

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

(Direktor: Prof. Dr. Nicolai Maass)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Die Expression von SR-BI/II-, ABCA1- und ABCG1- Transportproteinen in der Plazenta  
bei Intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR)**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Yannik Lasse Sawierucha

aus (Düsseldorf)

Kiel (2020)

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Pecks

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Franziska Theilig

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 05.08.2021

gez.: Prof. Dr. Christel Eckmann-Scholz

(Vorsitzende der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1. <i>Lipide</i>	3
2.1.1 Lipidstoffwechsel bei Schwangeren	4
2.1.2 Cholesterintransport	4
2.1.3 Embryonaler und fetaler Lipidmetabolismus	6
2.1.4 Materno-fetale Cholesterin-Bereitstellung	6
2.2 <i>Plazenta</i>	8
2.2.1 Entwicklung	9
2.2.2 Materno- und fetoplazentarer Kreislauf	10
2.3 <i>Lipid-Transporter</i>	10
2.3.1 ABCA1 und ABCG1	10
2.3.2 SR-BI/II	12
2.4 <i>Intrauterine Wachstumsrestriktion</i>	13
2.4.1 Definition	13
2.4.2 Epidemiologie und Ätiologie	14
2.4.3 Diagnostik	15
2.4.4 Komplikationen	17
2.4.5 Management	17
2.4.6 Lipid-Metabolismus und seine Veränderungen bei der IUGR	18
2.5 <i>Zielsetzung der Arbeit und Hypothese</i>	18
2.5.1 Hypothese	19
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>20</b>
3.1 <i>Patientenauswahl</i>	20
3.2 <i>Definition der Studiengruppen</i>	21
3.3 <i>Probengewinnung</i>	22
3.3.1 Probengewinnung der Plazenta	22
3.3.2 Probengewinnung der Serum-Analyse	23
3.4 <i>Immunhistochemische Auswertung</i>	23
3.5 <i>Statistische Auswertung</i>	25
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1 <i>Klinische Daten und Lipidkonzentrationen der Studiengruppen</i>	26
4.2 <i>Expression der Lipidtransporter ABCA1, ABCG1 und SR-BI/II</i>	27
4.2.1 ABCA1	27
4.2.2 ABCG1	33
4.2.3 SRBI/II	38
4.3 <i>Korrelationsanalyse der Expression der Lipidtransporter mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte</i>	42
4.3.1 Korrelationsanalyse der ABCA1-Expression im Trophoblasten	42
4.3.2 Korrelationsanalyse der ABCA1-Expression im Endothel	43
4.3.3 Korrelationsanalyse der ABCG1-Expression im Trophoblasten	44
4.3.4 Korrelationsanalyse der ABCG1-Expression im Endothel	46
4.3.5 Korrelationsanalyse der SR-BI/II-Expression im Trophoblasten	47
4.3.6 Korrelationsanalyse der SR-BI/II-Expression im Endothel	49

<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
5.1	<i>Diskussion der Methodik</i>	51
5.1.1	Diskussion der Patientenauswahl, Probengewinnung und -aufarbeitung	51
5.1.2	Diskussion der Auswertung	53
5.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	54
5.2.1	ABCA1	54
5.2.2	ABCG1	57
5.2.3	SR-BI/II	58
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>68</b>

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Aa	Arteriae
Abb.	Abbildung
ABCA1	ATP binding cassette transporter A1
ABCG1	ATP binding cassette transporter G1
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym-A
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ARED	absent or reversed enddiastolic flow
BMI	Body-Mass-Index
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EK	Ethik-Komitee
HDL	high density lipoproteins
HDL-C	HDL-Cholesterin
HELLP	haemolysis high elevated liver enzymes low platelets
HES	Hypertensive Schwangerschaftserkrankung
HMG-CoA-Reduktase	Hydroxy-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
IDL	intermediate density lipoproteins
IRS	Immunreaktiver Score
JAK2	Januskinase 2
kDa	Kilodalton
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	low density lipoproteins
LDL-C	LDL-Cholesterin
LXR $\alpha$	liver x rezeptor alpha
mRNA	messenger ribonucleic acid
NaCl	Kochsalz (Natriumchlorid)
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
oxLDL	oxidiertes LDL
PAF	platelet activating factor
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SCARB	Scavenger-Rezeptor B
SGGG	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
shh	Sonic Hedgehog
SLOS	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
SR-BI	scavenger rezeptor BI
SS	Schwangerschaft
TAG	Triacylglyceride
TC	Totales Cholesterin
TMA	tissue micro arrays
VLDL	very low density lipoproteins
VSGA	very small for gestational age

## 1. Einleitung

Cholesterin ist das wichtigste Sterol im menschlichen Körper. Neben seiner Funktion als Vorstufe für Steroidhormone und Gallensäuren sowie seiner Rolle für die Membranstabilität ist Cholesterin ein essentieller Nährstoff für die fetale und die plazentare Entwicklung. Es aktiviert unter anderem die Sonic Hedgehog- (shh) Proteine, wodurch eine Signalkaskade eingeleitet wird, welche essentiell für die Entwicklung unterschiedlicher Organe, inklusive des Herzens, beim Feten ist. Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Bedarf an Cholesterin und der fetalen Wachstumsrate (Dietschy, Turley and Spady, 1993; Baardman *et al.*, 2012). Eine signifikante Menge von fetalem Cholesterin stammt aus der De-novo-Synthese durch die fetale Leber. Maternales Cholesterin trägt über aktive Transportmechanismen der Plazenta zu 20-50% zum fetalen Cholesterin bei (Lin, Pitkin and Connor, 1977; Jenkins *et al.*, 2008; Baardman *et al.*, 2012). Die Bedeutung des maternalen Cholesterins in der kindlichen Entwicklung wurde insbesondere bei der Untersuchung des Smith-Lemli-Opitz-Syndroms diskutiert. Diese intrinsische Cholesterin-Synthese-Störung geht mit verschiedenen angeborenen Fehlbildungen einher und führt zu Minderwuchs. Der Grad der Ausprägung ist unter anderem abhängig von der mütterlichen Cholesterinbereitstellung (Witsch-Baumgartner *et al.*, 2004; Baardman *et al.*, 2013). Der rezeptorvermittelte Cholesterin-Transport in der Plazenta ist gut beschrieben und beinhaltet einen zum Feten gerichteten Cholesterin-Efflux über die ATP-binding-Cassette-Transporter ABCA1, ABCG1 sowie über SR-BI (detailliert beschrieben in (Baardman *et al.*, 2013)). Die Expression dieser Rezeptoren kann durch Signal-Aktivierung beeinflusst werden, zum Beispiel durch oxidierte Cholesterin-Derivate (Ikonen, 2006) (Plösch *et al.*, 2010). Diese beeinflussen so über die Expression von Liver-X-Rezeptor alpha (LXR $\alpha$ ) und konsekutiv über die Transkription von Zielgenen wie ABCA1 die Cholesterinhomöostase (Peet *et al.*, 1998) (Beaven and Tontonoz, 2006; Oosterveer *et al.*, 2010; Zhao and Dahlman-Wright, 2010). Eine erhöhte Konzentration von oxidierten LDL-Partikeln konnte in der Plazenta bei IUGR nachgewiesen werden (Pecks *et al.*, 2013). Gleichzeitig besteht jedoch in der mütterlichen und kindlichen Zirkulation ein Cholesterin-Defizit im Vergleich zu Schwangerschaften mit adäquat entwickelten Feten (Pecks *et al.*, 2012, 2013, 2017). Hieraus ergibt sich die Frage, ob eine verminderte Cholesterin-Efflux-Transporter-Expression in der Plazenta der erhöhten Akkumulation oxidiertes Cholesterin Derivate zugrunde liegt, oder ob kompensatorisch eine vermehrte Anreicherung oxidiertes LDL-Partikel die Expression der Efflux-Transporter

erhöht, um überschüssiges Cholesterin abzutransportieren und die placentare Zelle zu schützen.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Lipide

Lipide sind eine heterogene Substanzklasse, welche sich durch ihre hydrophoben Eigenschaften auszeichnen und stets von Acetyl-CoenzymA (Acetyl-CoA) ausgehend synthetisiert werden. Ihre Hauptaufgaben liegen in der Energiespeicherung, im Aufbau von biologischen Membranen und in der Signalübertragung.

Die vom Menschen benötigten oder hergestellten Lipide lassen sich grob in die Klassen Triacylglyceride, Cholesterine und Phospholipide unterteilen.

Triacylglyceride (TAG) sind Esterverbindungen bestehend aus Glycerin und drei Fettsäuren und hauptsächlich in der Nahrung und in menschlichen Fettspeichern zu finden (Cox and García-Palmieri, 1990). Sie machen den größten Energiespeicher bei Menschen aus und befinden sich in einem ständigen Fluss zwischen Lipolyse und Reesterifizierung. In Zeiten des Energiemangels, wie z.B. beim Fasten, werden TAG hydrolysiert und Fettsäuren zur Energiegewinnung bereitgestellt (Duncan *et al.*, 2007).

Phospholipide bestehen aus einem hydrophilen Kopf und zwei hydrophoben Kohlenwasserstoffschwänzen, weswegen man sie auch als amphiphil bezeichnet. Phospholipide sind Hauptbestandteil von Zellmembranen. Durch die amphiphile Eigenschaft kann eine Lipiddoppelschicht mit Barrierefunktion aufgebaut werden. Des Weiteren fungieren sie als Regulatoren von verschiedenen Zellfunktionen wie Homeostase, Zelladhäsionen, Apoptose, posttranslationale Modifikationen (Messias *et al.*, 2018), der intrazellulären Signalübertragung und als Vorstufen für intrazelluläre second messenger (wie z.B. Arachnidonsäure) sowie interzelluläre Signalmoleküle (wie z.B. platelet activating factor (PAF) (Jao *et al.*, 2015).

Cholesterin ist ein ungesättigter Alkohol aus der Steroidfamilie und essentieller Bestandteil von biologischen Membranen. Als Grundbaustein für die Biosynthese von Vitamin D, Steroidhormonen, Oxysterolen und Gallensäuren beeinflusst Cholesterin viele wichtige Signalkaskaden (Ikonen, 2008; Woollett, 2008).

Viele Zellen haben die Möglichkeit, Cholesterin herzustellen, jedoch wird der größte Anteil in der Leber gebildet. Acetyl-CoA wird in einer Serie enzymatischer Schritte mit dem Schlüsselenzym HMG-CoA-Reduktase zunächst Mevalonat synthetisiert. Der weitere Weg erfolgt über



Lanosterol und Lathosterol (Kandutsch-Russel-Pfad) oder Desmosterol (Bloch-Pfad) zu Cholesterin (Pecks *et al.*, 2019).

### 2.1.1 Lipidstoffwechsel bei Schwangeren

Während einer Schwangerschaft kommt es zu komplexen Veränderungen im Lipidmetabolismus der Mutter, um die Anpassung an den erhöhten Bedarf für die Versorgung des Kindes zu gewährleisten. Hierfür sind vor allem Triglyceride, Cholesterin und verschiedene Lipoproteine von Bedeutung. Einerseits nutzt die Mutter diese als Energielieferanten, während Glucose und Aminosäuren an den Feten weitergegeben werden. Andererseits benötigt der Fet ebenso die Lipide und insbesondere Cholesterin, um Zellmembranen zu bilden und als Vorstufen für Steroidhormone sowie Gallensäuren (Mankuta *et al.*, 2010; Ghio *et al.*, 2011). Nach einem initialen Abfall in den ersten acht Wochen steigen während einer normalen verlaufenden Schwangerschaft die Plasmalipidkonzentrationen bis zum Entbindungstermin stetig an, wobei die TAGs um bis zu 300 % steigen und das Serum-LDL-Cholesterin sich vom ersten bis zum dritten Trimester um 70-80 % zunimmt, um den fetalen Cholesterinbedarf zu decken (U. Pecks *et al.*, 2016). Der Anstieg der Serumlipide steht in engem Zusammenhang mit der erhöhten Produktion von Östrogen und Progesteron durch die Plazenta während der Schwangerschaft. Anhand von Vergleichen zwischen Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen (HELLP-Syndrom) und denen, die ein IUGR-Kind zur Welt brachten, konnten Pecks *et al.* zeigen, dass sowohl Serumlipidspiegel als auch Steroidspiegel in größerem Maße von der placentaren als von der hepatischen Funktion abhängig sind (U. Pecks *et al.*, 2016). Mütterliches Cholesterin, vor allem in der Form des LDL-Cholesterins, wird von der Plazenta benötigt, um Progesteron zu synthetisieren, welches wiederum unerlässlich für den Erhalt der Schwangerschaft ist (Rabe *et al.*, 1983).

### 2.1.2 Cholesterintransport

Da Cholesterin und TAGs nicht wasserlöslich sind, werden Transportproteine benötigt. Dazu dienen verschiedene Lipoproteine, welche sich in ihrer Zusammensetzung von Lipiden und Apolipoproteinen und somit in ihrer Dichte unterscheiden. Es gibt fünf große Klassen: Chylomikrone, very low density lipoproteins (VLDL), intermediate density lipoproteins (IDL), low density lipoproteins (LDL) und high density lipoproteins (HDL) (Cox and García-Palmieri, 1990; Beaven and Tontonoz, 2006).

Beim Cholesterintransport im Körper unterscheidet man zwei Wege: 1. Der vorwärts gerichtete Transport von Cholesterin: Dieser beginnt mit der Aufnahme von Cholesterin aus der Nahrung, welche im intestinalen Epithel in Chylomikrone verpackt und über die Lymphe zur Leber transportiert werden. Dort erfolgt die Speicherung und Prozessierung von Cholesterin. Der Transport zu anderen Geweben erfolgt über die Bildung von VLDL, welches größtenteils aus TAG und zu 20% aus Cholesterin besteht. An den Endothelzellen der Kapillaren werden die TAG durch die Lipoproteinlipase hydrolysiert, womit der relative Anteil von Cholesterin steigt und die Dichte leicht zunimmt. So werden VLDL schnell über IDL zu LDL abgebaut. Parallel wird das Cholesterin über die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) in Cholesterinester überführt. (Beaven and Tontonoz, 2006).

LDL hat die Aufgabe, das Cholesterin im Körper zu verteilen. Durch die kontrollierte Expression von LDL-Rezeptoren können die Zielzellen regulieren, wie viel Cholesterin sie aufnehmen. Durch rezeptorvermittelte Endozytose werden die kompletten LDL-Partikel internalisiert und die Inhaltsstoffe in Lysosomen hydrolysiert freigesetzt (Woollett, 2008). Die rezeptorvermittelte LDL-Aufnahme wird durch den durch pharmakologische Inhibition neuerlich bekannt gewordenen Faktor PCSK9 kontrolliert (Ulrich Pecks *et al.*, 2016).

2. Der reverse Cholesterintransport: HDL ist dafür verantwortlich, überschüssiges Cholesterin aus der Peripherie, wie zum Beispiel aus Makrophagen, Muskel- oder Fettzellen, aufzunehmen und zur Leber zu transportieren, um den Organismus vor Überladung mit Cholesterin zu schützen. Scheibenförmige HDL-Partikel, auch pre- $\beta$ HDL genannt, reifen durch die Aufnahme von Cholesterin und Phospholipiden zu kugelförmigen HDL-Partikeln. Hierfür nehmen Apolipoproteine wie das apoA-I Cholesterin aus der Peripherie mit Hilfe der ABC-Transporter-Familie, insbesondere durch ABCA1 und ABCG1, auf (Ikonen, 2006; Pecks, Mohaupt, *et al.*, 2014). Nach der Veresterung durch die LCAT kommt es entweder zum Austausch von Cholesterin und Apolipoproteinen mit zirkulierenden VLDL- und LDL-Partikeln mittels CETP oder das reife HDL gibt das Cholesterin über den SR-BI-Rezeptor an die Leber ab (Beaven and Tontonoz, 2006).

Dort wird das Cholesterin entweder durch die Umformung in Gallensalze durch die  $7\alpha$ -Hydroxylase gespeichert oder direkt über ABCG5 und ABCG8 in die Gallenflüssigkeit sezerniert. (Beaven and Tontonoz, 2006; Ikonen, 2006; Pecks, Mohaupt, *et al.*, 2014).

Neben seiner Funktion im reversen Cholesterintransport hat HDL antiinflammatorische Eigenschaften und schützt LDL vor Oxidation und folglich den Körper vor Atherosklerose und daraus resultierenden Herzerkrankungen (Pecks *et al.*, 2012).

### 2.1.3 Embryonaler und fetaler Lipidmetabolismus

Bis zum sechsten Monat korreliert die fetale Cholesterinkonzentration mit der der Mutter, im dritten Trimester jedoch ist diese Korrelation nicht mehr zu beobachten (Pecks, Mohaupt, *et al.*, 2014)

Allgemein ist aber der kindliche Lipidmetabolismus im Vergleich zum Erwachsenen durch verminderte zirkulierende Lipid- und Lipoprotein-Konzentrationen gekennzeichnet (Pecks *et al.*, 2012). Zudem finden sich qualitative Unterschiede der Lipoprotein-Komposition. Bei reifen Feten am Geburtstermin dominiert das fetale HDL über fetales LDL, was unterstreicht, dass das fetale Blut insbesondere Cholesterin-Akzeptor-Eigenschaften beinhaltet (Stefulj *et al.*, 2009; Pecks, Mohaupt, *et al.*, 2014).

Das Lipidprofil im Nabelschnurblut bei Geburt ist zu großem Teil von der Schwangerschaftswoche bei Entbindung abhängig (Pecks, Mohaupt, *et al.*, 2014). Folglich variiert die fetale Lipidzusammensetzung während einer Schwangerschaft. In ihrem Verlauf kommt es zu einem Abfall der zirkulierenden fetalen totalen Cholesterin- sowie der LDL-Konzentration bei leicht zunehmenden TAG-Werten. HDL-C verändert sich hingegen nur wenig, weshalb auch der Cholesterin-Efflux, welcher hauptsächlich durch HDL erfolgt, insgesamt konstant verläuft (Pecks, Mohaupt, *et al.*, 2014).

### 2.1.4 Materno-fetale Cholesterin-Bereitstellung

Entgegen ursprünglicher Theorien, dass das fetale Cholesterin ausschließlich durch die endogene Cholesterinbiosynthese gebildet werden würde, haben viele Studien gezeigt, dass ein gewisser Anteil am Cholesterin von der Mutter stammt und dieses über verschiedene Transportmechanismen zum Kind gelangt. Die Existenz von mütterlichem Cholesterin im fetalen Kreislauf konnte erstmals durch die Entdeckung des Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS) gezeigt werden. Menschen, die an dieser Krankheit leiden, haben einen Defekt in der 7-Dehydrocholesterol-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert den letzten Schritt in der Cholesterinbiosynthese. Das SLOS ist eine autosomal-rezessiv vererbte Malformation. Der Schweregrad dieser Erkrankung reicht von lediglich leichten körperlichen Veränderungen und minimalen Lernschwächen bis hin zu schweren körperlichen Fehlbildungen, geistigen Retardierungen und intrauterinem Tod (Witsch-Baumgartner *et al.*, 2004; Woollett, 2008; Pecks, Mohaupt, *et al.*, 2014).

Die fehlerhafte Funktion oder gar der komplette Ausfall des Enzyms führt dazu, dass ein Cholesterinmangel herrscht, was unter anderem auch die fetale Wachstumsrate reduziert (Woollett, 2008). Als Folge häufen sich stattdessen die Vorstufen von Cholesterin, insbesondere das 7-Dehydrocholesterin und das 8-Dehydrocholesterin, im Blut und in den Geweben an.

Da bei Kindern mit SLOS trotz der fehlerhaften Cholesterinbiosynthese signifikante Mengen an Cholesterin nachgewiesen werden konnten, ist davon auszugehen, dass ein Cholesterin-Transport von der Mutter zum Kind stattfindet. Dieser Transport kann den Schweregrad des SLOS mindern, abhängig davon, wie ausgeprägt er ist (Baardman *et al.*, 2012). Eine wichtige Rolle spielt unter anderem ApoE, wobei Witsch-Baumgartner *et al.* herausgefunden haben, dass der mütterliche, jedoch nicht der väterliche ApoE-Genotyp einen Einfluss auf den klinischen Schweregrad des SLOS hat (Witsch-Baumgartner *et al.*, 2004). Der kindliche ApoE Genotyp spielt zumindest jedoch bei der Entwicklung einer IUGR trotz des dort vorhandenen Cholesterin-Defizits keine Rolle, sodass die Bedeutung des ApoE in diesem Zusammenhang unklar bleibt (Norda *et al.*, 2017).

Baardman *et al.* haben den maternofetalen Cholesterintransport ausführlich beschrieben. Zunächst findet der maternofetale Austausch durch den Dottersack statt. Hierbei gelangen Moleküle wie Proteine oder Lipide von der Mutter durch eine dünne mesenchymale Membran in die Chorionhöhle. Von dort absorbiert der Dottersack diese und leitet sie in den fetalen Kreislauf weiter. Um die achte Schwangerschaftswoche herum bildet sich der Dottersack zurück, um der sich bildenden Plazenta den Austausch zu überlassen. Sowohl die Plazenta als auch der Dottersack exprimieren verschiedene Cholesterintransporter, die einen aktiven Transport ermöglichen. Aber auch Amnionepithel enthält Lipoproteinrezeptoren, um Moleküle aus der Amnionflüssigkeit aufzunehmen, deren Zusammensetzung von der maternalen Ernährung abhängig ist (Baardman *et al.*, 2012).

Einen weiteren Hinweis auf den maternofetalen Cholesterintransport liefern die Ergebnisse von Baardman *et al.* bezüglich Konzentrationen von bestimmten Cholesterinvorstufen als auch von pflanzlichen Sterolen in der Amnionflüssigkeit. Dihydrolanosterol- und Lathosterol-Konzentrationen sind bis zur 19. SSW sehr gering, um dann massiv anzusteigen. Das pflanzliche  $\beta$ -Sitosterol, welches weder vom Embryo noch vom Feten gebildet werden kann und durch die mütterliche Ernährung aufgenommen werden muss, ist während der gesamten Schwangerschaft in der Amnionflüssigkeit nachweisbar. Dieses spricht dafür, dass das Kind vor allem in der frühen Schwangerschaft auf mütterliches Cholesterin angewiesen ist (Baardman *et al.*, 2012; Pecks, Mohaupt, *et al.*, 2014).

Mütterliches Cholesterin wird aktiv unter Mithilfe der Plazenta transportiert. Zunächst werden die Lipoproteine apikal aus dem mütterlichen Blut durch verschiedene Rezeptoren im Synzyotrophoblasten aufgenommen. Dann wird das Cholesterin zur basolateralen Membran transportiert, um letztendlich über das fetale Endothel mittels aktiver Transporter wie ABCA1 und ABCG1 in den kindlichen Kreislauf an apoA1 und apoE zu gelangen, wodurch HDL-Partikel geformt werden, welche dann durch weitere Cholesterinaufnahme und Esterifizierungen zu reifen HDL werden (Stefulj *et al.*, 2009; Pecks *et al.*, 2012, 2013).

## 2.2 Plazenta

Die humane Plazenta ist ein hämochoriales Organ, welches den Austausch zwischen Mutter und Kind ermöglicht und somit für die Versorgung des Feten zuständig ist (Syme, Paxton and Keelan, 2004; Huppertz, 2008).

Die reife Plazenta liegt ungefähr ab der 13. SSW vor und besteht makroskopisch aus der mütterlichen Basalplatte und der kindlichen Chorionplatte. Die Basalplatte, welche bis zur Geburt der Gebärmutterwand anliegt, wird hauptsächlich durch uterine Deziduazellen und fetale extraembryonale Trophoblastzellen gebildet. Von der Basalplatte ausgehende Plazentasepten hinterlassen auf der Rückseite tiefe Furchen, die die Plazenta in ca. 10-40 Kotyledone unterteilen. Jede Kotyledone fungiert als vaskuläre Einheit und enthält einen Zottenbaum, welcher von der Chorionplatte entspringt (Syme, Paxton and Keelan, 2004; Huppertz, 2008).

Die Chorionplatte trägt die fetalen Blutgefäße, welche sich von den Umbilicalgefäßen verzweigen und in Kapillaren in den Zotten enden (Gude *et al.*, 2004; Huppertz, 2008). Von der Chorionplatte ausgehende Stammzotten verzweigen sich immer weiter, bis sie frei im intervillösen Raum enden. Für die Stabilität sind einige dieser Zweige über Haftzotten an der Basalplatte verankert (Syme, Paxton and Keelan, 2004; Huppertz, 2008).

Die Funktion der Plazenta liegt in der Versorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen von der Mutter. Zu den Nährstoffen gehören unter anderem Glucose, Aminosäuren, Vitamine und Lipide. Gleichzeitig werden metabolische Abfallprodukte und Kohlenstoffdioxid über die Plazenta aus dem fetalen Blut entsorgt. Die Transportmechanismen beinhalten spezifische Transporter, passive Diffusion, erleichterte Diffusion sowie Pinozytose. Die Schrankenfunktion der Plazenta verhindert, dass Fremdstoffe ungehindert von der Mutter zum Kind gelangen. Ob Medikamente, Drogen Alkohol oder andere Fremdstoffe die Plazentaschranke überwinden, hängt also einerseits von den vorhandenen Transportern und

andererseits von der Lipidlöslichkeit, der Polarität und des molekularen Gewichts der Xenobiotika ab (Gude *et al.*, 2004; Syme, Paxton and Keelan, 2004; Petrovic *et al.*, 2015). Die Plazentaschranke, die den maternalen intervillösen Raum vom fetalen Kreislauf trennt, wird gebildet durch folgende Strukturen: Synzytiotrophoblast, Zytotrophoblast, Bindegewebsraum der Chorionzotten, Endothel der embryonalen Gefäße in den Chorionzotten (Blundell *et al.*, 2016).

