

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Charakterisierung und Determinanten proinflammatorischer
Chemokinprofile während der Schwangerschaft
und bei Neugeborenen“

„Characterization and determinants of proinflammatory chemokine
profiles during pregnancy
and in newborns“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hanna Maria Jasina, geb. Pilarski
aus Stettin (Szczecin)

Datum der Promotion: 23.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	10
1 Einleitung	11
1.1 Veränderungen des Immunsystems in der Schwangerschaft	11
1.2 Rolle proinflammatorischer Prozesse bei der fetalen Programmierung von Krankheit und Gesundheit	13
1.2.1 Inflammation in der Schwangerschaft – Ursachen und Folgen	14
1.2.2 Einflussfaktor mütterliches Übergewicht und Adipositas	15
1.3 Chemokine als proinflammatorische Mediatoren	18
1.3.1 Rolle der Chemokine im menschlichen Immunsystem allgemein	18
1.3.2 Rolle der Chemokine in der Schwangerschaft, für die fetale und Entwicklung und die Geburt	22
1.4 CRP als proinflammatorischer Marker	24
2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	27
3 Methoden und Material	28
3.1 Methoden	28
3.1.1 Studienpopulation und Studiendesign	28
3.1.2 Datenerhebung.....	29
3.1.2.1 Angaben zur mütterlichen Gesundheit in der Schwangerschaft	29
3.1.2.2 Angaben zur Geburt und zum Neugeborenen.....	30
3.1.2.3 BMI vor der Schwangerschaft	30
3.1.3 Probengewinnung	31
3.1.4 Bestimmung der Konzentrationen der Chemokine und CRP im Serum	32
3.1.4.1 Bead-basierter Immunoassay	32
3.1.4.2 Durchflusszytometrie	34
3.1.5 Statistische Auswertung	34
3.1.5.1 Aufbereitung der Chemokin- und CRP-Daten	35
3.1.5.2 Analyse der Veränderungen der Chemokin- und CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft	35
3.1.5.3 Analyse der Zusammenhänge zwischen Chemokin- und CRP-Konzentrationen im mütterlichen Blut und Nabelschnurblut sowie prepregnancy-BMI	35
3.1.5.4 Korrelationsanalysen	36
3.1.5.5 Kovariaten	36
3.2 Material	37
3.2.1 Geräte	37
3.2.2 Kits	39
3.2.3 Softwares	39
4 Ergebnisse	40
4.1 Soziodemographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation	40
4.2 Chemokine und CRP in der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut	42
4.2.1 Deskriptive Statistik der Chemokine und CRP	42

4.2.2	Zusammenhänge der Chemokine untereinander und mit CRP über den Verlauf der Schwangerschaft.....	43
4.2.3	Zusammenhänge der Chemokine untereinander und mit CRP im Nabelschnurblut.....	46
4.3	Veränderungen der Chemokin- und CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft (Fragestellung 1).....	46
4.4	Zusammenhang zwischen den mütterlichen Chemokinen und CRP und den Chemokinen und CRP im Nabelschnurblut (Fragestellung 2)	47
4.5	Zusammenhang zwischen prepregnancy-BMI und den mütterlichen Chemokinen und CRP (Fragestellung 3)	54
4.6	Zusammenhang zwischen dem prepregnancy-BMI und den Chemokinen und CRP im Nabelschnurblut (Fragestellung 4).....	56
5	Diskussion.....	58
5.1	Chemokine und CRP im Verlauf der Schwangerschaft (Fragestellung 1)	58
5.2	Zusammenhang zwischen mütterlichen Chemokinen und CRP und ihren Konzentrationen im Nabelschnurblut (Fragestellung 2).....	60
5.3	Einfluss von prepregnancy-BMI auf Chemokine und CRP im Verlauf der Schwangerschaft (Fragestellung 3).....	62
5.4	Einfluss von prepregnancy-BMI auf Chemokine und CRP im Nabelschnurblut (Fragestellung 4).....	64
5.5	Limitationen	65
5.6	Klinische Relevanz und Ausblick	67
5.7	Schlussfolgerung	70
6	Literaturverzeichnis	71
7	Anhang.....	89
7.1	Codes der statistischen Analysen.....	89
7.2	Ergänzende Tabellen.....	95
7.3	Eidesstaatliche Versicherung	113
7.4	Lebenslauf.....	114
7.5	Danksagung.....	118
7.6	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	119

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	ausgeschriebene Bezeichnung
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
DGGG	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DOHaD	Developmental origins of health and disease
EMA	Ecological Momentary Assessment
ENA-78	Epithelial neutrophil activating peptide 78
ERC	European Research Council
FACS	Fluorescence activated cell sorting
GRO α	Growth-related oncogene α
Hb	Hämoglobin
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IFN- γ	Interferon γ
IP-10	Interferon-gamma induced protein 10
IOM	Institute of Medicine
I-TAC	Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
LOD	Limits of detection
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1
MIG	Monokine induced by interferon gamma
MIP-1 α	Macrophage inflammatory protein 1 α
MIP-1 β	Macrophage inflammatory protein 1 β
MIP-3 α	Macrophage inflammatory protein 3 α
MW	Mittelwert
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
RANTES	Regulated upon activation of normal T cell expressed and secreted
SA-PE	Streptavidin-Phycoerythrin
SD	Standardabweichung (<i>engl.</i> standard deviation)
SSW	Schwangerschaftswoche
TARC	Thymus and activation regulated chemokine
Th1-Zellen	T1-Helferzellen
Th2-Zellen	T2-Helferzellen
TGF-1 β	Transforming growth factor 1 β
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
Tregs	Regulatorische T-Zellen

Tabellenverzeichnis

Beschreibung	Seite
Tabelle 1: Übersicht zu den in der Arbeit untersuchten proinflammatorischen Chemokinen	20
Tabelle 2: Verwendete Geräte zur Entnahme und Aufbereitung der Blutproben	37
Tabelle 3: Verwendete Geräte zu Konzentrationsbestimmungen der Chemokine und CRP	38
Tabelle 4: Verwendete Kits	39
Tabelle 5: Verwendete Softwares.....	39
Tabelle 6: Soziodemographische und klinische Charakteristika der Mütter	40
Tabelle 7: Klinische Charakteristika der Neugeborenen.....	42
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Chemokine und CRP im mütterlichen Serum zu den Zeitpunkten T1 und T2 sowie im Nabelschnurblut zum Zeitpunkt T3.....	42
Tabelle 9: Ergebnisse der t-Tests für abhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der Chemokin- und CRP-Konzentrationen im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt T1 und Zeitpunkt T2.....	47
Tabelle 10: Ergebnisse der t-Tests für abhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der Chemokin- und CRP-Konzentrationen im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt T1 und im Nabelschnurblut	48
Tabelle 11: Ergebnisse der t-Tests für abhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der Chemokin- und CRP-Konzentrationen im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt T2 und im Nabelschnurblut	48
Tabelle 12: Zusammengefasste Ergebnisse des gemischten linearen Modells für mütterliche Chemokine und CRP in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Chemokine und CRP im Nabelschnurblut als festen Effekt, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen	53
Tabelle 13: Zusammengefasste Ergebnisse des gemischten linearen Modells für mütterliche Chemokine und CRP in der Schwangerschaft vorhergesagt durch prepregnancy-BMI als festen Effekt, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen.....	55
Tabelle 14: Zusammengefasste Ergebnisse der linearen Regressionen für Chemokine und CRP im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI.....	57

Ergänzende Tabellen

Beschreibung	Seite
Tabelle 15: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches IL-8 in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, IL-8 im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen	96
Tabelle 16: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches IP-10 in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, IP-10 im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen	97
Tabelle 17: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches Eotaxin in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, Eotaxin im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen	98
Tabelle 18: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches TARC in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, TARC im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen	99
Tabelle 19: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches MCP-1 in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, MCP-1 im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen	100

Tabelle 20: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches RANTES in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, RANTES im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen.....	101
Tabelle 21: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches ENA-78 in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, ENA-78 im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen.....	102
Tabelle 22: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches GRO α in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, GRO α im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen.....	103
Tabelle 23: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches I-TAC in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, I-TAC im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen.....	104
Tabelle 24: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches MIP-1 β in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, MIP-1 β im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen.....	105
Tabelle 25: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches CRP in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, CRP im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen.....	106
Tabelle 26: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für IL-8 im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	107
Tabelle 27: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für IP-10 im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	107
Tabelle 28: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für Eotaxin im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	108
Tabelle 29: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für TARC im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	108
Tabelle 30: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für MCP-1im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	109
Tabelle 31: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für RANTES im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	109
Tabelle 32: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für ENA-78 im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	110
Tabelle 33: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für GRO α im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	110
Tabelle 34: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für ITAC im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	111
Tabelle 35: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für MIP-1 β im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.....	111

Tabelle 36: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für CRP im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös..... 112

Abbildungsverzeichnis

Beschreibung	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Rolle des Immunsystems in der frühen Programmierung	14
Abbildung 2: Übersicht zum Ablauf der MEKS-Studie mit Nennung der für die Arbeit relevanten Maßnahmen	29
Abbildung 3: Übersicht zum Ablauf des Bead-basierten Immunoassays	33
Abbildung 4: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zum Zeitpunkt T1....	44
Abbildung 5: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zum Zeitpunkt T2....	45
Abbildung 6: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zwischen den Zeitpunkten T1 und T2.....	45
Abbildung 7: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander im Nabelschnurblut .	46
Abbildung 8: Boxplots der log-transformierten IL-8-Konzentrationen bei T1, T2 und T3	49
Abbildung 9: Boxplots der log-transformierten IP-10-Konzentrationen bei T1, T2 und T3	49
Abbildung 10: Boxplots der log-transformierten Eotaxin-Konzentrationen bei T1, T2 und T3.....	49
Abbildung 11: Boxplots der log-transformierten TARC-Konzentrationen bei T1, T2 und T3	49
Abbildung 12: Boxplots der log-transformierten MCP-1-Konzentrationen bei T1, T2 und T3	49
Abbildung 13: Boxplots der log-transformierten RANTES-Konzentrationen bei T1, T2 und T3	49
Abbildung 14: Boxplots der log-transformierten ENA-78-Konzentrationen bei T1, T2 und T3.....	50
Abbildung 15: Boxplots der log-transformierten GRO α -Konzentrationen bei T1, T2 und T3.....	50
Abbildung 16: Boxplots der log-transformierten I-TAC-Konzentrationen bei T1, T2 und T3	50
Abbildung 17: Boxplots der log-transformierten MIP-1 β -Konzentrationen bei T1, T2 und T3.....	50
Abbildung 18: Boxplots der log-transformierten CRP-Konzentrationen bei T1, T2 und T3	50
Abbildung 19: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zwischen dem Zeitpunkt T1 und im Nabelschnurblut	51
Abbildung 20: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zwischen dem Zeitpunkt T2 und im Nabelschnurblut	52
Abbildung 21: Mittelwerte der log-transformierten MCP-1-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft bei normalgewichtigen und übergewichtigen/adipösen Schwangeren.....	55
Abbildung 22: Mittelwerte der log-transformierten CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft bei normalgewichtigen und übergewichtigen/adipösen Schwangeren.....	55

Zusammenfassung

Das Immunsystem spielt eine entscheidende Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Schwangerschaft bis zur Geburt sowie in der fetalen Entwicklung. Im Sinne der fetalen Programmierung von Gesundheit und Krankheitsvulnerabilität könnte ein starkes proinflammatorisches Milieu in der Schwangerschaft negative Auswirkungen auf die mütterliche und kindliche Gesundheit, auch im späteren Leben, haben. Chemokine könnten als wichtige Mediatoren des Immunsystems Marker des proinflammatorischen Milieus darstellen.

Ziele dieser Arbeit sind die Charakterisierung der Chemokinprofile sowie des proinflammatorischen Markers CRP über den Verlauf der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut, die Identifizierung potenzieller Zusammenhänge zwischen mütterlichen und kindlichen Immunparametern sowie die Exploration des Einflusses eines relevanten Modulators des Immunsystems, des mütterlichen Übergewichts, auf die Chemokin- und CRP-Profile.

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie an der Charité Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von Dezember 2017 bis Oktober 2020 wurden von 268 gesunden Schwangeren in der 9.-16. Schwangerschaftswoche und in der 29.-34. Schwangerschaftswoche jeweils zwei Serumproben gesammelt. Serumproben aus Nabelschnurblut wurden von 132 reifen Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt entnommen. Mittels Bead-basierter Fluoreszenz-Immunoassay konnten im Anschluss die Chemokine IL-8, IP-10, Eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES, ENA-78, GRO α , I-TAC, MIP-1 β und das CRP quantifiziert werden. Um die Ziele statistisch auszuwerten, wurden t-Tests für abhängige Stichproben, Mehrebenenmodelle sowie Regressions- und Korrelationsanalysen angewendet.

Im Verlauf der Schwangerschaft sanken die durchschnittlichen Konzentrationen von Eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES und ENA-78 signifikant ab. GRO α stieg signifikant an. Es kam zu keiner signifikanten Veränderung von IL-8, IP-10, I-TAC, MIP-1 β und CRP über die Schwangerschaft. Es bestand bei den Chemokinen Eotaxin, TARC, RANTES, ENA-78, GRO α , I-TAC und MIP-1 β eine positive Assoziation zwischen Konzentrationen in der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut, auch nach Adjustierung für metabolische und infektiöse Schwangerschaftskomplikationen, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht und Geburtsmodus. Mütterliches Übergewicht war positiv mit den Konzentrationen von MCP-1 und CRP in die Schwangerschaft, aber nicht im Nabelschnurblut, assoziiert. Die positiven Zusammenhänge persistierten weiterhin nach der Adjustierung für metabolische und infektiöse Schwangerschaftskomplikationen.

Chemokinprofile variierten über den Verlauf der Schwangerschaft und hingen mit Chemokinprofilen im Nabelschnurblut zusammen. Mütterliches Übergewicht stellt einen möglichen Einflussfaktor auf das Immunsystem während der Schwangerschaft dar und sollte daher als wichtiger Faktor in der fetalen Programmierung von Krankheit und Gesundheit in der Versorgung der Schwangeren stets in Blick behalten werden.

Abstract

The immune system plays a crucial role in the onset and maintenance of pregnancy through to childbirth and in fetal development. In terms of fetal programming of health and disease risk, a strong proinflammatory milieu during pregnancy could have adverse effects on maternal and child health, including child's disease vulnerability later in life. As important mediators of the immune system, chemokines could be used as markers of the pro-inflammatory milieu.

The aims of this work are to characterize chemokine profiles and the proinflammatory marker CRP over the course of pregnancy and in umbilical cord blood, to identify potential relationships between maternal and child immune parameters, and to explore the impact of the relevant modulator of the immune system maternal obesity on chemokine and CRP profiles.

As part of a prospective cohort study at the Charité Universitätsmedizin Berlin conducted from December 2017 to October 2020, maternal serum samples were collected from 268 healthy pregnant women at gestational age of 9-16 weeks and 29-34 weeks. Cord blood serum samples were collected from 132 term neonates immediately after birth. The chemokines IL-8, IP-10, eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES, ENA-78, GRO α , I-TAC, MIP-1 β and CRP were quantified using a bead-based fluorescence immunoassay. T-tests for dependent means, multilevel models, and regression and correlation analyses were used in statistical analyses.

The mean concentrations of eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES and ENA-78 decreased significantly across pregnancy. GRO α increased significantly. There was no significant change in levels of IL-8, IP-10, I-TAC, MIP-1 β and CRP. There was a positive association between maternal and cord blood concentrations for eotaxin, TARC, RANTES, ENA-78, GRO α , I-TAC and MIP-1 β , even after adjustment for metabolic and infectious pregnancy complications, gestational age at birth, and birth weight and delivery mode. Maternal obesity was positively associated with concentrations of MCP-1 and CRP in maternal serum but not in cord blood. The positive associations persisted after adjustment for metabolic and infectious pregnancy complications.

Chemokine profiles varied over the course of pregnancy and were related to chemokine profiles in cord blood. Maternal obesity is one potential determinant of immune function during pregnancy and should therefore always be considered as an important factor in fetal programming of health and disease and monitored in the clinical care of pregnant women.

1 Einleitung

1.1 Veränderungen des Immunsystems in der Schwangerschaft

Die Funktionsweise des Immunsystems während der Schwangerschaft ist komplex und noch nicht abschließend geklärt, aber einzigartig. Über viele Jahre ging man von einer generellen Immunsuppression aus, die die Abstoßung des Feten, eines Semi-Allografts, verhindern sollte. Die Schwangerschaft wurde mit dem Zustand nach Organtransplantation verglichen. Diese stark vereinfachte Vorstellung prägte lange die Klinik, ist aber heute nicht mehr standhaft (1, 2). Da das mütterliche Immunsystem ständig mit fetalen Zellen, die auch paternale, der Mutter fremde Antigene enthalten, in Kontakt tritt, ist eine immunologische Toleranz unentbehrlich. Warum es aber nicht von einer systemischen Immunsuppression auszugehen ist, diskutieren Mor und Cardenas in ihrem Review (2). Ihrer Meinung nach würde die Abschwächung des Immunsystems evolutionär nicht von Vorteil sein. Da die Schwangerschaft unentbehrlich für die Aufrechterhaltung der Spezies ist, müssen Mütter möglichst widerstandsfähig gegenüber der Umwelt bleiben, um sich und den Fötus zu schützen. Dies wird gewährleistet durch besondere Leistungsfähigkeit des mütterlichen Immunsystems, welche durch die Präsenz des Feten induziert und moduliert wird, um schnell und effektiv, aber gleichzeitig schonend für das sich intrauterin entwickelnde Lebewesen als Antwort auf Umwelteinflüsse zu reagieren. Die Autoren betonen, dass die Funktionsweise des Immunsystems in der Schwangerschaft zwar anders, aber keinesfalls beeinträchtigt ist.

Das mütterliche Immunsystem in der Schwangerschaft spielt weiterhin eine entscheidende Rolle für die Entwicklung des kindlichen Immunsystems, denn nur dank der Verbindung zum mütterlichen Kreislauf und der immunologischen Funktionen der Plazenta kann das kindliche Immunsystem in steriler Umgebung intrauterin soweit ausreifen, dass es nach der Geburt widerstandsfähig gegenüber der Außenwelt sein kann (1). Im Folgenden wird kurz zusammengefasst beschrieben, was das Immunsystem in der Schwangerschaft auszeichnet.

Das Endometrium, die Schleimhaut, die die Gebärmutter auskleidet, verändert sich im Rahmen des Menstruationszyklus. Tritt eine Schwangerschaft nicht ein, so wird die äußere, funktionelle Schicht des Endometriums (*Funktionalis*) abgestoßen und es kommt zur Menstruationsblutung. Bei Eintritt der Schwangerschaft entwickelt sich die *Funktionalis* unter hormonellen Einfluss zu dem nährstoffreichen Schwangerschaftsendometrium, *Dezidua* genannt, weiter. Die *Dezidua* besteht aus einer großen Zahl von Immunzellen, sowohl des angeborenen, als auch des adaptiven Immunsystems. 70% aller dezidualen Leukozyten sind Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), 20-

25% sind Makrophagen, den kleinen Anteil von 2% machen die dendritischen Zellen aus. So wird das Gewebe zum immunologischen Organ. Die Zellpopulationen sind unentbehrlich zu Beginn der Schwangerschaft, da sie lokal die Invasion der Trophoblastzellen der befruchteten Eizelle bzw. des Keimes in die Dezidua ermöglichen, was die Voraussetzung für die Implantation, Ausbildung des uteroplazentaren Kreislaufs und Entwicklung der Plazenta ist. Das Immunsystem ist bei der Implantation also hochaktiv, aber gut kontrolliert und nicht gegen die embryonalen Zellen gerichtet (2-4). Von Seiten des adaptiven Immunsystems machen 3-10% der dezidualen Immunzellen T-Lymphozyten aus, sowohl T1-Helferzellen (Th1-Zellen) als auch T2-Helferzellen (Th2-Zellen), aber auch regulatorische T-Zellen (Tregs), die eine besondere Rolle bei der immunologischen Toleranz gegenüber den paternalen Alloantigenen spielen, nicht nur lokal, sondern auch systemisch (4-6).

Die Immunologie der Schwangerschaft ist komplexer als ursprünglich gedacht, da im Verlauf der Schwangerschaft viele biologische Prozesse stattfinden, in die das Immunsystem auf unterschiedliche Art und Weise involviert ist. So kann man drei immunologische Phasen unterscheiden, die sich auch am Befinden der Schwangeren widerspiegeln können und anhand der Charakterisierung von Zytokinprofilen determiniert werden (2, 6, 7):

Der Beginn der Schwangerschaft bis ins frühe zweite Trimenon ist eine proinflammatorische Phase. Bei der Implantation und Ausbildung der Plazenta dringen fetale Zellen in das mütterliche Gewebe ein, zerstören es und bauen es um, um Anschluss an den mütterlichen Kreislauf zu erlangen und so eine suffiziente Versorgung der Frucht zu gewährleisten. Dabei sterben Zellen ab, Reparaturprozesse werden eingeleitet, entzündliches Milieu entsteht. Diese Inflammationsreaktionen sind zentral für die erfolgreiche Einnistung des Keimes (8). Sie stellen aber auch eine Belastung für den mütterlichen Körper dar, was oft im Unwohlsein der Schwangeren in der frühen Schwangerschaft resultiert.

Im zweiten Trimenon der Schwangerschaft müssen optimale Bedingungen für den raschen Wachstum des Feten und seine Organentwicklung geschaffen werden, sodass das mütterliche Immunsystem in ein eher anti-inflammatorisches Milieu versetzt wird, was die immunologische Toleranz gegenüber dem Feten fördert. Den Schwangeren geht es in dieser Zeit klinisch sehr gut. Am Ende der Schwangerschaft unterstützen inflammatorische Prozesse die Induktion der Geburt. Immunzellen strömen in das Myometrium ein und führen dort zu entzündlichen Reaktionen, die zu Kontraktionen des Uterus, Austreibung des Kindes und Abstoßung der Plazenta führen. So kann das Ende der Schwangerschaft ebenso als eine proinflammatorische Phase betrachtet werden.

In diesem besonderen mütterlich-plazental-fetalen Milieu müssen alle Komponenten genau aufeinander abgestimmt werden, damit eine Schwangerschaft entstehen, aufrechterhalten und beendet werden kann.

1.2 Rolle proinflammatorischer Prozesse bei der fetalen Programmierung von Krankheit und Gesundheit

Nicht nur das Immunsystem in der Schwangerschaft, sondern auch die Entwicklung *in utero* selbst ist komplex und somit störungsanfällig. Sie wird beeinflusst durch eine Vielzahl mütterlicher Faktoren und Lebensumstände, wie z.B. mütterliche Erkrankungen und medizinische Risikofaktoren, psychosoziale Faktoren und Gesundheitsverhalten, welche die Physiologie und psychische Prozesse der Mutter beeinflussen können. Störungen der intrauterinen Entwicklung können die nachgeburtliche Entwicklung sowie Gesundheit und Krankheitsvulnerabilität über das gesamte Leben des Nachkommens beeinflussen. Man bezeichnet es in der Forschung als „Fetale Programmierung von Krankheit und Gesundheit“ (*engl.* „Developmental origins of health and disease“ (DOHaD))(9, 10).

