., Magee, L.A., and Roberts, J.M. (2003). Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 22, 143-148.
92. Walker, C.K., Krakowiak, P., Baker, A., Hansen, R.L., Ozonoff, S., and Hertz-Picciotto, I. (2015). Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr* 169, 154-162.
93. Wang, A., Rana, S., and Karumanchi, S.A. (2009). Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 24, 147-158.
94. Wickström, R., Skiöld, B., Petersson, G., Stephansson, O., and Altman, M. (2018). Moderate neonatal hypoglycemia and adverse neurological development at 2–6 years of age. *European Journal of Epidemiology* 33, 1011-1020.
95. Witwicki, J., Chaberek, K., Szymecka-Samaha, N., Krysiak, A., Pietruski, P., and Kosińska-Kaczyńska, K. (2021). sFlt-1/PlGF Ratio in Prediction of Short-Term Neonatal Outcome of Small for Gestational Age Neonates. *Children (Basel)* 8.

-
96. Zang, F.-F., Yang, H., Han, Q., Cao, J.-Y., Tomantschger, I., Kriebler, M., Shi, W., Luo, D.-D., Zhu, M., and Einspieler, C. (2016). Very low birth weight infants in China: the predictive value of the motor repertoire at 3 to 5 months for the motor performance at 12 months. *Early Human Development* *100*, 27-32.
97. Zeisler, H., Llorba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A.C., Sennström, M., Olovsson, M., Brennecke, S.P., Stepan, H., Allegranza, D., Dilba, P., Schoedl, M., Hund, M., and Verlohren, S. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* *374*, 13-22.
98. Zhang, N., Schumacher, A., Fink, B., Bauer, M., Zenclussen, A.C., and Meyer, N. (2022). Insights into Early-Pregnancy Mechanisms: Mast Cells and Chymase CMA1 Shape the Phenotype and Modulate the Functionality of Human Trophoblast Cells, Vascular Smooth-Muscle Cells and Endothelial Cells. *Cells* *11*, 1158.
99. Zhou, Y., McMaster, M., Woo, K., Janatpour, M., Perry, J., Karpanen, T., Alitalo, K., Damsky, C., and Fisher, S.J. (2002). Vascular Endothelial Growth Factor Ligands and Receptors That Regulate Human Cytotrophoblast Survival Are Dysregulated in Severe Preeclampsia and Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets Syndrome. *The American Journal of Pathology* *160*, 1405-1423.

7 ANHANG

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Plazentation (in Anlehnung an Lam et al., 2005)	11
Abbildung 2: Hypothetisches Pathogenese-Schema der Präeklampsie	13
Abbildung 3: Entwicklung der General Movements (verändert nach: Einspieler und Prechtl, 2005)	17
Abbildung 4: Rekrutierung der Studienteilnehmer mit Ein- und Ausschlusskriterien	23
Abbildung 5: Gute Ausgangssituation für eine Videoaufnahme (eigene Abbildung)	27
Abbildung 6: Auswertungsbogen MOS-R (Einspieler et al., 2019)	28
Abbildung 7: Korrelation zwischen der Perzentile des Geburtsgewichtes und der maternalen sFlt-1/PIGF-Ratio	32
Abbildung 8: Ergebnisse des MOS-R in Abhängigkeit von der sFlt-1/PIGF Ratio	46
Abbildung 9: Einflussfaktoren auf die kindliche Entwicklung	54

Die verwendete Fotografie in dieser Arbeit (Abbildung 5) wurde nach schriftlicher Einwilligung der gesetzlichen Vertreter aufgenommen.

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Für die Studie erhobene Parameter	24
Tabelle 2: Körpermaße bei Geburt	32
Tabelle 3: SFlt-1 und PIGF-Werte der beiden Gruppen	33
Tabelle 4: Vergleich der Ultraschallparameter zwischen HR und LR-Gruppe	34
Tabelle 5: Korrelationsanalyse zwischen verschiedenen Ultraschallparametern und der mütterlichen sFlt-1/PIGF-Ratio in der Studienkohorte	34
Tabelle 6: Anzahl der Erkrankungen in der Schwangerschaft und Entbindungsursachen in der HR- und LR-Gruppe	36
Tabelle 7: Vergleich der APGAR-Werte und des Nabelarterien-pH	37
Tabelle 8: Pulmonale Erkrankungen und Therapie	39
Tabelle 9: Neonatale Erkrankungen und Ernährung	40
Tabelle 10: Körpermaße bei Entlassung im Vergleich	41

Tabelle 11:	Körpermaße beim Follow-Up im Vergleich	42
Tabelle 12:	Vorbefunde der General Movement Analyse	42
Tabelle 13:	MOS-R.....	44

7.3 Liste der Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
A.	Arteria
Aa.	Ateriae
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CP	Cerebralparese
CPAP	Continuous positive airway pressure
CPR	Cerebroplazentare Ratio
EO-PE	Early onset Präeklampsie
FGR	Fetale Wachstumsrestriktion
Flt-1	FMS-like tyrosine kinase-1
FM	Fidgety Movements
GM	General Movements
GMA	General Movement Assessment
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count
HR	High Ratio
IVH	Intraventrikuläre Blutung
LR	Low Ratio
MOS-R	Motor Optimality Score - Revised
MRT	Magnetresonanztomographie
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatility Index
PIGF	Placental Growth Factor
PROM	Vorzeitiger Blasensprung
RDS	Atemnotsyndroms des Frühgeborenen
ROP	Frühgeborenenretinopathie
SFlt-1	Soluble FMS-like tyrosine kinase-1

SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
TRACE	Time-Resolved Amplified Cryptate Emission
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

8 DANKSAGUNG

Mein erster Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. med. Ursula Felderhoff-Müser für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation und die Betreuung während dieser Zeit.

Ein besonderer Dank gilt hier meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Britta Hüning, die mir sowohl während der Studie als auch im Schreibprozess bei jeglichen Problemen und Fragen zur Seite stand. Sie initiierte und betreute zudem die Präsentation dieser Studie auf nationalen und internationalen Kongressen. Zudem danke ich ihr und auch Dr. rer. medic. Anne-Kathrin Dathe für die unzähligen Stunden die wir gemeinsam mit der Auswertung von Videomaterial verbracht haben. Weiterhin möchte ich mich bei Dr. rer. medic. Anne-Kathrin Dathe für ihre Korrekturen und ihre Rolle als Ansprechpartnerin bezüglich Studiendesign sowie statistischer Auswertung bedanken.

Eine Dissertation wird belebt von Diskussionen: Für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und die konstruktiven Anregungen danke ich Frau Prof. Dr. rer. nat. Alexandra Gellhaus, Leiterin der geburtshilflichen Forschung an der Universitätsmedizin Essen.

Wesentlicher Dank gebührt meinen Eltern: Manuela und Bernd Middendorf haben mir meinen akademischen Werdegang ermöglicht und mich immer vorbehaltlos unterstützt. Ein großer Dank gilt meinem Freund Sebastian, der mir während des Studiums und beim Erstellen der Dissertation stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Freunden für ihren bedingungslosen Rückhalt. Ihre motivierenden Worte, das entgegengebrachte Verständnis und auch der Verzicht auf viel gemeinsame Zeit haben zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen!

9 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.