Zusätzlich fungiert die Plazenta als endokrines Organ. Sie produziert Hormone, Peptide und Steroide die für den Erhalt der Schwangerschaft essentiell sind (Syme, Paxton and Keelan, 2004).

### 2.2.1 Entwicklung

Um den fünften Tag post conceptionem herum verliert die Blastozyste ihre Zona pellucida, um in das Endometrium einzudringen (Gude *et al.*, 2004). Es kommt zur Implantation. Der Trophoblast differenziert sich zu einer inneren Zellschicht, dem Zytotrophoblasten, und einer äußeren, dem Synzytiotrophoblasten. Durch die Auslösung der Dezidualreaktion beginnt die Entwicklung der Plazenta. Teile des Endometriums wandeln sich in die Basalplatte um, Drüsen entwickeln sich und die Spiralarterien werden zu weiten Gefäßen mit niedrigem Widerstand umgebaut (Kaufmann, Black and Huppertz, 2003; Pavan *et al.*, 2004). Der Synzytiotrophoblast wächst dank seiner lytischen Fähigkeiten immer weiter in die Uteruswand ein, bis Lakunen, die sich im Synzytium gebildet haben, Anschluss an mütterliche Gefäße finden, wodurch der uteroplazentare Kreislauf entsteht (Gude *et al.*, 2004; Huppertz, 2008).

Zellen des Zytotrophoblasten dringen in die Fortsätze des Synzytiotrophoblasten ein und bilden die Primärzotten. Ab dem Einwachsen vom extraembryonalen Mesoderm lautet die Bezeichnung Sekundärzotte. Sobald sich innerhalb des Mesoderms Blutgefäße gebildet haben, spricht man von Tertiärzotten ((Gude *et al.*, 2004; Huppertz, 2008).

Extravillöse Trophoblastzellen wandern in die Dezidua ein und sorgen für eine Umwandlung der uteroplazentaren Gefäße (Huppertz, 2008). Dadurch werden die Spiralarterien weit, verlieren ihre Elastizität und sprechen nicht mehr auf die maternale vasomotorische Kontrolle an. Somit ist die Versorgung der Plazenta mit einer großen Menge an maternalem Blut gewährleistet, die ca. 30 % des mütterlichen Herzzeitvolumens ausmacht, welches wiederum selber um 30-40 % ansteigt (Gude *et al.*, 2004). Diese Prozesse ermöglichen eine Anpassung an das schnelle Wachstum des Feten. Wird die Migration der Trophoblastzellen gestört, kommt es zu einer mangelnden Entwicklung der Plazenta. Dies kann eine Präeklampsie bzw.

eine IUGR zur Folge haben (Kaufmann, Black and Huppertz, 2003).

### 2.2.2 Materno- und fetoplazentarer Kreislauf

Über endometriale Spiralarterien in der Basalplatte wird der intervillöse Raum mit maternalem sauerstoffreichen Blut gespeist, welches die Zotten umfließt und über Venen wieder drainiert wird. Dort, wo das mütterliche Blut in Kontakt mit dem Synzytiotrophoblasten kommt, findet ein Stoffaustausch mit dem fetalen Blut statt, welches sauerstoffarm über die beiden Umbilikalarterien bis in das umfangreiche Zottenkapillarenetz gelangt. Das nun mit Sauerstoff angereicherte Blut in den Kapillaren wird über Chorionvenen zu der singulären Umbilicalvene gebracht und somit dem kindlichen Kreislauf zugeführt (Gude *et al.*, 2004). Maternoplazentare und fetoplazentare Blutflüsse lassen sich dopplersonographisch beurteilen und geben Rückschluss auf die Plazentation und Funktionalität des plazentaren Gefäßnetzes. Zur Beurteilung des maternoplazentaren Blutflusses lassen sich die rechte und linke Aa. uterinae distal der Kreuzung der Iliakalgefäße ableiten. Ein erhöhter Widerstand oder eine diastolische Inzisur (Notching) spiegelt dabei eine verminderte Trophoblastinvasion und mangelnde Umstellung der Spiralarterien wider. Die Beurteilung der fetoplazentaren Durchblutung erfolgt in ähnlicher Weise über die Doppler-Ableitung der Aa. umbilicales. Pathologische Muster sind zur Überwachung einer IUGR wichtig (Harrington *et al.*, 1996; Severi *et al.*, 2002).

## 2.3 Lipid-Transporter

### 2.3.1 ABCA1 und ABCG1

Sowohl ABCA1 als auch ABCG1 gehören zur Gruppe der ABC-Transporter. Das Akronym „ABC“ stammt aus dem Englischen von ATP-binding cassette.

Die Gruppe der ABC-Transporter bilden eine der größten Protein-Familien und spielen eine wichtige Rolle zum Beispiel bei Resistenzmechanismen von Krebs oder Stoffwechselerkrankungen (Jones and George, 2004).

Die beiden Transporter ABCA1 und ABCG1 sorgen für den Efflux von Cholesterin, sowie Vitaminen, Sphingolipiden, Oxysterolen und Phospholipiden. Außerdem beeinflussen sie die Apoptose und Entzündungsreaktionen (Christiansen-Weber *et al.*, 2000; Cheng-Mao *et al.*, 2017).

Sie sind integrale Membranproteine, die Energie aufwenden müssen, um ihre Substrate zu

exportieren. Hierfür wird ATP hydrolysiert.

ABC-Transporter bestehen aus zwei hydrophoben Transmembrandomänen und zwei hydrophilen Nukleotid-bindenden Domänen, welche die ATP-bindende-Kassette enthalten (Jones and George, 2004).

Sowohl ABCA1 als auch ABCG1 werden vermehrt in menschlichen Geweben exprimiert, welche am Cholesterinmetabolismus und an der Steroidhormonsynthese teilnehmen, wie zum Beispiel Leber, Nebenniere, Hoden und Plazenta (Cheng-Mao *et al.*, 2017)

ATP-binding cassette Transporter A1 (ABCA1) ist ein Membranprotein, welches Cholesterin aus Zellen heraus transportiert. Hierfür benötigt ABCA1 Energie, weshalb man es zu den aktiven Transportern zählt. ABCA1 führt zur Ausschleusung von Cholesterin aus der Zelle an Cholesterin-Akzeptoren, insbesondere an Apolipoprotein A1 (Apo A1), was zur Bildung von High-Density-Lipoproteinen (HDL) führt (Tang *et al.*, 2009).

Durch das Zusammenspiel mit Apo A1 aktiviert ABCA1 verschiedene Signalmoleküle, wie zum Beispiel JAK2, wodurch der Lipid-Export optimiert wird (Tang *et al.*, 2009).

Patienten, die unter der sogenannten Tangier-Krankheit leiden, weisen einen Defekt in dem ABCA1-Transporter auf und können kein überschüssiges Cholesterin aus den Zellen transportieren. Folglich kann kein HDL gebildet werden und Cholesterinester akkumulieren in verschiedenen Geweben wie Tonsillen, Lymphknoten, Leber, Milz und Schwann-Zellen (Lawn *et al.*, 1999; Rust *et al.*, 1999; Beaven and Tontonoz, 2006). Dieses erklärt auch die Erscheinungen, mit denen die Patienten auffällig werden: Gelb-orangene Flecken, vor allem auf den Tonsillen, Hepatosplenomegalie, periphere Neuropathie und ein erhöhtes Risiko für eine KHK. Die Tangier-Krankheit wird zu den seltenen Lipidspeicherkrankheiten gezählt und wird autosomal-rezessiv vererbt. Bei der homozygoten Form fehlt HDL-Cholesterin nahezu komplett im Plasma. Bei der heterozygoten Form findet man nur halb so viel HDL-Cholesterin wie bei nicht betroffenen Individuen. Außerdem ist auch das LDL um bis zu 50 % reduziert (Lawn *et al.*, 1999; Rust *et al.*, 1999; Christiansen-Weber *et al.*, 2000). Trotzdem haben Patienten mit homozygoter Tangier-Krankheit ein vier- bis sechsfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Der Gendefekt liegt auf Chromosom 9q31, wo das für ABCA1 codierende Gen liegt (Lawn *et al.*, 1999; Rust *et al.*, 1999).

Cheng-Mao *et al.* beschreiben, dass die Proteine sowie die mRNA von ABCA1-Transportern in der Plazenta von Frühgeburten gegenüber termingerechten Geburten erhöht sei (Cheng-Mao *et al.*, 2017).

Wie auch ABCA1 gehört ABCG1 zur Gruppe der aktiven transmembranen Transporter. Das zuständige Gen liegt auf Chromosom 21q23.2 (Chen *et al.*, 1996) und er ist ebenfalls für den



reversen Cholesterintransport zuständig. Wie bereits beim ABCA1-Transporter beschrieben, schützt auch der ABCG1-Transporter vor einer Lipidüberladung. Jedoch befindet sich der ABCG1-Transporter im Gegensatz zum ABCA1 größtenteils in Makrophagen (Klucken *et al.*, 2000).

In ihrer Studie berichten Aye *et al.* nun aber, dass ABCA1 und ABCG1 auch in den fetalen Kapillaren der Plazenta für den maternofetalen Cholesterintransport von Bedeutung seien. Man finde sie ebenso im Synzytiotrophoblasten, der zur Mutter gerichteten plazentaren Membran. Während ABCG1 basolateral für den Transport von Cholesterin zum Kind zuständig sei, vermittele ABCA1 apikal den Efflux zur Mutter (Aye *et al.*, 2010).

Unterdrückt man ABCA1 in primären Trophoblast-Kulturen, nimmt der Cholesterinefflux zu ApoA1 ab. Wohingegen eine Stilllegung von ABCG1 den Efflux zu HDL erniedrigt (Aye *et al.*, 2010).

### 2.3.2 SR-BI/II

Der Scavenger-Rezeptor BI (SR-BI oder auch SCARB1) ist ein 82 kDa Glykoprotein (Ethier-Chiasson *et al.*, 2007) und transportiert als integraler Membranrezeptor mit Hilfe eines großen hydrophoben Tunnels lipophile Moleküle durch Zellmembranen. Somit vermittelt SR-BI die Aufnahme von Cholesterin sowie von Phospholipiden, den lipophilen Vitaminen A und D und von Karotenoiden (Toomey *et al.*, 2017). Es sorgt für eine rezeptorvermittelte Aufnahme von lipoproteinassozierten Cholesterinestern (Ethier-Chiasson *et al.*, 2007). Acton *et al.* haben den SR-B1 als HDL- Rezeptor beschrieben, da HDL mit hoher Affinität an SR-BI bindet. Im Gegensatz zum LDL liefert HDL nicht sein gesamtes Protein, sondern selektiv das Cholesterin zu den Zellen (Acton *et al.*, 1996; Ikonen, 2006). Um diese physiologische Aufgabe dieses HDL-Rezeptors zu zeigen, verursachten Varban *et al.* Mäusen eine Mutation in der Promotor-Region von SR-BI, was zu einer verminderten Expression des Rezeptors führte. In der Folge sank die Anzahl der SR-BI-Rezeptoren in der Leber und die Plasmacholesterinspiegel stiegen ebenso an wie das HDL, welches zusätzlich an Größe zunahm und zu vermehrten Koronararterienläsionen führte (Varban *et al.*, 1998; Ikonen, 2006). SR-BI ist außerdem reichlich exprimiert in humanen Plazenta-Zellen, was eine ausreichende Cholesterinaufnahme von der Mutter zum Kind ermöglichen soll (Ethier-Chiasson *et al.*, 2007).

## 2.4 Intrauterine Wachstumsrestriktion

### 2.4.1 Definition

Die intrauterine Wachstumsrestriktion (im Englischen: intrauterin growth restriction (IUGR)) mit ihren vielfältigen Ursachen ist ein wichtiger Grund für fetale und neonatale Mortalität und Morbidität (Sharma, Shastri and Sharma, 2016) und nimmt deshalb eine zentrale Position im Forschungsgebiet der Geburtshilfe ein.

Im Idealfall wird die IUGR-Diagnose in einem 2-Schritt-Procedere gestellt. Zunächst identifiziert man die Wachstumsverzögerung, um dann eine spezifische Ursache zu finden. Bisher gibt es jedoch keine international einheitlichen Definitionen für IUGR. Oft werden die Begriffe IUGR und SGA (= small for gestational age) synonym verwendet. Allerdings gibt es hier Unterschiede.

Als SGA gilt ein Fet oder Neugeborenes, wenn dessen Schätz- oder Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile oder zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert liegt (Sharma, Shastri and Sharma, 2016). Das bedeutet jedoch nicht automatisch, dass ein pathologisches Wachstum vorliegt, da dieses lediglich ein Gewicht am unteren Ende der Normalverteilung beschreibt. Bis zu 70% der Feten unter der 10. Perzentile sind konstitutionelle SGA-Feten, welche ihr genetisches Wachstumspotenzial ausschöpfen und somit ein adäquates perinatales Outcome aufweisen.

Erreicht ein Fet jedoch nicht sein genetisch vorgegebenes Wachstumspotenzial, so spricht man von einer IUGR. Wir beziehen uns hier auf die Definition des Leitlinienprogramms der DGGG, OEGGG und SGGG 2017, welche besagt:

IUGR kann bei folgenden Konstellationen diagnostiziert werden:

- fetales Schätzwert unter der 10. Perzentile UND/ODER
- nicht perzentilengerechtes Wachstum im Verlauf UND
- pathologische Dopplersonographie der Arteria umbilicalis ODER
- pathologische Dopplersonographie der Arteria uterinae ODER
- Oligohydramnion

Für die Diagnosestellung einer IUGR ist also ein Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile keine Voraussetzung, denn es kann auch sein, dass ein Fet oberhalb der 10. Perzentile sein genetisches Wachstumspotenzial aufgrund widriger Bedingungen nicht ausschöpft (Sharma, Shastri and Sharma, 2016).

Somit sind die Begriffe SGA und IUGR klar zu trennen. Ein SGA ist nicht automatisch eine IUGR, jedoch sind IUGRs zumeist aber auch nicht zwangsläufig SGAs.

Ein fetales Schätzwert unter der dritten Perzentile (schwere SGA oder VSGA) ist mit einer signifikant höheren Morbidität und Mortalität assoziiert. (Unterscheider *et al.*, 2013)

Abhängig vom Gestationsalter gibt es eine Unterscheidung in eine sogenannte frühe (early onset, <34 SSW) IUGR und eine späte (late onset, >34 SSW) IUGR, was wichtig für das weitere Vorgehen im klinischen Verlauf ist (Nardoza *et al.*, 2017).

Des Weiteren erfolgt eine grobe Einteilung in zwei IUGR-Typen: asymmetrische IUGR und symmetrische IUGR. Von der asymmetrischen IUGR spricht man, wenn der Bauchumfang verringert, der Kopfumfang jedoch normal ist, was oft in einer uteroplazentaren Insuffizienz begründet liegt. Wohingegen bei der symmetrischen Form genetische Defekte oder Infektionen beim Fetus ursächlich sind (Sharma, Shastri and Sharma, 2016).

#### 2.4.2 Epidemiologie und Ätiologie

IUGR betrifft ungefähr 5-10 % aller Schwangerschaften (A.R. *et al.*, 2014) und 50 % der Totgeburten sind mit IUGR assoziiert (Frøen *et al.*, 2004). Die Ätiologie kann in mütterliche, fetale und uteroplazentare Ursachen eingeteilt werden. Jedoch enden viele Ursachen letztendlich in einer Störung der uteroplazentaren Perfusion und somit in einer fetalen Minderversorgung (Dötsch *et al.*, 2017).

**Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion**

Mütterliche Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestationshypertonie (Präeklampsie)</li> <li>• Diabetes Mellitus</li> <li>• Alkohol, Nikotin, Drogen, fetal toxische Medikamente</li> <li>• Autoimmunerkrankungen (wie z.B. systemischer Lupus erythematodes und Antiphospholipidsyndrom)</li> <li>• Anämien</li> <li>• Infektionen</li> </ul>
Uteroplazentare Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abruption placentae</li> <li>• Insertio velamentosa</li> <li>• Placenta praevia</li> <li>• singuläre Umbilicalarterie</li> <li>• Plazentainfarkte</li> <li>• Plazentatumoren</li> <li>• Plazentationsstörungen</li> </ul>
Fetale Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromosomenstörungen und syndromale Erkrankungen</li> <li>• intrauterine Infektionen (wie z.B. Röteln, Varizellen, Zytomegalie, Toxoplasmose)</li> </ul>

Notiz: Tabelle erstellt mit Hilfe von (Sharma, Shastri and Sharma, 2016) und (Dötsch *et al.*, 2017)

Es ist wichtig, eine ausführliche Anamnese der Mutter zu erheben, um oben genannte Risikofaktoren zu identifizieren und eine engmaschige Überwachung für die Schwangerschaft in die Wege zu leiten (Gaudineau, 2013).

### 2.4.3 Diagnostik

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung spielt vor allem die apparative Diagnostik eine sehr wichtige Rolle für den Ausschluss oder die Bestätigung einer IUGR. Hier ist als wichtigster Bestandteil die Sonographie zu nennen.

In der Anamnese wird ein besonderes Augenmerk auf die bereits genannten Risikofaktoren gelegt. Bei der körperlichen Untersuchung soll laut Mutterschafts-Richtlinien mehrmals in der Schwangerschaft der Fundusstand ermittelt werden. Diese Messungen und das klinische

Abschätzen des fetalen Gewichts sind die einzigen beiden zur Verfügung stehenden klinischen Screening-Methoden, haben jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität (Dötsch *et al.*, 2017), sodass sie nur eingeschränkt für ein Screening auf IUGR und SGA geeignet sind (Sharma, Shastri and Sharma, 2016).

Für das apparative Screening werden verschiedene sonographische Methoden genutzt. Zunächst wird das anamnestiche Gestationsalter, welches mit Hilfe der Naegele-Regel bestimmt wird, mit der Messung der Scheitel-Steiß-Länge (oder des biparietalen Durchmessers) in der Frühsschwangerschaft verglichen und ab einer Diskrepanz von 7 Tagen korrigiert, da diese Methode die verlässlichsten Angaben über das Alter liefert (Mongelli, Wilcox and Gardosi, 1996).

In den Zeiträumen 19. bis 22. SSW und 29. bis 32 SSW. findet die Fetometrie ihre Anwendung. Hierbei werden vor allem der Umfang des fetalen Kopfes, des Abdomens und die Femurlänge ermittelt (Dötsch *et al.*, 2017). Aus diesen Werten kann mit Hilfe der Gewichtsformel nach Hadlock das kindliche Gewicht berechnet werden (Hadlock *et al.*, 1985).

Dieses ist jedoch nur ein Schätzwert. Es kann vom realen Gewicht, welches zusätzlich durch Größe, Gewicht und Ethnizität der Eltern beeinflusst wird, zum Teil erheblich abweichen (Gardosi *et al.*, 1992).

Liegt das Schätzwert unter der 10. Perzentile, soll eine weitere Diagnostik (sonographische Feinuntersuchung, Doppleruntersuchung) durchgeführt werden.

Neben dem Schätzwert ist der fetale Abdomenumfang mit einer Spezifität und einem negativ prädiktivem Wert von nahezu 90 % (Sharma, Shastri and Sharma, 2016) der wichtigste Indikator für eine IUGR, wobei besonders auf die Kopf-Abdomen-Diskrepanz geachtet werden sollte (Dötsch *et al.*, 2017).

Da IUGR häufiger mit einer reduzierten Fruchtwassermenge (z.B. renale oder postrenale fetale Niereninsuffizienz) assoziiert ist, sollte diese sonographisch bestimmt werden, wobei zu bedenken ist, dass auch viele IUGR normale Fruchtwassermengen aufweisen (Owen, Khan and Howie, 1999).

Treten in den bereits beschriebenen Untersuchungen Auffälligkeiten auf, so wird eine sonographische Feindiagnostik durch einen erfahrenen Untersucher sowie eine Dopplersonographie empfohlen. Bei der Feindiagnostik wird auf strukturelle Auffälligkeiten wie zum Beispiel einen Herzfehler geachtet, welche Zeichen für einen genetischen Hintergrunds sein können.

Die Dopplersonographie kann Hinweise geben, ob es sich um einen „normal“ kleinen Feten

oder um eine IUGR handelt (Dötsch *et al.*, 2017), jedoch kann auch ein Kind mit unauffälligem Doppler eine IUGR aufweisen. Außerdem lassen sich mit Hilfe der Dopplersonographie erste Rückschlüsse auf die Ätiologie der IUGR ziehen. Hierfür werden die Aa. uterinae und die A. umbilicalis untersucht. Liegt eine Plazentainsuffizienz vor, dann ist der Widerstand in diesen Gefäßen oft erhöht (Dötsch *et al.*, 2017).

#### 2.4.4 Komplikationen

Die Folgen von IUGR lassen sich in Früh- und Spätkomplikationen einteilen. Neugeborene und besonders Frühgeborene mit IUGR haben ein erhöhtes Risiko für Hypo- oder Hyperglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypothermie, nekrotisierende Enterokolitis, Ernährungsstörungen, Asphyxie, renale Dysfunktion, persistierende pulmonale Dysfunktion, Mekoniumaspiration und Spätsepsis. Des Weiteren können Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Polyglobulie auftreten (Sharma, Shastri and Sharma, 2016). Hinzu kommen Faktoren, die sich aus der Frühgeburt bei notwendiger iatrogenen Entbindung ergeben.

Kinder mit IUGR weisen im Erwachsenenalter häufiger Erkrankungen wie Diabetes Mellitus, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen aber auch neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer-Demenz auf (Sharma, Shastri and Sharma, 2016).

#### 2.4.5 Management

Das Management einer IUGR ist eine Herausforderung für alle Beteiligten. Einerseits sollte eine IUGR so früh wie möglich diagnostiziert werden, um im schlimmsten Fall einen intrauterinen Fruchttod zu vermeiden. Andererseits sollte eine Schwangerschaft nicht zu früh beendet werden, damit man die Folgen einer Frühgeburt möglichst begrenzt (Dötsch *et al.*, 2017). Somit ist die engmaschige Kontrolle, bei gestellter Diagnose einer IUGR, essentiell. Da eine einzelne Untersuchung nicht ausreicht, um die vielfältigen Ursachen und möglichen Folgen zu erfassen, wird eine Kombination aus den oben beschriebenen Diagnostikmöglichkeiten verwendet. Hierbei ist besonders die Dopplersonographie hervorzuheben (Dötsch *et al.*, 2017).

Entscheidend für das perinatale Outcome des Kindes ist es, den optimalen Zeitpunkt für die Beendigung der Schwangerschaft zu finden. Hierfür gibt es keine einheitlichen Richtlinien. Es muss in der Gesamtschau der Befunde eine Prolongation der Schwangerschaft mit dem Ziel der fetalen Reife gegen das Risiko eines Fruchttods abgewogen werden.

Ist zu erwarten, dass die Geburt eines Kindes zwischen der 24+0 und 34+0 SSW innerhalb der nächsten sieben Tage erfolgen wird, so ist eine antenatale Kortikosteroidgabe indiziert. Dieses kann unter anderem das Risiko eines Atemnotsyndrom, einer nekrotisierenden Enterokolitis und des kindlichen Todes senken (Dötsch *et al.*, 2017).

#### 2.4.6 Lipid-Metabolismus und seine Veränderungen bei der IUGR

Wie bereits beschrieben benötigen Kinder eine ausreichende Cholesterinversorgung für ihre Entwicklung und um ihr Wachstumspotenzial auszuschöpfen. Hauptsächlich für die Ausbildung einer IUGR ist letztendlich eine insuffiziente Plazentaentwicklung und -funktion. Die insuffiziente Plazenta bei IUGR ist funktionell durch eine verminderte Hormonsynthese (U. Pecks *et al.*, 2016) und einen verminderten Sauerstoff- und / oder Nährstoff-Transfer gekennzeichnet (Baschat, 2004; Winterhager and Gellhaus, 2017). Metabolische Veränderungen bei Mutter und Kind sind die Folge. Pecks *et al.* konnten zeigen, dass im Blut von Müttern mit IUGR-Feten das LDL-Cholesterin, das TC sowie die LDL-C / HDL-C Ratio deutlich erniedrigt sind, was dafür spricht, dass die Mutter ihr Kind nicht genügend mit Cholesterin versorgen kann. Im fetalen Nabelschnurblut von IUGR sind das HDL-C, das LDL-C und das TC erniedrigt, während die TAG, die TC / HDL-C Ratio und LDL-C / HDL-C Ratio erhöht sind. Die erniedrigten Werte bestätigen die Unterversorgung des Feten mit Cholesterin (Pecks *et al.*, 2012). Die erhöhten Werte zeigen, dass das HDL-C im Verhältnis zum LDL-C stärker abfällt und gerade HDL-C aber durch den mütterlichen Cholesterintransport gebildet wird (Woollett, 2008).

#### 2.5 Zielsetzung der Arbeit und Hypothese

Wie bereits in vergangenen Studien beschrieben, liegt bei IUGR-Kindern ein Cholesterinmangel, speziell des HDL-Cholesterins und des TC, aber auch des LDL-Cholesterins vor.

Häufig liegt der IUGR ein Funktionsverlust der Plazenta zugrunde. Daraus lässt sich schließen, dass ein veränderter Lipidmetabolismus insbesondere des Lipidtransports in der Plazenta mitverantwortlich für die IUGR sein muss (Pecks *et al.*, 2012, 2013).