Die Mechanismen der Übertragung des Einflusses mütterlicher Faktoren und Lebensumstände auf den Feten sind Bestandteil der mütterlich-plazental-fetalen Biologie und basieren auf oxidativen, metabolischen, endokrinen und immunologischen Kommunikationspfaden im mütterlich-plazental-fetalen Milieu (11). Die lebenslange biologische Einbettung intrauteriner Bedingungen ließe sich durch Veränderungen in Epigenetik und Telomerbiologie (12, 13), aber auch Mitochondrienbiologie (14) erklären. Die verschiedenen Mechanismen der fetalen Programmierung interagieren auch miteinander, so können beispielsweise epigenetische Veränderungen in Immunzellen die Genexpression beeinflussen, was wiederum die Produktion von Zytokinen im mütterlich-plazental-fetalen Milieu verändert (15), oder die starke Immunaktivierung in der Schwangerschaft kann sich auf die Telomerbiologie auswirken (16, 17). In der folgenden Arbeit richtet sich der Fokus auf das Immunsystem in der Schwangerschaft, denn wie bisher erläutert spielt es eine entscheidende Rolle für den Schwangerschaftsverlauf und bei der intrauterinen Entwicklung, gleichzeitig kann es aber durch vielerlei Faktoren beeinflusst werden, wie im folgenden Kapitel dargelegt wird. So ist das mütterliche Immunsystem ein wichtiger Mediator im mütterlich-plazental-fetalen Milieu, über den der Einfluss mütterliche Faktoren und Umweltfaktoren auf die kindliche Entwicklung und Krankheitsvulnerabilität im

Laufe des Lebens übertragen werden kann. Das im Folgenden aufgeführte Schaubild fasst es schematisch zusammen (Abbildung 1).

Rolle proinflammatorischer Prozesse bei der fetalen Programmierung von Krankheit und Gesundheit

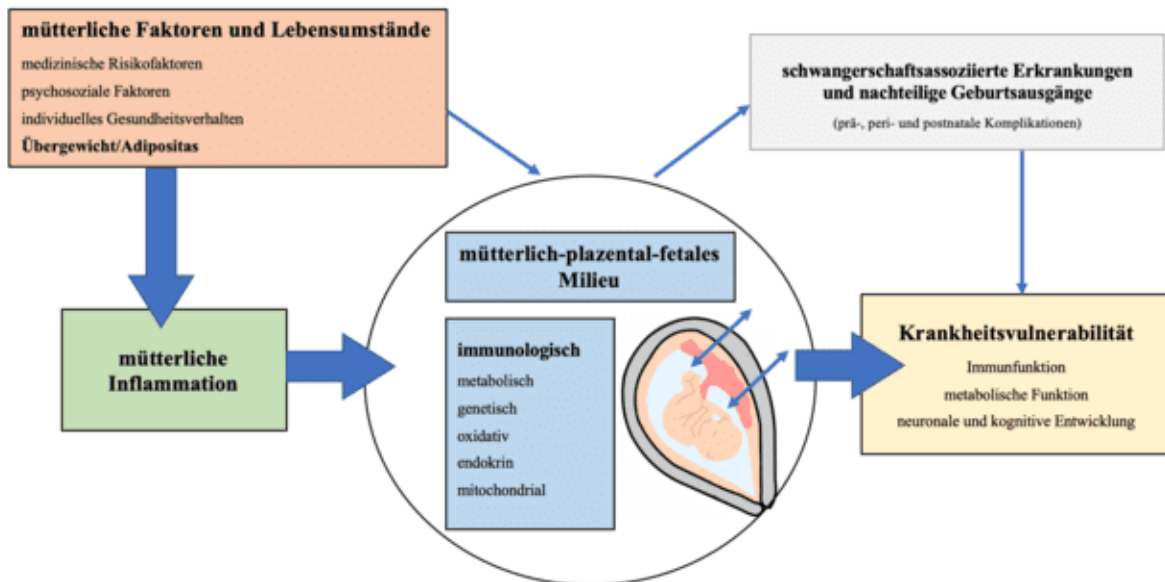


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Rolle des Immunsystems in der frühen Programmierung

1.2.1 Inflammation in der Schwangerschaft – Ursachen und Folgen

Eine wachsende Befundlage belegt die negativen Folgen eines stärkeren proinflammatorischen Milieus während der Schwangerschaft für die mütterliche und kindliche Gesundheit. Dabei scheinen mütterliche Zytokine eine wichtige Rolle zu spielen, die im Sinne eines „vertikalen Transfers“ die intrauterine Entwicklung beeinflussen können (18). Im Rahmen der Forschung zum Immunsystem im Kontext Schwangerschaft und fetale Entwicklung haben bisher somit viele Arbeitsgruppen die Zytokinprofile im mütterlichen sowie fetalen Blut untersucht, ebenso wie das C-reaktive Protein (CRP), das als validierter proinflammatorischer Marker in der Wissenschaft wie auch in der Klinik gilt.

Zum einen ist eine Inflammation in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen wie Abort, Frühgeburt, Präeklampsie, fetale Wachstumsrestriktion, Plazentainsuffizienz und andere assoziiert (1, 19), was die kindliche gesundheitliche Entwicklung nach der Geburt beeinträchtigen kann. Zum anderen kann die Inflammation in der Schwangerschaft auch das kindliche Immunsystem nach der Geburt beeinflussen. Ein Zusammenhang zwischen der Immunantwort der Mutter in der Schwangerschaft

und der Immunantwort ihres Nachkommens im Alter von einem Jahr wurde identifiziert (20). Auch ein Zusammenhang mütterlicher Inflammation mit Autoimmunerkrankungen und Immundefekten sowie erhöhtem Allergierisiko bei Kindern wird vermutet (1, 21). Desweiteren berichten verschiedene Arbeitsgruppen auch, dass erhöhte Inflammationsmarker im mütterlichen Blut in der Schwangerschaft zu Beeinträchtigungen der neuronalen und kognitiven Entwicklung der Nachkommen führen können und mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) einhergehen (21-26). Es wurde bislang eine Vielzahl von Faktoren identifiziert, die mit erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut assoziiert sind. Zu den wichtigsten Einflussfaktoren zählen: medizinische Risikofaktoren, also mütterliche Erkrankungen wie Infektionen oder Autoimmunerkrankungen (19, 27-29); psychosoziale Faktoren wie Stress vor oder während der Schwangerschaft, interpersonelle Konflikte oder psychische Erkrankungen der Mutter (v.a. Depressionen und Angststörungen) (30-37); individuelles Gesundheitsverhalten der Mutter wie Schlafqualität, Ernährung und körperliche Aktivität (38-41). Da der proinflammatorische Zustand des Immunsystems die fetale und nachgeburtliche Entwicklung der Nachkommen beeinflussen kann, werden Zusammenhänge zwischen diesem und der kindlichen Entwicklung angenommen, auch wenn die genauen Mechanismen dieser Zusammenhänge noch nicht hinreichend untersucht wurden.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist das mütterliche Übergewicht. Es wird im folgenden Unterkapitel tiefgründiger erläutert, da es in dieser Arbeit als Hauptprädiktor aufgegriffen und untersucht wird.

1.2.2 Einflussfaktor mütterliches Übergewicht und Adipositas

Weltweit steigt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas stetig an. In den letzten dreißig Jahren hat sie sich verdoppelt (42). Die international verwendete WHO-Klassifikation bei Erwachsenen definiert Übergewicht ab einem BMI ≥ 25 kg/m² und Adipositas ab einem BMI ≥ 30 kg/m². Bei Schwangeren ist der BMI bei der Erstuntersuchung in der Schwangerschaft bis zur 12. Schwangerschaftswoche (SSW) ausschlaggebend (43, 44). Nach der letzten Bundesauswertung Geburtshilfe 2017 vom Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) wiesen 15,7% der Schwangeren in Deutschland bei der Erstuntersuchung einen BMI über 30 kg/m² auf. In den USA ist die Zahl übergewichtiger oder adipöser Schwangeren noch deutlich höher, sie ergibt einen Anteil von 50% (42). Dabei haben

Übergewicht und Adipositas in der Schwangerschaft nachweislich negative Einflüsse auf die Gesundheit der Mütter als auch der Kinder.

Mütterliches Übergewicht ist assoziiert mit multiplen prä- und perinatalen Komplikationen wie Abort, Gestationsdiabetes, schwangerschaftsassozierte Hypertonie, Präeklampsie, Frühgeburt, prolongierter Geburtsverlauf, Notwendigkeit einer operativen Entbindung oder postpartale Hämorrhagie, aber auch mit fetalen Entwicklungsstörungen und strukturellen Anomalien (45, 46). Nach der Geburt ist das Risiko für eine erschwerte Adaptation des Neugeborenen und Verlegung auf neonatale Intensivstationen höher (46).

Mütterliches Übergewicht kann aber auch die gesundheitliche Entwicklung der Kinder im späteren Leben prägen. Kinder von übergewichtigen Müttern sind häufiger übergewichtig oder adipös und haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (47).

Die negativen Folgen von Übergewicht auf die Gesundheit bei Nicht-Schwangeren sind schon lange bekannt. Seit Ende des 20. Jahrhunderts wird intensiv an den zugrundeliegenden Mechanismen geforscht, ein Fokus liegt dabei auf dem Einfluss von Übergewicht auf das Immunsystem.

Die wichtigste Aufgabe der Adipozyten als Hauptbestandteil des weißen Fettgewebes ist die Regulierung der Energiebilanz des Körpers. Bei Energiezufuhr speichern sie Fette ein, die sie bei Energiemangel mobilisieren können. Die Adipozyten sind aber auch in der Lage, vielerlei Lipid- und Proteinfaktoren (zusammenfassend bezeichnet als Adipokine) zu produzieren und freizusetzen, sodass das Fettgewebe als endokrines und parakrines Organ gesehen wird. Zu den bekanntesten Adipokinen gehören Hormone wie Leptin oder Adiponectin und immunologische Mediatoren wie proinflammatorische Zytokine (48).

Das Fettgewebe besteht nicht nur aus Adipozyten, sondern auch vielerlei Immunzellen. Dabei sind die metabolischen und immunologischen Funktionen des Fettgewebes eng miteinander verknüpft (49). Heute besteht kaum mehr Zweifel, dass Übergewicht mit Inflammation einhergeht und es gibt erste Hinweise, dass die Inflammation eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung Übergewicht-assoziierter Erkrankungen spielt. Wie es zu dieser chronischen Inflammation im Rahmen des Übergewichts kommt, erklären Reilly et al. in ihren Review (50).

Bei einer positiven Energiebilanz durch Überernährung im Organismus gerät die Fettspeicherkapazität der Adipozyten an ihre Grenzen. Als Antwort auf diesen Stressor sezernieren die Adipozyten Zytokine, die eine Reaktion des Immunsystems induzieren. Die dadurch initiierten Prozesse führen zur Proliferation des Fettgewebes mit dem Ziel der Optimierung der Speicherkapazitäten und gleichzeitig zum Aufbrauchen bereits gespeicherter

Energie. Ein Gleichgewicht wird wiederhergestellt. Bei einer langfristigen Überernährung reichen diese Gegenregulierungsmechanismen allerdings nicht aus. Um weiterhin Gleichgewicht in der Energiebilanz aufrechterhalten zu können, müssen die Sollwerte für metabolische Parameter wie Blutzuckerspiegel erhöht werden, was zu Pathologien wie Diabetes mellitus führt. Aber auch die regulatorische Inflammation des Gewebes bleibt nicht ohne Konsequenzen. Sie trägt unmittelbar zur Ausbildung der Insulinresistenz bei, denn durch Insulinresistenz kann die Energieaufnahme durch die Adipozyten minimiert werden. Sie fördert ebenso die Angiogenese, die für eine suffiziente Versorgung des expandierenden Gewebes entscheidend ist. Diese erstmals adaptiven Mechanismen können aber langfristig zu pathologischer Gewebsfibrosierung und Deregulation des Metabolismus beitragen, was in den verschiedenen Übergewicht-assoziierten Erkrankungen mündet (50, 51).

Die ersten Arbeitsgruppen, die diese Zusammenhänge bei Schwangeren untersucht haben, berichten höhere Konzentrationen von metabolischen Parametern wie Triglyceriden, Leptin und Insulin sowie proinflammatorischen Markern wie Interleukin 6 (IL-6) und CRP gemessen im Blut bei übergewichtigen Schwangeren im Vergleich zu normalgewichtigen Schwangeren. Ebenso konnten sie bei übergewichtigen Müttern eine beeinträchtigte mikrovaskuläre endotheliale Funktion und erhöhten Blutdruck zeigen (52, 53).

In späteren Jahren widmeten sich weitere Forscher der Untersuchung inflammatorischer Mediatoren bei Übergewichtigen. Nach bisheriger Studienlage ist eine Assoziation vom mütterlichen Übergewicht und Adipositas mit erhöhten CRP-Konzentrationen bekannt und mehrmals bestätigt worden (42). Die Assoziation mit den proinflammatorischen Markern wie IL-6, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ist weiterhin umstritten und es gibt weiterhin Wissenslücken zu den Mechanismen der Entstehung des Zusammenhangs zwischen Übergewicht und Inflammation, nichtsdestotrotz scheint Inflammation ein möglicher, den negativen Auswirkungen von mütterlichen Übergewicht in der Schwangerschaft zugrundeliegender, Pathomechanismus zu sein (42, 54). Zuletzt sei noch erwähnenswert, dass die immunologische Lage in der Schwangerschaft zum Teil der bei Übergewicht ähnelt, denn auch in der Schwangerschaft kommt es zur chronischen niedrigschwelligen Inflammation sowie Gewichtszunahme. Durch diese Ähnlichkeit wirft sich die Vermutung auf, dass Übergewicht in Kombination mit Schwangerschaft synergistisch zu noch stärkerer Inflammation führt, die den negativen Einfluss auf die mütterliche und kindliche Gesundheit verstärken könnte (42).

1.3 Chemokine als proinflammatorische Mediatoren

Die bisherige Forschungslage, die in den vorherigen Kapiteln kurz zusammengefasst wurde, unterstreicht die große Bedeutung der Inflammation in der Schwangerschaft in der frühen Programmierung späterer Krankheit und Gesundheit. Die Erkenntnisse basieren allerdings auf der Untersuchung der konventionellen proinflammatorischen Zytokine, wie z.B. Interleukin 1 (IL-1), IL-6 und TNF- α . Zu anderen Mediatoren inflammatorischer Prozesse wie z.B. den Chemokinen bestehen weiterhin Wissenslücken. Das folgende Kapitel soll die Chemokine selbst und ihre Bedeutung in der Schwangerschaft näher beschreiben.

1.3.1 Rolle der Chemokine im menschlichen Immunsystem allgemein

Als Chemokine bezeichnet man die chemotaktisch aktiven Zytokine, also von Zellen gebildete und ausgeschüttete Moleküle, die auf andere Zellen durch Bindung an Rezeptoren an ihrer Oberfläche wirken und ihr Verhalten auf diverse Art und Weise beeinflussen. Die Zytokine im Allgemeinen spielen eine entscheidende Rolle im Immunsystem, da sie die Kommunikation zwischen den Zellen ermöglichen. Die Chemokine als eine spezielle Form dieser Moleküle verursachen eine gerichtete Bewegung der umgebenden Zellen auf die Quelle ihrer Ausschüttung zu (Chemotaxis).

Die Chemokine werden als Reaktion auf bakterielle oder virale Infektionen, schädliche Substanzen oder physikalische Schäden durch eine Vielzahl unterschiedlicher Zellarten (z.B. Immunzellen, Fibroblasten, Endothelzellen oder andere gewebespezifischen Zellen) produziert. Sie wirken über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren an ihren Zielzellen (z.B. Leukozyten und Lymphozyten aus dem Blut, Endothelzellen) und induzieren in ihnen Veränderungen im Zytoskelett sowie weitere Prozesse, die im Zusammenspiel mit Adhäsionsmolekülen die Zelladhäsion ermöglichen. Ihre Hauptaufgabe besteht darin, dadurch eine Migration der Zellen aus dem Blutkreislauf zum Ort des Entzündungsgeschehens im Gewebe zu ermöglichen. Die Chemotaxis ist auch für die T- und B-Zell-Reifung unentbehrlich, da so die unreifen Zellen aus dem Knochenmark in die lymphatischen Organe zur Reifung gelangen können. In der Peripherie spielen die Chemokine eine Rolle bei B-Zell-Antikörper-Klassenwechsel sowie T-Zell-Aktivierung und -Differenzierung. Die durch die Chemokine ermöglichte Migration dendritischer Zellen in Suche nach Eigen- und Fremdanigenen trägt zur Ausbildung immunologischer Toleranz bei. Neben der Chemotaxis beteiligen sich Chemokine aber auch an der Degranulation von Leukozyten oder Angiogenese, zwei weiteren Prozessen, die ebenso eine wichtige Rolle bei der Immunantwort spielen.

Die Chemokine sind kleine Proteine aus ca. 75-125 Aminosäuren und mit einem Molekulargewicht zwischen 8 und 14 kDa (55). Man unterscheidet anhand der Anzahl und Position der Cysteinreste am Amino-Terminus vier Gruppen von Chemokinen – die CC-, die CXC-, die XC- und die CX₃C-Chemokine, dabei sind die am besten erforschten Chemokine Vertreter der ersten beiden Gruppen. Grob kann man sagen, dass die CXC-Chemokine v.a. Neutrophile anlocken und die CC-Chemokine v.a. auf T-Lymphozyten und Monozyten wirken (56). Die Chemokine binden abhängig vom Typ analog entweder an die CC-, CXC-, XC- oder CX₃C-Rezeptoren an ihren Zielzellen.

Bisher wurden über 40 Chemokine und 20 Chemokinrezeptoren identifiziert. Dabei ist festzuhalten, dass die meisten Rezeptoren für mehrere Chemokine ausgelegt sind. Zudem verfügt jede Zellart über einen unterschiedlichen Besatz von Chemokinrezeptoren an der Zelloberfläche, über den die Chemokine ihre Wirkung entfalten. Die Vielzahl der Chemokine und Chemokinrezeptoren stieg im Verlauf der Evolution an und scheint mit der Entwicklung des immer ausgefeilteren Immunsystems zusammenzufallen. Die komplexen Chemokinnetzwerke steuern die Wechselwirkungen zwischen den Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems und sind somit essenziell für die immunologischen Prozesse im menschlichen Körper.

Die Untersuchung der Chemokine erlaubt eine Momentaufnahme des Immunsystems (57). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer Auswahl proinflammatorischer Chemokine, die im menschlichen Serum nachgewiesen werden können. In der folgenden Übersichtstabelle sind die wichtigsten allgemeinen Informationen zu den einzelnen Chemokinen zusammengefasst (Tabelle 1). Im weiteren Teil dieser Arbeit werden die Bezeichnungen aus der ersten Spalte verwendet, die in bisherigen wissenschaftlichen Publikationen ebenso angewandt wurden und gleichzeitig dem Leser eine bessere Auseinanderhaltung einzelner Chemokine ermöglichen. Die Bezeichnungen in der zweiten Spalte entspringen der systematischen Nomenklatur, die heutzutage in der Wissenschaft häufiger angewandt wird und sich an der Struktur der Chemokine orientiert. Die in diesem Kapitel präsentierten Informationen zu den Chemokinen entstammen aus dem führenden Lehrbuch der Immunologie im deutschsprachigen Raum „Janeway Immunologie“ von Murphy und Weaver (58) sowie aus den Übersichtsartikeln von Mackay (59) und Fernandez et al. (60), sofern nicht anders angegeben.

Tabelle 1: Übersicht zu den in der Arbeit untersuchten proinflammatorischen Chemokinen

Bezeichnung	systematische Bezeichnung	Rezeptor	Entstehungsort	Hauptfunktion
IL-8 (Interleukin 8)	CXCL8	CXCR1, CXCR2	Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Epithelzellen, Endothelzellen	potentestes humanes Chemokin; Rekrutierung von Neutrophilen, Basophilen, B-Zellen, CD8+ T- Zellen, Endothelzellen; Mobilisierung, Aktivierung, Degranulierung neutrophiler Zellen; Angiogenese; starke lokale Wirkung
IP-10 (Interferon-gamma induced protein 10)	CXCL10	CXCR3	Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen nach Kontakt mit Interferon γ (IFN- γ)	Rekrutierung von Monozyten und NK-Zellen; Stimulation der T-Zell-Reifung; T-zelluläre Immunaktivierung (61)
Eotaxin	CCL11	CCR3	Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Endothelzellen, Makrophagen, Eosinophile, Leukozyten (62)	Rekrutierung von Eosinophilen, Basophilen, Mastzellen, CD4+ T- Zellen; Induktion allergischer Reaktionen
TARC (Thymus and activation regulated chemokine)	CCL17	CCR4	dendritische Zellen, Endothelzellen, Keratinocyten, Fibroblasten	Rekrutierung von unreifen dendritischen Zellen, Thymocyten, regulatorischen T-Zellen; homöostatisches Chemokin im Thymus zur Ausreifung von T- Zellen
MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1)	CCL2	CCR2	Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Adipozyten, Keratinocyten	Rekrutierung von Monozyten, NK- Zellen, T-Zellen, Basophilen, dendritischen Zellen; Aktivierung von Makrophagen; Induktion der Histaminfreisetzung aus Basophilen; starke lokale Wirkung

RANTES (Regulated upon activation of normal T cell expressed and secreted)	CCL5	CCR5	T-Zellen, Endothelzellen, Thrombozyten	Rekrutierung von Monozyten, NK-Zellen, T-Zellen, Basophilen, Eosinophilen, dendritischen Zellen; Aktivierung von T-Zellen; bei chronischen Entzündungen exprimiert
MIP-1α (Macrophage inflammatory protein 1 α)	CCL3	CCR1, CCR5	aktivierte NK-Zellen bei Bekämpfung spezifischer viraler Infektionen	Rekrutierung von Monozyten, NK-Zellen, T-Zellen, Basophilen, dendritischen Zellen, Astrozyten, Fibroblasten, Osteoklasten; Verstärkung der Immunabwehr durch NK-Zellen
MIG (Monokine induced by interferon gamma)	CXCL9	CXCR3	Immunzellen und Zellen entzündeter Gewebe nach Kontakt mit IFN- γ (63)	Rekrutierung von T-Zellen, NK-Zellen, Endothelzellen, dendritischen Zellen, Monozyten; T-zelluläre Immunaktivierung
ENA-78 (Epithelial neutrophil activating peptide 78)	CXCL5	CXCR2	Eosinophile, Zellen nach Kontakt mit IL-1 oder TNF- α (64)	Rekrutierung von Neutrophilen, Endothelzellen; Angiogenese
MIP-3α (Macrophage inflammatory protein 3 α)	CCL20	CCR6	follikelassoziierte Epithelzellen	Rekrutierung von Lymphozyten, unreifen dendritischen Zellen; Induktion der Migration von Immunzellen ins darmassoziierte lymphatische Gewebe
GROα (Growth-related oncogene α)	CXCL1	CXCR1, CXCR2	Monozyten, Fibroblasten, Endothelzellen, Epithelzellen	Rekrutierung und Aktivierung von Neutrophilen, Fibroblasten, Makrophagen; Angiogenese; Bestandteil der mukosalen Immunabwehr und Wundheilung
I-TAC (Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant)	CXCL11	CXCR3	Immunzellen und Zellen entzündeter Gewebe nach Kontakt mit IFN- γ	Rekrutierung von T-Zellen, NK-Zellen, Endothelzellen; T-zelluläre Immunaktivierung

MIP-1β (Macrophage inflammatory protein 1 β)	CCL4	CCR5	siehe MIP-1 α	siehe MIP-1 α
--	------	------	----------------------	----------------------

1.3.2 Rolle der Chemokine in der Schwangerschaft, für die fetale und Entwicklung und die Geburt

Wegen ihrer Bedeutung für den Ablauf von Immunreaktionen spielen die Chemokine auch eine besondere Rolle in der Schwangerschaft und bei der Geburt. Für die frühe Schwangerschaft fassen Du et al. in ihrem Review diese übersichtlich zusammen (65).