Wichtige Transportfunktionen für Lipide in der Plazenta übernehmen Scavengerrezeptoren wie SR-BI/II sowie die ABC-Transporter A1 und G1 (Ethier-Chiasson *et al.*, 2007; Aye *et al.*, 2010).

Nun stellt sich die Frage, ob die Transporter in der Plazenta ursächlich für den Cholesterinmangel erniedrigt sind, oder ob eine kompensatorische Erhöhung von Rezeptoren an der fetalen Seite (Endothel) der Plazenta erfolgt.

Als Teil eines Projekts zur Untersuchung des atherogenen Potentials bei IUGR Feten haben wir hier das Ziel, die Expressions-Verteilung speziell von ABCA1 und ABCG1 sowie SR-BI/II in der menschlichen Plazenta sowohl auf kindlicher Seite (Endothel) als auch auf mütterlicher Seite (Trophoblast) zu untersuchen.

### 2.5.1 Hypothese

Die Expression von ABCA1 ist im Endothel der Plazenta an der fetoplazentaren Grenze nicht aber an der maternoplazentaren Grenzfläche im Trophoblasten bei IUGR im Vergleich zu Kontrollen mit adäquatem fetalen Wachstum erhöht, während ABCG1 und SRBI/II unverändert sind.



### 3 Material und Methoden

Es wurden 40 Plazenten von Patientinnen mit IUGR und 40 Plazenten einer Kontrollgruppe (CTRL) in tissue micro arrays (TMA) angelegt und immunhistochemisch für die Zielproteine ABCA1, ABCG1, SRBI/II angefärbt. Die Intensität und das Ausmaß der Färbung wurde auf semi-quantitative Weise entsprechend eines etablierten standardisierten Protokolls vorgenommen und ausgewertet.

#### 3.1 Patientenauswahl

Die Charakteristika, mit denen die Patienten definiert wurden, sind bereits teilweise beschrieben worden (Pecks *et al.*, 2013). Zu Beginn wurde eine Power-Analyse mittels G\*Power 3.1.9.2 (Heinrich – Heine - Universität Düsseldorf, Deutschland) durchgeführt. Aufgrund einer gewählten Power (1- $\beta$ -Fehler) von 80% und einem festgelegten Signifikanzniveau ( $\alpha$ -Fehler von  $<0,05$  für beide Gruppen (CTRL und IUGR) mussten mindestens 26 Patienten eingeschlossen werden (Pecks *et al.*, 2012).

Insgesamt stand Biomaterial von 172 Patientinnen zur Verfügung. Unter diesen befanden sich per Definition 70 Patientinnen mit IUGR sowie 102 Kontrollen.

Um dem Schwangerschaftsalter der IUGR Gruppe zu entsprechen besteht die Hälfte der Kontrollgruppe (n=51) aus Schwangerschaften die frühzeitig entbunden haben, also vor Vollendung der 37. SSW, jedoch keine weitere Schwangerschaftspathologie wie IUGR oder Präeklampsie oder Krankheiten aus ähnlichen Formenkreisen aufwiesen. Ursächlich für die frühzeitige Entbindung waren somit spontane Entbindungen durch spontan einsetzende Geburtswehen oder die notwendige bzw. konsekutive Entbindung bei vorzeitigem Blasensprung.

Maternale Lipidprofile, welche LDL-C, HDL-C, TC und TAG beinhalten, lagen vor Beginn dieser Dissertation für 99 Patientinnen in der CTRL-Gruppe und 70 Patientinnen in der IUGR-Gruppe vor. Fetale Lipidprofile lagen für 76 CTRL und 54 IUGR Fälle vor.

Das Projekt wurde sowohl von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät RWTH Aachen 2011 und 2013 (EK 119/08 und 154/11) als auch von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel 2015 mit dem Aktenzeichen B 315/15 bewilligt und alle Eltern wurde ausführlich informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung.

Das Biomaterial von Kaukasischen Patientinnen und deren Neugeborenen wurde in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsklinik RWTH Aachen zwischen Juli 2006 und März 2012 gesammelt, wie bereits in Pecks *et al.* beschrieben und in Teilen veröffentlicht (Pecks *et al.*, 2012, 2013; Pecks, Kirschner, *et al.*, 2014; U. Pecks *et al.*, 2016; Ulrich Pecks *et al.*, 2016)

Die Schwangerschaftswoche wurde anhand der letzten Menstruation berechnet und mittels Ersttrimesterultraschall überprüft. Hierfür wurde das Sonographiegerät Logiq 5 und Voluson 730 Expert Ultrasound Systems (GE Healthcare Systems, Solingen, Germany) genutzt. Biparietaler Diameter, Femurlänge sowie Kopf- und Bauchumfang wurden zur Schätzung des Geburtsgewichts herangezogen (Hadlock *et al.*, 1985).

Die Perzentilen für das fetale Schätzwert und neonatale Geburtsgewicht wurden anhand der populationsbasierten Neugeborenenengewichtskurven bestimmt (Voigt, Schneider and Jährig, 1996). Zusätzlich wurde eine individualisierte neonatale Perzentilenkurve unter Zuhilfenahme der Onlineplattform [www.gestation.net](http://www.gestation.net) berechnet (Gardosi J, 2018).

### 3.2 Definition der Studiengruppen

Insgesamt wurden aufgrund der maximalen Kapazität eines TMA-Blocks 80 Patientinnen und deren Neugeborene (Einlinge) für diese Studie ausgewählt. Diese wurden in folgende Studiengruppen unterteilt: (i) Kontrollgruppe (CTRL) und (ii) intrauterine Wachstumsrestriktionsgruppe (IUGR). Hierbei wurde darauf geachtet, dass möglichst viel Biomaterial vorhanden war und sich die Gruppen so wenig wie möglich in klinischen Daten wie maternaler Größe, maternalem Gewicht, Alter, BMI, Raucherstatus sowie fetalem Geschlecht und in dem Zeitpunkt der Entbindung unterschieden, um mögliche Konfounder zu minimieren (siehe Tabelle 3). In der CTRL-Gruppe wurden n = 40 Patientinnen aufgenommen, deren Kinder eine adäquate Größe und ein adäquates Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile aufwiesen. Die IUGR-Gruppe (n = 40) (ii) wurde in Ermangelung einer deutschen Leitlinie zum damaligen Zeitpunkt entsprechend der ACOG-Richtlinien definiert als Schätzwert unter der 10. Perzentile. Um den pathologischen Zustand näher zu charakterisieren musste zudem eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: (i) Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit innerhalb der letzten vier Wochen, (ii) erhöhter Widerstandsindex in der Umbilikalarteriendopplersonographie über der 95. Perzentile oder kein oder sogar ein reverser enddiastolischer Blutfluss (ARED), (iii) fetale

Asymmetrie (Kopf- Abdominalumfangsverhältnis über der 95. Perzentile) oder (iv) Oligohydramnion (amniotischer Flussindex <5 cm). Das neonatale Gewicht wurde nach der Geburt erhoben, um die Diagnose zu verifizieren (<10. Perzentile). (American College of and Gynecologists, 2013; Ulrich Pecks *et al.*, 2016)

Zu den Ausschlusskriterien, welche Pecks *et al.* bereits ausführlich beschrieben haben, gehörten folgende: Mehrlingsschwangerschaften, fetale Anomalien, abnormaler fetaler Karyotyp, Patientinnen mit klinischen oder biochemischen Zeichen einer Infektion, positive TORCH-Screening Ergebnisse, mütterlicher Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes oder andere schwere maternale metabolische Krankheiten, sowie aus der Studie ausgeschiedene Patientinnen (Ulrich Pecks *et al.*, 2016).

### 3.3 Probengewinnung

#### 3.3.1 Probengewinnung der Plazenta

Unmittelbar nach der Geburt wurden zufällig Stücke aus dem mittleren Drittel der Plazenta aus vitalen Koteltydonen entnommen, die makroskopisch frei von ischämischen Arealen oder anderen auffälligen morphologischen Pathologien waren. Anschließend fand die Weiterverarbeitung und Paraffinisierung nach standardisiertem Protokoll wie bereits früher beschrieben statt (Pecks *et al.*, 2013). Die Dezidua und die Chorionplatte wurden makroskopisch voneinander getrennt und das restliche villöse Gewebe wurde mehrmals in 4°C warmer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) getränkt, um Blutüberreste zu entfernen. Dann wurden die Proben für maximal 24 Stunden in Formaldehyd (4% v/v; Fischech, Saarbrücken, Deutschland) fixiert, um anschließend mit Hilfe mehrstufiger Enthanolösungen dehydriert und in Paraffin eingebettet zu werden (Schmelzpunkt 52 °C; Merck, Darmstadt, Deutschland) (Pecks *et al.*, 2013). Von jeder einzelnen Patientin wurden jeweils drei plazentare Gewebeproben in einem tissue micro array- (TMA) Paraffinblock neu angeordnet, sodass 40 IUGR- und 40 in der Schwangerschaftswoche übereinstimmende CTRL-Triplets entstanden. Außerdem wurde jedem Block als Kontrolle Gewebe von Leber, Niere, Tonsille und Mamma hinzugefügt.

Die Immunhistochemie erfolgte wie bereits beschrieben (Miehe *et al.*, 2006; Pecks *et al.*, 2013). Kurz zusammengefasst erfolgte zunächst die Anfertigung von seriellen Schnitten, die dann auf Objektträgern angeordnet wurden, um anschließend eine Deparaffinierung mit Xylol und einer absteigenden Enthanolreihe durchzuführen (10 Minuten für jeden Schritt). Für die

immunhistochemische Färbung wurden die folgenden Antikörper für den jeweiligen Transporter verwendet: Rabbit polyclonal anti-ABCA1 (Novus Biologicals, 1:100, 10 mg/ml, NB400-105) (Aye *et al.*, 2010; Nikitina *et al.*, 2011), Rabbit polyclonal anti-ABCG1 (Novus Biologicals, NB400-132) (Aye *et al.*, 2010) und Rabbit polyclonal anti-SRB-I / -II (Novus Biologicals, NB400-134) (Dubé, Ethier-Chiasson and Lafond, 2013). Diese Färbung erfolgte in einem einzigen Schritt mit einem programmierbaren Objektfärber. Positive Areale erschienen braun.

Die Schnitte wurden gegengefärbt mit Hämatoxylin. Die Kontrollen, welche keine Antikörper besaßen, zeigten keine Färbung. Als Positivkontrolle fungierte menschliches hepatisches Gewebe (Ulrich Pecks *et al.*, 2016).

### 3.3.2 Probengewinnung der Serum-Analyse

Mütterliches Blut wurde wie bereits früher beschrieben vor der Geburt nach standardisiertem Verfahren aus der Kubitalvene abgenommen. In gleicher Weise wurde Umbilikalvenenblut gesammelt (Pecks *et al.*, 2012). Unmittelbar nach der Geburt wurde das Blut aus der doppelt abgeklemmten Nabelschnur mit Hilfe einer S-Monovette (4,9 ml, S-Gel-Monovette, Sarstedt, Deutschland) abgenommen. Nach Inkubation für 15-30 Minuten bei Raumtemperatur wurden die Proben mit einer Kraft von 2000g (Erdbeschleunigung ( $9,81 \text{ m/s}^2$ )) für 15 Minuten zentrifugiert, um die Seren zu gewinnen. Die Messung der Konzentrationen von TC, HDL- und LDL-Cholesterin sowie der TAG erfolgte als Standard-Routine-Prozedur im Zentrallabor der Universitätsklinik Aachen. Nach kolorimetrisch enzymatischer Methodik wurden die Blutproben von einem photometrischen Analyseautomaten ausgewertet (Roche/Hitachi Modular P800, Roche Diagnostik, Basel, Schweiz; Reagenzien von Roche/Hitachi, Mannheim, Deutschland: Cholesterin CHOD-PAP Reagenz, LDL-C plus 2. Generation Reagenz, HDL-C plus 3. Generation Reagenz, Triglyceride GPO-PAP Reagenz, Cobas®). Die Messbereiche der Reagenzien umfassten: TC = 3-800 mg/dl, LDL-C = 3-550 mg/dl, HDL-C = 3-120 mg/dl, TG = 4-1000 mg/dl. Ergebnisse der Serumanalysen wurden bereits zuvor veröffentlicht (Pecks *et al.*, 2012; Pecks, Mohaupt, *et al.*, 2014; U. Pecks *et al.*, 2016; Ulrich Pecks *et al.*, 2016). Im Rahmen der vorliegenden Auswertung wurden bestehende Serumwerte zu Korrelations-Analysen mit der Expression plazentarer Faktoren verwendet.

## 3.4 Immunhistochemische Auswertung

Die Anordnung in TMA erlaubt eine standardisierte Färbung unterschiedlicher Studiengruppen. Die Auswertung der TMA erfolgte verblindet mittels standardisierter

semiquantitativer Bewertung der IHC. Hierbei werteten zwei Observer (Yannik Sawierucha und Laura Schmieding) die einzelnen Platten unabhängig voneinander aus.

Für die Auswertung wurde das Mikroskop AxioLab E re der Firma Carl Zeiss verwendet.

Zunächst wurden alle Gewebeproben einer TMA-Glasplatte mit dem 40er Objektiv kurz und übersichtlich durchgesehen, um die höchste Farbintensität zu ermitteln und diese als „3“ zu definieren. Somit war jederzeit ein Zwischenabgleich mit dieser möglich.

Dann wurde jedes Gewebe mittels 10er Objektiv mittig und vollständig erfasst, um dann mit dem 40er Objektiv hineinzuzoomen. Nun sollte die Einstellung nicht mehr verändert werden. Falls kein Gewebe vorhanden oder keine Auswertung möglich war, musste von dieser Vorgabe abgewichen werden.

Die Expressionsstärke wurde nach dem Remmele-Score (IRS = Immunreaktiver Score) ausgewertet, welcher in ähnlicher Form auch für das Mamma-Karzinom benutzt wird.

Es wurde unterschieden in Färbintensität (0 bis 3) und Anzahl der positiven Zellen (0-4) und beide Ergebnisse miteinander multipliziert.

**Tabelle 2: Auswertung mit Hilfe des Remmele-Scores**

Färbintensität		Positive Zellen		IRS
0	Keine Reaktion	0	Keine	0-2
1	Schwache Reaktion	1	Weniger als 10%	3-4
2	Mäßige Reaktion	2	10 bis 50%	6-8
3	Starke Reaktion	3	51 bis 80%	9-12
		4	Mehr als 80%	

Diese Auswertung wurde sowohl für den Trophoblasten (es wurde nicht zwischen Zytotrophoblast und Synzytiotrophoblast unterschieden) als auch für das Endothel vorgenommen.

Des Weiteren wurde noch eine Gesamtbewertung inklusive Stroma abgeschätzt (nicht abgebildet).

Dieses standardisierte Verfahren sollte die Inter-Observer-Variabilität möglichst gering halten und für spätere Überprüfungen transparent und reproduzierbar machen.

Die Inter-Observer-Variabilität lag unter 10 %. Lediglich beim Endothel war sie anfangs zu hoch. Deswegen wurde die Auswertung mit Hilfe von Fotos wiederholt, sodass gewährleistet werden konnte, dass beide Beobachter exakt den gleichen Abschnitt auswerten konnten. Für die Fotos wurde die Kamera AxioCam MRc der Firma Carl Zeiss verwendet. Zudem erfolgte

für die Expression mit ABCA1 eine Auswertung des Endothels anhand der Gefäßgröße. Dabei wurden Gefäße mit einem Durchmesser von  $<40\mu\text{m}$  (K) mit solchen mit einem Durchmesser von  $40\text{-}80\mu\text{m}$  (M) und solchen mit  $>80\mu\text{m}$  (G) verglichen.

### 3.5 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der immunhistochemischen Auswertung wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2016 von Microsoft Corporation in einer Tabelle gesammelt. Die Datenanalyse sowie die graphische Darstellung der Diagramme wurden mit der Statistik-Software GraphPad, Inc. Prism 7.d durchgeführt.

Die klinische Daten wurden mit Mittelwert und 95%igem Konfidenzintervall dargestellt. Für alle drei Rezeptoren (ABCA1, ABCG1 und SR-BI/II) wurden die IUGR mit den Kontrollen mittels zweiseitigem Mann-Whitney-Test verglichen, da die Parameter als ungepaart und als nicht-parametrisch zu betrachten waren. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha=0,05$  gewählt. Für die genauere Bewertung des Endothels wurden verschiedene Gefäßgrößen unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests gefolgt vom Dunn's comparison post hoc Test berücksichtigt. Für die Korrelationsanalyse zwischen klinischen Daten sowie Lipidwerten von Mutter und Kind und der Plazentaren Expression der Targetmoleküle wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Spearman's Rho) verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische Daten und Lipidkonzentrationen der Studiengruppen

In Tabelle 3 sind mütterliche und kindliche Daten sowie Lipidkonzentrationen zusammengefasst. Sowohl der maternale systolische als auch der diastolische Blutdruck waren im Mittel in der CTRL-Gruppe deutlich niedriger als in der IUGR-Gruppe. 19 Patientinnen hatten zusätzlich zur IUGR eine hypertensive Erkrankung (HES) in ihrer Schwangerschaft. In der CTRL-Gruppe wurden HES ausgeschlossen. In Gravidität, Parität sowie in Alter, Größe, Gewicht und Raucherstatus vor und in der Schwangerschaft der Mutter, Geschlecht des Neugeborenen und bezüglich der Entbindungswoche gab es keine signifikanten Unterschiede. Deutliche Abweichungen zeigten sich hingegen definitionsgemäß im Geburtsgewicht (CTRL: Mittelwert 2016g (95% KI 1746-2286) vs. IUGR: Mittelwert 1254g (95 % KI 1075-1433)) und in den Gewichts-Perzentilen (CTRL: Mittelwert 42,88 (95% KI 36,44-49,31) vs. IUGR Mittelwert 4,63 (95% KI 3,70-5,55).

Die mittlere maternale LDL-Cholesterinkonzentration war um 19% niedriger bei IUGR verglichen mit CTRL. Die mittlere TC-Konzentration war 11% niedriger und die TG-Konzentration 20 % niedriger in der IUGR- gegenüber der CTRL-Gruppe. Keine Unterschiede waren bei der mütterlichen HDL-Konzentration zu erkennen.

Auch die fetalen Lipidwerte waren bis auf die mittlere fetale TAG-Konzentration (49% höher in der IUGR-Gruppe) in der IUGR- signifikant niedriger als in der CTRL-Gruppe. Die mittlere fetale LDL- und TC- Cholesterinkonzentration waren 32% niedriger. Die mittlere fetale HDL-Konzentration ist bei IUGR im Vergleich zu CTRL doppelt so niedrig (Tabelle 3).

**Tabelle 3 Klinische Daten und Lipidkonzentrationen der Mutter und des Neugeborenen.** Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle jeweils für CTRL und IUGR; signifikante p-Werte (<0,05) sind fettgedruckt. SS = Schwangerschaft, BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck

	CTRL			IUGR			P-Wert
	n	Mittelwert oder in %	95% KI	n	Mittelwert oder in %	95% KI	
maternales Alter (Jahre)	40	31,02	29,43-32,60	40	30,22	28,10-32,34	0,5438
maternale Größe (m)	40	1,68	1,66-1,70	40	1,66	1,64-1,67	0,0654
maternales Gewicht vor SS (kg)	40	65,9	60,7-71,2	40	69,2	63,3-75,1	0,4112
maternaler BMI vor SS (kg/m <sup>2</sup> )	40	23,3	21,7-24,9	40	25,1	23,1-27,0	0,1470
maternaler Raucherstatus in der SS (%)	40	20,0	7,0-33,0	40	25,0	11,0-39,0	0,5978

maternaler Raucherstatus vor der SS (%)	40	37,5	21,8-53,2	40	32,5	17,3-47,7	0,6443
maternale Gravidität	40	2,6	2,20-3,02	40	2,1	1,66-2,54	0,0982
maternale Parität	40	0,88	0,61-1,14	40	0,7	0,34-1,06	0,4265
maternaler systolischer RR (mmHg)	40	114,4	111,2-117,5	40	130	123,8-136,1	<b>0,0000</b>
maternaler diastolischer RR (mmHg)	40	65,9	63,42-68,38	40	76,28	71,8-80,75	<b>0,0001</b>
Entbindungswoche (Woche)	40	32,6	31,3-33,91	40	32,08	30,9-33,26	0,5503
neonatales Geschlecht (% weiblich)	40	47,5	31,3-63,7	40	47,5	31,3-63,7	1,0000
Geburtsgewicht (g)	40	2016	1746-2286	40	1254	1075-1433	<b>0,0000</b>
neonatale Perzentile (populationsbasiert)	40	42,88	36,44-49,31	40	4,63	3,70-5,55	<b>0,0000</b>
individualisierte neonatale Perzentile	40	39,36	30,79-47,93	40	0,43	0,09-0,77	<b>0,0000</b>
maternales LDL-Cholesterin (mg/dl)	39	159,4	146,6-172,1	40	128,5	113,9-143,1	<b>0,0019</b>
maternales HDL-Cholesterin (mg/dl)	39	73,23	67,73-78,73	40	74,35	68,38-80,32	0,7812
maternales totales Cholesterin (mg/dl)	39	272,4	254,6-290,1	40	241,6	223,7-259,5	<b>0,0158</b>
maternale Triglyceride (mg/dl)	39	251,6	208,3-294,9	40	202,5	177,4-227,6	<b>0,0490</b>
fetales LDL-Cholesterin (mg/dl)	37	30,49	26,36-34,61	37	20,65	16,15-25,15	<b>0,0017</b>
fetales HDL-Cholesterin (mg/dl)	37	32,81	29,99-35,63	37	16,22	13,62-18,81	<b>0,0000</b>
fetales totales Cholesterin (mg/dl)	38	72,79	66,4-79,18	37	49,43	43,77-55,09	<b>0,0000</b>
fetale Triglyceride (mg/dl)	38	20,24	16,42-24,06	37	39,73	34,35-45,11	<b>0,0000</b>

## 4.2 Expression der Lipidtransporter ABCA1, ABCG1 und SR-BI/II

### 4.2.1 ABCA1

ABCA1 war vorwiegend in den Trophoblastzellen exprimiert. Abbildung 1 zeigt einen repräsentativen Plazentausschnitt des Expressionsverteilungsmusters von ABCA1 in der



Immunohistochemischen Färbung.

Die Expression von ABCA1 im Trophoblasten war bei IUGR im Vergleich zu CTRL signifikant erhöht (Abb.2)

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Expression von ABCA1 im Endothel zwischen IUGR und CTRL (Abb.2).

In der Analyse unterschiedlicher Gefäßkaliber (K, M, G) mittels Kruskal-Wallis (mehrere Vergleiche) waren in der Expression von ABCA1 im Endothel bei keiner der verschiedenen Gefäßgrößen signifikante Unterschiede zwischen IUGR und CTRL zu erkennen (Abb.3).

Eine Subgruppierung nach kindlichem Geschlecht erbrachte sowohl bei Jungen ( $p=0,0125$ ) als auch bei Mädchen ( $p=0,0370$ ) eine signifikante Erhöhung in der Expression von ABCA1 im Trophoblasten bei IUGR gegenüber der Kontrollgruppe. Bei dem Vergleich zwischen Jungen und Mädchen der jeweiligen Gruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

(Abb.4) Die Subgruppenanalyse nach kindlichem Geschlecht für die Expression von ABCA1 im Endothel erbrachte keine signifikanten Unterschiede. (Abb.4)

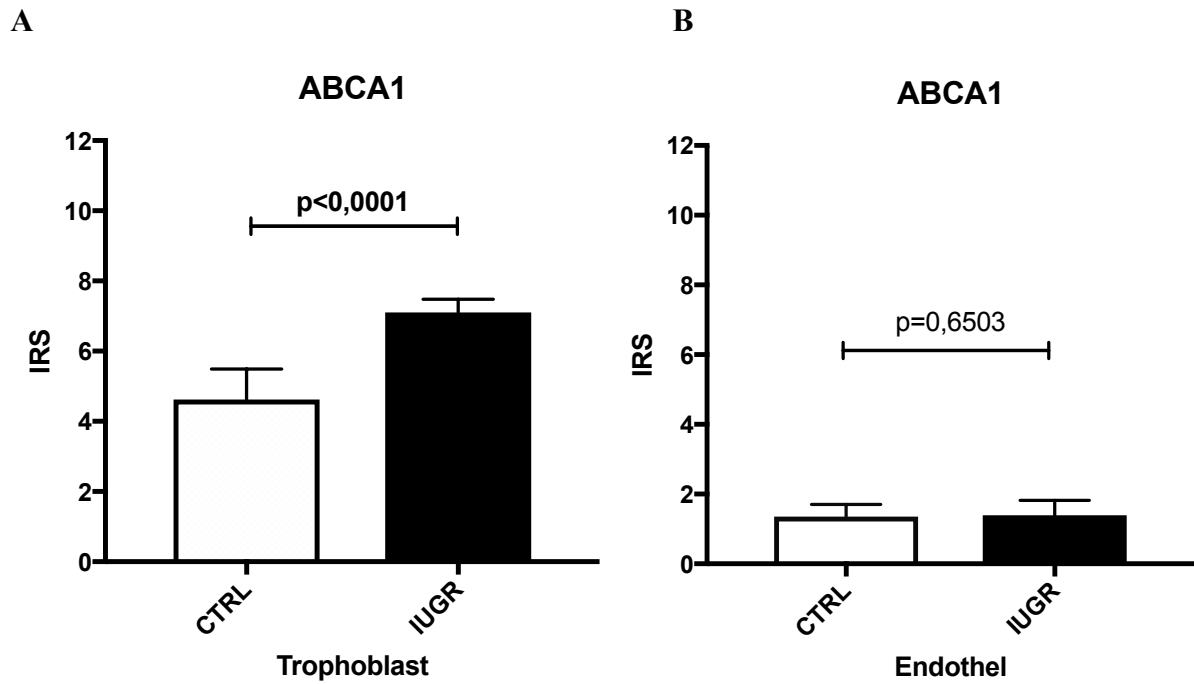
Eine Subgruppierung nach early-onset ( $<34$ . SSW) und late-onset ( $\geq 34$ . SSW) IUGR erbrachte eine deutliche Erhöhung der Expression von ABCA1 im Trophoblasten bei IUGR verglichen mit CTRL in beiden Subgruppen, zeigte jedoch nur bei der early-onset IUGR ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,0151$  vs.  $p=0,0524$  für  $\geq 34$ . SSW). (Abb.5)

Die Subgruppenanalyse nach early-onset und late-onset IUGR für die Expression von ABCA1 im Endothel erbrachte keine signifikanten Unterschiede. (Abb.5)

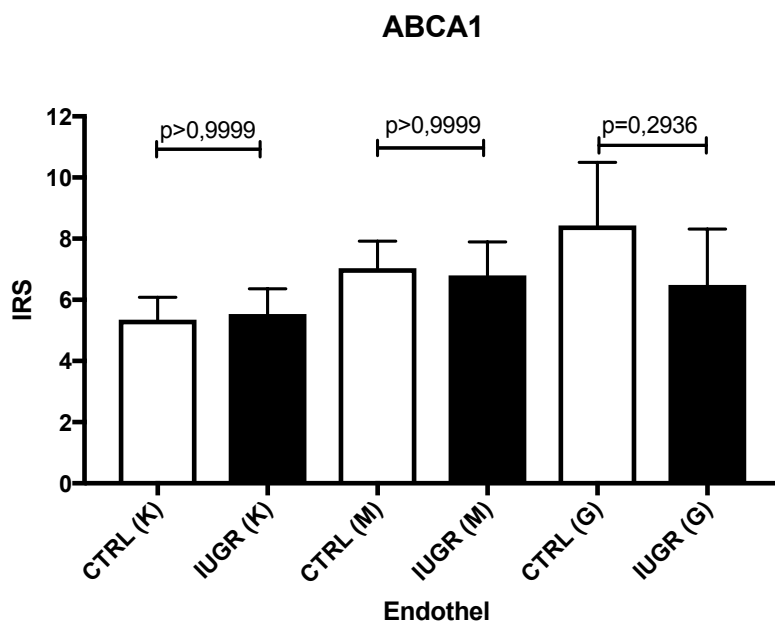
Die Subgruppierung nach kindlichem Geschlecht und Schwangerschaftswoche zeigte in allen Gruppen eine Erhöhung der Expression von ABCA1 im Trophoblasten nicht aber im Endothel bei IUGR verglichen mit CTRL. Diese Unterschiede waren jedoch nur für Jungen vor der 34. SSW signifikant ( $p=0,0124$ ). (Abb.6 und Abb.7)



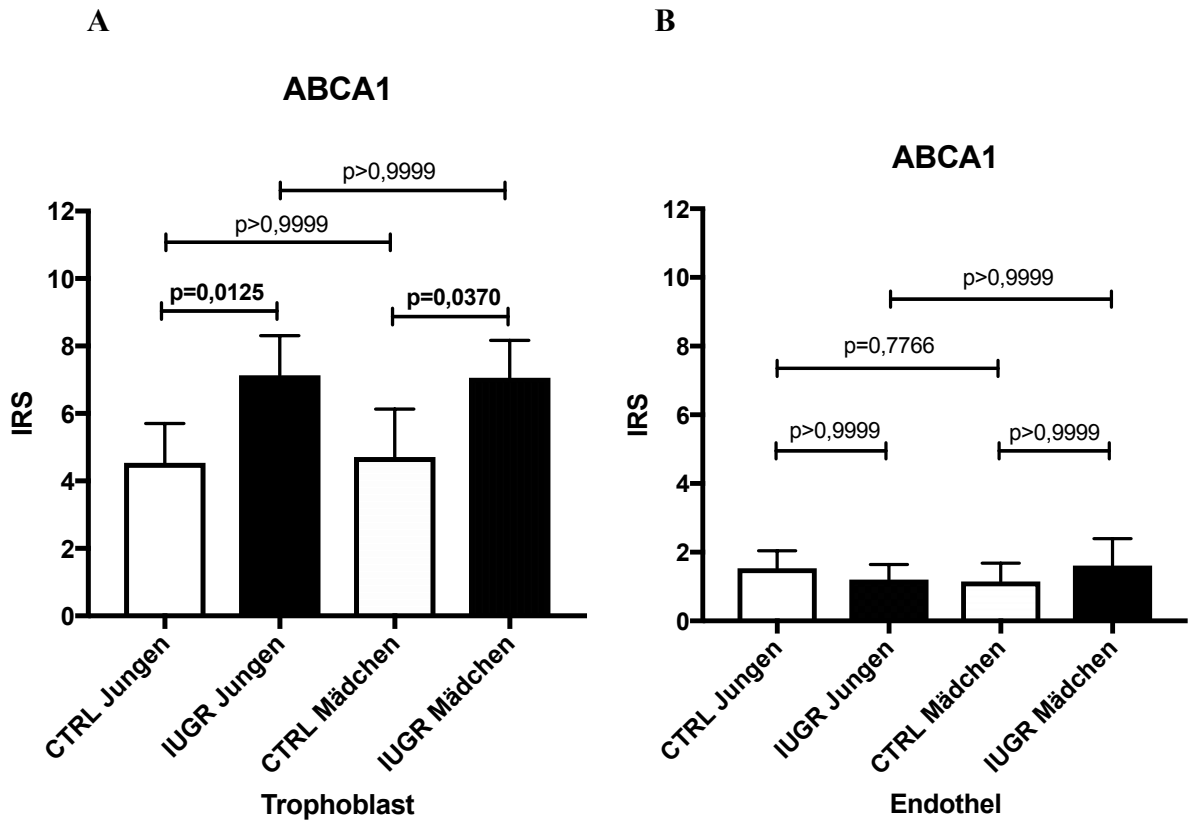
**Abb.1** Repräsentative IHC-Färbung von ABCA1. 400fach Vergrößerung. TZ: Trophoblastzelle, EZ: Endothelzelle



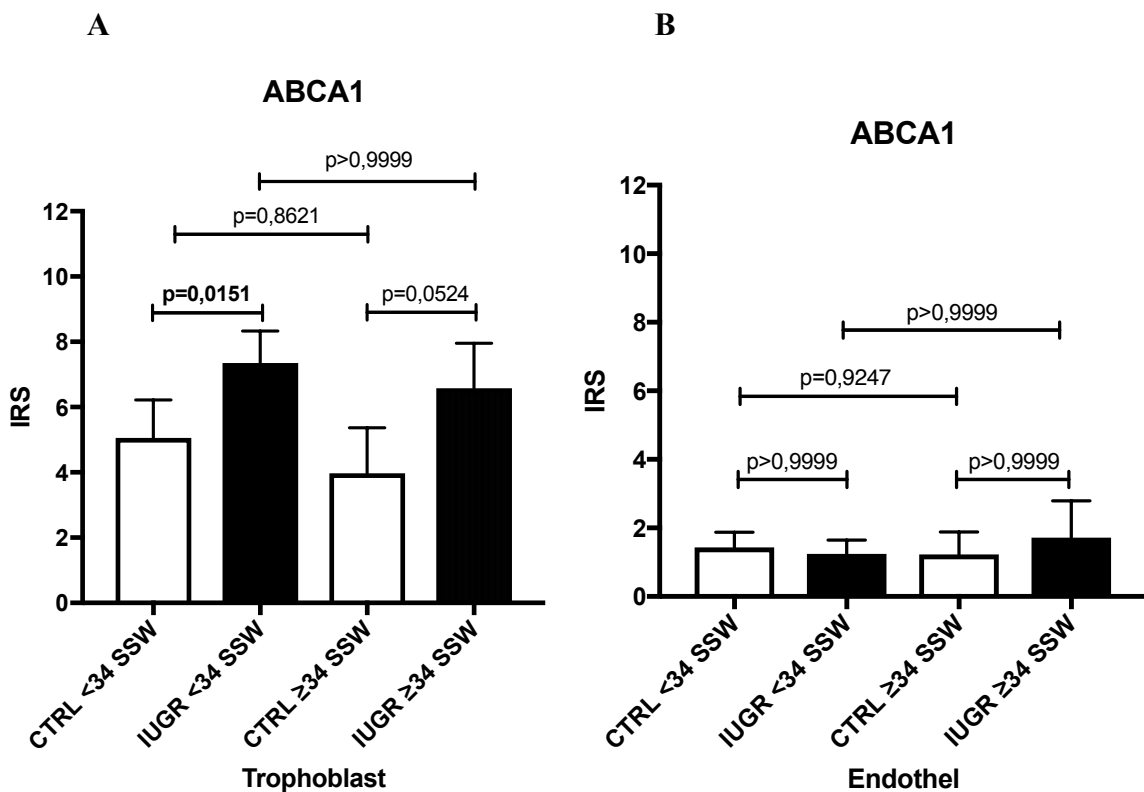
**Abb.2 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCA1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Mann-Whitney-Test. **A** Expression des ABCA1-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des ABCA1-Transporters im Endothel. (Signifikante *p*-Werte sind fettgedruckt.)



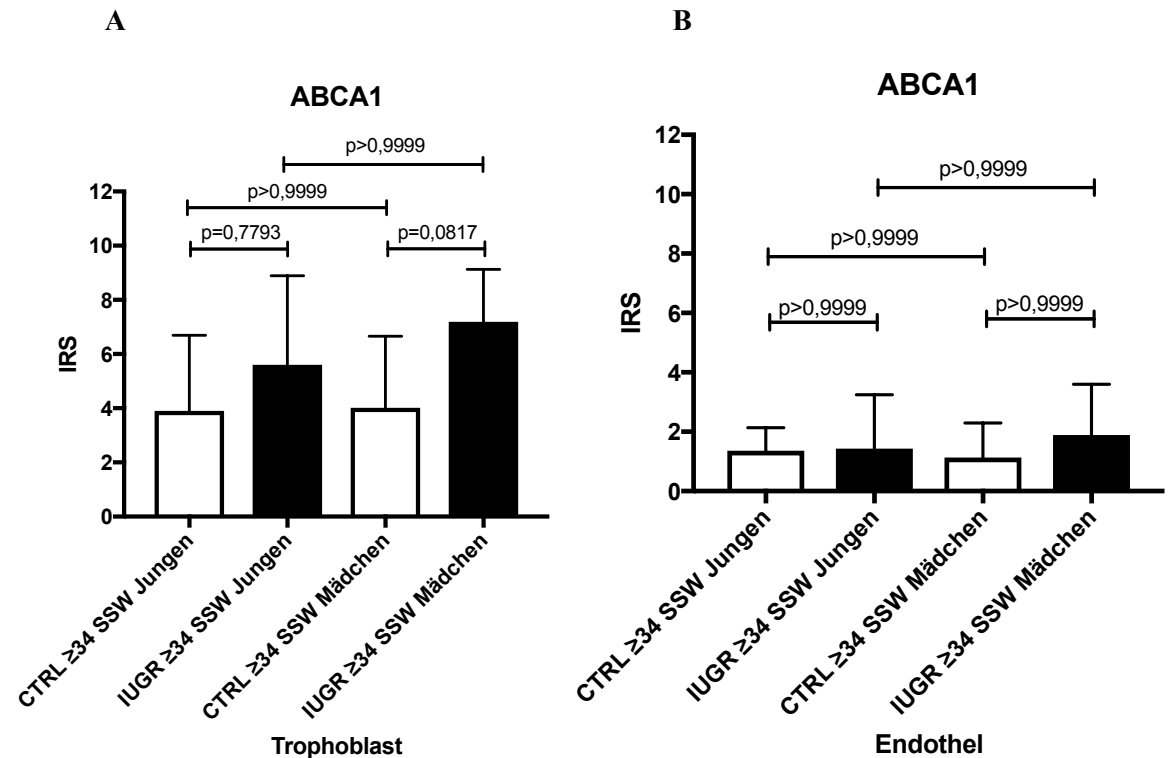
**Abb.3** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCA1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel bei verschiedenen Gefäßgrößen (K=klein, M=mittel, G=groß) als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Auswertung mittels Kruskal-Wallis (mehrere Vergleiche). (Signifikante *p*-Werte sind fettgedruckt.)



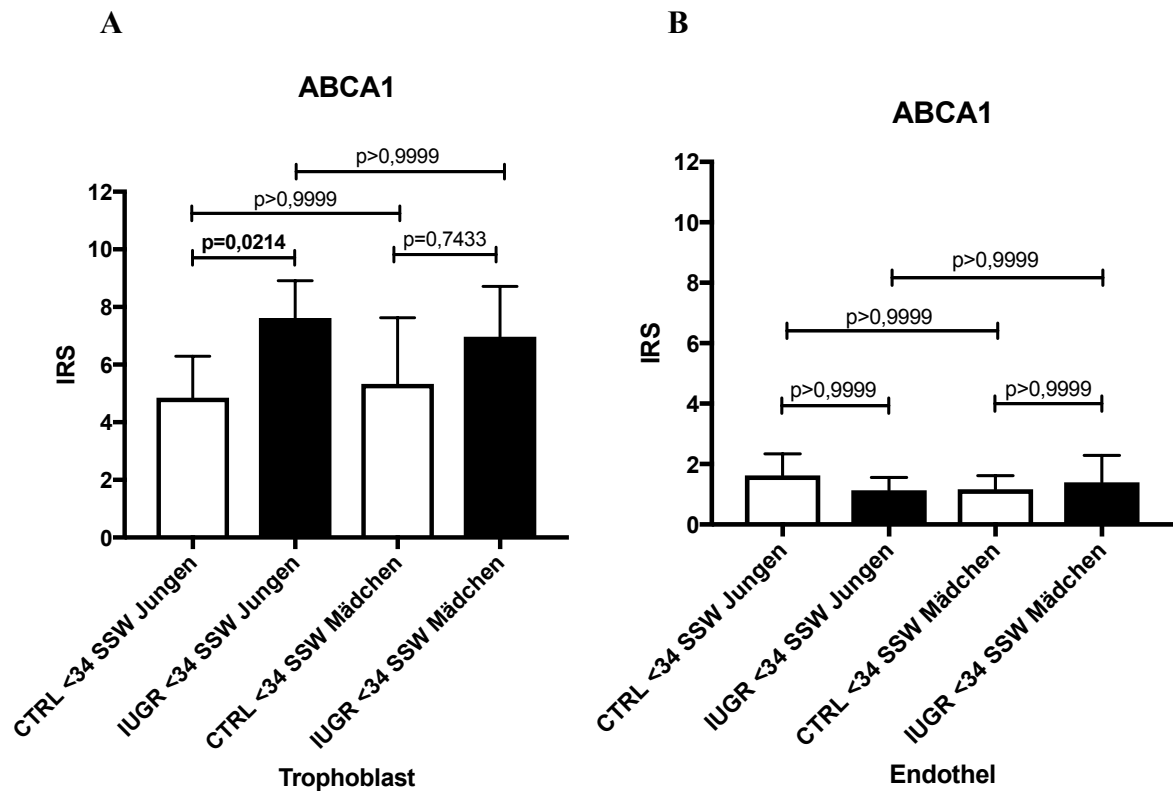
**Abb.4 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCA1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in Jungen und Mädchen als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des ABCA1-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des ABCA1-Transporters im Endothel. (Signifikante *p*-Werte sind fettgedruckt.)



**Abb.5 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) ABCA1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in <34 SSW und ≥34 SSW als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des ABCA1-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des ABCA1-Transporters im Endothel. (Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.)



**Abb.6 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCA1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in Jungen und Mädchen vor der 34 SSW als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des ABCA1-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des ABCA1-Transporters im Endothel. (Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.)



**Abb.7 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCA1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in Jungen und Mädchen in oder nach der 34 SSW als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des ABCA1-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des ABCA1-Transporters im Endothel. (Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.)

#### 4.2.2 ABCG1

ABCG1 war vorwiegend in Trophoblastzelltypen exprimiert. Abbildung 8 zeigt einen repräsentativen Plazentausschnitt des Expressionsverteilungsmusters von ABCG1 in der Immunhistochemischen Färbung.

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Expression von ABCG1 im Trophoblasten bei IUGR im Vergleich zu CTRL. (Abb.9)

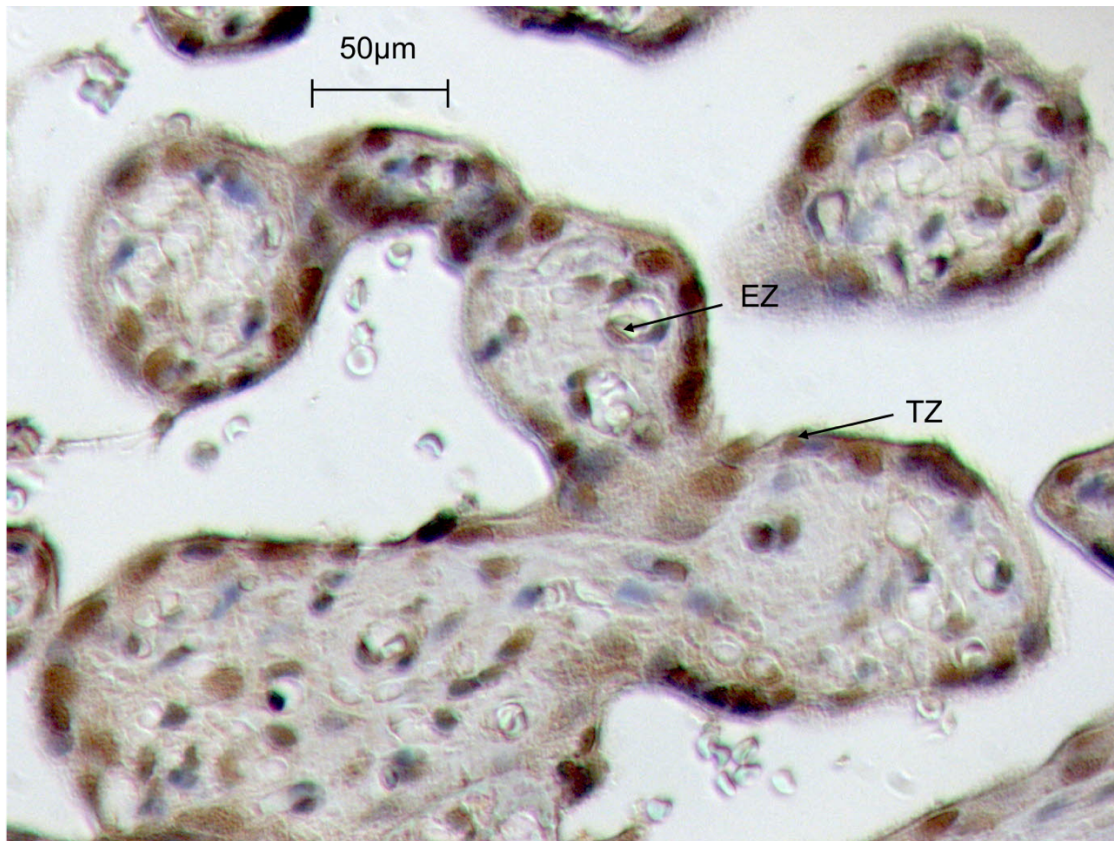
Ebenso fand sich kein signifikanter Unterschied der Expression von ABCG1 im Endothel zwischen IUGR und CTRL. (Abb.9)

In der Analyse mittels Kruskal-Wallis (mehrere Vergleiche) waren in der Expression von ABCG1 im Endothel bei keiner der verschiedenen analysierten Gefäßgrößen (K, M, G) signifikante Unterschiede zwischen IUGR und CTRL zu erkennen. (Abb.10)

Eine Subgruppierung nach kindlichem Geschlecht erbrachte bei der Expression von ABCG1 im Trophoblasten weder bei Jungen noch bei Mädchen einen signifikanten Unterschied zwischen IUGR und CTRL. Beim Endothel fand sich lediglich ein signifikanter Unterschied beim ABCG1-Transporter zwischen Jungen und Mädchen in der Kontrollgruppe. (Abb.11)

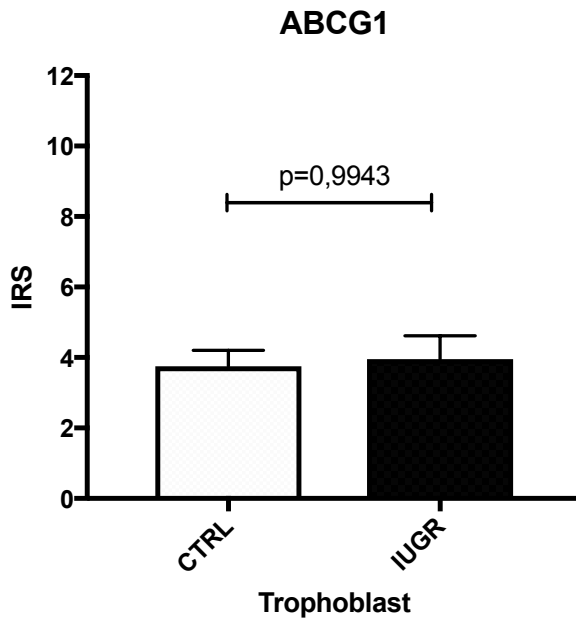
Eine Subgruppierung nach early-onset (<34. SSW) und late-onset ( $\geq$ 34. SSW) IUGR erbrachte keine signifikanten Unterschiede bei der Expression von ABCG1 im Trophoblasten und im Endothel bei IUGR verglichen mit CTRL. (Abb.12)

Die Subgruppenanalyse für kindliches Geschlecht und Schwangerschaftswoche erbrachte bei der Expression von ABCG1 weder im Trophoblasten noch im Endothel einen signifikanten Unterschied bei IUGR verglichen mit CTRL. (Abb.13 und Abb.14)

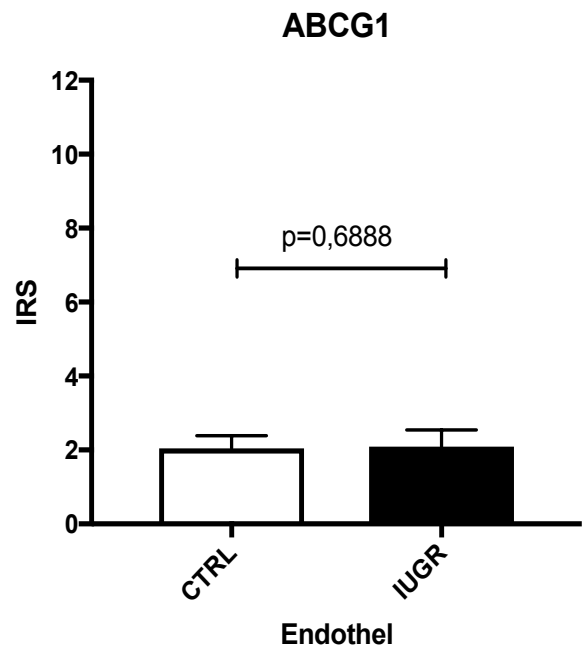


**Abb.8** Repräsentative IHC-Färbung von ABCG1. 400fach Vergrößerung. TZ: Trophoblastzelle, EZ: Endothelzelle

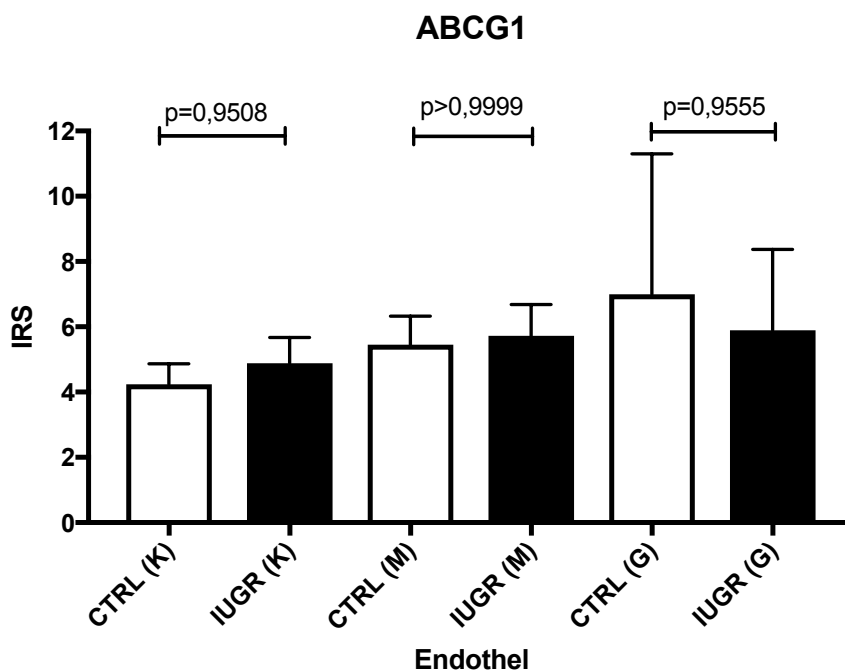
A



B



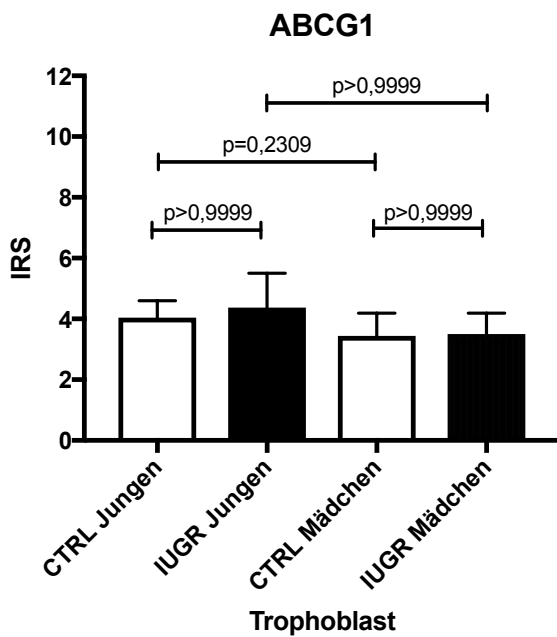
**Abb.9 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCG1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Mann-Whitney-Test. **A** Expression des ABCG1-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des ABCG1-Transporters im Endothel. (Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.)