Zum einen ermöglichen die Chemokine eine Migration von Immunzellen in die Dezidua und tragen zu der für die Schwangerschaft charakteristischen Immunzellbesetzung im mütterlich-plazental-fetalen Milieu bei, die die Einnistung des Keimes ermöglicht und im ersten Kapitel dieser Arbeit beschrieben wurde. Die NK-Zellen werden u.a. von dem Chemokin MIP-1 α angelockt, das von Zytotrophoblastzellen freigesetzt wird und an CCR1-Rezeptoren an der Oberfläche von NK-Zellen bindet. Auch Zellen des Endometriums locken über die Bindung von Chemokinen IP-10 und I-TAC an CXCR3-Rezeptoren NK-Zellen an. Ebenso können deziduale Zellen selbst über hohe Expression von Chemokinen IL-8, MCP-1 und IP-10 NK-Zellen in die Dezidua rekrutieren. Antigenpräsentierende Zellen wie Makrophagen und dendritische Zellen werden durch eine Vielzahl von Chemokinen rekrutiert, u.a. durch MCP-1, MIP-1 α und RANTES. MCP-1, seiner Bezeichnung gerecht, wird auch von den rekrutierten Makrophagen selbst sekretiert, um noch mehr Makrophagen ins Gewebe zu locken. Die Chemokine, die die Anlockung der T-Zellen an die maternal-fetale Grenzfläche vermitteln, unterscheiden sich abhängig vom Typus der T-Zellen. So werden Th2-Zellen durch das durch Trophoblasten und endometriale Drüsenzellen produzierte Chemokin TARC angelockt, das an CCR4-Rezeptoren an ihrer Oberfläche bindet. Th1-Zellen werden durch das Chemokin MIG angelockt, was in der frühen Schwangerschaft jedoch in geringen Konzentrationen in der Dezidua sekretiert wird. An der Rekrutierung von Tregs sind u.a. die Chemokine TARC, MCP-1, MIP-3 α und MIP-1 β beteiligt. Zum anderen sind Chemokine auch direkt bei der Implementierung des maternal-fetalen Kreislaufs beteiligt. Im Verlauf der Plazentation differenzieren die Trophoblastzellen und dringen in die Dezidua ein, um Anschluss an die mütterliche Blutversorgung zu finden. Unter anderem die von der Dezidua freigesetzten Chemokine IL-8, IP-10, RANTES, MCP-1 und I-TAC daran beteiligt, indem sie die Invasion von Trophoblastzellen in die Dezidua kontrollieren. Die

Chemokine IL-8, IP-10, RANTES und MIG, die von dezidualen Immunzellen freigesetzt werden, unterstützen auch das Gefäß-Remodeling an den Spiralarterien.

Weiterhin spielen die Chemokine an der maternal-fetalen Grenzfläche eine entscheidende Rolle bei der Toleranzentwicklung, in dem sie eine kontrollierte Interaktion maternaler und fetaler Strukturen vermitteln. Die fetalen Trophoblastzellen und die dezidualen Stromazellen und Immunzellen exprimieren unterschiedlichen Besatz von Chemokinrezeptoren und sekretieren verschiedene Chemokine unterschiedlich stark. Dabei exprimieren fetale Zellen Rezeptoren für Liganden, die in hohen Konzentrationen von dezidualen Zellen produziert werden und umgekehrt. Das Netzwerk ist komplex und bisherige Forschungsergebnisse suggerieren, dass die Chemokine in funktionalen Einheiten vermitteln und so die Immunreaktionen im mütterlich-plazental-fetalen Milieu kontrollieren. Zu erwähnen ist hierbei erneut das Chemokin MCP-1, das die Zytotoxizität von NK-Zellen verringert, Th2-Zytokinproduktion hochreguliert und Th1-Zytokinproduktion herunterreguliert, was die Entwicklung der Plazenta fördert.

Im späteren Verlauf der Schwangerschaft sind die Chemokine wichtige Elemente in der plazentalen Immunabwehr, indem sie von Zellen der Plazenta als antimikrobielle Peptide als Antwort auf bakterielle Stimuli freigesetzt werden (66).

Die Rolle der Chemokine bei der Steuerung der Angiogenese und Differenzierungs- und Wachstumsvorgänge ist auch zentral für die embryonale Entwicklung. Ein Beispiel ist die Unterstützung der Reifung des fetalen Immunsystems, bei der die Chemokine zur Entwicklung lymphatischer Organe beisteuern. Die ersten Blutzellen entwickeln sich aus dem Mesoderm im Dottersack. Diese hämatopoetischen Stammzellen gewährleisten die weitere Hämatopoese, zunächst in der fetalen Leber und ab ungefähr der 20. SSW im Knochenmark, bei dessen Ausbildung Chemokine unentbehrlich sind. Für die Ausbildung des Thymus sowie sekundärer lymphatischer Organe ist die Interaktion der Stromazellen mit hämatopoetischen Stammzellen notwendig, die durch Hochregulation homöostatischer Chemokine und Adhäsionsmoleküle gewährleistet wird, die T- und B-Zellen in das sich ausbildende lymphatische Gewebe locken. Weiterhin unterstützen die Chemokine die Reifung der dendritischen Zellen und den B-Zell-Antikörper-Klassenwechsel. Die Bedeutung der ungestörten Entwicklung des fetalen Immunsystems sollte an dieser Stelle nochmal unterstrichen werden, denn sie ist die Voraussetzung für eine effiziente Immunabwehr nach der Geburt und somit essenziell für die weitere kindliche Entwicklung (67).

Zuallerletzt spielen die Chemokine eine wichtige Rolle bei der Induktion des Geburtsvorganges zum Ende der Schwangerschaft. Vor allem die Chemokine IL-8 und IP-10 sind stark an lokalen

Prozessen beteiligt, die zum Blasensprung führen. An den fetalen Membranen zum Zeitpunkt der Geburt zeigen sich in Richtung der Rupturzone erhöhte chemotaktische Aktivität, steigende lokale Konzentrationen des Chemokins IL-8 und T-Zell-Anziehung. Bei der Untersuchung von fetalen Membranen beim vorzeitigen Blasensprung zeigen sich eine allgemein höhere chemotaktische Aktivität, erhöhte Konzentrationen des Chemokins IP-10 und starke Granulozyten-Anlockung (68). Dies ist ein Beweis dafür, dass vorzeitiger Blasensprung eine Folge gestörter chemotaktischer Aktivität und Chemokininbalancen sein kann, was im Umkehrschluss bedeutet, dass für einen physiologischen Blasensprung zum richtigen Zeitpunkt entsprechendes immunologisches Milieu vorliegen muss.

Ein weiterer lokaler Prozess, der den Geburtsvorgang induziert, ist die Inflammation des Myometriums. Vereinfacht geschildert wird das Myometrium zum Wachstum des Feten im Verlauf der Schwangerschaft gedehnt. Die dadurch in Gang gesetzte inflammatorische Umbauprozesse führen zum Anstieg von den Chemokinen IL-8, MCP-1 und GRO α , die dann am Geburtstermin Immunzellen in das Myometrium locken und die dadurch verursachte Entzündungsreaktion das Myometrium in Kontraktion versetzt, sodass der Geburtsvorgang beginnen kann (69).

Zusammenfassend ist eine adäquate Chemokinbalance eine Voraussetzung für eine gesunde Schwangerschaft und physiologischen Geburtsverlauf. Abnorme Chemokinexpressionsmuster im mütterlich-plazental-fetalen Milieu scheinen nach bisheriger Forschungslage mit der Entstehung von Schwangerschaftskomplikationen und nachteiligen Geburtsausgängen und neonatalen Komplikationen assoziiert zu sein, was eine Gesundheitsgefährdung für die Mütter und ihre Kinder bedeutet (65, 70-72).

1.4 CRP als proinflammatorischer Marker

Das C-reaktive Protein wurde bereits im Jahr 1930 entdeckt. Es ist ein Eiweiß aus fünf identischen Untereinheiten (*Homopentamer*) mit einem Molekulargewicht von ungefähr 23 kDa. Es ist stets im Serum nachweisbar, steigt aber schnell bei Inflammation an und zählt somit zu den Akute-Phase-Proteinen. Kommt es zu Entzündungsreaktionen im Körper, stimulieren die Zytokine, v.a. IL-6, IL-1 und TNF- α die Produktion von CRP in den Hepatozyten, das dann über den Blutkreislauf zum Ort des Entzündungsgeschehens gelangen kann (73).

Im Gewebe bindet das CRP Calcium-abhängig u.a. an Phosphocholin, welches sich an der Oberfläche von vielen Bakterien befindet sowie ein Bestandteil der Phospholipide der

eukaryotischen Zellmembranen ist und bei zerstörten und apoptotischen Zellen freiliegt. Neben Phosphocholin wurden im Laufe der Jahre auch weitere Liganden identifiziert. An Zellen gebundenes CRP aktiviert auf dem klassischen Weg das Komplementsystem und moduliert die Phagozytose durch Makrophagen und dendritische Zellen. Humorale und zelluläre Abwehrmechanismen des angeborenen Immunsystems werden in Gang gesetzt (73, 74).

In der Klinik hat das CRP eine große Bedeutung als unspezifischer proinflammatorischer Marker und wird daher zur Diagnostik entzündlicher Erkrankungen herangezogen. Das CRP steigt innerhalb der ersten sechs bis acht Stunden proportional zum Ausmaß des Entzündungsgeschehens an, Höchstkonzentrationen von bis zu 1000-fachem der Ausgangskonzentrationen (*Peak*) werden nach ungefähr 48 Stunden erreicht. Dabei können Veränderungen der CRP-Konzentrationen mit einer Verzögerung von 12 bis 24 Stunden auftreten, somit lassen sich CRP-Konzentrationen nur in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik beurteilen (75). Mit einer Halbwertszeit von ungefähr 19 Stunden fällt das CRP nach Auflösung der Entzündung schnell ab, so wird das CRP als Verlaufparameter genutzt, um Krankheitsaktivität sowie Therapieerfolg zu beurteilen (73, 76). Das CRP steigt bei akuten Entzündungen wie Infektionen sowie bei Exazerbationen chronischer entzündlicher Erkrankungen an, aber auch jede Art von Gewebsschädigung wie maligne Erkrankungen, Traumata, Verbrennungen und chirurgische Eingriffe können zum CRP-Anstieg führen. Die Bestimmung des hochsensitiven CRP spielt weiterhin eine Rolle bei der Diagnostik, Überwachung und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen (75, 77).

Im klinischen Alltag in Deutschland gelten CRP-Konzentrationen im Blut unter 5 mg/l (entspricht 0,5 mg/dl) bei gesunden Erwachsenen als normwertig. Die Referenzbereiche für das CRP wie auch für andere labormedizinische Parameter schwanken allerdings abhängig von Patientenpopulation, Bestimmungsmethode und technischer Ausstattung der Labor, weshalb in der Literatur die obere Grenze des Referenzbereichs für gesunde Erwachsenen höher liegen kann (73, 78). Auch bei Gesunden könnten potenziell demographische Charakteristika wie Alter, Geschlecht oder Ethnizität, genetische Faktoren, sozioökonomischer Status sowie individuelles Gesundheitsverhalten, darunter körperliche Aktivität, Ernährung, Rauchen, Übergewicht und Adipositas die CRP-Konzentrationen beeinflussen (78, 79).

Die Schwangerschaft geht mit Inflammation einher, daher weist die Literatur auch auf erhöhte CRP-Konzentrationen in der Schwangerschaft hin (80, 81). Weiterhin scheinen die CRP-Werte im Verlauf einer komplikationslosen Schwangerschaft zu variieren. So werden aktuell für Schwangere abhängig vom Gestationsalter angepasste Referenzbereiche determiniert (81-83). Im Blut der Neugeborenen ist das CRP messbar und die Konzentrationen sind abhängig u.a. von

Gestationsalter bei Geburt, Geburtsmodus oder postpartalen Alter, allerdings eignet sich das CRP nur bedingt zur Diagnostik von Infektionen und anderer entzündlichen Erkrankungen aufgrund veränderter Kinetik in den ersten Lebenstagen (84-86) .

Zusammenfassend ist das CRP ein validierter proinflammatorischer Marker in der klinischen Praxis. Die Bestimmung der CRP-Konzentrationen im Blut ist kostengünstig sowie weit verbreitet und eignet sich gut zur Erkennung entzündlicher Zustände im Körper, trotzdem bestehen noch Wissenslücken zu CRP in der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut von Neugeborenen, u.a. zu Faktoren, die die CRP-Konzentrationen beeinflussen könnten sowie zu ihren zeitlichen Veränderungen bei diesen besonderen Patientengruppen. Daher wurde das CRP auch in dieser Arbeit untersucht.

2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Immunologische Prozesse spielen eine große Rolle in der Physiologie der Schwangerschaft und in der fetalen Entwicklung, somit stellen sie auch eine bedeutsame Komponente in der fetalen Programmierung von Gesundheit und Krankheitsvulnerabilität dar. Ein proinflammatorisches mütterliches Milieu hat Auswirkungen auf Schwangerschaftsverlauf, fetale Entwicklung und den Geburtsprozess. Die Forschung zu diesem Thema fokussiert sich aber überwiegend auf typische proinflammatorische Zytokine, dabei sind auch Chemokine wichtige Mediatoren im Immunsystem, die ebenso eine besondere Rolle in der Schwangerschaft spielen.

Bislang wurden einzelne Chemokine nur lokal an der maternal-fetalen-Grenzfläche oder systemisch im Zusammenhang mit Schwangerschaftskomplikationen, pathologischen Geburtsausgängen und neonatologischen Krankheitsbildern untersucht. Dabei hat die Mehrzahl der Studien die Chemokine nur zu einem einzelnen Zeitpunkt während der Schwangerschaft gemessen und nicht in deren Verlauf. Es bestehen auch Wissenslücken zu der Relation zwischen mütterlichen Immunparametern und Immunparametern der Nachkommen. Chemokine könnten wichtige Marker des proinflammatorischen Milieus darstellen, das sich sowohl auf die intrauterine Entwicklung als auch spätere Gesundheit der Kinder auswirken kann.

Die Hauptziele der vorliegenden Arbeit sind daher zum einen die Charakterisierung der Chemokinprofile und der CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft, zum anderen die Identifizierung möglicher Zusammenhänge proinflammatorischer Marker im mütterlichen Blut und Nabelschnurblut. Da mütterliches Übergewicht einen relevanten Modulator des Immunsystems darstellt und zudem auch eine eigenständige Rolle in der fetalen Programmierung spielt, wird in dieser Arbeit auch der Einfluss des mütterlichen BMIs auf die Chemokinprofile und CRP-Konzentrationen in explorativen Analysen untersucht.

Die Fragestellungen dieser Arbeit lauten somit wie folgt:

1. Wie verändern sich die Chemokin- und CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft?
2. Wie hängen die Parameter im mütterlichen Blut mit Parametern im Nabelschnurblut zusammen?
3. Bestehen Zusammenhänge zwischen dem BMI vor der Schwangerschaft (prepregnancy-BMI) und den mütterlichen Chemokin- und CRP-Profilen in der Schwangerschaft?
4. Bestehen Zusammenhänge zwischen dem prepregnancy-BMI der Mutter und den Chemokin- und CRP-Profilen im Nabelschnurblut?

3 Methoden und Material

3.1 Methoden

3.1.1 Studienpopulation und Studiendesign

Die Probandinnen wurden im Rahmen der Studie „Mütterliche Erfahrungen während der Schwangerschaft und Gesundheit des Kindes“ (MEKS-Studie) über das Institut für Medizinische Psychologie und die Klinik für Geburtsmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert und untersucht. Die prospektive Kohortenstudie, die vom European Research Council (ERC) finanziert wurde (ERC-STG 678073, Principal Investigator Prof. Sonja Entringer) hat das Ziel, mittels biopsychologischer Forschungsmethoden die Auswirkungen mütterlicher Erfahrungen und Lebensbedingungen in der Schwangerschaft auf die Gesundheit des Kindes zu erforschen.

Im Zeitraum von Dezember 2017 bis Oktober 2020 wurden 292 gesunde Schwangere vor der Vollendung der 15. SSW nach einem telefonischen Screening erfolgreich in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren: Alter jünger als 18 Jahre, Schwangerschaft über Vollendung der 15. SSW hinaus (ab 16+0 SSW), ungenügende Deutschkenntnisse, Wunsch nach Entbindung außerhalb der Kliniken der Charité oder des Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikums in Berlin-Schöneberg, Mehrlingsschwangerschaft, kindliche Auffälligkeiten bei bereits erfolgter Feindiagnostik, mütterliche Erkrankungen des Immun- und Hormonsystems, regelmäßige Medikamenteneinnahme (Corticosteroide, Psychopharmaka, Immunverändernde Medikamente, z.B. HIV-Medikamente, Biologika).

Im Verlauf der Schwangerschaft fanden zwei Termine statt: in der frühen Schwangerschaft zwischen der 9. und 16. SSW (Termin „T1“) sowie in der späten Schwangerschaft zwischen der 29. und 34. SSW (Termin „T2“). An den Terminen wurden die Probandinnen durch geschultes Studienpersonal körperlich untersucht und interviewt. Weitere Daten wurden mittels Fragebögen erhoben. Zu beiden Terminen erfolgte ebenfalls eine Blutentnahme sowie Sammlung einer Urin-, Stuhl- und Speichelprobe. Weiterhin wurden die Probandinnen zur Führung eines elektronischen Tagebuchs, täglicher Speichelprobenmessung und Herzratenmessung im Rahmen eines „Ecological Momentary Assessment“ (EMA) angeleitet.

Bei der Geburt des Kindes (Termin „T3“) in einer der Geburtskliniken der Charité oder in der Klinik für Geburtsmedizin des Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikums in Berlin Schöneberg wurden Nabelschnurblut- sowie Plazentaprobe gesammelt. Im Folgenden eine Übersicht zu dem Studienablauf mit den für diese Arbeit relevanten Aspekten (Abbildung 2):

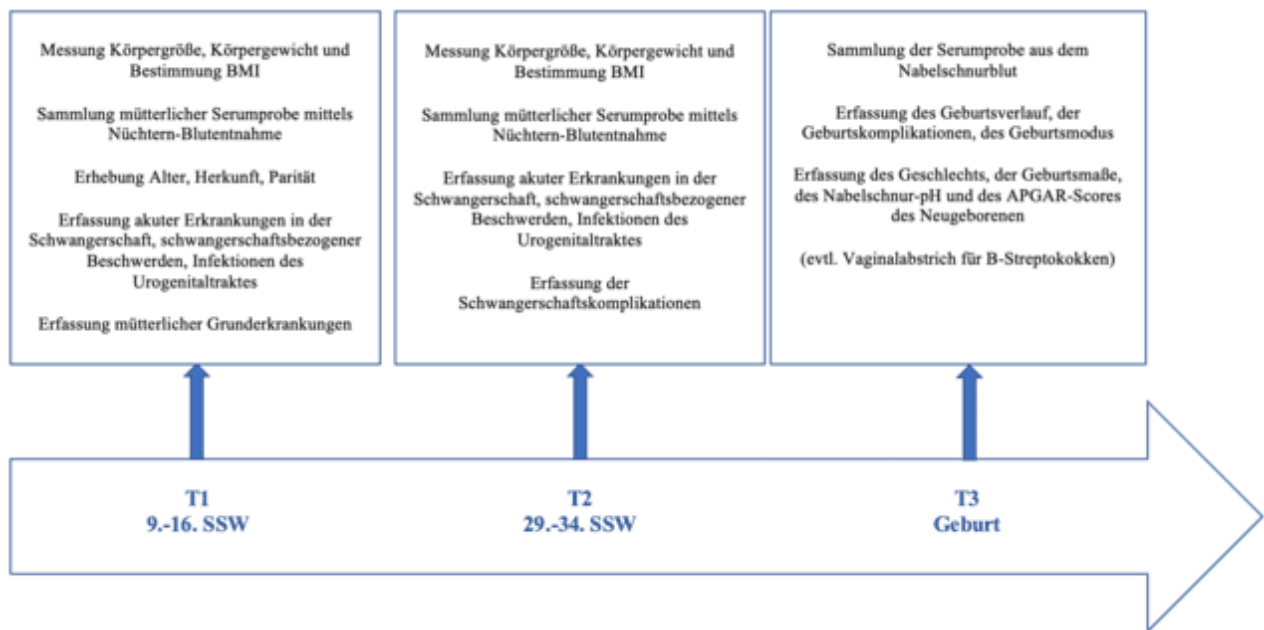


Abbildung 2: Übersicht zum Ablauf der MEKS-Studie mit Nennung der für die Arbeit relevanten Maßnahmen

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Charité bewilligt (Antragsnummer: EA2/076/16). Alle Probandinnen willigten schriftlich in die eigene und in die Studienteilnahme ihrer Kinder ein.

3.1.2 Datenerhebung

Zu Bearbeitung der Fragestellung dieser Arbeit wurden Daten verwendet, die zu den Terminen T1, T2 (präpartal) und T3 (postpartal) mittels strukturierter Interviews und Fragebögen sowie medizinischer Berichte erhoben wurden.

3.1.2.1 Angaben zur mütterlichen Gesundheit in der Schwangerschaft

Zu den präpartalen Messzeitpunkten T1 und T2 wurde nach akuten grippe-artigen Erkrankungen (wie starke Erkältungen, Fieber, Ausschlag, Gelenk- und Gliederschmerzen o.ä.), die seit Beginn der Schwangerschaft bzw. seit dem letzten Studientermin aufgetreten sind, sowie nach schwangerschaftsbezogenen Beschwerden (wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, vaginale Blutungen, Anämie o.ä.) gefragt. Es folgten Fragen über Infektionen im Urogenitalbereich (wie vaginale Dysbiose, Pilzinfektionen der Scheide, Herpes genitalis, Chlamydieninfektion o.ä.).

Zum Messzeitpunkt T1 erfolgte außerdem die Erfassung mütterlicher Grunderkrankungen, die bereits vor der Schwangerschaft ärztlich diagnostiziert wurden. Dabei wurde das Vorliegen von

allergischen Erkrankungen (Heuschnupfen, Neurodermitis, allergisches Asthma oder andere bekannte Allergien), Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1, Multiple Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Hashimoto-Thyreoiditis oder anderes), metabolischen Erkrankungen (Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2, Schilddrüsenunter- und -überfunktion), neoplastischen Erkrankungen, Epilepsie und Herzinfarkten in der Vorgeschichte erfragt.

Zum Messzeitpunkt T2 wurden zusätzlich vorliegende Schwangerschaftskomplikationen (Gestationsdiabetes, Hypertonie Präeklampsie, Plazentainsuffizienz, Zervixinsuffizienz, vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, vaginale Blutungen, Infektion mit z.B. Chlamydien oder Cytomegalie-Virus, Anämie, Oligohydramnion, Hyperemesis gravidarum) erhoben.

Die Angaben der Probandinnen wurden mit Einträgen in den Mutterpässen verglichen und ggf. ergänzt.

3.1.2.2 Angaben zur Geburt und zum Neugeborenen

Die Angaben zum Geburtsbeginn, Geburtsverlauf, Geburtskomplikationen, Geburtsverletzungen und Geburtsmodus wurden aus den von der Geburtsklinik erstellten Geburtenprotokollen entnommen, ebenso wie die Ergebnisse des Vaginalabstriches für B-Streptokokken. Das Geschlecht, das Geburtsgewicht, die Geburtslänge und Kopfumfang, der pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie sowie die APGAR-Werte wurden ebenfalls dem Geburtenprotokoll entnommen, ggf. nachträglich gemäß den Ergebnissen des Untersuchungstermins U1 oder aus der Epikrise des Mutterpasses ergänzt.

3.1.2.3 BMI vor der Schwangerschaft

Der BMI vor der Schwangerschaft (im Folgenden prepregnancy-BMI) wurde mit der Formel $BMI = m/l^2$ berechnet. Dabei gibt m das von der Probandin berichtete Körpergewicht in Kilogramm vor der Schwangerschaft an, l bezeichnet die Körpergröße in Metern zu T1. Die Körpergröße der Probandinnen wurde im Forschungszentrum von den Studienmitarbeiterinnen erhoben.

Das erhöhte Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sowie die negativen gesundheitlichen Folgen auf das Kind von mütterlichem Übergewicht bzw. Adipositas vor der Schwangerschaft wurden in der Wissenschaft nachgewiesen (87-89). Daher schlägt auch die S3-Leitlinie „Adipositas und Schwangerschaft“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und

Geburtshilfe e.V. (DGGG) (AWMF-Registernummer 015–081) die Bestimmung des prepregnancy-BMI zur Identifizierung von übergewichtigen bzw. adipösen Schwangeren, um ihnen eine intensivierete Betreuung zu gewährleisten. So wurde auch in diesem Forschungsprojekt der prepregnancy-BMI bestimmt und verwendet.

3.1.3 Probengewinnung

Nach Abgleich des zuletzt dokumentierten Hämoglobinwertes (Hb) aus dem Mutterpass, erfolgte bei Vorliegen eines Hb >10 g/dl zu T1 und T2 eine Nüchtern-Blutentnahme durch Venenpunktion am Unterarm. Das Blut wurde in das Vacuette® Serum Sep Clot Activator-Serumröhrchen (5ml) aufgefangen. Das Röhrchen wurde zunächst sechsmal geschwenkt und anschließend bei Raumtemperatur 30 Minuten bis zur Abschließung des Gerinnungsvorgangs stehengelassen. Danach wurde es bei 1500xg für 10 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Auf Eis (bei 4°C) wurde dann der flüssige Überstand (Serum) in Cryovials pipettiert. Die 500µl-Aliquots wurden dann bei -80°C eingefroren und gelagert. Insgesamt konnten erfolgreich 258 Serumproben zu T1 und 175 Serumproben zu T2 zur Bestimmung der Chemokin- und CRP-Konzentrationen im mütterlichen Serum gesammelt werden.

Bei der Entbindung (T3) wurde die Nabelschnur nach der Geburt des Kindes von den Hebammen an zwei Stellen abgeklemmt und durchtrennt. Anschließend wurde die abgeklemmte Nabelschnur mit der Plazenta unmittelbar an medizinisches Studienpersonal abgegeben. Somit wurde venöses Nabelschnurblut im kurzen zeitlichen Abstand zur Geburt durch Punktion der Nabelschnurvene gesammelt und im Labor des Kreißsaals direkt verarbeitet. Zunächst wurde das Serumröhrchen ebenfalls sechsmal geschwenkt und anschließend bei Raumtemperatur 30 Minuten stehengelassen. Danach wurde es bei 3500 rpm für 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Unmittelbar danach wurde der flüssige Überstand (Serum) in Cryovials pipettiert. Die 250µl-Aliquots wurden anschließend bei -80°C eingefroren und gelagert. Insgesamt wurden erfolgreich 132 Serumproben aus dem Nabelschnurblut gesammelt.

Für die Probensammlung im Kreißsaal waren die Doktorandinnen der MEKS-Studie jeweils in ein- bis zweiwöchigen Bereitschaftsdiensten zuständig. Die Hebammen konnten jederzeit die Doktorandinnen telefonisch erreichen und über die Entbindung der Probandinnen informieren, so konnten die Doktorandinnen vor Ort im Kreißsaal anwesend sein und die Proben unmittelbar nach der Geburt des Kindes sammeln. Als Doktorandin der MEKS-Studie habe ich im Zeitraum von November 2018 bis Mai 2020 über 20 Bereitschaftsdienste geleistet und insgesamt Proben von 42 Neugeborenen gesammelt.

3.1.4 Bestimmung der Konzentrationen der Chemokine und CRP im Serum

Alle laborchemischen Analysen wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Lehmann „Molekulare Epidemiologie“ des Berlin Institute of Health in der Charité am Standort Campus Virchow-Klinikum im Zeitraum von Mai bis Oktober 2020 von mir selbst unter Anleitung und Aufsicht der wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe durchgeführt. Aus dem Serum wurden die Konzentrationen von dreizehn proinflammatorischen Chemokinen (IL-8, IP-10, Eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES, MIP-1 α , MIG, ENA-78, MIP-3 α , GRO α , I-TAC und MIP-1 β) und dem CRP bestimmt.

3.1.4.1 Bead-basierter Immunoassay

Die Quantifizierung der Chemokine und des CRP erfolgte mit einem Bead-basierten Immunoassay. Ein großer Vorteil der Methode ist, dass nur sehr kleine Mengen der Proben benötigt werden. Zudem können mehrere Analyte simultan quantifiziert werden. Zur Chemokinmessung wurde das LEGENDplex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel (13-plex) verwendet, für die CRP-Messung das LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel 1-CRP (1-plex) (BioLegend®, USA, 2020). Die Intrassay- und Interassay-Variation des Human Proinflammatory Chemokine Panel betragen je nach Chemokin zwischen 3 und 11%. Für das CRP-Panel betragen die Intrassay-Variation 11% und die Interassay-Variation 25%.

Der angewandte Immunoassay basiert grundlegend auf dem Prinzip eines Sandwich-Assays: die Proben werden mit antigenspezifischen Beads (synthetische, perlenähnliche Strukturen) versetzt, auf deren Oberfläche sich Antikörper befinden, die spezifisch für das jeweilige Chemokin bzw. für CRP sind. Die Quantifizierung erfolgt über biotinylierten Detektionsantikörper, die durch Zugabe von Streptavidin-Phycoerythrin (SA-PE) ein Fluoreszenzsignal emittieren, welches im Durchflusszytometer beobachtet werden kann (Abbildung 3). Die antigenspezifischen Beads unterscheiden sich in ihrer Größe sowie in ihrer Fluoreszenzintensität, wodurch jeder Analyt in der durchflusszytometrischen Analyse eine von den anderen Analyten unterscheidbare Population bildet (siehe 3.1.4.2).

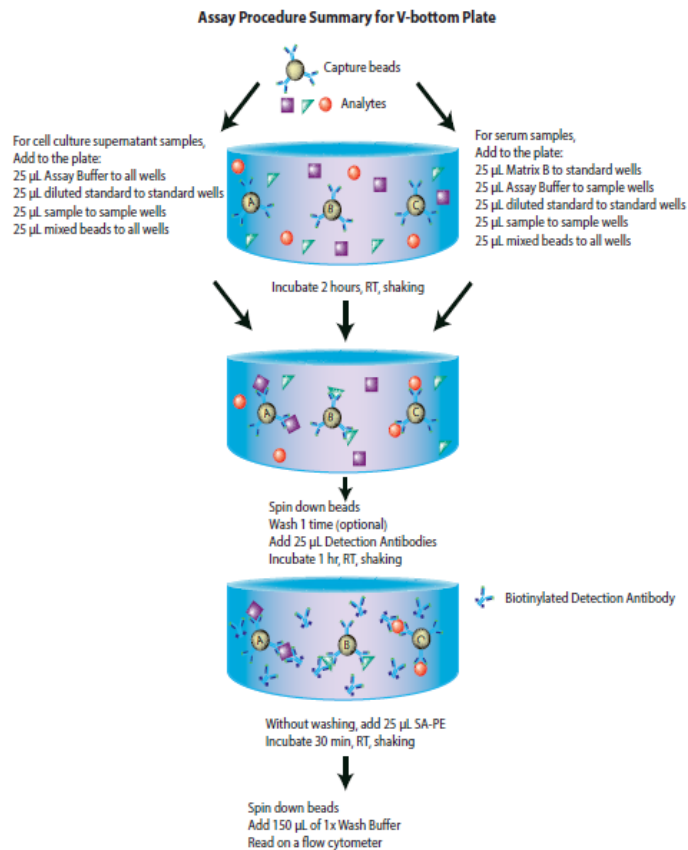


Abbildung 3: Übersicht zum Ablauf des Bead-basierten Immunoassays (aus dem Manual „LEGENDplex™ Multi-Analyte Flow Assay Kit – Human Inflammation Panel 1“, S. 17, https://www.biolegend.com/Files/Images/media_assets/pro_detail/datasheets/750000394_human_Inflammation_Panel_1_Mix_Match_Manual.pdf, letzter Zugriff: 25.11.2020, 15:12 Uhr)

Die Bestimmung der Chemokin- bzw. CRP-Konzentrationen erfolgte nach Herstellerangaben mit kleinen Anpassungen des vorgegebenen Protokolls für die Durchführung auf V-Bodenplatte. Zunächst wurden die zur Quantifizierung nötigen Standards rekonstituiert. Die Standardreihe mit wurde durch serielles Verdünnen mit 285 μ l Assay-Puffer und 95 μ l der Vorverdünnung (1:4) pipettiert. Der unverdünnte Standard wurde à 30 μ l aliquotiert und die Verdünnungen der Standardreihe à 55 μ l. Bis zur weiteren Verwendung wurden die Aliquots bei -80°C eingefroren. Somit konnte sichergestellt werden, dass bei jeder Messung die gleiche Standardreihe verwendet werden konnte, um die Variabilität der Konzentrationsbestimmung zu minimieren.

Unmittelbar vor der Durchführung der Assays wurden die Standardreihen und die Serumproben auf Eis (4°C) aufgetaut.

Zu der Bestimmung der Chemokinkonzentrationen wurden je 16 μ l Serum mit 16 μ l Assay-Puffer (1:2) verdünnt und in eine V-Bodenplatte überführt.

Als Positivkontrollen wurden die Standards in den Verdünnungen 1:4 und 1:256 in doppeltem Ansatz auf jeder der gemessenen Platten mitgeführt. Die Restvolumina der Serumproben wurden unmittelbar nach der Verwendung aliquotiert und wieder bei -80°C eingefroren. Jeweils eines dieser Aliquote wurde für die CRP-Konzentrationsbestimmung verwendet.

Für das CRP-Assay wurden die Proben ebenfalls im einfachen Ansatz, aber mit einer 1:500-Verdünnung, die durch eine Zwei-Stufen-Verdünnung hergestellt wurde, um Pipettierfehler bei geringen Mengen zu vermeiden. Dafür wurden zunächst 3 µl Serum mit 57 µl Assay-Puffer verdünnt (1:20) und anschließend 3 µl der 1:20-Verdünnung in 72µl Assay Puffer gelöst. Als Positivkontrollen auf der V-Bodenplatte dienten ebenfalls die Standards in den Verdünnungen 1:4 und 1:256 im doppelten Ansatz.

3.1.4.2 Durchflusszytometrie

Die durchflusszytometrische Konzentrationsbestimmung erfolgte mit dem BD FACSLyric™ Research System (Becton, Dickinson and Company, 2019). Mittels der Fluorescence activated cell sorting-Methode (FACS) können die Beads anhand ihrer Größe und Eigenfluoreszenz in Analyt-spezifische Populationen differenziert werden. Die Intensität der PE-Fluoreszenz jeder Population wird ermittelt. Diese Intensitäten sind proportional zu der Menge der gebundenen Analyten. Da für die Standardreihen die Konzentrationen der Analyten und die damit einhergehende Intensität der PE-Fluoreszenz bekannt sind, können die unbekannt Konzentrationen der Chemokine und des CRP in den Serumproben abgeleitet werden. Diese Auswertung erfolgte in der cloudbasierten LEGENDplex™ Data Analysis Software (BioLegend®, 2020).

Die in der Software für jedes Analyt bestimmten minimalen nachweisbaren Konzentrationen (*engl.* limits of detection (LOD)) waren wie folgt: IL-8 1,13pg/ml; IP-10 3,52pg/ml; Eotaxin 2,6 pg/ml; TARC 10,43 pg/ml; MCP-1 2,87 pg/ml; RANTES 17,11pg/ml; ENA-78 27,10pg/ml; GRO α 15,66 pg/ml; I-TAC 4,86 pg/ml; MIP-1 β 3,26 pg/ml; CRP 95,82 pg/ml. Die ebenfalls in dem Assay analysierten Chemokine MIP-1 α , MIG und MIP-3 α waren mit den Nachweisgrenzen von entsprechend 27,85 pg/ml, 4,48 pg/ml und 2,34 pg/ml in der überwiegenden Mehrzahl der Serumproben nicht detektierbar und wurden somit in der Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

3.1.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software SPSS® Statistics 26 (IBM Corporation, 2019) sowie mit der Software R version 4.1.0. (R Development Core Team, 2021).

Alle statistischen Analysen habe ich unter Anleitung selbst durchgeführt. Für alle Analysen wurde ein α -Signifikanzniveau von 5% festgesetzt.

3.1.5.1 Aufbereitung der Chemokin- und CRP-Daten

Zunächst wurden die im Labor erzeugten Daten aufgearbeitet. In den wenigen Proben, in denen einzelne Chemokine nicht detektiert werden konnten, wurden die fehlenden Werte mit der Hälfte des LOD für das jeweilige Chemokin ersetzt (90). Bei visueller Inspektion der Verteilungen der Konzentrationen der einzelnen Chemokine und CRP zeigten sich schiefe Verteilungen, die in den späteren Modellen berücksichtigt werden müssten, um optimale Parameterschätzungen zu garantieren. Um eine Normalverteilung der Daten zu erreichen, wurden die absoluten Chemokin- und CRP-Konzentrationen log-transformiert. Anschließend wurden die Ausreißer außerhalb des Intervalls Mittelwert \pm 3 Standardabweichung winsorisiert. Dies ist ein allgemeines Verfahren im Umgang mit gemessenen Biomarkern, welches häufig angewendet wird (91-94).

3.1.5.2 Analyse der Veränderungen der Chemokin- und CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft

Zur Untersuchung der Veränderungen der Chemokin- und CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft wurden die Konzentrationen zu den jeweiligen Messzeitpunkten mittels t-Tests für abhängige Stichproben verglichen. Alle p-Werte wurden mittels Bonferroni-Korrektur angepasst um die α -Fehler-Kumulierung bei multipltem Testen zu korrigieren. Diese Analyse diente nicht nur der Bearbeitung der primären Fragestellung dieser Arbeit, sie war auch notwendig zur Auswahl geeigneter Modelle für die sich anschließenden explorativen Analysen.

3.1.5.3 Analyse der Zusammenhänge zwischen Chemokin- und CRP-Konzentrationen im mütterlichen Blut und Nabelschnurblut sowie prepregnancy-BMI

Im Rahmen einer explorativen Datenanalyse wurde der Einfluss des mütterlichen prepregnancy-BMI in Bezug auf mütterliche Chemokin- und CRP-Konzentrationen während der Schwangerschaft und kindlichen Chemokin- bzw. CRP-Konzentrationen aus dem Nabelschnurblut zur Geburt in separaten Mehrebenenmodellen (Synonyme: *lineare gemischte Modelle*, *hierarchische lineare Modelle*) untersucht (57, 95). Aus der Messwiederholung der Chemokin- und CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft ergaben sich sog. Zwei-Ebenen-Modelle (Ebene 1 „Messzeitpunkt“ (T1, T2) genestet in Ebene 2 „Individuum“) mit

Zufallseffekten für Messzeitpunkte innerhalb von Studienteilnehmerinnen, die im Folgenden für die Untersuchung der einzelnen Fragestellungen genutzt wurden.

Zunächst wurde der Messzeitpunkt als fester Effekt aufgenommen, um potenzielle Veränderungen der mütterlichen Chemokin- und CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft zu eruieren (Modellgruppe 0). Der Faktor Messzeitpunkt wurde in den darauffolgenden Modellen als eine Kovariate beibehalten. Um den Zusammenhang zwischen mütterlichen Chemokin- oder CRP-Konzentrationen über die Schwangerschaft und den kindlichen Chemokin- bzw. CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut zur Geburt zu testen, wurden letztere als feste Effekte in die Mehrebenenmodelle aufgenommen (Modellgruppe 1). Der Zusammenhang zwischen dem pränatalen metabolischen Risiko und Chemokin- und CRP-Konzentration in der Schwangerschaft wurde analysiert, in dem prepregnancy-BMI als fester Effekt in die Zwei-Ebenen-Modelle aufgenommen wurde (Modellgruppe 2). Die Mehrebenen-Analysen wurden mit dem R-package lme4 version 1.1-27 (Bates, Maechler, Bolker & R Core Team, 2021) durchgeführt (die R-Codes für die Analysen werden zur Einsicht unter den Punkten C1 bis C3 im Kapitel 7.1 präsentiert). Zur Überprüfung der Voraussetzungen für die Anwendung des Analyseverfahrens wurde das R-package multilevelTools version 0.1.1 (Wiley & R Core Team, 2020) genutzt.

In Modellgruppe 3 wurde mittels multipler Regressionsanalyse der Einfluss des prepregnancy-BMI auf die Chemokin-/CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut für jedes Chemokin und CRP separat getestet.

Da es sich um eine explorative Analyse handelte, wurde hier keine Korrektur der p-Werte vorgenommen.

3.1.5.4 Korrelationsanalysen

Zur Vollständigkeit wurden auch Korrelationen nach Pearson zwischen den Konzentrationen der Chemokine und CRP untereinander innerhalb der jeweiligen Zeitpunkte, aber auch zwischen den Zeitpunkten berechnet. Da es sich auch hier um explorative Analyse handelte, wurde keine Korrektur der p-Werte vorgenommen.

3.1.5.5 Kovariaten

Der Effekt von weiteren Einflussfaktoren auf Chemokin- und CRP-Konzentrationen wurde in allen Modellen durch den Einschluss von relevanten Kovariaten berücksichtigt, die im Folgenden beschrieben wurden. In Bezug auf die Analyse mütterlicher Immunparameter über die Schwangerschaft wurden neben dem Messzeitpunkt auch geburtsmedizinische Risikofaktoren

berücksichtigt, in dem die zwei nominalen Variablen „Schwangerschaftskomplikation metabolisch ja/nein“ und „Schwangerschaftskomplikation infektiös ja/nein“ erstellt wurden. Eine metabolische Schwangerschaftskomplikation lag bei den Probandinnen vor, wenn bei T2 Bluthochdruck in der Anamnese vorlag oder wenn Präeklampsie oder Gestationsdiabetes bei T2 oder als Grund für die Geburtseinleitung angegeben wurde. Unter den infektiösen Schwangerschaftskomplikationen wurden die vaginale Dysbiose, Pilzinfektion der Scheide, Chlamydieninfektion bei T1 oder T2 zusammengefasst sowie der Verdacht auf Amnioninfektion und positiver B-Streptokokken-Abstrich vor der Geburt. Die Auswahl der mütterlichen Kovariaten basierte auf bisheriger Literatur, die auf immunologische Veränderungen bei schwangerschaftsassozierten Erkrankungen wie Präeklampsie, Gestationsdiabetes oder konnatale Infektionen verweist (19, 96).

Kovariaten in Bezug auf die Analyse der Chemokin- und CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut wurden ebenso basierend auf bisheriger Studienlage gewählt und waren das Gestationsalter bei Geburt, das Geburtsgewicht des Kindes sowie der Geburtsmodus (vaginal vs. per Sectio caesarea) (97-99).

3.2 Material

3.2.1 Geräte

Tabelle 2: Verwendete Geräte zur Entnahme und Aufbereitung der Blutproben

Material/Gerät	Hersteller
BD Vacutainer Needle OneUseHolder	Becton, Dickinson and Company, San Jose, USA
BD Vacutainer Safety-Lok™	Becton, Dickinson and Company, San Jose, USA
Centrifuge 5804 R	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
10 ml BD Vacutainer EDTA with lavender cap	Becton, Dickinson and Company, San Jose, USA
5 ml Vacuette Serum Sep Clot Activator with orange cap	Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Österreich

10ml syringe InjektR Luer Solo	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Sterican® Safety G 21 x 1 1/4" 0,8 X 30 mm needle	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Medifuge Small Benchtop Centrifuge	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA
Screw Cap Micro tube 2ml	Sarstedt AG& Co. KG, Nümbrecht, Deutschland

Tabelle 3: Verwendete Geräte zu Konzentrationsbestimmungen der Chemokine und CRP

Gerät	Hersteller
BD FACSLyric™ Research System	Becton, Dickinson and Company, San Jose, USA
BD Falcon™ 12 × 75-mm sample acquisition tubes for a flow cytometer	Becton, Dickinson and Company, San Jose, USA
Safe-Lock Tubes 1,5 ml	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Heraeus™ Multifuge X3FR Centrifuge	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA
SPROUT™ Mini centrifuge	Heathrow Scientific, Vernon Hills, USA
ZX3 Advanced Vortex Mixer	VELP Scientifica Srl., Usmate Velate, Italien
ThermoMixer® C	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Ultrasonic cleaning unit Elmasonic S 40 H	Elma Schmidbauer GmbH, Singen, Deutschland
V-bottom Plate for LEGENDplex™ Assay	BioLegend, San Diego, USA
Transferpette® pipettes and pipette tips	Brand GmbH & Co. KG, Wertheim, Deutschland

3.2.2 Kits

Tabelle 4: Verwendete Kits

Kit	Hersteller
LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel 1-CRP (1-plex)	BioLegend, San Diego, USA
LEGENDplex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel (13-plex)	BioLegend, San Diego, USA

3.2.3 Softwares

Tabelle 5: Verwendete Softwares

Software	Hersteller
BD FACSuite™ Software	Becton, Dickinson and Company, San Jose, USA
LEGENDplex™ Cloud-based Data Analysis Software Version 8	BioLegend, San Diego, USA
SPSS® Statistics Version 26	IBM Corporation, Armonk, USA
R version 4.1.0 for macOS	R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich

4 Ergebnisse

4.1 Soziodemographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation

Von 292 Schwangeren, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden 268 in die statistischen Analysen eingeschlossen (durchschnittliches Gestationsalter zu T1 $14,2 \pm 1,4$ SSW; zu T2 $31,9 \pm 1,4$ SSW). Es wurden nur Daten von Probandinnen verwendet, von denen mindestens eine Blutprobe während der Schwangerschaft gesammelt und laborchemisch analysiert werden konnte. 24 Frauen gingen nicht in die statistischen Analysen ein, da sie keine Blutproben bereitgestellt hatten oder der erste Studientermin zum Zeitpunkt der laborchemischen Analysen noch nicht stattgefunden hatte.

Das Alter der Probandinnen zum Messzeitpunkt T1 lag zwischen 19 und 46 Jahren (durchschnittliches Alter $32,8 \pm 4,5$ Jahre). 226 (84,3%) Probandinnen wurden in Deutschland geboren. 256 (95,5%) Frauen lebten zum Zeitpunkt der Studie in Partnerschaft. 213 (79,5%) Probandinnen haben die Allgemeine Hochschulreife (Abitur) erworben. 152 (57,4%) Studienteilnehmerinnen gaben ein durchschnittliches monatliches Nettoeinkommen pro Person im Haushalt zwischen 1000 und 2500 € an, bei insgesamt 54 (20,4%) Probandinnen betrug es unter 1000 €, 59 (22,2%) deklarierten ein Einkommen über 2500 €.

167 (62,3%) Frauen waren Nulliparen, 101 (37,7%) Multiparen. Der BMI vor der Schwangerschaft (prepregnancy-BMI im Folgenden) betrug zwischen $15,9 \text{ kg/m}^2$ und $47,3 \text{ kg/m}^2$ (durchschnittlicher BMI $23,3 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$). Bei 18 (6,7%) Probandinnen lagen anamnestisch metabolische Schwangerschaftskomplikationen vor, 70 (26,1%) Probandinnen gaben infektiöse Schwangerschaftskomplikationen an (Übersicht in der Tabelle 6).