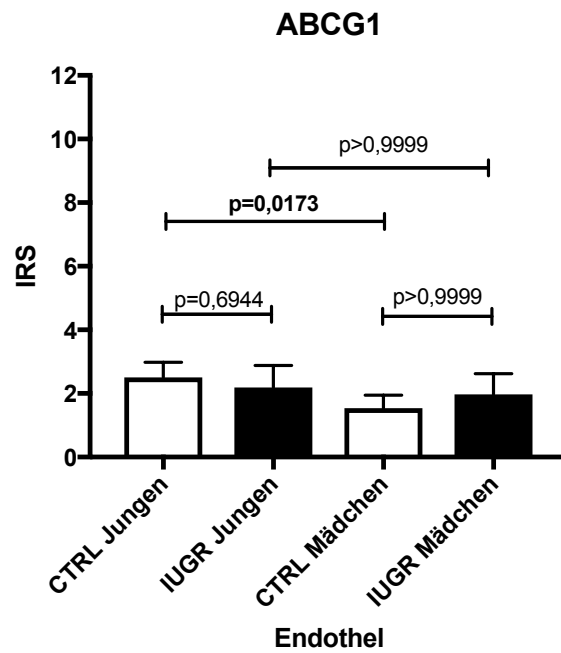
**Abb.10** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCG1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel bei verschiedenen Gefäßgrößen (K=klein, M=mittel, G=groß) als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Auswertung mittels Kruskal-Wallis (mehrere Vergleiche). (Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.)



A

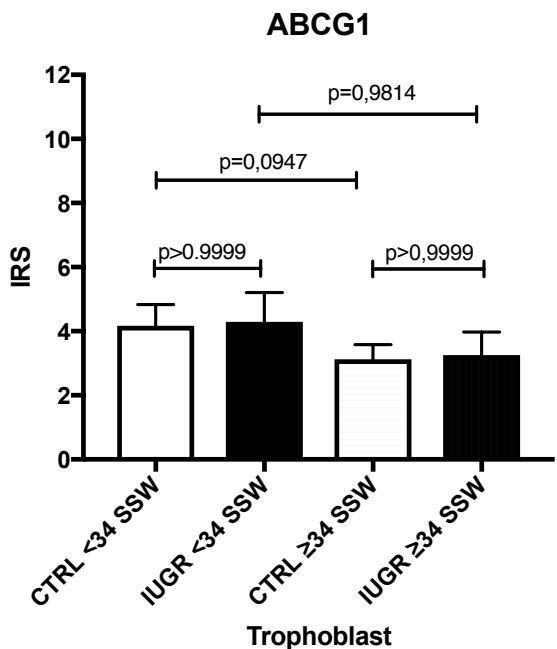


B

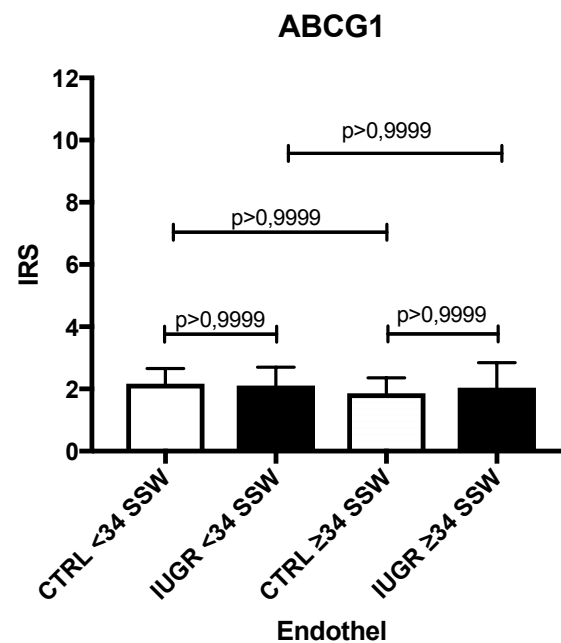


**Abb.11 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCG1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in Jungen und Mädchen als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des ABCG1-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des ABCG1-Transporters im Endothel. (Signifikante  $p$ -Werte sind fettgedruckt.)

A

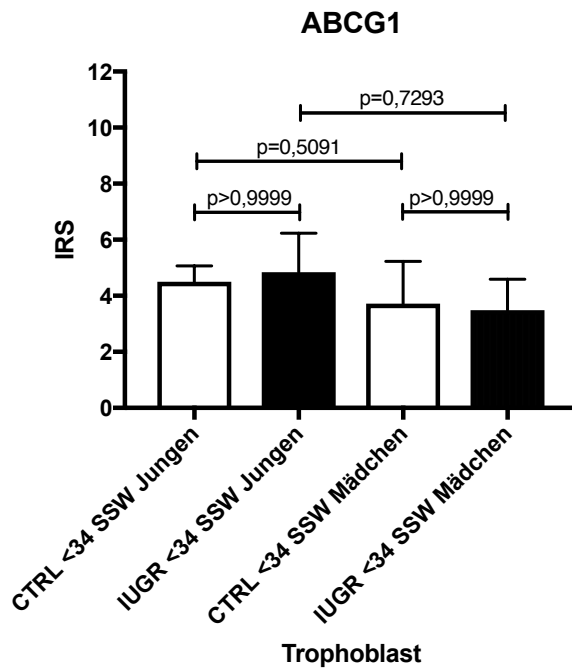


B

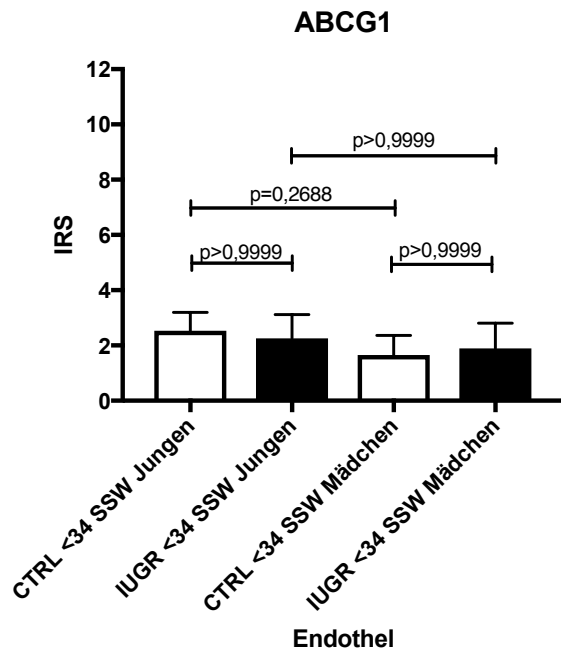


**Abb.12 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCG1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in <34 SSW und ≥34 SSW als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des ABCG1-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des ABCG1-Transporters im Endothel. (Signifikante  $p$ -Werte sind fettgedruckt.)

A

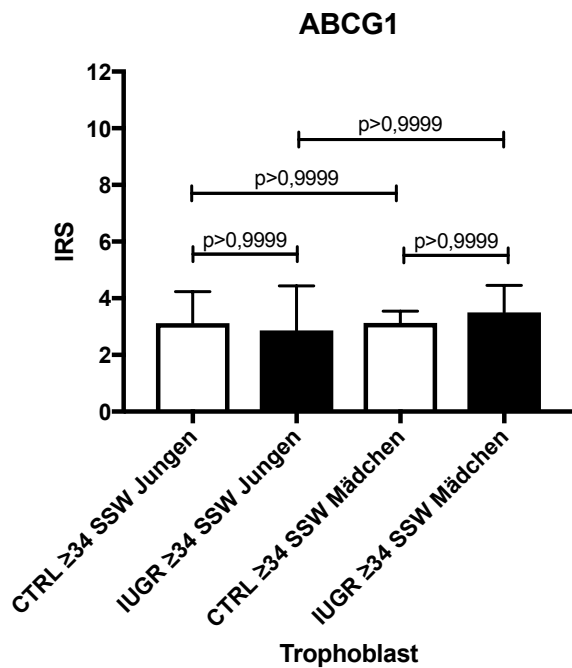


B

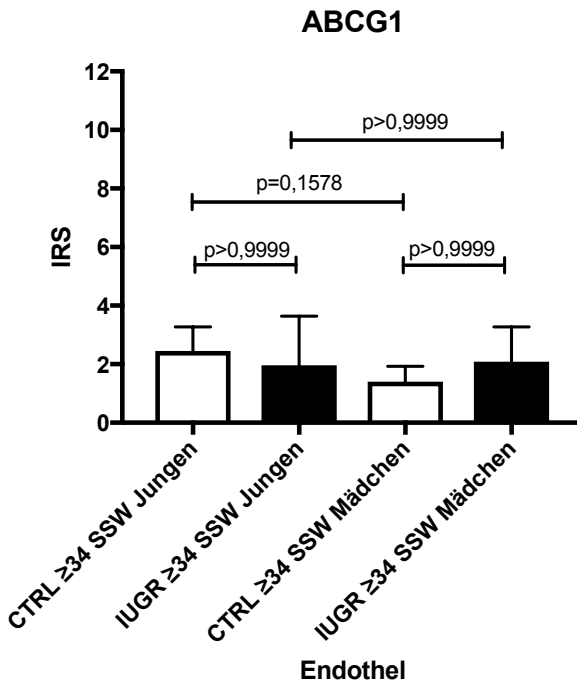


**Abb.13 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCG1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in Jungen und Mädchen vor der 34 SSW als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des ABCG1-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des ABCG1-Transporters im Endothel. (Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.)

A



B



**Abb.14 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von ABCG1 in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in Jungen und Mädchen in oder nach der 34 SSW als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des ABCG1-Transporters im

Trophoblasten. **B** Expression des ABCG1-Transporters im Endothel. (*Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.*)

#### 4.2.3 SRBI/II

SRBI/II war vorwiegend in Trophoblastzelltypen exprimiert. Abbildung 15 zeigt einen repräsentativen Plazentaausschnitt des Expressionsverteilungsmusters von SRBI/II in der immunhistochemischen Färbung.

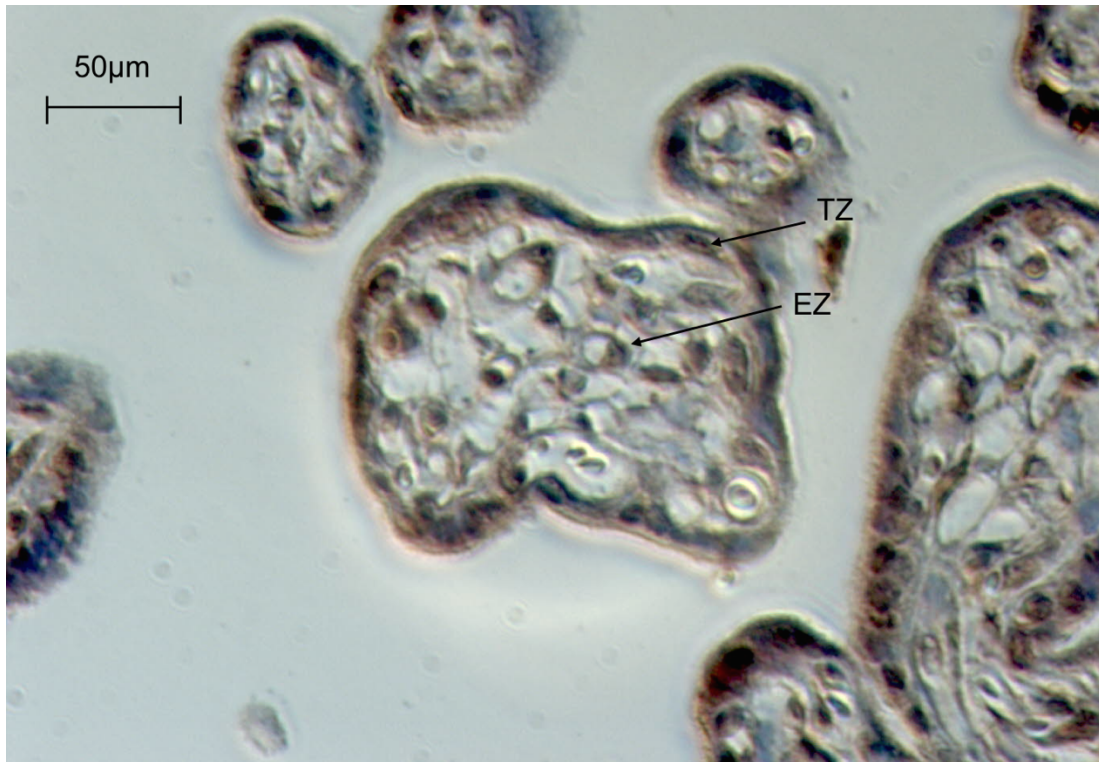
Die Expression von SR-BI/II im Trophoblasten war bei IUGR im Vergleich zu CTRL signifikant erhöht. (Abb.16)

Kein Unterschied zeigte sich in der Expression von SRBI/II im Endothel zwischen IUGR und CTRL. (Abb.16)

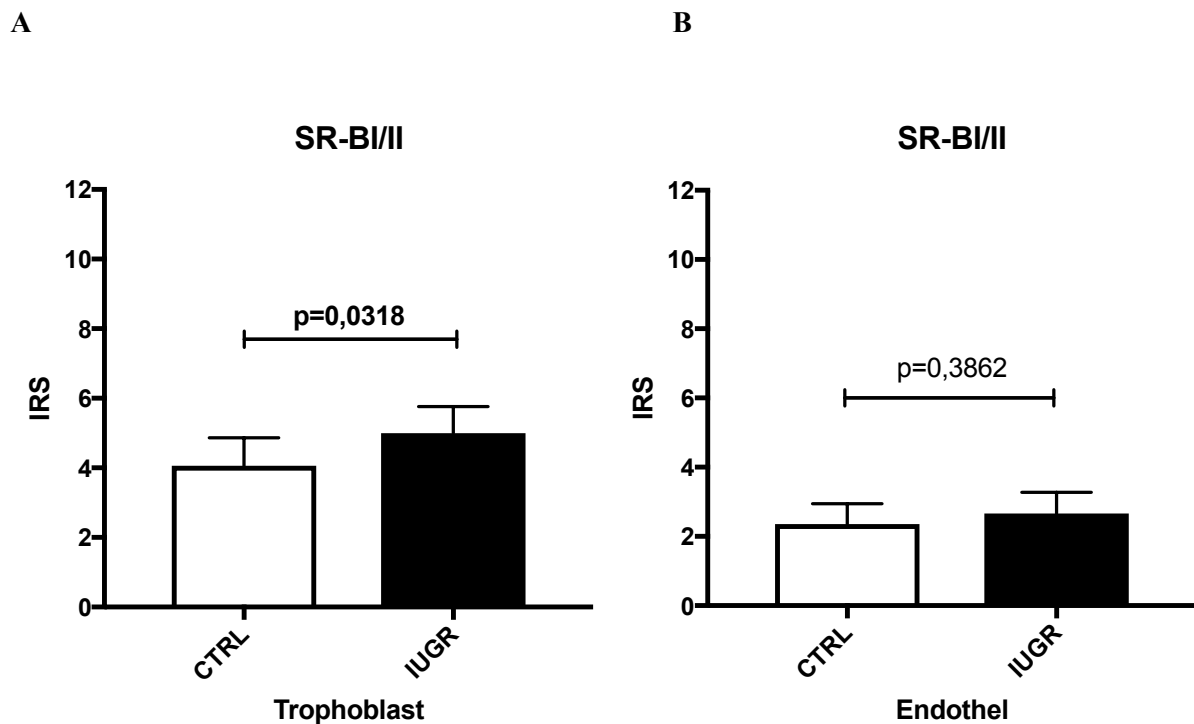
Eine Subgruppierung nach kindlichem Geschlecht erbrachte bei der Expression von SR-BI/II weder im Trophoblasten noch im Endothel signifikante Unterschiede. (Abb.17)

Eine Subgruppierung nach early-onset (<34. SSW) und late-onset ( $\geq$ 34. SSW) IUGR erbrachte weder im Trophoblasten noch im Endothel signifikante Veränderungen zwischen IUGR und CTRL. Die Expression von SR-BI/II im Trophoblasten war bei CTRL <34. SSW signifikant höher als bei CTRL  $\geq$ 34. SSW. (Abb.18)

Die Subgruppenanalyse nach kindlichem Geschlecht und Schwangerschaftswoche zeigte für die Expression von SR-BI/II weder beim Trophoblasten noch beim Endothel signifikante Unterschiede bei der late-onset IUGR verglichen mit CTRL. Bei der early-onset IUGR wurden in der Subgruppenanalyse nach kindlichem Geschlecht und Schwangerschaftswoche ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt. (Abb.19 und Abb.20)

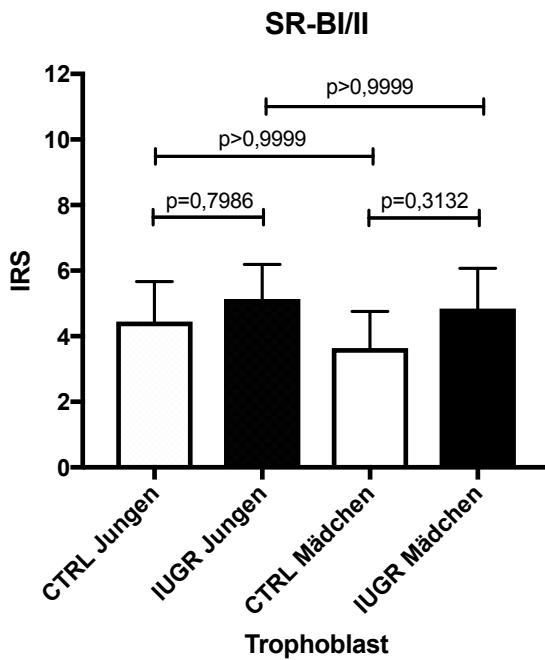


**Abb.15** Repräsentative IHC-Färbung von SR-BI/II. 400fach Vergrößerung. TZ: Trophoblastzelle, EZ: Endothelzelle

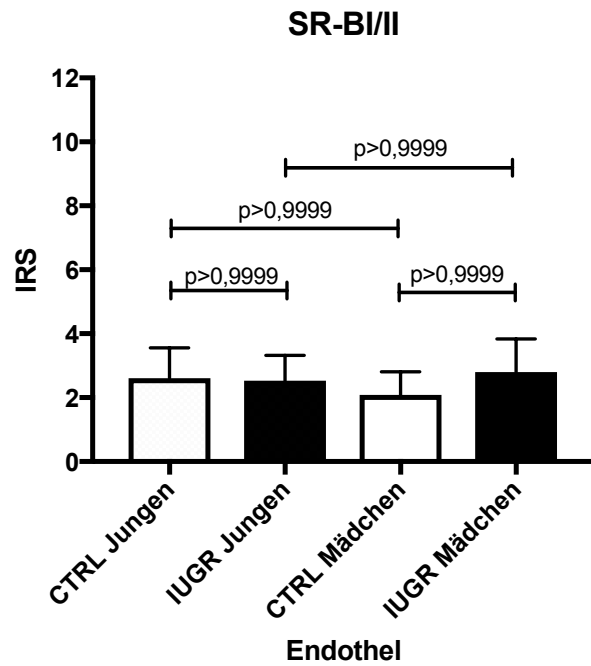


**Abb.16 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von SR-BI/II in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Mann-Whitney-Test. **A** Expression des SR-BI/II-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des SR-BI/II-Transporters im Endothel. (Signifikante *p*-Werte sind fettgedruckt.)

A

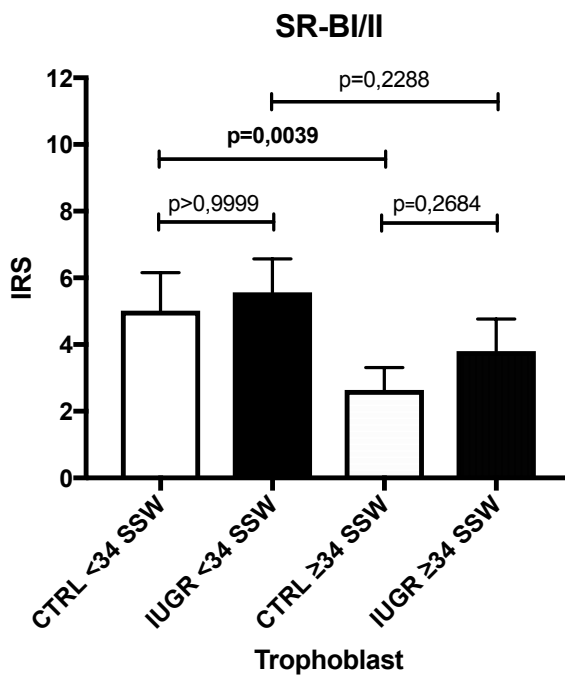


B

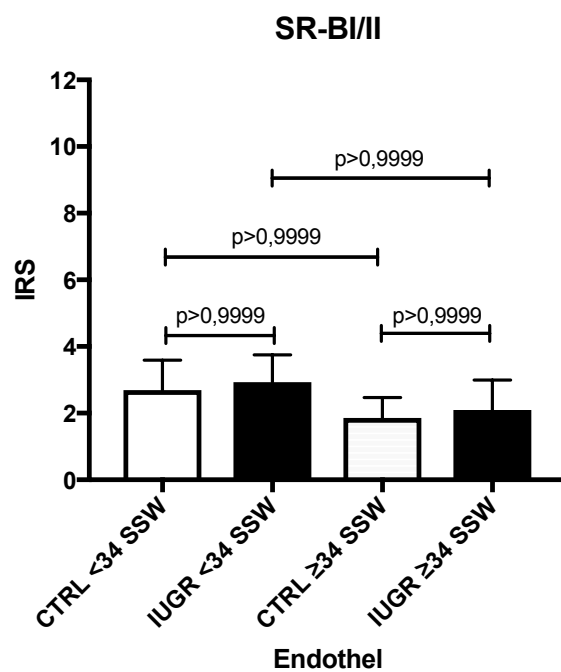


**Abb.17 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von SR-BI/II in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in Jungen und Mädchen als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des SR-BI/II-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des SR-BI/II-Transporters im Endothel. (Signifikante *p*-Werte sind fettgedruckt.)

A

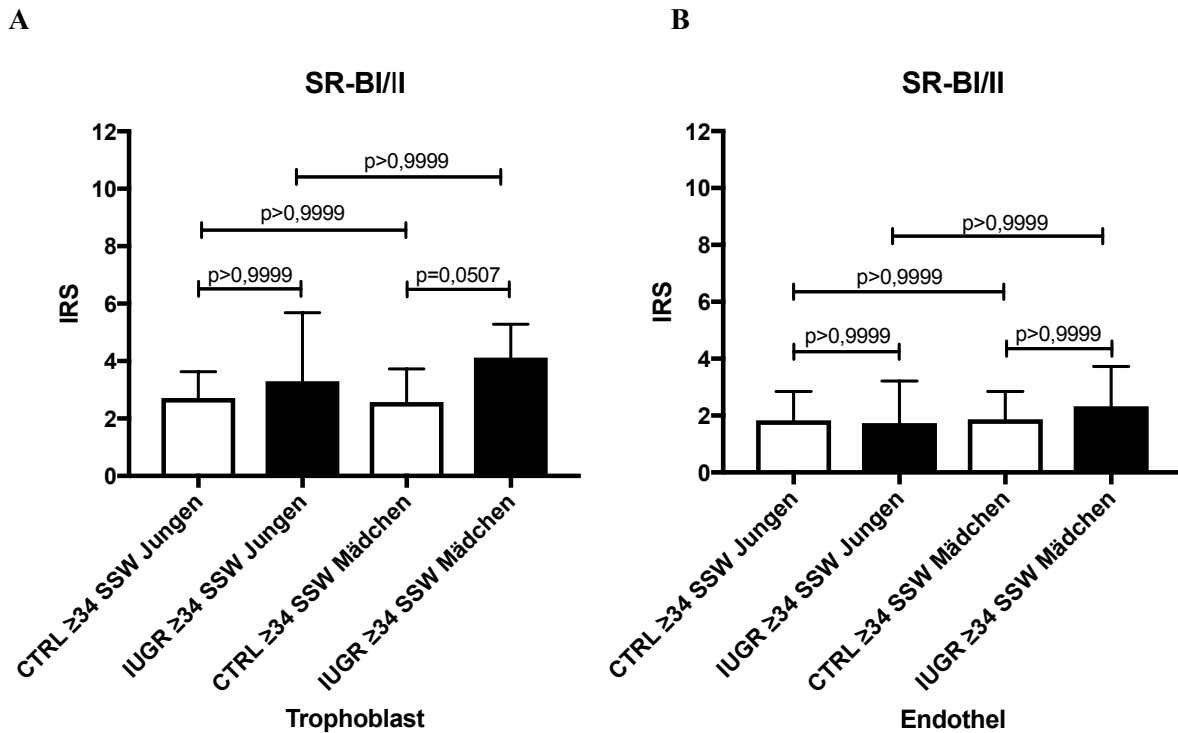


B

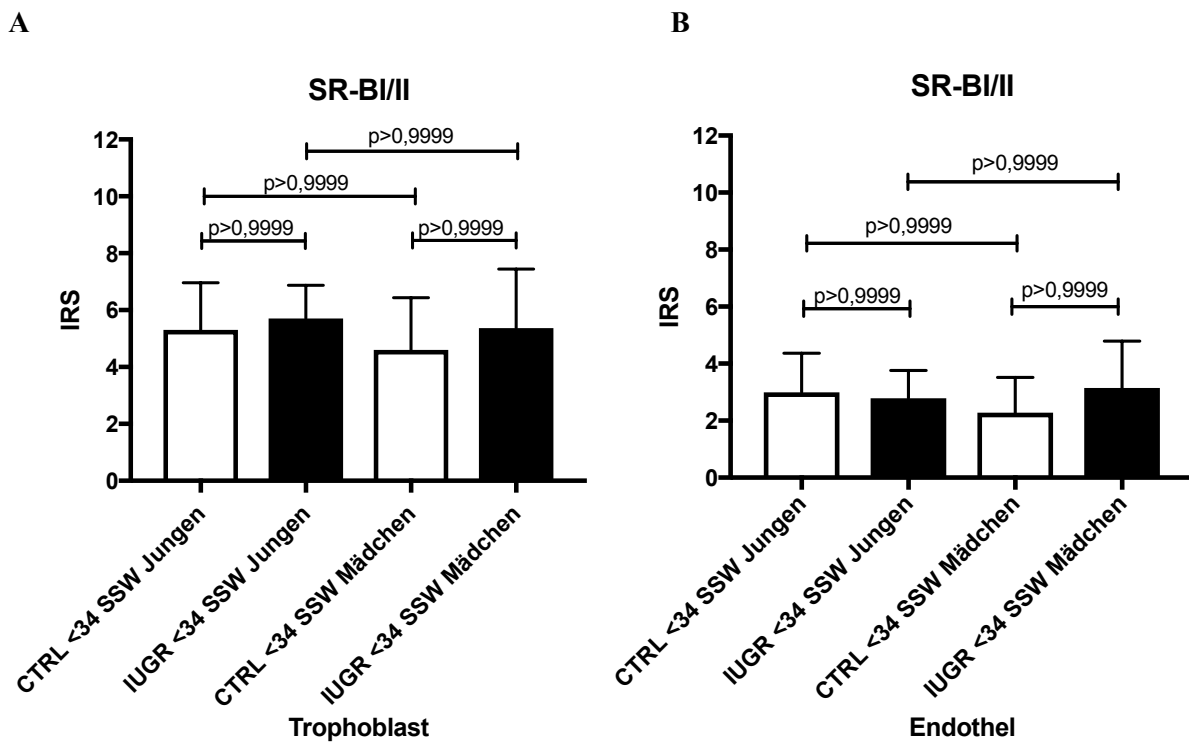


**Abb.18 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von SR-BI/II in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in <34 SSW und ≥34 SSW als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM.

Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des SR-BI/II-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des SR-BI/II-Transporters im Endothel. (Signifikante *p*-Werte sind fettgedruckt.)



**Abb.19 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von SR-BI/II in der Plazenta bei CTRL und IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in Jungen und Mädchen vor der 34 SSW als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des SR-BI/II-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des SR-BI/II-Transporters im Endothel. (Signifikante *p*-Werte sind fettgedruckt.)



**Abb.20 A-B** Dargestellt ist die Expression als Immunreaktiver Score (IRS) von SR-BI/II in der Plazenta bei CTRL und

IUGR in Endothel und Trophoblast aufgeteilt in Jungen und Mädchen in oder nach der 34 SSW als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM. Statistik: Kruskal-Wallis-Test (mehrere Vergleiche). **A** Expression des SR-BI/II-Transporters im Trophoblasten. **B** Expression des SR-BI/II-Transporters im Endothel. (Signifikante *p*-Werte sind fettgedruckt.)

### 4.3 Korrelationsanalyse der Expression der Lipidtransporter mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte

#### 4.3.1 Korrelationsanalyse der ABCA1-Expression im Trophoblasten

Tabelle 4 zeigt die Korrelationen der ABCA1-Expression im Trophoblasten mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv sowie je für CTRL und IUGR. Im Gesamtkollektiv fand sich eine moderate positive Korrelation ( $\rho = 0,3226$ ,  $p = 0,0035$ ) zwischen dem maternalen systolischen Blutdruck und der ABCA1-Expression im Trophoblasten. Außerdem korrelierte in dieser Gruppe das Geburtsgewicht ( $\rho = -0,3576$ ,  $p = 0,0011$ ), die neonatale Perzentile ( $\rho = -0,4208$ ,  $p = 0,0001$ ) sowie die individualisierte neonatale Perzentile ( $\rho = -0,4673$ ,  $p < 0,0001$ ) negativ mit der Expression des Transporters. Diese negative Korrelation beim Geburtsgewicht ( $\rho = -0,3215$ ,  $p = 0,0431$ ) war ebenfalls innerhalb der CTRL- zu beobachten nicht jedoch innerhalb der IUGR-Gruppe. Bei der Betrachtung der Lipidwerte fiel eine moderate negative Korrelation beim maternalen LDL-Cholesterin sowohl im Gesamtkollektiv ( $\rho = -0,308$ ,  $p = 0,0058$ ) als auch bei CTRL ( $\rho = -0,3026$ ,  $p = 0,0612$ ) auf. Bei den fetalen Lipidwerten fanden wir eine negative Korrelation des fetalen HDL-Cholesterin ( $\rho = -0,3468$ ,  $p = 0,0025$ ) im Gesamtkollektiv.

**Tabelle 4: Korrelationsanalyse der ABCA1-Expression im Trophoblasten mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv sowie CTRL und IUGR.**

Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $\rho$  (rho); *p*-Werte in (); moderate bis hohe Korrelationen ( $\rho \geq (\pm)0,3$ ) und signifikante *p*-Werte ( $<0,05$ ) sind fettgedruckt. SS = Schwangerschaft, BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck

Klinische Daten	ABCA1		
	Gesamt	CTRL	IUGR
maternales Alter	0,07946 (0,4835)	0,1056 (0,5166)	0,07387 (0,6506)
maternale Größe	-0,003573 (0,9749)	0,07697 (0,6369)	0,1011 (0,5348)
maternales Gewicht vor SS	-0,06066 (0,5930)	-0,06144 (0,7065)	-0,2034 (0,2080)
maternaler BMI vor SS	-0,03101 (0,7848)	-0,03518 (0,8294)	-0,2103 (0,1927)
maternaler Raucherstatus in der SS	0,08173 (0,4711)	0,05148 (0,7524)	0,0752 (0,6447)
maternaler Raucherstatus vor der SS	-0,0778 (0,4927)	-0,1254 (0,4409)	-0,04403 (0,7873)
maternale Gravidität	0,09918 (0,3814)	0,2314 (0,1507)	0,2138 (0,1852)

maternale Parität	0,02868 (0,8007)	0,2095 (0,1946)	0,1194 (0,4631)
maternaler systolischer RR	<b>0,3226</b> <b>(0,0035)</b>	0,1139 (0,4840)	0,07963 (0,6253)
maternaler diastolischer RR	0,1339 (0,2365)	-0,03994 (0,8067)	-0,09167 (0,5737)
Entbindungswoche	-0,1828 (0,1046)	-0,2795 (0,0807)	-0,02008 (0,9021)
Entbindungsmodus	0,02574 (0,8207)	0,2536 (0,1143)	-0,09478 (0,5608)
neonatales Geschlecht	0,01356 (0,9050)	0,01302 (0,9364)	-0,0326 (0,8417)
Geburtsgewicht	<b>-0,3576</b> <b>(0,0011)</b>	<b>-0,3215</b> <b>(0,0431)</b>	-0,0315 (0,8470)
neonatale Perzentile (populationsbasiert)	<b>-0,4208</b> <b>(0,0001)</b>	-0,1725 (0,2872)	0,0859 (0,5982)
individualisierte neonatale Perzentile	<b>-0,4673</b> <b>(&lt;0,0001)</b>	-0,2805 (0,0795)	-0,03649 (0,8231)
maternales LDL-Cholesterin	<b>-0,308</b> <b>(0,0058)</b>	<b>-0,3026</b> <b>(0,0612)</b>	0,03508 (0,8299)
maternales HDL- Cholesterin	0,1323 (0,2451)	0,08769 (0,5955)	0,2023 (0,2105)
maternales totales Cholesterin	-0,2601 <b>(0,0206)</b>	-0,2909 (0,0724)	0,1083 (0,5058)
maternale Triglyceride	-0,2197 (0,0517)	-0,1969 (0,2296)	-0,1002 (0,5384)
fetales LDL-Cholesterin	-0,1387 (0,2386)	-0,01379 (0,9354)	0,06199 (0,7155)
fetales HDL-Cholesterin	<b>-0,3468</b> <b>(0,0025)</b>	-0,2257 (0,1792)	0,1902 (0,2595)
fetales totales Cholesterin	-0,2015 (0,0830)	-0,03706 (0,8252)	0,1637 (0,3331)
fetale Triglyceride	0,2285 <b>(0,0487)</b>	0,04075 (0,8081)	-0,1787 0,2900

#### 4.3.2 Korrelationsanalyse der ABCA1-Expression im Endothel

Tabelle 5 zeigt die Korrelationen der ABCA1-Expression im Endothel mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv, CTRL und IUGR. Hier fanden wir nur in der IUGR-Gruppe eine trendweise moderat negative Korrelation zwischen der fetalen Triglycerid-Konzentration und der ABCA1-Expression im Endothel ( $\rho = -0,3222$ ,  $p = 0,0518$ ).

#### **Tabelle 5: Korrelationsanalyse der ABCA1-Expression im Endothel mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv sowie CTRL und IUGR.**

Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $\rho$  (rho); p-Werte in (); moderate bis hohe Korrelationen ( $\rho \geq (\pm)0,3$ ) und signifikante p-Werte ( $<0,05$ ) sind fettgedruckt. SS = Schwangerschaft, BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck



<b>Klinische Daten</b>	<b>ABCA1</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>CTRL</b>	<b>IUGR</b>
maternales Alter	0,1732 (0,1245)	0,06705 (0,6810)	0,2402 (0,1354)
maternale Größe	-0,1934 (0,0857)	0,02143 (0,8956)	-0,1403 (0,3880)
maternales Gewicht vor SS	-0,1934 (0,0857)	-0,2008 (0,2141)	-0,1498 (0,3563)
maternaler BMI vor SS	-0,1792 (0,1117)	-0,1796 (0,2675)	-0,1352 (0,4055)
maternaler Raucherstatus in der SS	-0,05588 (0,6225)	0,0326 (0,8417)	-0,138 (0,3957)
maternaler Raucherstatus vor der SS	-0,03697 (0,7447)	0,04938 (0,7622)	-0,1624 (0,3167)
maternale Graviddität	0,02246 (0,8433)	0,04029 (0,8050)	-0,003799 (0,9814)
maternale Parität	0,08234 (0,4678)	0,0508 (0,7556)	0,1266 (0,4365)
maternaler systolischer RR	0,003017 (0,9788)	0,07804 (0,6322)	0,06902 (0,6722)
maternaler diastolischer RR	-0,01024 (0,9282)	-0,1257 (0,4394)	0,1239 (0,4462)
Entbindungswoche	-0,01499 (0,8950)	-0,1499 (0,3558)	0,1086 (0,5047)
Entbindungsmodus	0,05044 (0,6568)	0,09972 (0,5404)	-0,0165 (0,9195)
neonatales Geschlecht	-0,07661 (0,4994)	-0,1959 (0,2258)	0,05658 (0,7288)
Geburtsgewicht	-0,02715 (0,8111)	-0,1462 (0,3681)	0,02664 (0,8704)
neonatale Perzentile (populationsbasiert)	-0,03243 (0,7752)	-0,04487 (0,7834)	-0,2287 (0,1558)
individualisierte neonatale Perzentile	0,03477 (0,7595)	-0,0434 (0,7903)	0,01498 (0,9269)
maternales LDL-Cholesterin	-0,05711 (0,6171)	-0,2593 (0,1109)	0,02457 (0,8804)
maternales HDL- Cholesterin	0,08066 (0,4798)	0,0122 (0,9413)	0,13 (0,4241)
maternales totales Cholesterin	-0,05134 (0,6532)	-0,285 (0,0787)	0,1165 (0,4742)
maternale Triglyceride	-0,04629 (0,6854)	-0,1847 (0,2602)	0,08893 (0,5853)
fetales LDL-Cholesterin	0,00922 (0,9379)	0,07579 (0,6557)	-0,1059 (0,5326)
fetales HDL-Cholesterin	0,05489 (0,6423)	0,01906 (0,9109)	-0,03862 (0,8205)
fetales totales Cholesterin	0,0709 (0,5456)	0,2007 (0,2269)	-0,1439 (0,3955)
fetale Triglyceride	-0,1711 (0,1421)	0,04396 (0,7933)	<b>-0,3222</b> (0,0518)

#### 4.3.3 Korrelationsanalyse der ABCG1-Expression im Trophoblasten

Tabelle 6 zeigt die Korrelationen der ABCG1-Expression im Trophoblasten mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv,

CTRL und IUGR. Es fanden sich weder im gesamten Patientenkollektiv noch bei IUGR Korrelationen. In der Kontrollgruppe gab es negative Korrelationen zwischen der Schwangerschaftswoche bei Entbindung ( $\rho = -0,4652$ ,  $p = 0,0025$ ) und der Expression von ABCG1 im Trophoblasten sowie dem neonatalen Geschlecht ( $\rho = -0,3194$ ,  $p = 0,0446$ ). Außerdem waren moderate bis hohe negative Korrelationen beim Geburtsgewicht ( $\rho = -0,4279$ ,  $p = 0,0059$ ), beim maternalen LDL- ( $\rho = -0,3996$ ,  $p = 0,0117$ ) und totalen Cholesterin ( $\rho = -0,345$ ,  $p = 0,0315$ ) zu sehen. Bei den fetalen Lipidwerten gab es hingegen eine hohe positive Korrelation zwischen der ABCG1-Expression im Trophoblasten und dem fetalen LDL-Cholesterin ( $\rho = 0,5019$ ,  $p = 0,0116$ ) sowie dem totalen fetalen Cholesterin ( $\rho = -0,4667$ ,  $p = 0,0031$ ).

**Tabelle 6: Korrelationsanalyse der ABCG1-Expression im Trophoblasten mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv sowie CTRL und IUGR.**

Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $\rho$  (rho); p-Werte in (); moderate bis hohe Korrelationen ( $\rho \geq (\pm)0,3$ ) und signifikante p-Werte ( $<0,05$ ) sind fettgedruckt. SS = Schwangerschaft, BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck

Klinische Daten	ABCG1		
	Gesamt	CTRL	IUGR
maternales Alter	-0,06767 (0,5509)	-0,1698 (0,2949)	-0,01081 (0,9472)
maternale Größe	0,1004 (0,3758)	0,207 (0,2000)	0,002926 (0,9857)
maternales Gewicht vor SS	0,003548 (0,9751)	0,1496 (0,3569)	-0,1116 (0,4931)
maternaler BMI vor SS	0,0009043 (0,9936)	0,08778 (0,5901)	-0,102 (0,5309)
maternaler Raucherstatus in der SS	0,08376 (0,4601)	0,2767 (0,0840)	-0,08269 (0,6120)
maternaler Raucherstatus vor der SS	-0,03809 (0,7373)	0,0874 (0,5918)	-0,1645 (0,3105)
maternale Gravität	-0,07231 (0,5239)	-0,06511 (0,6898)	-0,1096 (0,5010)
maternale Parität	-0,1114 (0,3253)	-0,1518 (0,3498)	-0,07166 (0,6604)
maternaler systolischer RR	0,1296 (0,2520)	0,2122 (0,1887)	0,1149 (0,4803)
maternaler diastolischer RR	0,08003 (0,4804)	0,04894 (0,7643)	0,1415 (0,3837)
Entbindungswoche	-0,2095 (0,0622)	<b>-0,4652</b> <b>(0,0025)</b>	0,05199 (0,7500)
Entbindungsmodus	0,06049 (0,5940)	0,03982 (0,8073)	0,07415 (0,6493)
neonatales Geschlecht	-0,234 (0,0367)	<b>-0,3194</b> <b>(0,0446)</b>	-0,1695 (0,2958)
Geburtsgewicht	-0,1737 (0,1234)	<b>-0,4279</b> <b>(0,0059)</b>	0,07925 (0,6269)
neonatale Perzentile (populationsbasiert)	0,05178 (0,6483)	0,04774 (0,7699)	0,1646 (0,3100)
individualisierte neonatale Perzentile	-0,05335 (0,6383)	-0,1177 (0,4696)	-0,06272 (0,7006)

maternales LDL-Cholesterin	-0,06426 (0,5737)	<b>-0,3996</b> <b>(0,0117)</b>	0,1374 (0,3980)
maternales HDL- Cholesterin	0,03442 (0,7633)	-0,09129 (0,5805)	0,1322 (0,4163)
maternales totales Cholesterin	-0,05658 (0,6204)	<b>-0,345</b> <b>(0,0315)</b>	0,1876 (0,2464)
maternale Triglyceride	-0,02116 (0,8531)	-0,2828 (0,0811)	0,219 (0,1746)
fetales LDL-Cholesterin	0,261 (0,0247)	<b>0,5019</b> <b>(0,0016)</b>	0,07269 (0,6690)
fetales HDL-Cholesterin	0,09062 (0,4426)	-0,04832 (0,7764)	0,2431 (0,1471)
fetales totales Cholesterin	0,2411 (0,0371)	<b>0,4667</b> <b>(0,0031)</b>	0,09377 (0,5809)
fetale Triglyceride	-0,07381 (0,5291)	0,09592 (0,5668)	-0,2549 (0,1278)

#### 4.3.4 Korrelationsanalyse der ABCG1-Expression im Endothel

Tabelle 7 zeigt die Korrelationen der ABCG1-Expression im Endothel mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv, CTRL und IUGR. Bei der Expression von ABCG1 im Endothel fanden sich Korrelationen bei den Lipidwerten in der CTRL-Gruppe. Das maternale LDL-Cholesterin ( $\rho = -0,3003$ ,  $p = 0,0632$ ) sowie die maternalen Triglyceride ( $\rho = -0,3054$ ,  $p = 0,0586$ ) korrelierten trendweise moderat negativ und das fetale LDL-Cholesterin ( $\rho = 0,3854$ ,  $p = 0,0185$ ) sowie das fetale totale Cholesterin ( $\rho = 0,4092$ ,  $p = 0,0107$ ) korrelierten moderat positiv mit der ABCG1-Expression im Endothel. Ebenso zeigte sich eine moderat negative Korrelation zum fetalen Geschlecht ( $\rho = -0,4672$ ,  $p = 0,0024$ ) in der CTRL-Gruppe.

**Tabelle 7: Korrelationsanalyse der ABCG1-Expression im Endothel mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv sowie CTRL und IUGR.**

Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $\rho$  (rho); p-Werte in (); moderate bis hohe Korrelationen ( $\rho \geq (\pm)0,3$ ) und signifikante p-Werte ( $<0,05$ ) sind fettgedruckt. SS = Schwangerschaft, BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck

Klinische Daten	ABCG1		
	Gesamt	CTRL	IUGR
maternales Alter	0,01425 (0,9001)	-0,1312 (0,4197)	0,1027 (0,5282)
maternale Größe	0,1026 (0,3649)	0,1178 (0,4693)	0,06836 (0,6751)
maternales Gewicht vor SS	-0,07331 (0,5181)	0,07371 (0,6513)	-0,2045 (0,2057)
maternaler BMI vor SS	-0,0889 (0,4329)	0,09247 (0,5704)	-0,2902 (0,0693)
maternaler Raucherstatus in der SS	-0,05131 (0,6513)	0,07596 (0,6413)	-0,1504 (0,3543)
maternaler Raucherstatus vor der SS	-0,06255 (0,5815)	0,04483 (0,7836)	-0,1599 (0,3244)

maternale Gravität	-0,07275 (0,5213)	0,05297 (0,7455)	-0,2224 (0,1679)
maternale Parität	-0,1434 (0,2043)	-0,1395 (0,3905)	-0,1481 (0,3618)
maternaler systolischer RR	0,001528 (0,9893)	0,2431 (0,1307)	-0,1598 (0,3248)
maternaler diastolischer RR	0,04668 (0,6809)	0,1336 (0,4112)	-0,007588 (0,9629)
Entbindungswoche	-0,07605 (0,5025)	-0,2522 (0,1164)	0,1002 (0,5382)
Entbindungsmodus	0,04258 (0,7077)	0,05975 (0,7142)	0,0206 (0,8996)
neonatales Geschlecht	-0,2797 (0,0120)	<b>-0,4672</b> <b>(0,0024)</b>	-0,1043 (0,5218)
Geburtsgewicht	-0,04658 (0,6816)	-0,2235 (0,1657)	0,09093 (0,5769)
neonatale Perzentile (populationsbasiert)	0,07087 (0,5322)	0,06446 (0,6927)	0,05725 (0,7257)
individualisierte neonatale Perzentile	0,05171 (0,6487)	0,04043 (0,8044)	0,0258 (0,8744)
maternales LDL-Cholesterin	-0,08333 (0,4653)	<b>-0,3003</b> <b>(0,0632)</b>	-0,00004702 (0,9998)
maternales HDL- Cholesterin	0,1028 (0,3674)	0,03609 (0,8273)	0,1428 (0,3793)
maternales totales Cholesterin	-0,04948 (0,6650)	-0,2874 (0,0761)	0,09493 (0,5601)
maternale Triglyceride	-0,07564 (0,5077)	<b>-0,3054</b> <b>(0,0586)</b>	0,1349 (0,4066)
fetales LDL-Cholesterin	0,1683 (0,1517)	<b>0,3854</b> <b>(0,0185)</b>	0,003925 (0,9816)
fetales HDL-Cholesterin	0,1543 (0,1893)	0,05211 (0,7594)	0,2303 (0,1703)
fetales totales Cholesterin	0,2305 (0,0467)	<b>0,4092</b> <b>(0,0107)</b>	0,06726 (0,6925)
fetale Triglyceride	-0,07807 (0,5055)	0,04986 (0,7662)	-0,1994 (0,2368)

#### 4.3.5 Korrelationsanalyse der SR-BI/II-Expression im Trophoblasten

Tabelle 8 zeigt die Korrelationen der SR-BI/II-Expression im Trophoblasten mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv, CTRL und IUGR. Im Gesamtkollektiv fanden wir eine positive Korrelation zwischen dem maternalen systolischen Blutdruck und der SR-BI/II-Expression im Trophoblasten ( $\rho = 0,3161$ ,  $p = 0,0043$ ). Die Entbindungswoche korrelierte hoch negativ mit der Expression sowohl im gesamten Kollektiv ( $\rho = -0,4542$ ,  $p < 0,0001$ ) als auch in der CTRL-Gruppe ( $\rho = -0,5855$ ,  $p < 0,0001$ ). In der IUGR-Gruppe gab es eine positive Korrelation zwischen dem maternalen Alter und der SR-BI/II-Expression im Trophoblasten ( $\rho = 0,3245$ ,  $p = 0,0411$ ). Beim Geburtsgewicht fanden wir negative Korrelationen in allen drei Gruppen (Gesamt:  $\rho = -0,4894$ ,  $p < 0,0001$ , CTRL:  $\rho = -0,5591$ ,  $p = 0,0002$ , IUGR:  $\rho = -0,3013$ ,  $p < 0,0588$ ). Die individualisierte neonatale Perzentile korrelierte moderat negativ mit der Expression ( $\rho = -$

0,3043,  $p = 0,0061$ ) im Gesamtkollektiv. Bei den fetalen Lipidwerten gab es jeweils eine positive Korrelation in der CTRL-Gruppe mit dem fetalen LDL-Cholesterin ( $\rho = 0,3427$ ,  $p = 0,0379$ ) und eine negative Korrelation in der IUGR-Gruppe mit den fetalen Triglyceriden ( $\rho = -0,4$ ,  $p = 0,0142$ ).