Tabelle 6: Soziodemographische und klinische Charakteristika der Mütter

Mütterliche Charakteristika	N=268
<hr/>	
Gestationsalter zum Studientermin [in SSW, $MW (\pm SD)$]	
T1 – frühe Schwangerschaft	14,2 ($\pm 1,4$)
T2 – späte Schwangerschaft	31,9 ($\pm 1,4$)
Maternales Alter [in Jahren, $MW (\pm SD)$]	32,8 ($\pm 4,5$)
Geburtsland [<i>n</i> , (%)]	
Deutschland	226 (84,3)
anderes Land	42 (15,7)
Partnerschaft [<i>n</i> , (%)]	
in Partnerschaft lebend	256 (95,5)
alleinstehend	12 (4,5)

Höchster erworbener allgemeinbildender Schulabschluss [<i>n</i> , (%)]	
Schülerin	1 (0,4)
Volksschulabschluss	5 (1,9)
Mittlere Reife	32 (11,9)
Fachhochschulreife	17 (6,3)
Abitur	213 (79,5)
Durchschnittliches monatliches Nettoeinkommen pro Person im Haushalt [<i>n</i> , (%)]	
unter 500 €	10 (3,8)
zwischen 500 und 1000 €	44 (16,6)
zwischen 1000 und 2500 €	152 (57,4)
zwischen 2500 und 4000 €	47 (17,7)
zwischen 4000 und 5500 €	10 (3,8)
über 5500 €	2 (0,7)
Parität [<i>n</i> , (%)]	
Nullipara	167 (62,3)
Multipara	101 (37,7)
BMI vor der Schwangerschaft (prepregnancy-BMI) [in kg/m ² , MW (\pm SD)]	23,3 (\pm 4,9)
Geburtsmedizinische Risikofaktoren [<i>n</i> , (%)]	
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	18 (6,7)
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	70 (26,1)

Anmerkung. Es handelt sich um folgende Abkürzungen: Mittelwert (MW), Anzahl (n), Standardabweichung (*engl.* standard deviation (SD)).

Weiterhin flossen in die Analysen die Daten von 132 Neugeborenen ein, von denen auch Nabelschnurblut gesammelt und ausgewertet werden konnte. Zum Teil waren aber die weiteren Daten zu den Kindern nicht vollständig. Die Kinder wurden zwischen der 36. und 41. Schwangerschaftswoche geboren (durchschnittliches Gestationsalter bei Geburt $39,6 \pm 1,2$ SSW). 68 (51,9%) Neugeborene waren männlich, 63 (48,1%) waren weiblich. Die Geburtsgewichte lagen zwischen 2240 g und 4630 g (durchschnittliches Geburtsgewicht $3478,7 \pm 430,2$ g), die Geburtslängen zwischen 46 cm und 58 cm (durchschnittliche Geburtslänge $51,6 \pm 2,3$ cm) und die Kopfumfänge zwischen 31 cm und 38,5 cm (durchschnittlicher Kopfumfang $35,0 \pm 1,5$ cm). 90 (69,8%) Kinder wurden vaginal geboren, 39 (30,2%) Kinder per Sectio (Übersicht in der Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinische Charakteristika der Neugeborenen

Kindliche Charakteristika		N=132
Gestationsalter bei Geburt ^{***} [in SSW, MW (\pm SD)]		39,6 (\pm 1,2)
Geschlecht* [n, (%)]		
männlich		68 (51,9)
weiblich		63 (48,1)
Geburtsgewicht ^{**} [in g, MW (\pm SD)]		3478,7 (\pm 430,2)
Geburtslänge ^{**} [in cm, MW (\pm SD)]		51,6 (\pm 2,3)
Kopfumfang ^{**} [in cm, MW (\pm SD)]		35,0 (\pm 1,5)
Geburtsmodus ^{***} [n, (%)]		
vaginal		90 (69,8)
per Sectio caesarea		39 (30,2)

Anmerkung. Bei drei Neugeborenen fehlten die Angaben zum Gestationsalter bei der Geburt und zum Geburtsmodus, bei zwei fehlten die Geburtsgewicht, Geburtslänge oder Kopfumfang, bei einem Neugeborenen fehlte die Angabe zum Geschlecht.

* ein fehlender Wert, ** zwei fehlende Wert, *** drei fehlende Werte.

4.2 Chemokine und CRP in der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut

4.2.1 Deskriptive Statistik der Chemokine und CRP

Dargestellt ist die deskriptive Statistik der gemessenen Konzentrationen der zehn Chemokine sowie des CRP im mütterlichen Serum zu den Zeitpunkten T1 und T2 sowie im Nabelschnurblut. Präsentiert werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der absoluten Konzentrationen in pg/ml sowie die log-transformierten Konzentrationen. Für CRP wird auch in absolute Konzentration umgerechnet in mg/l angegeben (Übersicht in der Tabelle 8).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Chemokine und CRP im mütterlichen Serum zu den Zeitpunkten T1 und T2 sowie im Nabelschnurblut zum Zeitpunkt T3

	T1 (mütterliches Blut)		T2 (mütterliches Blut)		T3 (Nabelschnurblut)	
	in pg/ml	log	in pg/ml	log	in pg/ml	log
IL-8						
<i>n</i>	256		175		132	
<i>MW</i> (\pm SD)	37,9 (\pm 63,8)	3,2 (\pm 0,7)	30,7 (\pm 32,2)	3,1 (\pm 0,7)	127,1 (\pm 327,7)	4,2 (\pm 0,9)
IP-10						
<i>n</i>	256		175		132	
<i>MW</i> (\pm SD)	54,7 (\pm 43,4)	3,8 (\pm 0,5)	54,9 (\pm 25,6)	3,9 (\pm 0,4)	47,1 (\pm 40,4)	3,6 (\pm 0,6)
Eotaxin						
<i>n</i>	255		174		132	
<i>MW</i> (\pm SD)	32,5 (\pm 15,0)	3,4 (\pm 0,4)	26,2 (\pm 11,3)	3,2 (\pm 0,4)	50,5 (\pm 21,4)	3,8 (\pm 0,4)

TARC						
<i>n</i>	256		175		132	
<i>MW</i> (\pm <i>SD</i>)	177,6 (\pm 202,1)	4,9 (\pm 0,7)	106,7 (\pm 73,1)	4,5 (\pm 0,6)	1.232,0 (\pm 848,9)	6,9 (\pm 0,7)
MCP-1						
<i>n</i>	255		174		131	
<i>MW</i> (\pm <i>SD</i>)	369,4 (\pm 136,2)	5,8 (\pm 0,4)	337,0 (\pm 119,3)	5,8 (\pm 0,4)	687,3 (\pm 353,5)	6,4 (\pm 0,5)
RANTES						
<i>n</i>	256		175		132	
<i>MW</i> (\pm <i>SD</i>)	1.168,6 (\pm 535,0)	7,0 (\pm 0,4)	898,8 (\pm 307,8)	6,7 (\pm 0,3)	1.337,2 (\pm 494,5)	7,1 (\pm 0,4)
ENA-78						
<i>n</i>	256		175		132	
<i>MW</i> (\pm <i>SD</i>)	641,2 (\pm 470,8)	6,2 (\pm 0,7)	497,7 (\pm 358,3)	6,0 (\pm 0,7)	1.172,3 (\pm 810,0)	6,9 (\pm 0,6)
GROα						
<i>n</i>	255		174		132	
<i>MW</i> (\pm <i>SD</i>)	106,0 (\pm 66,8)	4,5 (\pm 0,6)	162,6 (\pm 101,1)	4,9 (\pm 0,6)	234,2 (\pm 182,0)	5,3 (\pm 0,6)
I-TAC						
<i>n</i>	256		175		132	
<i>MW</i> (\pm <i>SD</i>)	24,0 (\pm 40,6)	2,6 (\pm 0,9)	20,5 (\pm 24,6)	2,6 (\pm 0,9)	28,0 (\pm 34,2)	2,8 (\pm 1,0)
MIP-1β						
<i>n</i>	256		175		132	
<i>MW</i> (\pm <i>SD</i>)	24,3 (\pm 62,9)	2,7 (\pm 0,7)	18,5 (\pm 28,4)	2,5 (\pm 0,8)	41,3 (\pm 37,7)	3,5 (\pm 0,5)
CRP						
<i>n</i>	258		175		132	
<i>MW</i> (\pm <i>SD</i>)	8.815.973,2 (\pm 7184734,4)	15,7 (\pm 0,8)	7.067.228,9 (\pm 5835086,7)	15,5 (\pm 0,7)	600.641,9 (\pm 1.820.087,3)	12,6 (\pm 0,8)
<i>MW</i> (\pm <i>SD</i>) in mg/l*	8,8 (\pm 7,2)		7,1 (\pm 5,8)		0,6 (\pm 1,8)	

Anmerkung. * Für CRP erfolgte auch die Umrechnung der Konzentration in pg/ml in mg/l, die in der Klinik übliche Einheit zur Angabe der CRP-Konzentration.

4.2.2 Zusammenhänge der Chemokine untereinander und mit CRP über den Verlauf der Schwangerschaft

Die folgenden Heatmap-Diagramme fassen die Korrelationen zwischen den einzelnen Chemokinen untereinander jeweils zu den Zeitpunkten T1 und T2 zusammen (Abbildungen 4 und 5). Ein weiteres Heatmap-Diagramm veranschaulicht die Korrelationen zwischen den einzelnen Chemokinen untereinander zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 (Abbildung 6). Die Werte in den Feldern der Diagramme entsprechenden Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Die farbliche Kodierung richtet sich nach der Richtung und Stärke Korrelation.

Die Korrelationsmuster zu den Zeitpunkten T1 und T2 ähneln einander. Die Chemokine IL-8, IP-10, Eotaxin, MCP-1, I-TAC und MIP-1 β korrelieren stark miteinander. Weiterhin ist eine

signifikante Korrelation zwischen ENA-78 und GRO α zueinander und zu I-TAC und MIP-1 β erkennbar. Zu beiden Zeitpunkten korreliert CRP nur schwach mit den Chemokinen, signifikant ist der Zusammenhang nur mit vier der zehn Chemokine, namlich mit IP-10 und GRO α zu T1 und mit IP-10, MCP-1 und I-TAC zu T2. Ein Unterschied zwischen den Korrelationsmustern zu den Zeitpunkten T1 und T2 besteht bei dem Chemokin RANTES, dass zum Zeitpunkt T1 mit allen Chemokinen bis auf IP-10 signifikant korreliert, zum Zeitpunkt T2 aber mit keinem Chemokin bis auf MCP-1 und GRO α signifikant korreliert.

Jedes Chemokin sowie CRP korrelieren signifikant zwischen den Zeitpunkten T1 und T2. Es bestehen signifikante Korrelationen von IL-8, I-TAC und Eotaxin zueinander zwischen den zwei Zeitpunkten, IL-8 und I-TAC korrelieren zwischen den Zeitpunkten zudem auch mit MIP-1 β . Es besteht auch eine signifikante Korrelation zwischen I-TAC und IP-10. CRP korreliert zwischen den Zeitpunkten mit keinem Chemokin signifikant.

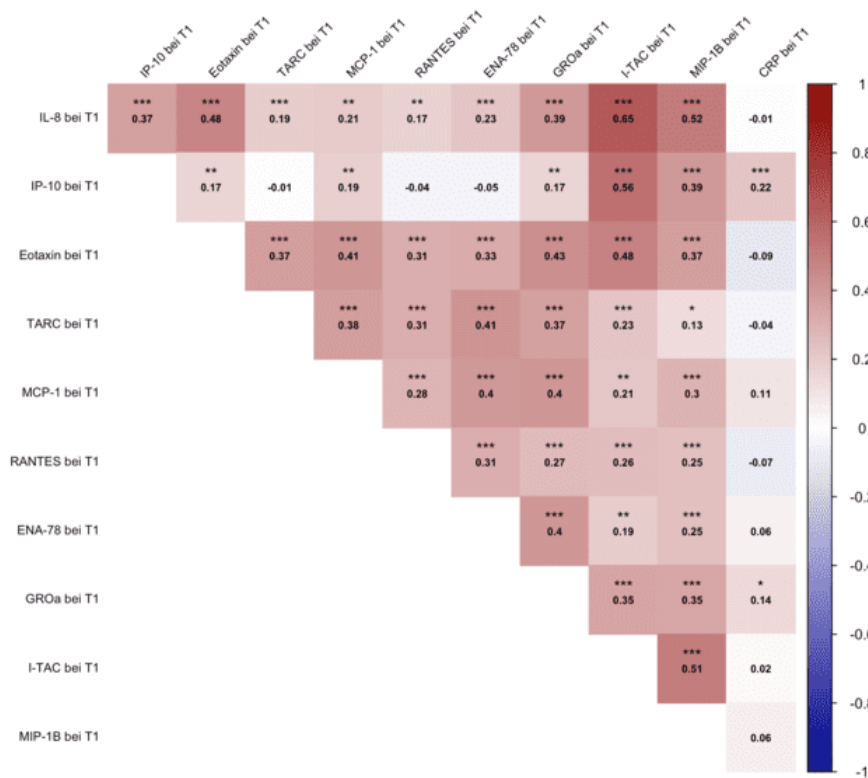


Abbildung 4: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zum Zeitpunkt T1. Signifikanzkoderung: $p > 0,1$ ‘.’ $p < 0,1$ ‘.’ $p < 0,05$ ‘*’ $p < 0,01$ ‘**’ $p < 0,001$ ‘***’.

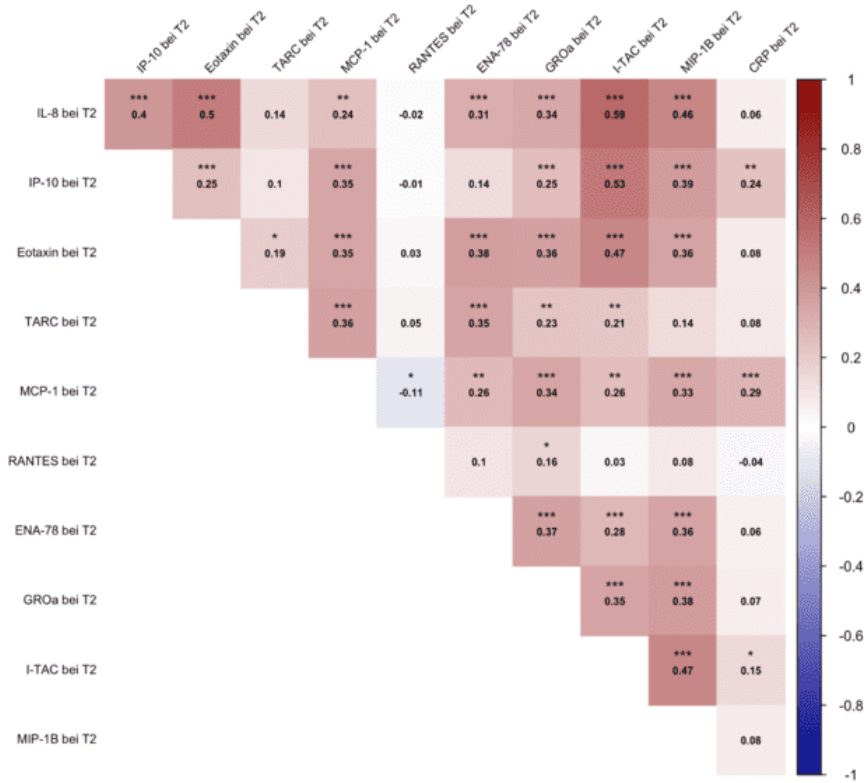


Abbildung 5: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zum Zeitpunkt T2. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' ' $p < 0,05$ '*' $p < 0,01$ '**' $p < 0,001$ '***'.

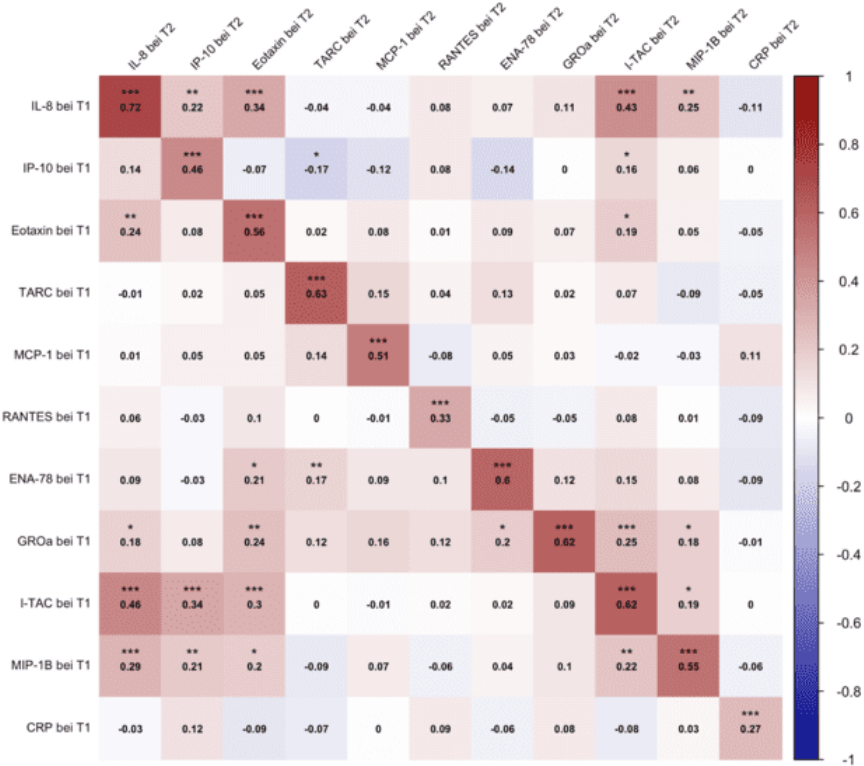


Abbildung 6: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zwischen den Zeitpunkten T1 und T2. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' ' $p < 0,05$ '*' $p < 0,01$ '**' $p < 0,001$ '***'.

4.2.3 Zusammenhänge der Chemokine untereinander und mit CRP im Nabelschnurblut

Im Nabelschnurblut bestehen ebenfalls Korrelationen der Chemokine IL-8, IP-10, MCP-1, I-TAC und MIP-1 β zueinander, allerdings sind die Korrelationen zu Eotaxin nicht so stark wie in der Schwangerschaft, stattdessen korreliert GRO α stärker mit anderen Chemokinen. Zudem korreliert CRP im Nabelschnurblut stark mit IL-8. Dieser Zusammenhang bestand in der Schwangerschaft nicht.

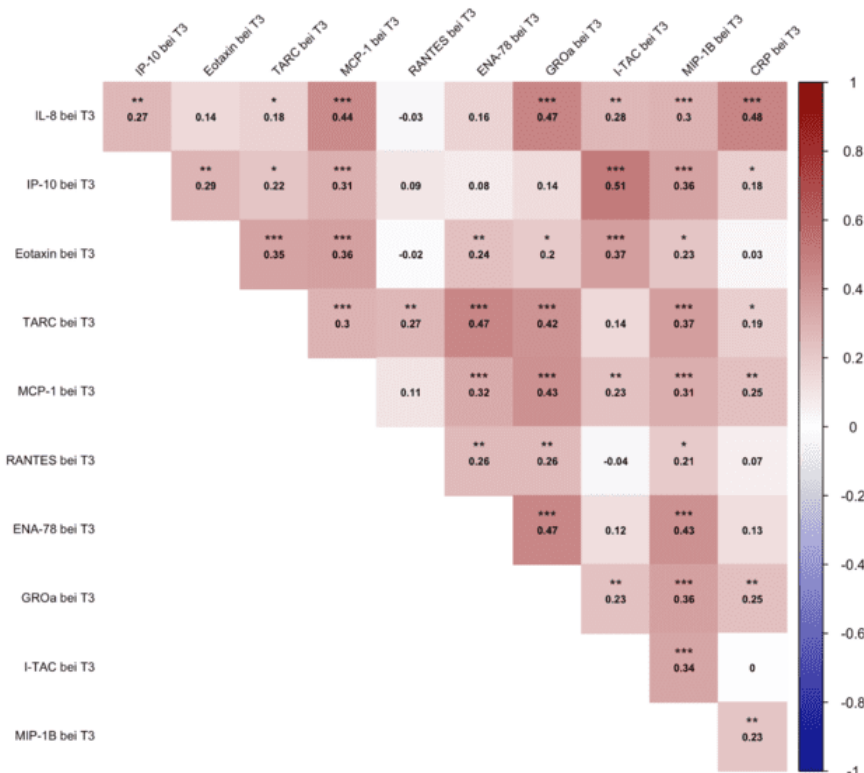


Abbildung 7: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander im Nabelschnurblut. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' .' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

4.3 Veränderungen der Chemokin- und CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft (Fragestellung 1)

Nach Bonferroni-Korrektur sinken im Verlauf der Schwangerschaft die durchschnittlichen log-transformierten Konzentrationen von Eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES und ENA-78 zwischen T1 und T2 signifikant ab. Eotaxin fällt um 0,22 ab ($p < 0,001$), TARC fällt um 0,35 ab ($p < 0,001$). MCP-1 verringert sich zwischen T1 und T2 um 0,09 ($p = 0,030$). RANTES fällt um 0,25 ab ($p < 0,001$). ENA-78 verringert sich um 0,15 ($p = 0,017$).

Die durchschnittliche log-transformierte Konzentration von GRO α steigt signifikant im Verlauf der Schwangerschaft von 4,5 \pm 0,6 auf 4,9 \pm 0,6 um 0,47 an ($p < 0,001$).

Es kommt zu keiner signifikanten Veränderung der durchschnittlichen log-transformierten Konzentrationen von IL-8, IP-10, I-TAC, MIP-1 β und CRP im Verlauf der Schwangerschaft (Übersicht Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der t-Tests für abhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der Chemokin- und CRP-Konzentrationen im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt T1 und Zeitpunkt T2

	<i>MW</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>p</i> korrigiert*
IL-8	0,05	163	1,08	0,283	1,000
IP-10	-0,04	163	-1,09	0,276	1,000
Eotaxin	0,22	162	7,09	<0,001***	<0,001***
TARC	0,35	163	8,09	<0,001***	<0,001***
MCP-1	0,09	162	3,04	0,003**	0,030*
RANTES	0,25	163	6,80	<0,001***	<0,001***
ENA-78	0,15	163	3,22	0,002**	0,017*
GROα	-0,47	162	-11,12	<0,001***	<0,001***
I-TAC	0,10	163	1,57	0,119	1,000
MIP-1β	0,11	163	1,94	0,055	0,601
CRP	0,09	164	1,20	0,230	1,000

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ‘ ’ $p < 0,1$ ‘.’ $p < 0,05$ ‘**’ $p < 0,01$ ‘***’ $p < 0,001$ ‘****’.

* Korrektur nach Bonferroni.

4.4 Zusammenhang zwischen den mütterlichen Chemokinen und CRP und den Chemokinen und CRP im Nabelschnurblut (Fragestellung 2)

Die log-transformierten Chemokin- sowie CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut unterscheiden sich bereits deskriptiv von denen im mütterlichen Serum. Dies bestätigt sich in der statistischen Auswertung: Die Chemokine IL-8, Eotaxin, TARC, MCP-1, ENA-78, GRO α und MIP-1 β sind im Nabelschnurblut durchschnittlich signifikant höher konzentriert als im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt T1, ebenso im Vergleich zum Zeitpunkt T2. Bei RANTES ist der Unterschied zwischen der durchschnittlichen log-transformierten Konzentration im Nabelschnurblut und zum Zeitpunkt T2 signifikant, nicht aber zum Zeitpunkt T1. IP-10 und CRP sind im Nabelschnurblut durchschnittlich signifikant niedriger konzentriert als im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den durchschnittlichen log-transformierten Konzentrationen von I-TAC im Nabelschnurblut und mütterlichem Serum in der Schwangerschaft vor (Übersicht Tabellen 10 und 11).

Tabelle 10: Ergebnisse der t-Tests für abhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der Chemokin- und CRP-Konzentrationen im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt T1 und im Nabelschnurblut

	<i>MW</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>p</i> korrigiert*
IL-8	-1,10	119	-11,99	<0,001***	<0,001***
IP-10	0,25	119	3,28	0,001**	0,011*
Eotaxin	-0,47	119	-8,94	<0,001***	<0,001***
TARC	-2,09	119	-27,47	<0,001***	<0,001***
MCP-1	-0,55	119	-9,87	<0,001***	0,030*
RANTES	-0,08	119	-1,53	0,130	1,000
ENA-78	-0,74	119	-8,68	<0,001***	<0,001***
GROα	-0,79	119	-11,78	<0,001***	<0,001***
I-TAC	-0,09	119	-1,01	0,313	1,000
MIP-1β	-0,80	119	-9,93	<0,001***	<0,001***
CRP	3,20	119	31,38	<0,001***	<0,001***

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ‘ ’ $p < 0,1$ ‘.’ $p < 0,05$ ‘*’ $p < 0,01$ ‘**’ $p < 0,001$ ‘***’.