**Tabelle 8: Korrelationsanalyse der SR-BI/II-Expression im Trophoblasten mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv sowie CTRL und IUGR.**

Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $\rho$  (rho);  $p$ -Werte in (); moderate bis hohe Korrelationen ( $\rho \geq (\pm)0,3$ ) und signifikante  $p$ -Werte ( $<0,05$ ) sind fettgedruckt. SS = Schwangerschaft, BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck

Klinische Daten	SR-BI/II		
	Gesamt	CTRL	IUGR
maternales Alter	0,175 (0,1204)	0,03372 (0,8364)	<b>0,3245</b> <b>(0,0411)</b>
maternale Größe	0,0457 (0,6873)	0,06737 (0,6796)	0,03229 (0,8432)
maternales Gewicht vor SS	0,09381 (0,4079)	0,16 (0,3240)	-0,02338 (0,8861)
maternaler BMI vor SS	0,09898 (0,3824)	0,1699 (0,2946)	-0,04485 (0,7835)
maternaler Raucherstatus in der SS	0,05773 (0,6110)	0,1058 (0,5157)	-0,1078 (0,5080)
maternaler Raucherstatus vor der SS	-0,05509 (0,6274)	-0,04708 (0,7730)	-0,1228 (0,4503)
maternale Gravität	0,05692 (0,6160)	0,03262 (0,8416)	0,08217 (0,6142)
maternale Parität	-0,04982 (0,6608)	-0,1238 (0,4467)	0,04199 (0,7970)
maternaler systolischer RR	<b>0,3161</b> <b>(0,0043)</b>	0,2879 (0,0717)	0,2031 (0,2088)
maternaler diastolischer RR	0,1353 (0,2315)	-0,05901 (0,7176)	0,1723 (0,2877)
Entbindungswoche	<b>-0,4542</b> <b>(&lt;0,0001)</b>	<b>-0,5855</b> <b>(&lt;0,0001)</b>	-0,2669 (0,0959)
Entbindungsmodus	0,094 (0,4069)	0,03984 (0,8072)	0,169 (0,2973)
neonatales Geschlecht	-0,1215 (0,2830)	-0,1826 (0,2595)	-0,08476 (0,6030)
Geburtsgewicht	<b>-0,4894</b> <b>(&lt;0,0001)</b>	<b>-0,5591</b> <b>(0,0002)</b>	<b>-0,3013</b> (0,0588)
neonatale Perzentile (populationsbasiert)	-0,1969 (0,0801)	-0,003513 (0,9828)	0,06066 (0,7100)
individualisierte neonatale Perzentile	<b>-0,3043</b> <b>(0,0061)</b>	-0,1898 (0,2409)	-0,1619 (0,3184)
maternales LDL-Cholesterin	-0,2178 (0,0538)	-0,1252 (0,4475)	-0,1114 (0,4936)
maternales HDL- Cholesterin	0,1303 (0,2526)	-0,02381 (0,8856)	0,2962 (0,0635)
maternales totales Cholesterin	-0,1662 (0,1433)	-0,1343 (0,4150)	-0,03061 (0,8513)
maternale Triglyceride	-0,1614 (0,1552)	-0,08584 (0,6033)	-0,09818 (0,5467)
fetales LDL-Cholesterin	0,03623 (0,7592)	<b>0,3427</b> <b>(0,0379)</b>	-0,03973 (0,8154)

fetales HDL-Cholesterin	-0,1883 (0,1081)	-0,1737 (0,3038)	0,1115 (0,5113)
fetales totales Cholesterin	-0,001282 (0,9913)	0,2742 (0,0957)	-0,04181 (0,8059)
fetale Triglyceride	-0,02805 (0,8112)	-0,03416 (0,8387)	<b>-0,4</b> <b>(0,0142)</b>

#### 4.3.6 Korrelationsanalyse der SR-BI/II-Expression im Endothel

Tabelle 9 zeigt die Korrelationen der SR-BI/II-Expression im Endothel mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv, CTRL und IUGR. Wir fanden eine moderate positive Korrelation zwischen dem maternalen systolischen Blutdruck und der SR-BI/II-Expression im Endothel ( $\rho = 0,4463$ ,  $p = 0,0039$ ). Außerdem fiel in der IUGR-Gruppe eine negative Korrelation mit den fetalen Triglyceriden auf ( $\rho = -0,3668$ ,  $p = 0,0256$ ).

**Tabelle 9: Korrelationsanalyse der SRBI/II-Expression im Endothel mit den klinischen Daten von Mutter und Kind sowie deren Lipidwerte für das gesamte Patientenkollektiv sowie CTRL und IUGR.**

Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman  $\rho$  (rho); p-Werte in (); moderate bis hohe Korrelationen ( $\rho \geq (\pm)0,3$ ) und signifikante p-Werte ( $<0,05$ ) sind fettgedruckt. SS = Schwangerschaft, BMI = Body-Mass-Index, RR = Blutdruck

Klinische Daten	SR-BI/II		
	Gesamt	CTRL	IUGR
maternales Alter	0,1521 (0,1781)	0,02672 (0,8700)	0,2278 (0,1574)
maternale Größe	-0,09439 (0,4049)	-0,1174 (0,4708)	-0,0228 (0,8889)
maternales Gewicht vor SS	0,04176 (0,7130)	0,18 (0,2664)	-0,07824 (0,6313)
maternaler BMI vor SS	0,1028 (0,3640)	0,2905 (0,0690)	-0,08566 (0,5992)
maternaler Raucherstatus in der SS	0,02403 (0,8324)	0,05983 (0,7138)	-0,02507 (0,8780)
maternaler Raucherstatus vor der SS	0,04321 (0,7035)	0 ( $>0,9999$ )	0,07184 (0,6596)
maternale Graviddität	0,009511 (0,9333)	0,18 (0,2664)	-0,1562 (0,3358)
maternale Parität	-0,06259 (0,5813)	0,03872 (0,8125)	-0,0992 (0,5425)
maternaler systolischer RR	0,2615 <b>(0,0191)</b>	<b>0,4463</b> <b>(0,0039)</b>	0,08325 (0,6095)
maternaler diastolischer RR	0,2175 (0,0527)	0,1917 (0,2359)	0,2012 (0,2131)
Entbindungswoche	-0,2133 (0,0575)	-0,1999 (0,2161)	-0,1942 (0,2298)
Entbindungsmodus	0,09299 (0,4120)	0,1946 (0,2288)	0,0206 (0,8996)
neonatales Geschlecht	-0,0315 (0,7815)	-0,1133 (0,4865)	0,06086 (0,7091)
Geburtsgewicht	-0,2675 <b>(0,0165)</b>	-0,1757 (0,2781)	-0,2854 (0,0742)

neonatale Perzentile (populationsbasiert)	-0,1135 (0,3162)	0,05086 (0,7553)	-0,1476 (0,3636)
individualisierte neonatale Perzentile	-0,1317 (0,2444)	-0,03929 (0,8098)	-0,1337 (0,4108)
maternales LDL-Cholesterin	-0,1303 (0,2524)	-0,1984 (0,2260)	-0,09822 (0,5465)
maternales HDL- Cholesterin	-0,01029 (0,9283)	-0,07438 (0,6527)	0,001835 (0,9910)
maternales totales Cholesterin	-0,1618 (0,1542)	-0,2177 (0,1831)	-0,1288 (0,4282)
maternale Triglyceride	-0,03472 (0,7613)	-0,05008 (0,7621)	0,03221 (0,8436)
fetales LDL-Cholesterin	-0,01482 (0,9002)	0,04475 (0,7926)	-0,01231 (0,9424)
fetales HDL-Cholesterin	-0,1123 (0,3409)	-0,1718 (0,3093)	0,003988 (0,9813)
fetales totales Cholesterin	-0,1178 (0,3141)	-0,1013 (0,5451)	-0,1402 (0,4078)
fetale Triglyceride	-0,1618 (0,1656)	-0,1429 (0,3921)	<b>-0,3668</b> <b>(0,0256)</b>

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methodik

#### 5.1.1 Diskussion der Patientenauswahl, Probengewinnung und -aufarbeitung

Um mögliche Confounder auszuschließen, wurden in dieser Studie Kontroll-Patientinnen zu den IUGR-Patientinnen nach Alter, Größe und Gewicht der Mutter und Rauchen vor sowie in der Schwangerschaft gepaart. Das Matching führte zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen beiden Gruppen. Es war jedoch nicht möglich, CTRL-Mütter zu wählen, deren systolischer und diastolischer Blutdruck im Mittel denen der IUGR-Gruppe entsprach, da der Blutdruck eine wichtige Ursache für die Entwicklung einer IUGR ist. Deshalb wurden solche Frauen mit Präeklampsie und anderen HES, welche bekannterweise pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit der IUGR teilen, aus der CTRL-Gruppe ausgeschlossen. Eine Verzerrung durch diese Pathologie in der CTRL-Gruppe kann jedoch ausgeschlossen werden (Hentschke *et al.*, 2013).

Um zu verhindern, dass Erkrankungen vor oder während der Schwangerschaft die Ergebnisse verfälschen könnten, wurden klare Ein- und Ausschlusskriterien wie bereits beschrieben aufgestellt. Zudem wurde versucht, nur Patientinnen auszuwählen, deren Kind per Kaiserschnitt auf die Welt geholt wurde, damit der Geburtsvorgang an sich als Einflussfaktor ausgeschlossen werden konnte. So ließ sich die Beschaffung der Plazentaprobe zudem standardisieren, was Ergebnisse zwischen den häufig per Sectio caesarea auf die Welt kommenden IUGR-Kindern mit den CTRL-Kindern vergleichbarer macht. Der Einfluss der fünf Spontangeburt auf das Gesamtergebnis wird als sehr gering eingeschätzt.

Fazit in Bezug auf einen möglichen Confounder durch klinische Charakteristika der beiden Untersuchungsgruppen: gering.

Wichtig für die Auswahl der Patientinnen der IUGR-Gruppe war eine klare Definition der Wachstumsrestriktion. Da es zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine einheitliche Definition der IUGR in Deutschland gab, wurde sich an der Amerikanischen Leitlinie orientiert (American College of and Gynecologists, 2013). Vergleicht man diese mit dem im Jahre 2016 erschienenen Leitlinienprogramm der DGGG, OEGG und SGGG, so zeigen sich große Ähnlichkeiten. Zudem muss das fetale Schätzwert im deutschen Leitlinienprogramm nicht zwangsläufig unter der 10. Perzentile liegen, solange andere Kriterien wie zum Beispiel ein nicht perzentilengerechtes Wachstum und ein pathologischer Dopplerfluss in der Arteria uterina oder umbilicalis erfüllt sind (Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG,



2017). Dennoch wurde im Rahmen dieser Studie der Entschluss gefasst, strenge Kriterien der Definition mit fetalem Schätzwert unter der 10. Perzentile sowie tatsächlichem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile anzuwenden. Um eine Trennschärfe zu konstitutionellen SGA-Feten herzustellen, mussten mit der IUGR assoziierte sonographische Zusatzkriterien erfüllt sein.

Es gibt sehr viele verschiedene Formeln zur Berechnung des fetalen Schätzwerts und keine davon ist für jeden Fall optimal. Bernaschek und Kratochvil fanden heraus, dass die einzelnen Verfahren in unterschiedlichen Indikationsgebieten die besten Resultate bringen (Bernaschek and Kratochvil, 1981).

Siemer *et al.* bestätigten diese These und präzisierten, dass vor allem für unterschiedliche Gewichtsbereiche manche Formeln anderen überlegen waren. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Hadlockformel vor allem für Kinder unter 2500g gut geeignet waren (Siemer *et al.*, 2008).

Somit wurde die Bestimmung des fetalen Schätzwerts einheitlich mit Hilfe der Hadlockformel durchgeführt. Entscheidend für ein gutes Ergebnis ist die Qualifikation des Untersuchers (Siemer *et al.*, 2008). In dieser Studie wurden die sonographischen Untersuchungen deswegen von erfahrenen Gynäkologen durchgeführt und anschließend postpartal bestätigt oder falsifiziert.

Fazit in Bezug auf einen möglichen Confounder durch die IUGR-Definition und -Erkennung: gering.

Als weiteres Problem kann die Gruppengröße diskutiert werden. Im Vorfeld wurde eine Power-Analyse auf der Basis der mütterlichen LDL/HDL-Ratio durchgeführt mit einer Notwendigkeit einer Gruppenstärke von  $n=26$  bei einer Power von 80% und einem Alpha-Fehler von 0,05. Diese Gruppenstärke konnte bei Weitem überschritten werden, war jedoch limitiert durch das vorhandene Material der Biobank sowie der Methodik der TMA. Hier passen exklusive weiterer Positiv-Kontrollen nicht mehr als 80 Proben auf einen TMA-Block.

Fazit in Bezug auf eine mögliche Unterpowerung: gering.

Da im Hinblick auf die Fragestellung einerseits die Menge der Transporter, andererseits aber vor allem die Lokalisation derselbigen von Interesse war, wurde der Entschluss gefasst, die Methodik der Immunhistochemie zu verwenden. Dieses semiquantitative Verfahren ermöglicht es zwar nicht, eine Aussage über die exakte Anzahl der Transporter-Proteine zu tätigen. Jedoch können anhand der unterschiedlichen Ausprägung der Färbung die Menge der Transporter abgeschätzt werden. Der große Vorteil der IHC gegenüber anderen Methoden wie

mRNA PCR, Western blot oder ELISA besteht in der relativ genauen Lokalisation der Transportproteine im Gewebe bzw. Zelltyp. Betrachtet man den Western blot, so kann man durch die Übertragung von Proteinen aus einem Elektrophoresegel auf eine bestimmte Membran und einer angelegten elektrischen Spannung unterschiedliche Proteine nach ihrer Größe sortieren und bei sorgfältiger Arbeit sogar quantifizieren (Taylor and Posch, 2014). Das macht das Verfahren in Bezug auf die Quantifizierung eines speziellen Proteins und die Vermeidung von Kreuzreaktionen sensitiver. Mit Hilfe von ELISA können Antigene präzise, sensitiv und vielfältig quantifiziert werden (Thiha and Ibrahim, 2015). Die RT-PCR sorgt durch die Umschreibung von mRNA in DNA für die hohe Quantifizierung und Vervielfältigung der Proteine (Perez *et al.*, 2015). All diese Methoden dienen also dem Nachweis und der Quantifizierung der Proteine bzw. ihrer RNA. Aus vorherigen Studien weiß man bereits, dass ABCA1, ABCG1 und SR-BI/II in der Plazenta vorkommen. Die gewählten Antikörper sind nach Herstellerangaben sehr spezifisch. Kreuzreaktionen sind nicht oder kaum zu erwarten. Mit dem Vorteil der genauen Lokalisation im Gewebe und der Auswertung von Gewebearten können über IHC auch heterogene Gewebearten leichter in der Quantifizierung der Proteine berücksichtigt werden. Speziell bei den TMA besteht im Gegensatz zu anderen Verfahren der erhebliche Vorteil darin, dass mit einem Antikörper-basierten Färbeschritt alle Gewebeproben gleichzeitig gefärbt werden können und damit methodische Färbeunterschiede vermieden werden können.

Fazit: Die Methodik ist geeignet und sensitiv, um die Fragestellung beantworten zu können.

#### 5.1.2 Diskussion der Auswertung

Auch bei der Auswertung der gefärbten Schnitte wurde eine größtmögliche Standardisierung angestrebt. Sie erfolgte verblindet und nach vorgegebenem Protokoll. Das heißt, dass weder die technischen Angestellten noch die auswertenden Doktoranden im Besitz des Schlüssels für die Anordnungen der Proben auf den TMA-Platten waren.

Problematisch waren die Fälle, wenn in einem Spot wenig bis kein Material zu beurteilen war. In diesem Fall gestand der Standard eine Untersucher-abhängige Auswahl eines geeigneten Spots zu. So konnte es vorkommen, dass von zwei Observern nicht der gleiche definierte Plazentaabschnitt bewertet wurde. Die Inter-Observer-Variabilität lag dennoch unter 10%, was zeigt, dass ein systemischer Fehler mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Lediglich bei der Auswertung des Endothels gelang dieses nicht immer, da die Gefäße teilweise sehr heterogen gefärbt waren und die Stärke der Expression abhängig von der genauen

Lokalisation sowie der Größe der Gefäße war. Aus diesem Grund wurde die Untersuchung für ausgewählte Transporter mit Hilfe von Fotos sowie einer Unterteilung in drei verschiedene Gefäßgrößen (siehe Abb.3) wiederholt. Somit war ein größeres Maß an Standardisierung gegeben.

Der Umstand, dass die beiden verblindeten Untersucher der Proben wenig bis keine Erfahrung in der Mikroskopie der Plazenta hatten, kann als eher positiv gewertet werden. Nach kurzer Einweisung war es den Untersuchern problemlos möglich, plazentare Endothelzellen und Trophoblasten zu identifizieren. Ein erfahrener Untersucher hätte jedoch womöglich bereits bei der ersten Betrachtung anhand pathologischer Merkmale einen Unterschied zwischen IUGR und CTRL gesehen und wäre dadurch in seiner Auswertung beeinflusst gewesen (Feist, Blöcker and Hussein, 2015; Feist, von Kaisenberg and Hussein, 2017). Obwohl histomorphologische Veränderungen der Plazenta bei IUGR sehr heterogen und nicht spezifisch sind (Kovo *et al.*, 2013; Parra-Saavedra *et al.*, 2013), findet man doch häufig assoziierte Merkmale, die den geübten Untersucher in unbewusster Annahme einer Pathologie in seiner Auswertung beeinflusst hätten. Zottenreifungsstörungen mit Sklerose, Zwischenzottenmangel mit erweiterten intervillösen Räumen sowie Synzytiotrophoblast-Zell-Knoten (Tenney-Parker-Phänomen) findet man gehäuft bei IUGR. Ebenso ist die Diagnose der chronischen Villitis mit der IUGR assoziiert (Feist, von Kaisenberg and Hussein, 2017).

Fazit: Eine Beeinflussung der semiquantitativen Bewertung plazentarer Expressionsmuster durch Selektions- oder Untersucher-Bias kann nahezu ausgeschlossen werden.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 ABCA1

In der vorliegenden Studie stellte sich heraus, dass die Expression von ABCA1 im Trophoblasten unabhängig vom kindlichen Geschlecht bei IUGR im Vergleich zu CTRL signifikant erhöht war, wohingegen im Endothel keine signifikanten Unterschiede zu erkennen waren. Betrachtet man den Zeitpunkt der Geburt, so fällt auf, dass ABCA1 insbesondere bei der early-onset IUGR vermehrt exprimiert wurde. Diese Beobachtung stimmt mit den von Chen-Mao *et al.* beschriebenen Ergebnissen überein: In ihrer Studie über ABCA1 Transporter in der Plazenta fanden sie heraus, dass ABCA1 in Plazenten von Frühgeburten gegenüber Termingeburten signifikant erhöht war (Cheng-Mao *et al.*, 2017).

In einer normalen Schwangerschaft sinkt das fetale LDL-Cholesterin im Laufe derselben. Hierbei korreliert das LDL-Cholesterin des Kindes mit dem der Mutter innerhalb der ersten 6 Schwangerschaftsmonate. Im dritten Trimester ist diese Korrelation nicht mehr vorhanden

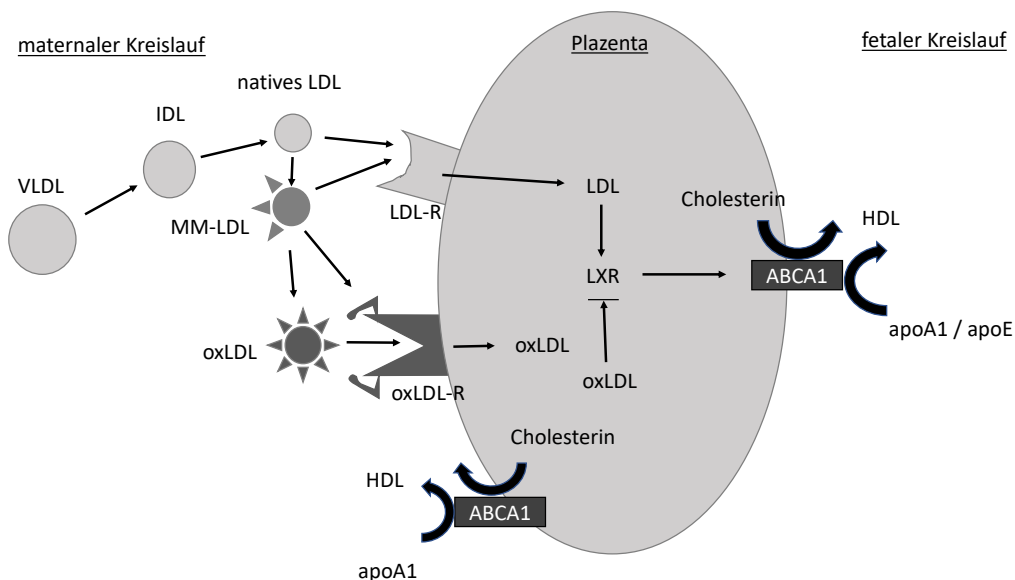
(Pecks *et al.*, 2013). Wie bereits erwähnt, benötigen Feten eine ausreichende Menge an Cholesterin für eine adäquate intrauterine Entwicklung. Es fiel auf, dass Kinder mit IUGR signifikant geringere Mengen an LDL-Cholesterin und totalem Cholesterin sowie HDL-Cholesterin aufwiesen. In Studien wurde ebenfalls gezeigt, dass bei Müttern von IUGR-Kindern sowohl das LDL-Cholesterin als auch das totale Cholesterin deutlich erniedrigt waren im Gegensatz zu den Kontrollen, weshalb von einer verminderten Cholesterinversorgung des Kindes seitens der Mutter ausgegangen werden kann (Pecks *et al.*, 2012). Bei all diesen Beobachtungen stellt sich die Frage, was sind Ursachen und was Folgen der IUGR. Als entscheidendes Element zwischen dem Kreislauf der Mutter und dem des Kindes wurde deshalb die Plazenta untersucht, welche Transport in beide Richtungen ermöglicht. Die These besagte, dass aufgrund des Cholesterinmangels des Kindes und der damit einhergehenden Wachstumsretardierung ein Kompensationsmechanismus der Plazenta in Gange gesetzt würde. In diesem Fall wurde vermutet, dass bestimmte Cholesterintransporter wie der ABCA1-Transporter im Endothel der Plazenta an der fetoplazentaren Grenzfläche hoch exprimiert würde, um vermehrt Cholesterin zum Feten zu transportieren und somit das Defizit auszugleichen.

Es stellte sich jedoch heraus, dass ABCA1 im Endothel verglichen mit der CTRL-Gruppe nicht vermehrt exprimiert wird. Dafür zeigte sich jedoch eine deutliche Erhöhung der ABCA1-Expression im Trophoblasten, also genau auf der anderen Seite, nämlich der maternoplazentaren Grenzfläche. Da der ABCA1-Transporter für den Cholesterinefflux verantwortlich ist, ist davon auszugehen, dass er Cholesterin aus der Plazenta in das mütterliche Blut befördert. Hierfür gibt es folgenden Erklärungsansatz:

Häufig kommt es bei IUGR, insbesondere bei der schweren Form, zu einer Anhäufung von oxidiertem LDL in der Plazenta, weil unterschiedliche Ereignisse, wie zum Beispiel eine verminderte Trophoblastinvasion in die Dezidua mit konsekutiv vermindertem Umbau der Spiralarterien, zu einer Ischämie und Hypoxie sowie der Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS = Radikale Sauerstoff Spezies) führen (Pecks *et al.*, 2012, 2013). Diese oxidieren dann das LDL zu oxLDL. Pecks *et al.* beschrieben eine negative Korrelation zwischen der mütterlichen LDL-Cholesterinkonzentration und dem oxLDL in der Plazenta, da es zu einer Umwandlung von LDL in die oxidierte Form kommt und diese dann über einen Rezeptor in die Plazenta aufgenommen wird. Es wurde angenommen, dass oxLDL sich bei IUGR in der Plazenta anhäuft und über die Hemmung des LXR zu einer Downregulierung der ABCA1-Transporter führt, da diese normalerweise von LXR aktiviert werden (Pavan *et al.*, 2004; Zhu *et al.*, 2005;

Pecks *et al.*, 2013). Infolgedessen kann nicht mehr genug Cholesterin über die ABCA1-Transporter gebunden an HDL in den fetalen Kreislauf gebracht werden und daher wird das Kind mit Cholesterin unterversorgt (siehe Graphik 1) (Pecks *et al.*, 2013).

Nun kommt es in der vorliegenden Studie entgegen der Hypothese eines hemmenden Einflusses oxidierter LDL-Partikel auf LXR und ABCA1 zu einer deutlich vermehrten Expression des ABCA1-Transporters im Trophoblasten bei IUGR. Somit kann vermehrt überschüssiges Cholesterin über diesen Transporter mit Hilfe von apoA1 als HDL in den mütterlichen Kreislauf exportiert werden. Diese Hochregulation wird als Kompensations- und Schutzmechanismus der Plazenta und somit als Folge der schädlichen LDL-Einlagerungen in die Plazenta betrachtet. Sie versucht damit eine Überladung mit oxLDL und die damit verbundenen atherogenen Reize zu vermindern. Unterstützt wird diese Theorie dadurch, dass HDL-Cholesterin im mütterlichen Blut im Gegensatz zu LDL bei IUGR im Vergleich zu CTRL nicht erniedrigt ist (siehe Tabelle 3). Die hier vorliegenden Ergebnisse stimmen mit den Entdeckungen von Aye *et al.* überein, dass ABCA1-Transporter hauptsächlich in der apikalen Membran der Trophoblasten vorkommen und für den Efflux von Cholesterin zur Mutter zuständig sind. Aye *et al.* interpretierten das ebenfalls als Schutzmechanismus vor Überladung mit oxidierten Oxysterolen (Aye *et al.*, 2010).