* Korrektur nach Bonferroni.

Tabelle 11: Ergebnisse der t-Tests für abhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der Chemokin- und CRP-Konzentrationen im mütterlichen Serum zum Zeitpunkt T2 und im Nabelschnurblut

	<i>MW</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>p</i> korrigiert*
IL-8	-1,09	110	-11,70	<0,001***	<0,001***
IP-10	0,29	110	4,42	<0,001***	<0,001***
Eotaxin	-0,68	110	-14,06	<0,001***	<0,001***
TARC	-2,49	110	-35,91	<0,001***	<0,001***
MCP-1	-0,70	110	-13,54	<0,001***	<0,001***
RANTES	-0,35	110	-8,97	<0,001***	<0,001***
ENA-78	-0,91	110	-11,37	<0,001***	<0,001***
GROα	-0,30	110	-4,69	<0,001***	<0,001***
I-TAC	-0,17	110	-1,86	0,066.	0,726
MIP-1β	-0,95	110	-12,71	<0,001***	<0,001***
CRP	2,78	110	26,91	<0,001***	<0,001***

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ‘ ’ $p < 0,1$ ‘.’ $p < 0,05$ ‘*’ $p < 0,01$ ‘**’ $p < 0,001$ ‘***’.

* Korrektur nach Bonferroni.

Die folgenden Graphiken fassen es übersichtlich zusammen (Abbildungen 8 bis 18). In den dargestellten Boxplots visualisieren blaue Boxen die Parameterverteilung im mütterlichen Blut, die roten Boxen die Parameterverteilung im Nabelschnurblut. Signifikante Veränderungen der Chemokin- und CRP-Konzentrationen zwischen den Zeitpunkten werden durch eckige Klammern mit der Signifikanzkodierung $p < 0,05$ ‘*’ $p < 0,01$ ‘**’ $p < 0,001$ ‘***’ verdeutlicht.

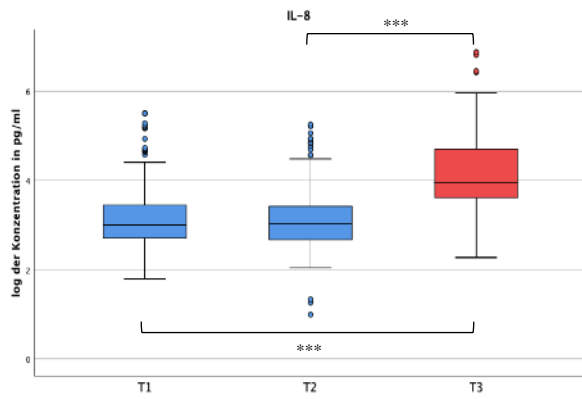


Abbildung 8: Boxplots der log-transformierten IL-8-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

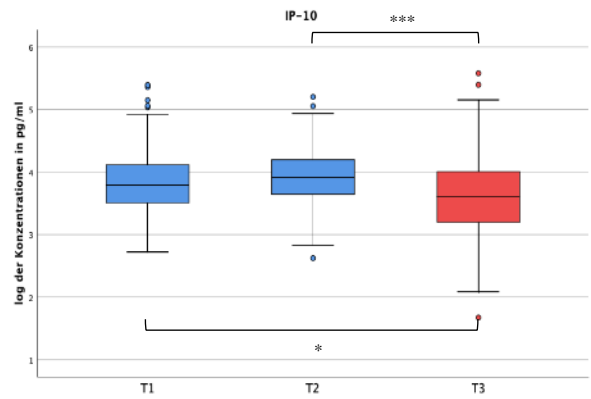


Abbildung 9: Boxplots der log-transformierten IP-10-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

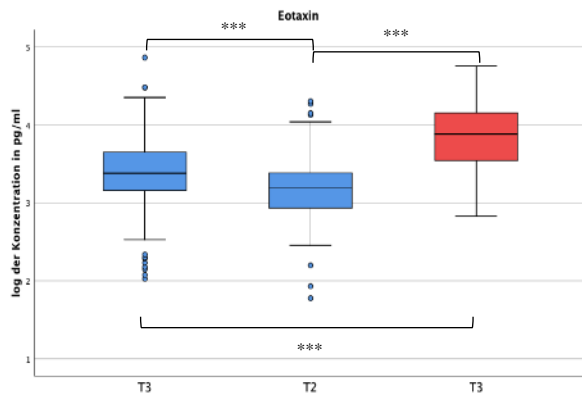


Abbildung 10: Boxplots der log-transformierten Eotaxin-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

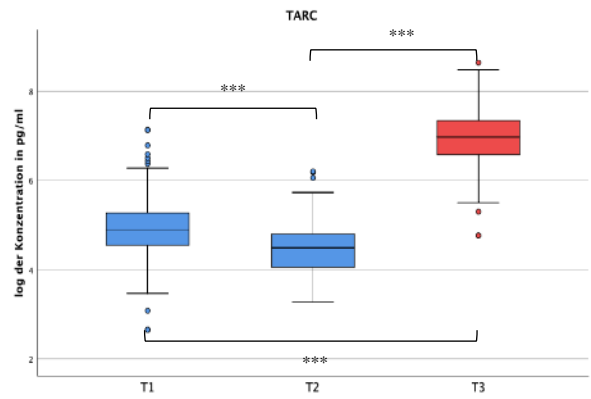


Abbildung 11: Boxplots der log-transformierten TARC-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

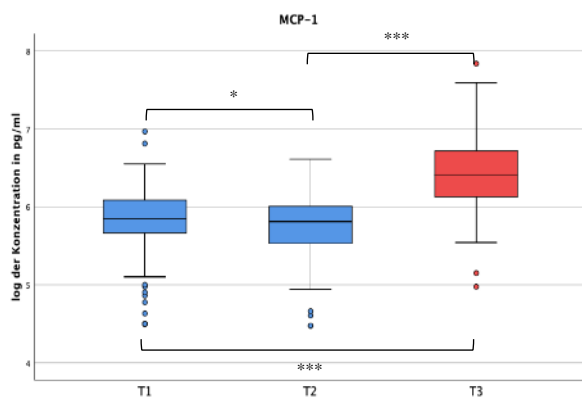


Abbildung 12: Boxplots der log-transformierten MCP-1-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

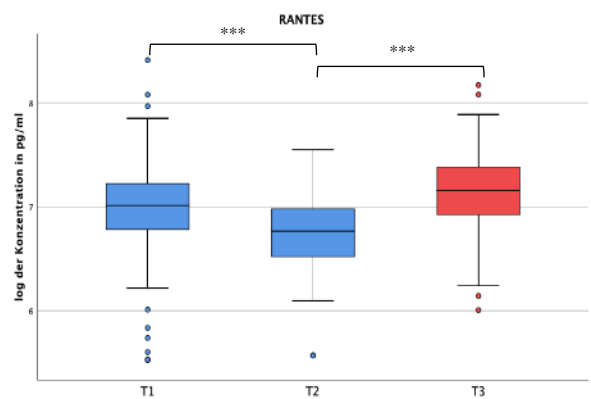


Abbildung 13: Boxplots der log-transformierten RANTES-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

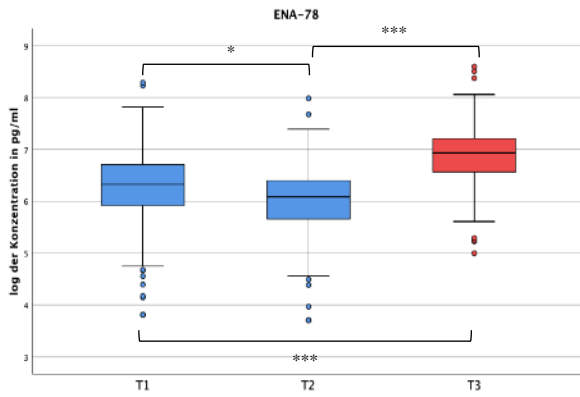


Abbildung 14: Boxplots der log-transformierten ENA-78-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

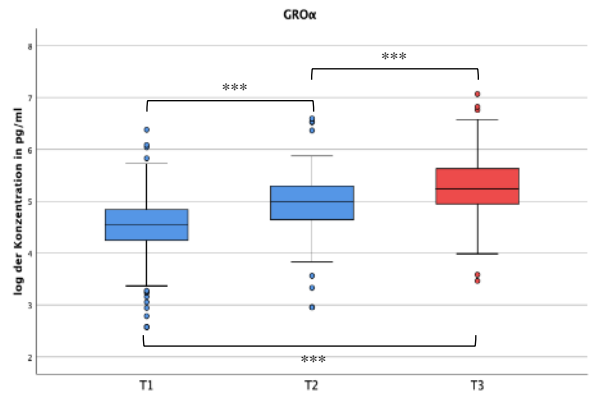


Abbildung 15: Boxplots der log-transformierten GROα-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

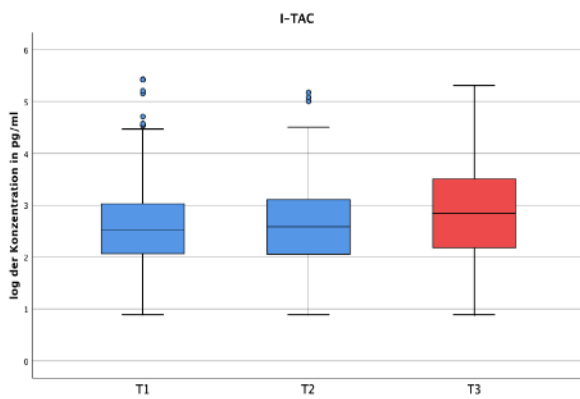


Abbildung 16: Boxplots der log-transformierten I-TAC-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

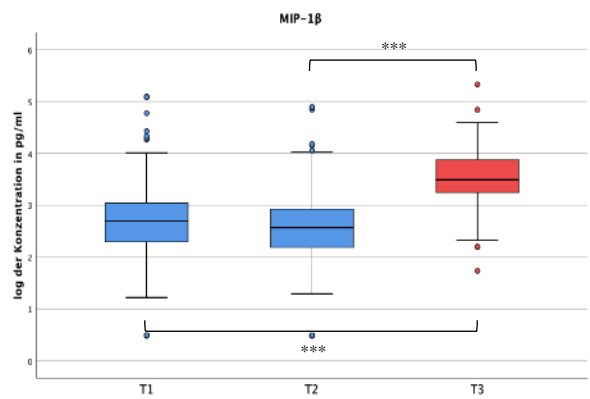


Abbildung 17: Boxplots der log-transformierten MIP-1β-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

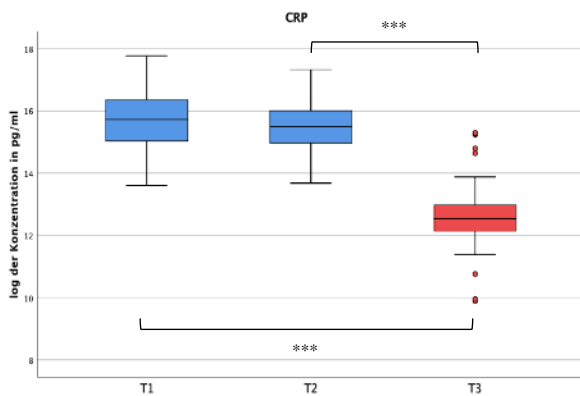


Abbildung 18: Boxplots der log-transformierten CRP-Konzentrationen bei T1, T2 und T3

In den im Folgenden präsentierten Heatmap-Diagrammen werden die Korrelationen zwischen den einzelnen Chemokinen untereinander zwischen den Zeitpunkt T1 und im Nabelschnurblut

(Abbildung 19) und dem Zeitpunkt T2 und im Nabelschnurblut (Abbildung 20) zusammengefasst. Die Konzentrationen der Chemokine TARC, GRO α , I-TAC und MIP-1 β im Nabelschnurblut korrelieren mit den Konzentrationen der jeweiligen Chemokine sowohl zum Zeitpunkt T1, als auch um Zeitpunkt T2. Die Konzentrationen der Chemokine IL-8, IP-10 und RANTES im Nabelschnurblut korrelieren mit den Konzentrationen dieser nur zum Zeitpunkt T2. Desweiteren korreliert IL-8 zu beiden Zeitpunkten mit I-TAC im Nabelschnurblut. Weder CRP bei T1, noch CRP bei T2 korreliert mit CRP im Nabelschnurblut.

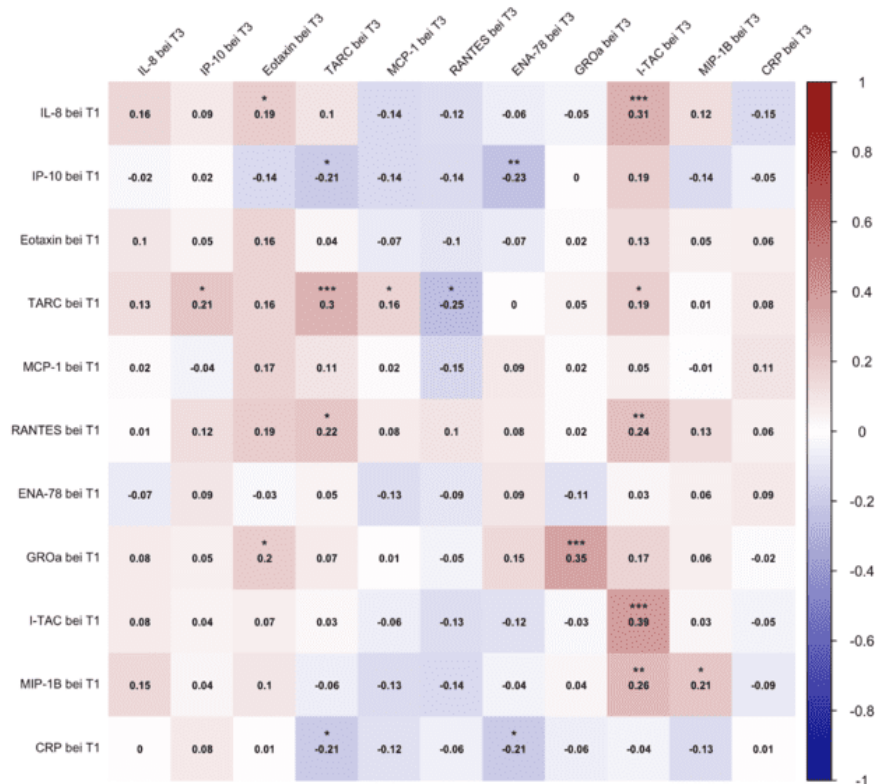


Abbildung 19: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zwischen dem Zeitpunkt T1 und im Nabelschnurblut. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ‘ ’ $p < 0,1$ ‘.’ $p < 0,05$ ‘*’ $p < 0,01$ ‘**’ $p < 0,001$ ‘***’.

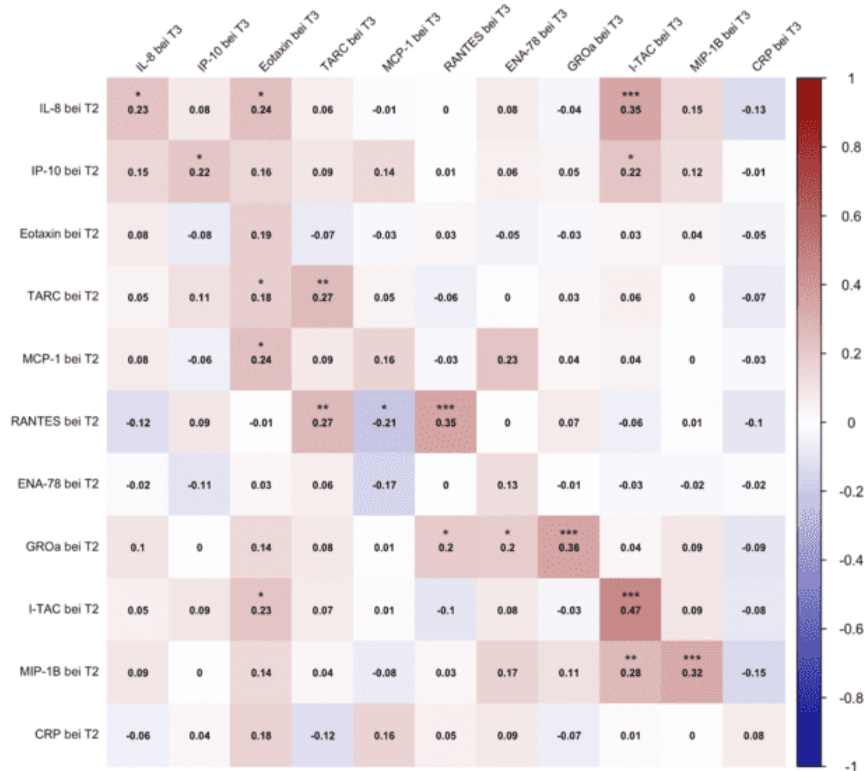


Abbildung 20: Heatmap-Diagramm der Korrelationen der Chemokine und CRP untereinander zwischen dem Zeitpunkt T2 und im Nabelschnurblut. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ‘ ’ $p < 0,1$ ‘.’ $p < 0,05$ ‘*’ $p < 0,01$ ‘**’ $p < 0,001$ ‘***’.

Die Ergebnisse der Mehrebenenmodelle (Modellgruppe 1) deuteten bei einigen Chemokinen auf einen Zusammenhang zwischen mütterlichen Konzentrationen und Konzentrationen im Nabelschnurblut hin. Höheres IL-8 im mütterlichen Serum ging einher mit höheren IL-8 im Nabelschnurblut ($B=0,166$, $p=0,014$). Eine positive Assoziation zeigte sich auch bei Eotaxin ($B=0,158$, $p=0,041$), bei TARC ($B=0,284$, $p<0,001$), RANTES ($B=0,272$, $p=0,001$), ENA-78 ($B=0,267$, $p=0,035$), GRO α ($B=0,385$, $p<0,001$), I-TAC ($B=0,349$, $p<0,001$) und MIP-1 β ($B=0,376$, $p=0,001$). Nach der Adjustierung für metabolische und infektiöse Schwangerschaftskomplikationen, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht und Geburtsmodus blieben die Effekte für die Chemokine Eotaxin ($B=0,191$, $p=0,025$), TARC ($B=0,277$, $p<0,001$), RANTES ($B=0,285$, $p=0,002$) und ENA-78 ($B=0,267$, $p=0,010$), GRO α ($B=0,411$, $p<0,001$), I-TAC ($B=0,355$, $p<0,001$) und MIP-1 β ($B=0,354$, $p=0,001$) unverändert in Größe, Richtung und Signifikanzniveau.

Bei den Chemokinen IP-10 und MCP-1 sowie bei CRP zeigte sich kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen mütterlichen Konzentrationen und Konzentrationen im Nabelschnurblut (Übersicht Tabelle 12, detaillierte Ergebnisse und Fit-Indizes der Mehrebenenmodelle werden in den ergänzenden Tabellen 15 bis 25 im Kapitel 7.2 präsentiert).

Tabelle 12: Zusammengefasste Ergebnisse des gemischten linearen Modells für mütterliche Chemokine und CRP in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Chemokine und CRP im Nabelschnurblut als festen Effekt, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

	(1)		(2)	
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>
Feste Effekte				
IL-8				
Intercept	2,415*** (0,286)	1,855 – 2,975	-1,702 (2,106)	-5,746 – 2,338
IL-8 im Nabelschnurblut	0,166* (0,067)	0,035 – 0,297	0,125 (0,071)	-0,019 – 0,267
IP-10				
Intercept	3,613*** (0,202)	3,218 – 4,008	4,375*** (1,310)	1,856 – 6,883
IP-10 im Nabelschnurblut	0,075 (0,054)	-0,031 – 0,182	0,075 (0,057)	-0,035 – 0,184
Eotaxin				
Intercept	2,778*** (0,295)	2,200 – 3,355	3,997*** (1,204)	1,637 – 6,357
Eotaxin im Nabelschnurblut	0,158* (0,076)	0,008 – 0,307	0,191* (0,084)	0,026 – 0,355
TARC				
Intercept	2,885*** (0,519)	1,867 – 3,903	1,918 (1,941)	-1,887 – 5,723
TARC im Nabelschnurblut	0,284*** (0,075)	0,138 – 0,430	0,277*** (0,081)	0,119 – 0,435
MCP-1				
Intercept	5,469*** (0,405)	4,676 – 6,262	4,623*** (1,201)	2,269 – 6,977
MCP-1 im Nabelschnurblut	0,061 (0,063)	-0,062 – 0,185	0,044 (0,044)	-0,093 – 0,181
RANTES				
Intercept	5,113*** (0,583)	3,971 – 6,256	3,516* (1,439)	0,696 – 6,355
RANTES im Nabelschnurblut	0,272** (0,081)	0,113 – 0,432	0,285** (0,081)	0,109 – 0,460
ENA-78				
Intercept	4,787*** (0,644)	3,524 – 6,050	4,931* (2,246)	0,530 – 9,332
ENA-78 im Nabelschnurblut	0,198* (0,093)	0,016 – 0,380	0,267* (0,102)	0,067 – 0,467
GROα				
Intercept	2,465*** (0,437)	1,609 – 3,321	1,439 (1,899)	-2,284 – 5,162
GRO α im Nabelschnurblut	0,385*** (0,082)	0,234– 0,589	0,411*** (0,090)	0,225 – 0,546
I-TAC				
Intercept	1,768*** (0,176)	1,423 – 2,113	2,107 (2,226)	-2,257 – 6,470
I-TAC im Nabelschnurblut	0,346*** (0,058)	0,232– 0,456	0,355*** (0,060)	0,236 – 0,473
MIP-1β				
Intercept	1,402*** (0,403)	0,613 – 2,191	-1,530 (0,403)	-6,034 – 2,975
MIP-1 β im Nabelschnurblut	0,376** (0,112)	0,156– 0,569	0,354** (0,112)	0,121– 0,588
CRP				
Intercept	15,135*** (0,894)	13,383 – 16,887	13,332*** (2,295)	8,834 – 17,830
CRP im Nabelschnurblut	0,052 (0,071)	-0,087 – 0,190	0,055 (0,074)	-0,090– 0,199

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ‘ ’ $p < 0,1$ ‘.’ $p < 0,05$ ‘**’ $p < 0,01$ ‘***’ $p < 0,001$ ‘****’.

Unter (1) die Ergebnisse des gemischten linearen Modells unter Berücksichtigung des Messzeitpunktes, unter (2) die Ergebnisse unter Berücksichtigung des Messzeitpunktes und adjustiert für Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus.

4.5 Zusammenhang zwischen prepregnancy-BMI und den mütterlichen Chemokinen und CRP (Fragestellung 3)

Die Ergebnisse der Mehrebenenmodelle (Modellgruppe 2) im Rahmen der Analyse des potenziellen Einflusses von mütterlichem prepregnancy-BMI auf den Immunstatus während der Schwangerschaft deuteten auf einen bedeutsamen Effekt von prepregnancy-BMI auf die Konzentrationen von MCP-1 über die Schwangerschaft hinweg hin ($B=0,012$, $p=0,006$). Je höher der prepregnancy-BMI, desto höher waren die MCP-1-Konzentrationen im mütterlichen Serum. Dieser positive Zusammenhang persistierte auch nach der Adjustierung für metabolische und infektiöse Schwangerschaftskomplikationen ($B=0,012$, $p=0,005$). Weiterhin war der Effekt von prepregnancy-BMI auf CRP-Konzentrationen in der Schwangerschaft signifikant ($B=0,050$, $p<0,001$). Je höher der prepregnancy-BMI, desto höher waren die CRP-Konzentrationen. Auch dieser Zusammenhang besteht nach Aufnahme der Kovariaten in das Modell ($B=0,052$, $p<0,001$) (Übersicht Tabelle 13).