**Graphik 1:** Vermuteter Ablauf der Oxidierung von LDL und des Cholesterinexports der Plazenta: Natives LDL wird zu moderatem (MM-LDL) und vollständig oxidiertem LDL (oxLDL) oxidiert. Sowohl das native LDL als auch MM-LDL und ox LDL werden über verschiedene Rezeptoren von der Plazenta aufgenommen. Eine vollständige Oxidierung von LDL führt zu einer Akkumulation von oxLDL und dessen Cholesterin in der Plazenta,

was dessen Bioverfügbarkeit reduziert. OxLDL und assoziierte Oxysterole inhibieren den LXR, welcher wiederum ein Aktivator des ABCA1-Transporters ist. Dieses führt zu einem reduzierten Cholesterin-Efflux zu den Apolipoproteinen apoA1 und apoE an der fetoplazentaren Grenzfläche und somit zu einem verringerten Cholesterinangebot für den Feten. Allerdings kommt es an der maternoplazentaren Grenzfläche zu einer Hochregulierung des ABCA1-Transporters, wodurch Cholesterin mit Hilfe von apoA1 als HDL in den mütterlichen Kreislauf exportiert wird. (Graphik modifiziert nach (Pecks *et al.*, 2013))

Christiansen-Weber *et al.* konnten zeigen, dass ABCA1 vor allem in den Trophoblastzellen der Plazenta vorkommt und eine wichtige Rolle in der plazentaren Homöostase spielt. Durch das Ausschalten von ABCA1 bei Mäusen zeigten sich schwerwiegende Malformationen in der Morphologie der Plazenta. Diese führten in der Schwangerschaft zu IUGR und zum Tod der fetalen Mäuse, da eine mangelhafte Plazentaausbildung zu deren Unterversorgung führt. Die humane Plazenta hat im Gegensatz zur murinen Plazenta die Möglichkeit zur Kompensation. (Christiansen-Weber *et al.*, 2000). Dieses unterstützt die These, dass Plazenten bei IUGR versuchen, durch die hochregulierte ABCA1 Expression im Trophoblasten die eigene Homöostase aufrechtzuerhalten, um eine bestmögliche Versorgung des Feten zu ermöglichen.

### 5.2.2 ABCG1

Die Expression von ABCG1 zeigte weder im Trophoblasten noch im Endothel signifikante Veränderungen zwischen den IUGR- und den Kontrollgruppen. Klucken *et al.* beschrieben, dass ABCG1 hauptsächlich in Makrophagen zu finden war, wohingegen Aye *et al.* diese Transporter auch an der basolateralen Membran der Trophoblasten in der Plazenta nachgewiesen haben (Klucken *et al.*, 2000; Aye *et al.*, 2010). Aye *et al.* vermuteten somit, dass ABCG1 hauptsächlich für den Cholesterintransport von der Mutter zum Feten verantwortlich war (Aye *et al.*, 2010). Aufgrund der These, dass die Überladung der Plazenta durch oxidiertes Cholesterin diese in ihrer Funktion einschränke, erscheinen die hier vorliegenden Ergebnisse bezüglich der Expression von ABCG1 schlüssig. Unterstützt werden diese Beobachtungen durch andere Studien, die ebenfalls keine signifikanten Veränderungen für ABCG1 in der Plazenta nachweisen konnten (Baumann *et al.*, 2013). Es bleibt aber die Frage offen, warum es nicht zu einer kompensatorischen Erhöhung der ABCG1-Transporter im Endothel kommt. So könnte einerseits überschüssiges Cholesterin aus der Plazenta abgegeben werden und andererseits könnte beim Feten der vorliegende Cholesterinmangel ausgeglichen werden. Dabei muss jedoch hinterfragt werden, inwieweit der Fet einen tatsächlichen Cholesterinmangel erfährt oder

ob auch die erniedrigten Cholesterinspiegel beim Feten einen physiologischen Kompensationsmechanismus in Anpassung an eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit bedeuten (Pecks *et al.*, 2019).

### 5.2.3 SR-BI/II

Die Expression von SR-BI im Trophoblasten zeigt eine signifikante Erhöhung bei IUGR gegenüber CTRL. Ethier-Chiasson *et al.* gehen davon aus, dass die SR-BI-Transporter vor allem für den Cholesterintransport von der Mutter zum Feten zuständig sind, in diesem Zuge jedoch unabhängig von der mütterlichen Cholesterin-Plasmakonzentration (Ethier-Chiasson *et al.*, 2007). Auch OxLDL hat eine hohe Affinität zu Scavenger-Rezeptoren. (Pecks *et al.*, 2013). Somit kann dieses Ergebnis wie bereits beim ABCA1-Transporter als Schutzmechanismus der Plazenta vor Überladung mit oxLDL interpretiert werden.

## 6 Zusammenfassung

Cholesterin ist ein essentieller Nährstoff für die fetale und plazentare Entwicklung. Herrscht ein Mangel an Cholesterin, so können Probleme in der Entwicklung der Feten folgen. Bei Schwangeren mit IUGR, also einer fetalen Entwicklungsstörung, bei der der Fet sein ihm genetisch vorgegebenes Wachstumspotential nicht ausschöpft, sind verminderte LDL-Cholesterin- bzw. bei deren Feten insbesondere verminderte HDL-Cholesterinkonzentrationen bekannt. Cholesterin wird durch den Feten de novo synthetisiert, aber auch durch die Mutter transplazentar bereitgestellt. Der Cholesterintransport durch die Plazenta nutzt die Transportproteine ABCA1, ABCG1 und SR-BI/II. Da bei Schwangerschaften mit IUGR häufig eine beeinträchtigte Plazentafunktion zugrundeliegt, wird in der vorliegenden Arbeit die Hypothese überprüft, ob sich eine veränderte plazentare Funktion des transplazentaren Cholesterintransports in den Transportproteinen ABCA1, ABCG1 und SR-BI/II an der fetoplazentaren und maternoplazentaren Grenzfläche widerspiegelt. Konkret wird die Hypothese aufgestellt, dass im Endothel der Plazentazotten eine kompensatorisch erhöhte Expression von ABCA1 nachzuweisen ist, um den angenommenen Cholesterinmangel vom Feten auszugleichen.

Hierfür wurde die Expression von ABCA1, ABCG1 und SR-BI/II in Plazenten von 80 Patientinnen, von denen jeweils 40 Mütter Kinder mit IUGR und 40 Mütter Kinder ohne IUGR zur Welt brachten, untersucht. Nach entsprechender Vorbereitung der Proben und immunhistochemischer Färbung, wurde die Intensität der Färbung nach dem Remmele-Score verblindet mittels Mikroskop durch zwei Observer ausgewertet.

Anders als vermutet konnte dargestellt werden, dass die Expression von ABCA1 im Endothel unverändert ist, wohingegen die Expression dieses Transporters im Trophoblasten, also an der maternoplazentaren Grenzfläche bei IUGR verglichen mit der Kontrollgruppe deutlich erhöht ist. Dieses Ergebnis fand sich auch bei SR-BI/II, jedoch nicht in demselben Ausmaß. Bei ABCG1 ließen sich keine signifikanten Unterschiede darstellen.

Die Erhöhung der ABCA1- und SR-BI/II-Transporter im Trophoblasten kann als Schutzmechanismus der Plazenta vor Überladung mit oxidiertem LDL-Cholesterin interpretiert werden. Oxidiertes LDL-Cholesterin häuft sich in der Plazenta an und beeinträchtigt deren Funktion durch toxisch-inflammatorische Eigenschaften und atherogene Gewebeveränderungen. Dies wiederum führt zu einer reduzierten Plazentafunktion und konsekutiver Unterversorgung des Feten. ABCA1 und SR-BI/II könnte dazu beitragen, überschüssiges toxisches Cholesterin in die mütterliche Zirkulation zu effluieren. Diese Erkenntnisse können für zukünftige Studien



als Grundlage dienen, therapeutische Konzepte zu entwickeln, um die Plazenta bei diesem Kompensationsmechanismus zu unterstützen.

## 7 Literaturverzeichnis

A.R., A. *et al.* (2014) 'Predictive factors for intrauterine growth restriction', *Journal of medicine and life*, 7(2), pp. 165–171. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604858041%5Cnhttp://sfx.aub.aau.dk/sfxaub?sid=EMBASE&iissn=18443117&id=doi:&atitle=Predictive+ factors+for+intrauterine+growth+restriction&stitle=J+Med+Life&title=Journal+of+medicine+>.

Acton, S. *et al.* (1996) 'Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor.', *Science (New York, N.Y.)*, 271(17), pp. 518–520. doi: 10.1126/science.271.5248.518.

American College of, O. and Gynecologists (2013) 'ACOG Practice bulletin No. 134: Fetal Growth Restriction', *Obstet Gynecol*, 121(5), pp. 1122–1133. doi: 10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9.

Aye, I. L. M. H. *et al.* (2010) 'Placental ABCA1 and ABCG1 transporters efflux cholesterol and protect trophoblasts from oxysterol induced toxicity', *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(9), pp. 1013–1024. doi: 10.1016/j.bbaliip.2010.05.015.

Baardman, M. E. *et al.* (2012) 'The origin of fetal sterols in second-trimester amniotic fluid: Endogenous synthesis or maternal-fetal transport?', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(3). doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.003.

Baardman, M. E. *et al.* (2013) 'The Role of Maternal-Fetal Cholesterol Transport in Early Fetal Life: Current Insights', *Biology of Reproduction*, 88(1). doi: 10.1095/biolreprod.112.102442.

Baschat, A. A. (2004) 'Fetal responses to placental insufficiency: An update', *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, pp. 1031–1041. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00273.x.

Baumann, M. *et al.* (2013) 'Placental ABCA1 and ABCG1 expression in gestational disease: Pre-eclampsia affects ABCA1 levels in syncytiotrophoblasts', *Placenta*, 34(11), pp. 1079–1086. doi: 10.1016/j.placenta.2013.06.309.

Beaven, S. W. and Tontonoz, P. (2006) 'Nuclear Receptors in Lipid Metabolism: Targeting the Heart of Dyslipidemia', *Annual Review of Medicine*, 57(1), pp. 313–329. doi: 10.1146/annurev.med.57.121304.131428.

Bernaschek, G. and Kratochwil, A. (1981) '[Comparison of different methods for estimating fetal weight by cephalo- and abdominometry (author's transl)].', *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 41(2), pp. 114–117. doi: 10.1055/s-2008-1036975.

Blundell, C. *et al.* (2016) 'A microphysiological model of the human placental barrier', *Lab on a Chip*, 16(16), pp. 3065–3073. doi: 10.1039/c6lc00259e.

Chen, H. *et al.* (1996) 'Cloning of the cDNA for a human homologue of the Drosophila white gene and mapping to chromosome 21q22.3.', *American journal of human genetics*, 59(1), pp.

66–75. Available at:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1915121&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

Cheng-Mao, X. *et al.* (2017) ‘Placental ABCA1 Expression Is Increased in Spontaneous Preterm Deliveries Compared with Iatrogenic Preterm Deliveries and Term Deliveries’, *BioMed Research International*, 2017. doi: 10.1155/2017/8248094.

Christiansen-Weber, T. A. *et al.* (2000) ‘Functional loss of ABCA1 in mice causes severe placental malformation, aberrant lipid distribution, and kidney glomerulonephritis as well as high-density lipoprotein cholesterol deficiency’, *American Journal of Pathology*, 157(3), pp. 1017–1029. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64614-7.

Cox, R. A. and García-Palmieri, M. R. (1990) ‘Cholesterol, Triglycerides, and Associated Lipoproteins’, *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, pp. 153–160.

Dietschy, J. M., Turley, S. D. and Spady, D. K. (1993) ‘Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans.’, *Journal of lipid research*, 34(10), pp. 1637–1659.

Dötsch, J. *et al.* (2017) ‘Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016)’, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 77(11), pp. 1157–1173. doi: 10.1055/s-0043-118908.

Dubé, E., Ethier-Chiasson, M. and Lafond, J. (2013) ‘Modulation of Cholesterol Transport by Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus in Human Full-Term Placental’, *Biology of Reproduction*, 88(1). doi: 10.1095/biolreprod.112.105619.

Duncan, R. E. *et al.* (2007) ‘Regulation of Lipolysis in Adipocytes’, *Annual Review of Nutrition*, 27(1), pp. 79–101. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093734.

Ethier-Chiasson, M. *et al.* (2007) ‘Influence of maternal lipid profile on placental protein expression of LDLr and SR-BI’, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 359(1), pp. 8–14. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.05.002.

Feist, H., Blöcker, T. and Hussein, K. (2015) ‘Massive perivillöse Fibrinabscheidungen, chronisch-histiozytäre Intervillositis, Villitis unbekannter Ätiologie: Plazentaläsionen bei Störungen der fetomaternalen Einheit mit Rezidivrisiko’, *Pathologe*, 36(4), pp. 355–361. doi: 10.1007/s00292-014-2051-7.

Feist, H., von Kaisenberg, C. and Hussein, K. (2017) ‘Pathologisch-anatomische und klinische Aspekte der Plazenta bei Frühgeburt’, *Pathologe*, 38(4), pp. 248–259. doi: 10.1007/s00292-016-0156-x.

Frøen, J. F. *et al.* (2004) ‘Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death’, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 83(9), pp. 801–807. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x.

Gardosi, J. *et al.* (1992) ‘Customised antenatal growth charts’, *The Lancet*, 339(8788), pp. 283–287. doi: 10.1016/0140-6736(92)91342-6.

Gaudineau, A. (2013) '[Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age].', *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 42(8), pp. 895–910. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.09.013.

Ghio, A. *et al.* (2011) 'Triglyceride metabolism in pregnancy', *Advances in Clinical Chemistry*, 55, pp. 133–153. doi: 10.1016/B978-0-12-387042-1.00007-1.

Gude, N. M. *et al.* (2004) 'Growth and function of the normal human placenta', *Thrombosis Research*, pp. 397–407. doi: 10.1016/j.thromres.2004.06.038.

Hadlock, F. P. *et al.* (1985) 'Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-A prospective study', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 151(3), pp. 333–337. doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.

Harrington, K. *et al.* (1996) 'Doppler ultrasound of the uterine arteries: The importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 7(3), pp. 182–188. doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.07030182.x.

Hentschke, M. R. *et al.* (2013) 'Is the atherosclerotic phenotype of preeclamptic placentas due to altered lipoprotein concentrations and placental lipoprotein receptors? Role of a small-for-gestational-age phenotype', *Journal of Lipid Research*, 54(10), pp. 2658–2664. doi: 10.1194/jlr.m036699.

Huppertz, B. (2008) 'The anatomy of the normal placenta', *Journal of Clinical Pathology*, pp. 1296–1302. doi: 10.1136/jcp.2008.055277.

Ikonen, E. (2006) 'Mechanisms for Cellular Cholesterol Transport: Defects and Human Disease', *Physiological Reviews*, 86(4), pp. 1237–1261. doi: 10.1152/physrev.00022.2005.

Ikonen, E. (2008) 'Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, pp. 125–138. doi: 10.1038/nrm2336.

Jao, C. Y. *et al.* (2015) 'Biosynthetic labeling and two-color imaging of phospholipids in cells', *ChemBioChem*, 16(3), pp. 472–476. doi: 10.1002/cbic.201402149.

Jenkins, K. T. *et al.* (2008) 'Enhanced placental cholesterol efflux by fetal HDL in Smith-Lemli-Opitz syndrome', *Molecular Genetics and Metabolism*, 94(2), pp. 240–247. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.01.015.

Jones, P. M. and George, A. M. (2004) 'The ABC transporter structure and mechanism: Perspectives on recent research', *Cellular and Molecular Life Sciences*, pp. 682–699. doi: 10.1007/s00018-003-3336-9.

Kaufmann, P., Black, S. and Huppertz, B. (2003) 'Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia', *Biology of Reproduction*, 69(1), pp. 1–7. doi: 10.1095/biolreprod.102.014977.

Klucken, J. *et al.* (2000) 'ABCG1 (ABC8), the human homolog of the Drosophila white gene, is a regulator of macrophage cholesterol and phospholipid transport.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(2), pp. 817–22. doi:

10.1073/PNAS.97.2.817.

Kovo, M. *et al.* (2013) 'The placental factor in early- and late-onset normotensive fetal growth restriction', *Placenta*, 34(4), pp. 320–324. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.010.  
Lawn, R. M. *et al.* (1999) 'The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway', *Journal of Clinical Investigation*, 104(8). doi: 10.1172/JCI8119.The.

Lin, D. S., Pitkin, R. M. and Connor, W. E. (1977) 'Placental transfer of cholesterol into the human fetus', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 128(7), pp. 735–739. doi: 10.1016/0002-9378(77)90713-X.

Mankuta, D. *et al.* (2010) 'Lipid profile in consecutive pregnancies', *Lipids in Health and Disease*, 9. doi: 10.1186/1476-511X-9-58.

Messias, M. C. F. *et al.* (2018) 'Plasmalogen lipids: Functional mechanism and their involvement in gastrointestinal cancer', *Lipids in Health and Disease*. doi: 10.1186/s12944-018-0685-9.

Miehe, U. *et al.* (2006) 'Expression of the actin stress fiber-associated protein CLP36 in the human placenta', *Histochemistry and Cell Biology*, 126(4), pp. 465–471. doi: 10.1007/s00418-006-0182-5.

Mongelli, M., Wilcox, M. and Gardosi, J. (1996) 'Estimating the date of confinement: Ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174(1), pp. 278–281. doi: 10.1016/S0002-9378(96)70408-8.

Nardoza, L. M. M. *et al.* (2017) 'Fetal growth restriction: current knowledge', *Archives of Gynecology and Obstetrics*. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.

Nikitina, L. *et al.* (2011) 'Expression and localization pattern of ABCA1 in diverse human placental primary cells and tissues', *Placenta*, 32(6), pp. 420–430. doi: 10.1016/j.placenta.2011.03.003.

Norda, S. *et al.* (2017) 'Apolipoprotein e genotype in very preterm neonates with intrauterine growth restriction: An analysis of the German neonatal network cohort', *BioMed Research International*, 2017. doi: 10.1155/2017/2837027.

Oosterveer, M. H. *et al.* (2010) 'The liver X receptor: Control of cellular lipid homeostasis and beyond: Implications for drug design', *Progress in Lipid Research*, pp. 343–352. doi: 10.1016/j.plipres.2010.03.002.

Owen, P., Khan, K. S. and Howie, P. (1999) 'Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in the prediction of intrauterine growth restriction', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 13(6), pp. 415–419. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.13060415.x.

Parra-Saavedra, M. *et al.* (2013) 'Added value of umbilical vein flow as a predictor of perinatal outcome in term small-for-gestational-age fetuses', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 42(2), pp. 189–195. doi: 10.1002/uog.12380.

Pavan, L. *et al.* (2004) 'Lipids from oxidized low-density lipoprotein modulate human trophoblast invasion: Involvement of nuclear liver X receptors', *Endocrinology*, 145(10), pp. 4583–4591. doi: 10.1210/en.2003-1747.

Pecks, U. *et al.* (2012) 'Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction', *Journal of Perinatal Medicine*, 40(3), pp. 287–296. doi: 10.1515/jpm.2011.135.

Pecks, U. *et al.* (2013) 'Oxidatively modified LDL particles in the human placenta in early and late onset intrauterine growth restriction', *Placenta*, 34(12), pp. 1142–1149. doi: 10.1016/j.placenta.2013.10.006.

Pecks, U., Mohaupt, M. G., *et al.* (2014) 'Cholesterol acceptor capacity is preserved by different mechanisms in preterm and term fetuses', *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1841(2), pp. 251–258. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.11.008.

Pecks, U., Kirschner, I., *et al.* (2014) 'Mass spectrometric profiling of cord blood serum proteomes to distinguish infants with intrauterine growth restriction from those who are small for gestational age and from control individuals', *Translational Research*, 164(1), pp. 57–69. doi: 10.1016/j.trsl.2013.12.003.

Pecks, U. *et al.* (2016) 'Fetal gender and gestational age differentially affect PCSK9 levels in intrauterine growth restriction', *Lipids in Health and Disease*, 15(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/s12944-016-0365-6.

Pecks, U. *et al.* (2016) 'Maternal Serum Lipid, Estradiol, and Progesterone Levels in Pregnancy, and the Impact of Placental and Hepatic Pathologies', *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 76(7), pp. 799–808. doi: 10.1055/s-0042-107078.

Pecks, U. *et al.* (2017) 'Serum cholesterol acceptor capacity in intrauterine growth restricted fetuses', *Journal of Perinatal Medicine*, 45(7), pp. 829–835. doi: 10.1515/jpm-2016-0270.

Pecks, U. *et al.* (2019) 'Estimating fetal cholesterol synthesis rates by cord blood analysis in intrauterine growth restriction and normally grown fetuses', *Lipids in Health and Disease*, 18(1), p. 185. doi: 10.1186/s12944-019-1117-1.

Peet, D. J. *et al.* (1998) 'Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR $\alpha$ ', *Cell*, 93(5), pp. 693–704. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81432-4.

Perez, E. A. *et al.* (2015) 'The relationship between quantitative human epidermal growth factor receptor 2 gene expression by the 21-gene reverse transcriptase polymerase chain reaction assay and adjuvant trastuzumab benefit in Alliance N9831', *Breast Cancer Research*, 17(1). doi: 10.1186/s13058-015-0643-7.

Petrovic, V. *et al.* (2015) 'Maternal bacterial infections impact expression of drug transporters in human placenta', *International Immunopharmacology*, 26(2), pp. 349–356. doi: 10.1016/j.intimp.2015.04.020.

Plösch, T. *et al.* (2010) 'The liver X receptor (LXR) and its target gene ABCA1 are regulated upon low oxygen in human trophoblast cells: A reason for alterations in preeclampsia?', *Placenta*, 31(10), pp. 910–918. doi: 10.1016/j.placenta.2010.07.009.

- Rabe, T. *et al.* (1983) 'Influence of human lipoproteins on the progesterone synthesis of human term placenta in organ culture.', *Biological research in pregnancy and perinatology*, 4(2), pp. 75–83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6882851>.
- Rust, S. *et al.* (1999) 'Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1.', *Nature genetics*, 22(4), pp. 352–5. doi: 10.1038/11921.
- Severi, F. M. *et al.* (2002) 'Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 19(3), pp. 225–228. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00652.x.
- Sharma, D., Shastri, S. and Sharma, P. (2016) 'Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects.', *Clinical medicine insights. Pediatrics*, 10, pp. 67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070.
- Siemer, J. *et al.* (2008) 'Fetal weight estimation by ultrasound: Comparison of 11 different formulae and examiners with differing skill levels', *Ultraschall in der Medizin*, 29(2), pp. 159–164. doi: 10.1055/s-2007-963165.
- Stefulj, J. *et al.* (2009) 'Human endothelial cells of the placental barrier efficiently deliver cholesterol to the fetal circulation via ABCA1 and ABCG1', *Circulation Research*, 104(5), pp. 600–608. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.185066.
- Syme, M. R., Paxton, J. W. and Keelan, J. A. (2004) 'Drug transfer and metabolism by the human placenta', *Clinical Pharmacokinetics*, pp. 487–514. doi: 10.2165/00003088-200443080-00001.
- Tang, C. *et al.* (2009) 'The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-inflammatory receptor', *Journal of Biological Chemistry*, 284(47), pp. 32336–32343. doi: 10.1074/jbc.M109.047472.
- Taylor, S. C. and Posch, A. (2014) 'The Design of a Quantitative Western Blot Experiment', *BioMed Research International*, 2014, pp. 1–8. doi: 10.1155/2014/361590.
- Thiha, A. and Ibrahim, F. (2015) 'A colorimetric Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) detection platform for a point-of-care dengue detection system on a lab-on-compact-disc', *Sensors (Switzerland)*, 15(5), pp. 11431–11441. doi: 10.3390/s150511431.
- Toomey, M. B. *et al.* (2017) 'High-density lipoprotein receptor SCARB1 is required for carotenoid coloration in birds', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(20), pp. 5219–5224. doi: 10.1073/pnas.1700751114.
- Unterscheider, J. *et al.* (2013) 'Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: The multicenter prospective PORTO Study', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(4). doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.007.
- Varban, M. L. *et al.* (1998) 'Targeted mutation reveals a central role for SR-BI in hepatic selective uptake of high density lipoprotein cholesterol.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(April), pp. 4619–4624. doi: 10.1073/pnas.95.8.4619.

- Voigt, M., Schneider, K. T. and Jährig, K. (1996) '[Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]', *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 56(10), pp. 550–558. doi: 10.1055/s-2007-1023283.
- Winterhager, E. and Gellhaus, A. (2017) 'Transplacental nutrient transport mechanisms of intrauterine growth restriction in rodent models and humans', *Frontiers in Physiology*. doi: 10.3389/fphys.2017.00951.
- Witsch-Baumgartner, M. *et al.* (2004) 'Maternal apo E genotype is a modifier of the Smith-Lemli-Opitz syndrome.', *Journal of medical genetics*, 41(8), pp. 577–84. doi: 10.1136/jmg.2004.018085.
- Woollett, L. A. (2008) 'Where Does Fetal and Embryonic Cholesterol Originate and What Does It Do?', *Annual Review of Nutrition*, 28(1), pp. 97–114. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111311.
- Zhao, C. and Dahlman-Wright, K. (2010) 'Liver X receptor in cholesterol metabolism', *Journal of Endocrinology*, pp. 233–240. doi: 10.1677/JOE-09-0271.
- Zhu, Y. *et al.* (2005) 'Oxidized LDL downregulates ATP-binding cassette transporter-1 in human vascular endothelial cells via inhibiting liver X receptor (LXR)', *Cardiovascular Research*, 68(3), pp. 425–432. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.07.003.



## 8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Ulrich Pecks für die fabelhafte Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken. Wann immer ich Hilfe benötigte, stand er mir sofort mit Rat und Tat zur Seite.

Für die gute Zusammenarbeit möchte ich mich bedanken bei meinen beiden „Mitbeobachterinnen“ Katharina und Laura.

Mein besonderer Dank gebührt den Mitarbeiter\*innen der RWTH Aachen für die Herstellung der Präparate und der Gynäkologie des UKSH Kiel für die Bereitstellung von Material und Räumen für die Bearbeitung dieser Präparate.

Vielen Dank an meine tolle Familie für die gesamte Unterstützung in meinem bisherigen Leben und natürlich meiner fantastischen Frau und meinem wundervollen Sohn, der mich jetzt endlich dazu gebracht hat, diese Arbeit fertig zu stellen.

Großer Dank gilt auch meinem Freund und Kollegen Niklas, der mich überhaupt erst motiviert hat, diese Arbeit zu beginnen.