Im Folgenden werden die beschriebenen Zusammenhänge visualisiert. Dargestellt sind die Mittelwerte der log-transformierten MCP- bzw. der CRP-Konzentrationen und ihre 95%-Konfidenzintervalle über den Verlauf der Schwangerschaft. Die jeweils blaue Verlaufskurve bezieht sich auf Immunparameter von Schwangeren, deren prepregnancy-BMI unter 25 kg/m^2 lag (im Folgenden als normalgewichtig bezeichnet, $n=204$, durchschnittlicher BMI $21,1 \pm 2,0 \text{ kg/m}^2$). Die jeweils rote Verlaufskurve bezieht sich auf Immunparameter von Probandinnen, deren prepregnancy-BMI über 25 kg/m^2 (übergewichtig/adipös im Folgenden, $n=61$, durchschnittlicher BMI $30,6 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$). Bei übergewichtigen bzw. adipösen Probandinnen sind MCP-1 und CRP zu beiden Messzeitpunkten T1 und T2 durchschnittlich höher konzentriert als bei normalgewichtigen Probandinnen (Abbildungen 21 und 22).

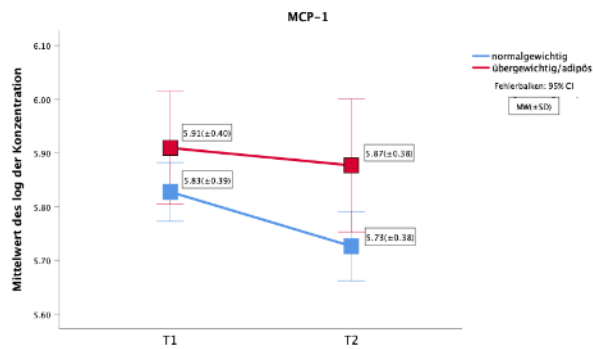


Abbildung 21: Mittelwerte der log-transformierten MCP-1-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft bei normalgewichtigen und übergewichtigen/adipösen Schwangeren

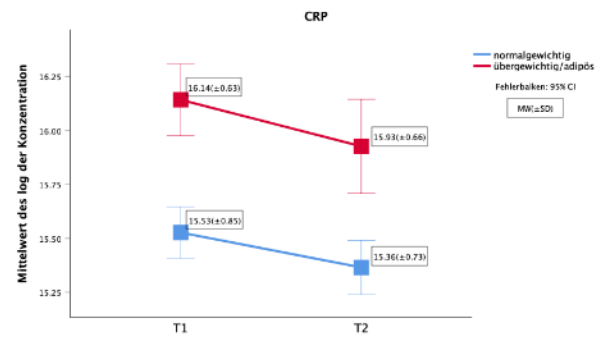


Abbildung 22: Mittelwerte der log-transformierten CRP-Konzentrationen über den Verlauf der Schwangerschaft bei normalgewichtigen und übergewichtigen/adipösen Schwangeren

Die Effekte von prepregnancy-BMI auf die andere Chemokinkonzentrationen in der Schwangerschaft erreichten keine statistische Signifikanz (Übersicht Tabelle 13, detaillierte Ergebnisse und Fit-Indizes der Mehrebenenmodelle werden in den ergänzenden Tabellen 15 bis 25 im Kapitel 7.2 präsentiert).

Tabelle 13: Zusammengefasste Ergebnisse des gemischten linearen Modells für mütterliche Chemokine und CRP in der Schwangerschaft vorhergesagt durch prepregnancy-BMI als festen Effekt, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten gestet in Studienteilnehmerinnen

Feste Effekte

		(1)		(2)	
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>		<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>
IL-8					
Intercept	3,346*** (0,205)	2,945 – 3,747		3,342*** (0,209)	2,935 – 3,751
pregnancy-BMI	-0,007 (0,009)	-0,025 – 0,009		-0,009 (0,008)	-0,026 – 0,008
IP-10					
Intercept	3,672*** (0,127)	3,424 – 3,920		3,652*** (0,129)	3,400 – 3,904
pregnancy-BMI	0,007 (0,005)	-0,003 – 0,018		0,008 (0,005)	-0,003 – 0,018
Eotaxin					
Intercept	3,609*** (0,112)	3,389 – 3,830		3,586*** (0,115)	3,360 – 3,811
pregnancy-BMI	-0,009. (0,005)	-0,018 – 0,000		-0,009. (0,005)	-0,018 – 0,001
TARC					
Intercept	4,820*** (0,177)	4,472 – 5,168		4,829*** (0,182)	4,473 – 5,185
pregnancy-BMI	0,003 (0,007)	-0,011 – 0,018		0,004 (0,008)	-0,011 – 0,019
MCP-1					
Intercept	5,569*** (0,103)	5,367 – 5,771		5,549*** (0,105)	5,342 – 5,755
pregnancy-BMI	0,012** (0,004)	0,003 – 0,020		0,012** (0,004)	0,004 – 0,021

RANTES				
Intercept	7,140*** (0,100)	6,948 – 7,332	7,127*** (0,100)	6,931 – 7,323
prepregnancy-BMI	-0,007 (0,004)	-0,015 – 0,001	-0,006 (0,004)	-0,014 – 0,002
ENA-78				
Intercept	6,245*** (0,199)	5,855 – 6,635	6,276*** (0,204)	5,878 – 6,675
prepregnancy-BMI	0,000 (0,008)	-0,017 – 0,016	0,002 (0,008)	-0,019 – 0,015
GROα				
Intercept	4,336*** (0,153)	4,037 – 4,635	4,307*** (0,156)	4,002 – 4,613
prepregnancy-BMI	0,007 (0,006)	-0,005 – 0,020	0,009 (0,007)	-0,004 – 0,022
I-TAC				
Intercept	2,744*** (0,248)	2,259 – 3,229	2,740*** (0,254)	2,243 – 3,238
prepregnancy-BMI	-0,005 (0,010)	-0,025 – 0,015	-0,005 (0,011)	-0,025 – 0,016
MIP-1β				
Intercept	2,383*** (0,202)	1,987 – 2,779	2,368*** (0,207)	1,963 – 2,773
prepregnancy-BMI	0,012 (0,008)	-0,004 – 0,029	0,013 (0,009)	-0,004 – 0,030
CRP				
Intercept	14,499*** (0,193)	14,104 – 14,876	14,490*** (0,197)	14,104 – 14,876
prepregnancy-BMI	0,050*** (0,008)	0,034 – 0,066	0,052*** (0,008)	0,036 – 0,068

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ‘ ’ $p < 0,1$ ‘.’ $p < 0,05$ ‘**’ $p < 0,01$ ‘***’ $p < 0,001$ ‘****’.

Unter (1) die Ergebnisse des gemischten linearen Modells unter Berücksichtigung des Messzeitpunktes, unter (2) die Ergebnisse unter Berücksichtigung des Messzeitpunktes und adjustiert für Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös.

4.6 Zusammenhang zwischen dem prepregnancy-BMI und den Chemokinen und CRP im Nabelschnurblut (Fragestellung 4)

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht der Ergebnisse von Regressionsanalysen zur Exploration des Einflusses des mütterlichen prepregnancy-BMI auf die Chemokin- und CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen prepregnancy-BMI und den Konzentrationen im Nabelschnurblut (Übersicht Tabelle 14, detaillierte Ergebnisse der linearen Regressionen werden in den ergänzenden Tabellen 26 bis 36 im Kapitel 7.2 präsentiert).

Tabelle 14: Zusammengefasste Ergebnisse der linearen Regressionen für Chemokine und CRP im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI

Prädiktoren	(1)		(2)	
	B (SE)	95% CI für B	B (SE)	95% CI für B
IL-8				
Intercept	4,141*** (0,341)	3,467 – 4,816	-1,375 (2,793)	-6,906 – 4,156
pregnancy-BMI	0,002 (0,014)	-0,025 – 0,030	-0,002 (0,014)	-0,030 – 0,026
IP-10				
Intercept	3,889*** (0,259)	3,377 – 4,401	2,527 (2,143)	-1,716 – 6,770
pregnancy-BMI	-0,011 (0,011)	-0,032 – 0,010	-0,010 (0,011)	-0,032 – 0,011
Eotaxin				
Intercept	3,705*** (0,169)	3,371 – 4,040	-1,132 (1,343)	-3,791 – 1,526
pregnancy-BMI	0,006 (0,007)	-0,008 – 0,019	0,007 (0,007)	-0,007 – 0,020
TARC				
Intercept	6,495*** (0,269)	5,963 – 7,027	1,360 (2,239)	-3,074 – 5,795
pregnancy-BMI	0,018 (0,011)	-0,004 – 0,039	0,015 (0,011)	-0,007 – 0,038
MCP-1				
Intercept	6,433*** (0,188)	6,060 – 6,805	6,354*** (1,510)	3,364 – 9,345
pregnancy-BMI	-0,0002 (0,008)	-0,015 – 0,015	0,0002 (0,008)	-1,501 – 0,015
RANTES				
Intercept	7,061*** (0,148)	6,768 – 7,355	9,196*** (1,204)	6,812 – 11,579
pregnancy-BMI	0,003 (0,006)	-0,009 – 0,015	0,008 (0,006)	-0,004 – 0,020
ENA-78				
Intercept	6,620*** (0,249)	6,127 – 7,113	4,386* (2,001)	0,423 – 8,348
pregnancy-BMI	0,011 (0,010)	-0,009 – 0,031	0,009 (0,010)	-0,011 – 0,029
GROα				
Intercept	5,132*** (0,235)	4,666 – 5,598	5,650** (1,896)	1,896 – 9,403
pregnancy-BMI	0,006 (0,010)	-0,013 – 0,025	0,008 (0,010)	-0,011 – 0,027
I-TAC				
Intercept	3,567*** (0,405)	2,767 – 4,367	2,665 (3,407)	-4,082 – 9,413
pregnancy-BMI	-0,031. (0,017)	-0,064 – 0,001	-0,033. (0,017)	-0,067 – 0,001
MIP-1β				
Intercept	3,677*** (0,219)	3,245 – 4,110	1,337 (1,814)	-2,254 – 4,923
pregnancy-BMI	-0,006 (0,009)	-0,023 – 0,012	-0,007 (0,009)	-0,025 – 0,011
CRP				
Intercept	12,711*** (0,326)	12,066 – 13,357	8,151** (2,788)	2,630 – 13,672
pregnancy-BMI	-0,004 (0,013)	-0,030 – 0,022	-0,008 (0,014)	-0,036 – 0,020

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ‘.’ $p < 0,1$ ‘.’ $p < 0,05$ ‘*’ $p < 0,01$ ‘**’ $p < 0,001$ ‘***’.

Unter (1) die Ergebnisse der einfachen linearen Regression ohne Adjustierung, unter (2) die Ergebnisse der multiplen linearen Regression zur Adjustierung für Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus.

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Veränderungen des mütterlichen proinflammatorischen Zustandes in der Schwangerschaft anhand der proinflammatorischen Chemokine und des CRP näher betrachtet. Da in dieser Arbeit sowohl das mütterliche Blut als auch das Nabelschnurblut untersucht wurde, leistet sie einen Beitrag zur weiteren Exploration potenzieller Zusammenhänge zwischen dem Immunsystem der Mutter und dem Immunsystem ihres Neugeborenen. Desweiteren untersucht die Arbeit den Einfluss mütterlichen Übergewichts auf die immunologischen Parameter über den Verlauf der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut.

5.1 Chemokine und CRP im Verlauf der Schwangerschaft (Fragestellung 1)

Die Ergebnisse dieser Arbeit suggerieren, dass diese Chemokine tendenziell in der späten Schwangerschaft im mütterlichen Serum niedriger konzentriert sind als in der frühen Schwangerschaft. Dabei ist der Abfall über den Verlauf der Schwangerschaft bei den Chemokinen Eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES und ENA-78 signifikant. Eine Ausnahme stellt das Chemokin GRO α dar, es steigt signifikant an. In dieser Arbeit konnte keine signifikante Veränderung der CRP-Konzentrationen im mütterlichen Serum verzeichnet werden.

Auch Stokkeland et al. untersuchten Zytokinprofile von gesunden Schwangeren über den Verlauf der ersten Hälfte der Schwangerschaft. Sie analysierten insgesamt 26 Zytokine, darunter auch die fünf oben genannten Chemokine, zu vier Messzeitpunkten zwischen der 10. und 24. Schwangerschaftswoche im mütterlichen Serum. Bezüglich der Chemokine berichteten die Autoren einen statistisch signifikanten Abfall der Konzentrationen von Eotaxin, MCP-1 und MIP-1 β mit steigendem Gestationsalter, dass mit den Ergebnissen dieser Arbeit und der Arbeit von Kraus et al. übereinstimmt (57, 100).

Nach Mor et al. und Shynlova et al. definiert der Wandel von Zytokinprofilen im Verlauf der Schwangerschaft die drei immunologischen Phasen der Schwangerschaft: die proinflammatorische Phase, in der die Inflammation die Gewebsumformung begünstigt, die für Einnistung und Anhaftung der Plazenta notwendig ist, die anti-inflammatorische Phase, in der die immunologische Toleranz das ungestörte Wachstum des Feten ermöglicht und erneute Inflammation kurz vor der Geburt mit erneuten Einstrom proinflammatorischer Zytokine in Myometrium und Zervix des Uterus, dass den Geburtsvorgang in Gange setzt (6, 7). Der Konzentrationsabfall proinflammatorischer Chemokine mit zunehmenden Gestationsalter könnte sich also durch die Herunterregulierung der Aktivität des Immunsystems erklären, die die immer

größere Immuntoleranz im Verlauf der Schwangerschaft fördert und die Abstoßung des Fötus mit den der Mutter körperfremden Antigenen des Vaters verhindert. Andererseits scheinen gerade die Chemokine eine entscheidende Rolle an der Aufrechterhaltung der Toleranz gegenüber fetalen Antigenen an der maternal-fetalen Grenzfläche zu spielen. Im Verlauf der Schwangerschaft lagern sich dort immer mehr Immunzellen an, die Chemokine produzieren und dadurch die Immunantwort regulieren (65). Dabei handelt es sich aber überwiegend um lokale Immunprozesse, die möglicherweise kaum zu systemischen Veränderungen der Immunparameter führen.

Bezüglich der Veränderungen der CRP-Konzentrationen liegen bislang unterschiedliche Forschungsergebnisse vor. Einige Studien beschreiben einen Anstieg der CRP-Konzentrationen mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer (57, 101, 102), es wurde aber auch von stabilen CRP-Levels über den Verlauf der Schwangerschaft berichtet (80).

Interessante Ergebnisse liefern zudem die explorativen Korrelationsanalysen. Sowohl in der frühen als auch in der späten Schwangerschaft korrelieren die Chemokine IL-8, IP-10, Eotaxin, MCP-1, GRO α , I-TAC und MIP-1 β signifikant miteinander. Da die Korrelationsmuster auch zwischen den einzelnen Zeitpunkten zum Teil bestehen bleiben, scheinen die gegenseitigen Beziehungen der Chemokine über den Verlauf der Schwangerschaft stabil zu sein. Die Chemokine IL-8 und GRO α haben beide eine starke Wirkung auf Neutrophile und beteiligen sich an der Angiogenese, ihre Korrelation zueinander könnte sich durch diese Ähnlichkeit bzgl. ihrer Funktion erklären lassen. Auch die Chemokine IP-10 und I-TAC ähneln sich bzgl. der Rezeptoren über die sie wirken, sie werden beide durch IFN- γ induziert und sie haben die gleichen Aufgaben, NK-Zellen zu rekrutieren und T-zelluläre Immunantwort zu fördern. Dass das Chemokin MIP-1 β auch in Beziehung zu den genannten Chemokinen zu stehen scheint könnte man mit seiner verwandten Wirkung auf NK-Zellen und T-Zellen argumentieren.

Bezüglich CRP fällt auf, dass es kaum mit den Chemokinen in der Schwangerschaft korreliert. Obwohl sowohl die Chemokine als auch CRP mit inflammatorischen Geschehen einhergehen, scheinen ihre Konzentrationen im Serum nicht im Zusammenhang zu stehen. Umso spannender scheint die weitere Forschung an Chemokinprofilen in der Schwangerschaft, da sie sich als proinflammatorische Marker anders zu verhalten scheinen als bisher gut erforschte Zytokine wie IL-6 oder TNF- α .

5.2 Zusammenhang zwischen mütterlichen Chemokinen und CRP und ihren Konzentrationen im Nabelschnurblut (Fragestellung 2)

Chemokine

Zum einen waren in dieser Arbeit alle Chemokine im Nabelschnurblut bis auf IP-10 und I-TAC durchschnittlich signifikant höher konzentriert als im mütterlichen Blut. Zum anderen zeigten sich in den Mehrebenenmodellen positive Assoziationen zwischen mütterlichen Konzentrationen in der Schwangerschaft und Konzentrationen im Nabelschnurblut bei allen Chemokinen bis auf IP-10 und MCP-1.

Zum Ende der Schwangerschaft wird das Immunsystem erneut hochreguliert. Inflammatorische Prozesse spielen eine entscheidende Rolle bei der Zervixerweiterung, Auslösung der Wehen, sowie Plazentalösung (6, 69). So konnten kurz vor der Geburt Anstiege proinflammatorischer Marker im mütterlichen Serum beobachtet werden (7, 103). Herberth et al. haben höhere Konzentrationen von IL-8 und MCP-1 im Nabelschnurblut nach inflammatorischem Stimulus im Vergleich zum stimulierten mütterlichen Blut in der 34. Schwangerschaftswoche beobachtet (20). Dies sei ein Hinweis auf die starke Leistungsfähigkeit des angeborenen Immunsystems bei Neugeborenen, die auch die höheren Konzentrationen der Chemokine im Nabelschnurblut in dieser Arbeit erklären könnte.

Nun stellt sich die Frage, inwieweit die Chemokinkonzentrationen im mütterlichen Blut sich auf die gemessenen Konzentrationen im Nabelschnurblut auswirken. Die Studie von Ross et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Inflammation in der Schwangerschaft und fetaler Inflammation anhand des mütterlichen Blutes im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft und des Nabelschnurblutes in zwei Schwangerschaftskohorten. Die Autoren haben die proinflammatorischen Zytokine INF- γ , IL-10, IL-6, IL-8 und TNF- α sowie antiinflammatorisches IL-13 im mütterlichen und fetalen Blut gemessen und schlussfolgerten, dass höhere proinflammatorische und niedrigere antiinflammatorische Marker mit einer höheren Inflammation im Nabelschnurblut einhergehen. Sie implizieren, dass eine mütterliche Inflammation auf die fetale Zirkulation übertragen werden könnte (104). Es wurde aber bisher nicht eindeutig geklärt, ob überhaupt bzw. in welchem Ausmaß die Chemokine die Blut-Plazenta-Schranke durchqueren können. Zu der Physiologie der Plazenta wurde bereits viel Forschung betrieben, trotzdem bestehen weitere Wissenslücken, u.a. zum Transfer inflammatorischer Zytokine und Chemokine über die Plazenta (105).

Bisherige Forschung an Modellen reifer Plazenten beschränkt sich nur auf wenige Zytokine. IL-8 scheint die Plazenta nicht zu passieren (106). Gleiches trifft für die Zytokine TNF- α , IL-1 α und

IL-1 β zu. Zu IL-6 unterscheiden sich die Meinungen (107, 108). Trotzdem können die mütterlichen Zytokinkonzentrationen Einfluss auf die Konzentrationen im Nabelschnurblut nehmen, da zum einen die Zytokine als Antwort auf den Zytokineinstrom von mütterlicherseits von der Plazenta selbst freigesetzt werden können, zum anderen können erhöhte Zytokinspiegel eine Folge von Schwangerschaftskomplikationen sein, welche zu erhöhten Zytokinspiegeln auch im fetalen Blutkreislauf führen (108). Diese beiden Mechanismen können auch die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse erklären.

Bezüglich der Korrelationen sei an dieser Stelle kurz auf die Ähnlichkeit der Korrelationsmuster der Chemokine untereinander im Nabelschnurblut mit den Korrelationsmustern in der Schwangerschaft hingewiesen. Auch im Nabelschnurblut scheinen die Chemokine IL-8, IP-10, MCP-1, I-TAC und MIP-1 β im Zusammenhang zu stehen. Man könnte daraus schlussfolgern, dass die Korrelationsmuster nicht nur auf die Schwangerschaft zutreffen, sondern auch über diese hinaus beständig sind. Auch der Zusammenhang der Chemokinkonzentrationen in der Schwangerschaft mit den Chemokinkonzentrationen im Nabelschnurblut spiegelt sich in den Ergebnissen der Korrelationsanalysen wieder.

Da in dieser Arbeit das Blut von gesunden Schwangeren und Neugeborenen untersucht wurde, lassen sich die Ergebnisse nur bedingt mit Ergebnissen bisheriger Studien vergleichen, denn bezogen auf die Chemokine werteten bislang nur wenige Arbeitsgruppen den Zusammenhang zwischen mütterlichen Konzentrationen und Konzentrationen im Nabelschnurblut aus und das vor allem mit Fokus auf Neugeborene mit pränatalen, perinatalen oder postnatalen Komplikationen.

CRP

In der vorliegenden Arbeit waren die im Nabelschnurblut gemessenen CRP-Konzentrationen durchschnittlich signifikant niedriger als mütterliche Konzentrationen in der Schwangerschaft. In den Mehrebenenmodellen konnte allerdings keine Assoziation zwischen den mütterlichen CRP-Konzentrationen und CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut nachgewiesen werden.

Bisherige Studien sagen aus, dass in in-vivo-Messungen die CRP-Konzentrationen im mütterlichen Blut deutlich höher sind als die fetalen CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut (109, 110). Das hat sich auch in dieser Arbeit gezeigt.

Es gibt Belege dafür, dass CRP von fetalen Hepatozyten produziert werden kann (111). Es kann im Fruchtwasser, im fetalen Urin und im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (112-115). Bisher haben die meisten Arbeitsgruppen keine Hinweise auf eine signifikante Korrelation zwischen mütterlichen und fetalen CRP-Konzentrationen gefunden, was dafür spricht, dass das fetale CRP

auch tatsächlich fetalen Ursprungs ist und nicht aus dem Blutkreislauf der Mutter über die Plazenta übertragen wird (113, 115). Diese Hypothese wird unterstützt durch die Tatsache, dass das CRP als Protein ein hohes Molekulargewicht hat, was die Durchquerung der Blut-Plazenta-Schranke erschwert (116). Konträre Ergebnisse werden in der Arbeit von Malek et al. präsentiert. Sie beschreiben eine signifikante Korrelation zwischen mütterlichen und fetalen CRP-Konzentrationen, dabei wurden sie aber zum Zeitpunkt der Geburt gemessen und nicht im Verlauf der Schwangerschaft. Das höhere Gestationsalter zum Zeitpunkt der Messung könnte den Widerspruch zu den anderen Studien erklären (109). Weiterhin konnten die Autoren gleicher Arbeit zeigen, dass plazentale Zellen in der Lage sind, unter in-vitro-Bedingungen CRP zu synthetisieren. Dieses jedoch wird überwiegend in den mütterlichen Blutkreislauf freigesetzt und beeinflusst nur im geringen Maße die fetale CRP-Konzentration (109). Da in der vorliegenden Arbeit mütterliche CRP-Konzentrationen während der Schwangerschaft und nicht zum Zeitpunkt der Geburt gemessen und wurden, konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen mütterlichen und fetalen CRP-Konzentrationen gesehen werden.

5.3 Einfluss von prepregnancy-BMI auf Chemokine und CRP im Verlauf der Schwangerschaft (Fragestellung 3)

In dieser Arbeit zeigten sich positive Assoziationen zwischen MCP-1- und CRP-Konzentrationen und dem prepregnancy-BMI. Die Zusammenhänge bestanden über den Verlauf der Schwangerschaft, unabhängig von dem generellen Abfall proinflammatorischer Parameter im zweiten Trimenon der Schwangerschaft.

Übergewicht geht mit Inflammation einher. Die Inflammation des Fettgewebes wird sowohl durch Zellen des adaptiven als auch durch Zellen des angeborenen Immunsystems vermittelt, welche nach Ausschüttung von Chemokinen und anderen inflammatorischen Zytokinen das Fettgewebe infiltrieren. Ein besonders intensiv erforschtes Chemokin im Kontext der negativen Auswirkungen von Übergewicht auf die Gesundheit ist das MCP-1. Es wird u.a. durch Adipozyten freigesetzt und führt zur Infiltration von Makrophagen vom proinflammatorischen Typ (sog. M1-Makrophagen) in das Gewebe, welche die chronische Inflammation des Gewebes aufrechterhalten (49, 50, 117). Die infolge der Inflammation erhöhten MCP-1-Level im Blut gehen in Tierexperimenten mit Insulinresistenz und Leberverfettung einher (118), sie schädigen auch die Endothelien und tragen zur Entwicklung der Atherosklerose bei (119, 120). Neben MCP-1 werden auch die Chemokine RANTES und $GRO\alpha$, die durch lokale T-Zellen freigesetzt werden und

weitere Makrophagen ins Gewebe locken sowie die Chemokine MIP-1 α und IL-8 in Bezug auf die entzündlichen Prozesse im Fettgewebe erwähnt (117, 121). Sie und noch weitere Chemokine wie z.B. MIP-1 β , Eotaxin und MIG sowie ihre Rezeptoren werden im subkutanen und viszeralen Fettgewebe von Übergewichtigen deutlich höher exprimiert als bei Normalgewichtigen (122, 123).

Das die Inflammation des Fettgewebes bei Übergewicht nicht lokal beschränkt ist, sondern den gesamten Organismus in eine proinflammatorische Lage versetzt, spiegelt sich in erhöhten CRP-Konzentrationen im Blut von Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen wieder (122, 124, 125). Das CRP wird dabei infolge der Stimulation durch zirkulierende proinflammatorische Zytokine durch die Leber freigesetzt, aber auch direkt durch das Fettgewebe sezerniert (126).

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen CRP-Konzentrationen und Übergewicht in der Schwangerschaft wurde eine positive Korrelation in mehreren Studien berichtet (52, 53, 127). Weitere entzündliche Parameter im Blut bei Schwangeren untersuchten Madan et al. Die Arbeitsgruppe analysierte die Konzentrationen proinflammatorische Marker in mütterlichen Seren im zweiten Trimenon der Schwangerschaft. Die Probandinnen wurden in vier Kategorien anhand ihres BMI eingeteilt (normalgewichtig, übergewichtig, adipös und krankhaft adipös). Die Autoren berichten über signifikant niedrigere CRP-Konzentrationen in normalgewichtigen Schwangeren im Vergleich zu Schwangeren der drei weiteren BMI-Kategorien. Die MCP-1-Konzentrationen waren signifikant erhöht in den krankhaft adipösen Probandinnen (128). In der Studie von Farah et al. wurde bei der Untersuchung von 71 gesunden Frauen zur Identifizierung einer potenziellen Assoziation zwischen fetomaternalen Übergewicht und proinflammatorischen Zytokinen eine signifikante Korrelation zwischen dem maternalen BMI und maternalen IL-6 und IL-8-Konzentrationen zwischen der 28. und 37. Schwangerschaftswoche gefunden (129).

Den Einfluss von Schwangerschaft auf die systemische Inflammation infolge von Übergewicht untersuchten auch Friis et al. In der skandinavischen Kohortenstudie mit 240 Schwangeren der drei BMI-Kategorien (BMI <25, 25-30 und >30 kg/m²) wurden die Parameter CRP und MCP-1 in Plasmen zu vier Zeitpunkten in der Schwangerschaft gemessen. Ihre Konzentrationen unterschieden sich signifikant zwischen den BMI-Kategorien, Schwangere mit Übergewicht wiesen zu drei Zeitpunkten in der Schwangerschaft höhere MCP-1- und CRP-Level auf als Normalgewichtige. Da dieser Effekt aber zum Ende der Schwangerschaft (36.-38. SSW) nicht mehr signifikant war, die über den Schwangerschaftsverlauf die Level der proinflammatorischen Marker angestiegen sind und somit die Schwangerschaft selbst laut der Autoren mit niedrigschwelliger Inflammation einhergeht, gehen diese nicht von einen additiven oder

synergistischem Effekt von Übergewicht und Schwangerschaft aus (130). Eine weitere Studie beschreibt eine vermehrte Expression von MCP-1 durch die Plazenta bei übergewichtigen Schwangeren, allerdings konnte es nicht mit pathologischen Veränderungen der Plazentastruktur in Verbindung gebracht werden (131).

Da auch in dieser Arbeit der prepregnancy-BMI als ein potenzieller Modulator des mütterlichen Immunsystems einen Einfluss auf das Chemokin MCP-1 und auf das CRP zu haben scheint, konnten die bisherigen Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Markern und Übergewicht bestätigt werden. Dabei war der Ernährungszustand der Probandinnen vor der Schwangerschaft ausschlaggebend. So wurde angenommen, dass der hohe BMI nicht allein der Schwangerschaft verschuldet war, sondern bei den Probandinnen das Übergewicht schon seit längerer Zeit bestand und mit größerer Wahrscheinlichkeit zu inflammatorischen Prozessen führte.

5.4 Einfluss von prepregnancy-BMI auf Chemokine und CRP im Nabelschnurblut (Fragestellung 4)

In der vorliegenden Arbeit scheint weder prepregnancy-BMI mit Nabelschnurblutkonzentrationen von MCP-1 und CRP zusammenzuhängen, noch korrelieren die mütterlichen MCP-1- und CRP-Konzentrationen mit den Konzentrationen im Nabelschnurblut. Auch bei anderen Chemokinen im Nabelschnurblut konnten keine Assoziationen mit dem prepregnancy-BMI beobachtet werden.

Dass mütterliches Übergewicht sich auf die Gesundheit des Kindes auswirken kann, ist bekannt. Die dem zugrundeliegenden Mechanismen werden erforscht. Im Kontext dieser Arbeit stellt sich die Frage, ob und in welchem Ausmaß maternales Übergewicht zur Erhöhung proinflammatorischer Marker in Neugeborenen führt und welche Konsequenzen es auf seine gesundheitliche Entwicklung haben könnte.

Auch Wilson et al. untersuchten den Einfluss von prepregnancy-BMI auf zelluläre Zusammensetzung, immunologische Antwort und zirkulierende Zytokine, Chemokine, Adipokine und Wachstumsfaktoren im Nabelschnurblut. Die Ergebnisse suggerieren eine Dysregulation des Immunsystems bei Neugeborenen adipöser Mütter und berichten eine signifikante Erhöhung IFN- α 2- und IL-6-Level im Nabelschnurblut dieser Kinder (132). Dosch et al. zeigen in ihrer Arbeit, dass mütterlicher BMI über 35 kg/m² höhere CRP- und TNF- α -Konzentrationen im Nabelschnurblut vorhersagt sowie mit vermehrter Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine aus stimulierten fetalen mononukleären Zellen einhergeht. Allerdings bestand dieser

Zusammenhang mit dem mütterlichem BMI zum Zeitpunkt der Geburt und nicht mit dem prepregnancy-BMI (133). Hernández-Trejo et al. gingen von der Hypothese aus, dass Übergewicht mit erhöhtem oxidativen Stress einhergeht, der wiederum den Organismus in proinflammatorische Lage versetzen kann. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Gewicht vor der Schwangerschaft, ausgewählten Biomarkern des oxidativen Stresses und einigen proinflammatorischen Zytokinen im mütterlichen Blut und Nabelschnurblut (134). De Toledo Baldi et al. untersuchten die Konzentrationen von TNF- α , Transforming growth factor 1 β (TGF-1 β) und MCP-1 und -2 im Nabelschnurblut von Neugeborenen von übergewichtigen und normalgewichtigen Müttern. Anschließend evaluierten sie auch das kindliche Gewicht im Alter von neun Monaten. Nur TNF- α korrelierte positiv mit dem mütterlichem BMI, es schien aber nicht mit dem Gewicht im Alter von neun Monaten zusammenzuhängen (135). Im Gegensatz dazu berichten die Arbeit von Perrin et al. einen Zusammenhang zwischen erhöhten proinflammatorischen Marker im neonatalen Blut und späterem Übergewicht, allerdings wurden die erhöhten proinflammatorischen Marker isoliert von mütterlichen Charakteristika und bei extrem Frühgeborenen (unter der 28. SSW) betrachtet, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass dieser Zusammenhang durch andere Faktoren entstehen könnte (136).

Es bedarf daher eindeutig weiterer Forschung, um die Mechanismen der bisher erforschten negativen Folgen der mütterlichen Übergewicht-assozierten Inflammation auf die nachgeburtliche Entwicklung des Kindes zu klären.

5.5 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf. Durch Studienabbrüche im Verlauf der Schwangerschaft und fehlende oder verspätete Benachrichtigungen von uns Doktorandinnen durch die Geburtskliniken über stattfindende Geburten besteht eine Diskrepanz in der Anzahl der Proben zu den einzelnen Messzeitpunkten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Studienabbrüche vermehrt durch Probandinnen vorgenommen wurden, die gesundheitliche Risiken mit sich brachten und dass keine Proben bei Sturzgeburten gesammelt werden konnten, was die Ergebnisse beeinflussen könnte.

Die Datenerhebung und Probensammlung von Schwangeren und Neugeborenen fanden zudem zum Teil zu Beginn der Covid-19-Pandemie statt. Zu den Terminen T1 und T2 erfolgte keine Testung, daher wurden die Probandinnen streng instruiert, nur in Abwesenheit jeglicher Erkältungssymptomatik zu den Terminen zu erscheinen. Dennoch können asymptomatische Infektionen nicht ausgeschlossen werden, die potenziell die gemessenen proinflammatorischen

Parameter in der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut beeinflussen könnten (137-139). Während des stationären Aufenthaltes in der Geburtsklinik zur Entbindung wurden alle Probandinnen getestet. Eine Probensammlung erfolgte nur bei PCR-negativen Probandinnen, so kann zum Zeitpunkt T3 eine Infektion sicher ausgeschlossen werden.

Desweiteren wurden die Veränderungen des Immunsystems in der Schwangerschaft nur anhand einer Auswahl begrenzten proinflammatorischer Parameter, hier der Chemokine, untersucht, für die bis jetzt keine Referenzwerte sowie standardisierte Bestimmungsmethoden für normale Schwangerschaftsverläufe und gesunde, reife Neugeborene etabliert sind. Es erschwerte die Einordnung der gemessenen Werte und schnelle Erkennung potenzieller Pathologien, die die Ergebnisse verfälschen könnten. Zudem erfolgte die Messung der Chemokine und des CRP in den Serumproben nur im einfachen Ansatz, was die Verlässlichkeit der Messwerte verringert.

Weiterhin wurden die Probandinnen nur anhand des prepregnancy-BMI der Kategorie „übergewichtig“ zugeordnet. Der BMI gilt als etablierte Messgröße für die klinische Diagnose von Übergewicht und Adipositas, allerdings spiegelt er oftmals unzureichend den tatsächlichen Fettanteil des Körpers wieder und somit das Risiko für Übergewicht-assoziierte Pathologien. Dies ist u.a. dadurch verschuldet, dass die in dieser Arbeit ausgewertete Studie nicht primär zum Vergleich normalgewichtiger und übergewichtiger bzw. adipöser Schwangeren ausgelegt war. Man könnte möglicherweise die Wahrscheinlichkeit der Inflammation des Organismus präziser vorhersagen, wenn man weitere Parameter, die bereits durch Übergewicht verursachten pathologischen Veränderungen im Organismus aufzeigen, wie z.B. Blutzuckerspiegel oder Triglyceride und Cholesterinwerte im Plasma bestimmen würde (140-142). Da der prepregnancy-BMI nur nebenbefundlich erhoben wurde, nahmen an der Studie knapp dreimal so viele normalgewichtige Schwangere teil wie übergewichtige. Auch unter den übergewichtigen Schwangeren wurde nicht weiter in übergewichtig und adipös unterschieden, wobei bei einer Hälfte der Probandinnen der prepregnancy-BMI zwischen 25 und 30 kg/m² lag und bei der anderen zwischen 30 und 40 kg/m². Dabei wurden in der bisherigen Forschung die Zusammenhänge zwischen proinflammatorischen Markern und Übergewicht v.a. bei stark adipösen Schwangeren berichtet.

Ein wichtiger Aspekt, der in der vorliegenden Arbeit ebenso nicht berücksichtigt wurde, ist die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, welche als weiterer Einflussfaktor auf die fetale Entwicklung und die kindliche Gesundheit betrachtet wird. Sie scheint u.a. positiv mit dem fetalen Wachstum sowie Geburtsgewicht und -länge assoziiert zu sein (143-146), ebenso wie dem Risiko für Übergewicht im Kindesalter (147, 148), auch wenn sich der Zusammenhang zwischen der

Gewichtszunahme und den Veränderungen inflammatorischer Parameter in der Schwangerschaft in der bisherigen Literatur noch nicht eindeutig herauskristallisiert hat (128, 149-151). Dabei ist festzuhalten, dass sich die Kriterien für eine gesunde Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nach dem prepregnancy-BMI richten. Empfehlungen hierzu wurden von dem Institute of Medicine in 2009 (IOM) formuliert. Es gilt je höher der prepregnancy-BMI, desto niedriger der Schwellenwert, ab dem die Gewichtszunahme potenziell zu Pathologien führen könnte (152), daher sei wie auch in dieser Arbeit die Erfassung des prepregnancy-BMI vorrangig.

5.6 Klinische Relevanz und Ausblick

Es gibt erste Hinweise, dass bestimmte Chemokine als Marker der Inflammation im Organismus mit schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen assoziiert sein könnten, da Chemokinbalancen diese auch mit verursachen können. Bei Präeklampsie wurden erhöhte Expressionen von MCP-1 und RANTES beobachtet, die zu vermehrter Migration von Makrophagen in die präeklampsische Dezidua führen (153, 154). Erhöhte IL-8-, IP-10- und MCP-1-Konzentrationen im mütterlichen Serum korrelieren in der Arbeit von Szarka et al. mit klinischen Parametern der Präeklampsie wie Blutdruck, Nieren- und Leberfunktion, der Zusammenhang von IP-10 wurde auch von Haedersdal et al. und Brien et al. bestätigt (103, 155, 156). Erhöhte Chemokinkonzentrationen werden zudem mit Frühgeburt infolge intrauteriner Inflammation assoziiert (97, 157). Zhi et al. gelungen, eine Assoziation zwischen MCP-1 Konzentrationen im mütterlichen Blut in der Schwangerschaft und ausgewählten Biomarkern für neonatale Hydronephrose nachzuweisen (158). Es ist ein Beispiel für die Bemühungen, Chemokine im mütterlichen Blut auch als Biomarker für kindliche Erkrankungen zu erforschen.

Chemokine werden auch in Verbindung mit dem Risiko neonataler Komplikationen gebracht. IL-8-Konzentrationen im Nabelschnurblut von Frühgeborenen, deren Mütter einen vorzeitigen Blasensprung hatten und bei denen somit das Infektionsrisiko höher ausfällt fielen signifikant höher aus im Vergleich zu IL-8-Konzentrationen im Nabelschnurblut von Frühgeborenen von Müttern ohne vorzeitigen Blasensprung (159). Erhöhte IL-8- und IP-10-Konzentrationen wurden auch in asphyxierten und infizierten Neugeborenen beobachtet (160). IP-10 wurde dann von Ng et al. als sensitivster und spezifischster früher Biomarker für neonatale Infektion im Sinne einer Late-onset-Sepsis oder einer Nekrotisierenden Enterokolitis beschrieben. Auch die Chemokine IL-8, MIG, MCP-1 und GRO α waren in der genannten Arbeit bei infizierten Neugeborenen signifikant erhöht, RANTES signifikant erniedrigt (161). Takahashi et al. untersuchten ausführlich die Zusammenhänge zwischen Zytokinen im Nabelschnurblut und pränatalen, perinatalen und

neonatalen pathologischen Befunden der Neugeborenen auf neonatologischen Intensivstationen. Sie fanden Assoziationen zwischen den Konzentrationen von IL-8 und MCP-1 mit schlechter Adaptation des Neugeborenen nach der Geburt sowie neonatalen Erkrankungen wie Atemnotsyndrom, chronischer Lungenerkrankung oder Persistierendem Ductus arteriosus (96). Die Ergebnisse wurden durch die Arbeit von Otsubo et al. nochmals bestätigt (162).

Auch aus dieser Zusammenfassung wird deutlich, dass MCP-1 als besterforschtes CC-Chemokin in der Chemokinforschung sehr präsent ist. Es spielt in einer Vielzahl von Pathologien auch außerhalb der Geburtsmedizin und Neonatologie eine entscheidende Rolle, darunter bei kardiovaskulären, metabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen, Infektionen sowie Krebserkrankungen. Weiterhin kann MCP-1 als diagnostischer und prognostischer Marker für die Krankheitsaktivität bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen verwendet werden (163). Die einzelnen Chemokine sind aber Teil eines komplexen immunologischen Netzwerkes. Um die Messung der Chemokine in Zukunft für die Risikobestimmung und Prävention von Erkrankungen in der Klinik zu nutzen, müssen die Interaktionen zwischen den Chemokinen untersucht werden, im weiteren Schritt durch Messungen eines breiteren Zytokinspektrums auch erkrankungsspezifische Patterns identifiziert werden (57, 164).

Die Bedeutung des Parameters CRP für die Bestimmung des Risikos und Diagnose von Schwangerschaftskomplikationen ist bisher größer. Hohe CRP-Konzentrationen sind mit vorzeitigem Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, kongenitaler Sepsis und Frühgeburtlichkeit assoziiert (112-115). Es wird intensiv diskutiert, ob sich die Messung im maternalen bzw. fetalen Blut eignet, um das Risiko für Infektion der Amnionhöhle und die damit einhergehenden frühen vorzeitigen Blasensprung, Frühgeburt und neonatale Sepsis einzuschätzen, die Experten sind sich bisher nicht einig (165, 166). Erhöhte maternale CRP-Konzentrationen scheinen auch einen Einfluss auf die fetale Entwicklung zu haben, sie sind u.a. mit vermindertem intrauterinen Wachstum und geringerem Geburtsgewicht vergesellschaftet, allerdings wurde die CRP-Bestimmung bis jetzt nicht zur Vorhersage fetaler Wachstumsstörungen genutzt (127, 167). Auch die Eignung des CRP als Biomarker für die Einschätzung des Präeklampsie-Risikos wird untersucht. In einer Meta-Analyse von Rebelo et al. zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Präeklampsie größer ist bei Schwangeren mit erhöhten CRP-Konzentrationen im Blut. Die Autoren unterstreichen aber, dass diese Assoziation stark durch den mütterlichen BMI beeinflusst wird (168). Dies betont nochmals die große Bedeutung der Erforschung potenzieller Einflussfaktoren auf die Profile der Biomarker im Blut, um zukünftig Abweichungen von der Norm klinisch richtig zu interpretieren.

Zusammenfassend könnte die Bestimmung immunologischer Parameter zu einer schnellen und frühen Identifizierung von Komplikationen dienen, vorausgesetzt man weiß, was der physiologische Normalbereich ist. Die vorliegende Arbeit bringt weitere Erkenntnisse zu Chemokin- und CRP-Profilen in physiologischen Schwangerschaften und in gesunden Neugeborenen, allerdings bedarf es noch weiterer Forschung, damit Chemokine und CRP als Biomarker in der klinischen geburtsmedizinischen Routine eingesetzt werden können.

In den letzten Jahren wurden die Auswirkungen vom mütterlichen Übergewicht genau untersucht. Es hat enorme Bedeutung für die mütterliche und kindliche Gesundheit, so es zählt heutzutage zu den wichtigsten Risikofaktoren für schwangerschaftsassozierte Erkrankungen und perinatale Komplikationen. In dieser Arbeit wurde anhand der Assoziation des mütterlichen prepregnancy-BMI mit MCP-1- und CRP-Konzentrationen in der Schwangerschaft erneut deutlich, dass mütterliches Übergewicht mit Inflammation einhergeht, die in der Schwangerschaft verheerende Folgen haben kann.

Übergewicht hat aber auch Einfluss auf die Krankheitsvulnerabilität der Kinder im späteren Leben. In ihrem Review diskutieren Segovia et al., über welche Mechanismen Übergewicht sich im Rahmen der frühen Programmierung negativ auswirkt. Zum einen führt Übergewicht zu einer Deregulation des hormonellen Haushalts des Fettgewebes, die sich in erhöhten Leptin-Spiegeln und erniedrigten Adiponectin-Spiegeln zeigt, was mit erhöhten Körperfettanteil sowie höheren BMI assoziiert ist. In Tiermodellen wiesen auch die Nachkommen übergewichtiger Mütter veränderte Spiegel von Leptin und Adiponectin auf, was das erhöhte Risiko für Übergewicht der Nachkommen erklären könnte. Zum anderen behaupten die Autoren des Reviews, das mütterliches Übergewicht über lipotoxische Mechanismen zur Inflammation und oxidativen Stress an der Plazenta führt und diese auf diese Weise schädigt. Durch die gestörte Funktionalität der Plazenta entwickelt sich der Fötus nicht nur im proinflammatorischen Milieu, auch der Versorgung des Fötus mit Nährstoffen kann verändert sein, was die intrauterine Entwicklung beeinflussen kann (54). Es gibt auch erste Hinweise zu Effekten von mütterlichen Übergewicht auf Epigenetik, die in der frühen Programmierung von Bedeutung ist (169).

Zusammenfassend stellt mütterliches Übergewicht ein wichtiger Faktor in der fetalen Programmierung von Krankheit und Gesundheit dar. Man sollte es in der Gesundheitsförderung stets im Blick behalten und Möglichkeiten der Prävention durch speziell auf die Schwangeren ausgerichtete Lebensstilinterventionen wie körperliche Aktivität oder Ernährungsberatung sowie pharmakologischer Interventionen weiter erforschen und ausbauen.

5.7 Schlussfolgerung

Das Immunsystem spielt eine zentrale Rolle während der Schwangerschaft, von der Implantation über die fetale Entwicklung bis hin zur Geburt. Für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, für einen physiologisch normalen Verlauf der Schwangerschaft sowie anschließend für die Geburt eines gesunden Kindes müssen die pro- und antiinflammatorischen Prozesse geordnet ablaufen und ein Gleichgewicht zwischen ihnen herrschen. Mütterliche Faktoren und Lebensumstände können dieses Gleichgewicht beeinflussen, wodurch das Risiko für pathologische Veränderungen in der Schwangerschaft und nachgeburtlich bei den Neugeborenen steigt.

Anhand proinflammatorischer Chemokinprofile und des CRP lassen sich Aussagen zum mütterlichen Immunsystem zu verschiedenen Zeitpunkten über den Verlauf der Schwangerschaft treffen. Die mütterlichen Chemokinprofile scheinen mit den Chemokinprofilen im Nabelschnurblut der Neugeborenen assoziiert zu sein. Mütterliches Übergewicht ist ein wichtiger Einflussfaktor auf das mütterliche proinflammatorische Milieu während der Schwangerschaft. Es sind wichtige Erkenntnisse, da das Immunsystem eine wichtige Rolle in der fetalen Programmierung lebenslanger Krankheitsvulnerabilität und Gesundheit spielt und die Erforschung von immunologischen Veränderungen und ihrer Einflussfaktoren von großer Bedeutung ist für die präventive Gesundheitsförderung von Beginn des Lebens an.

6 Literaturverzeichnis

1. Aagaard-Tillery KM, Silver R, Dalton J. Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):279-95.
2. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425-33.
3. Mor G, Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM. Macrophage-trophoblast interactions. *Methods Mol Med.* 2006;122:149-63.
4. Makrigiannakis A, Karamouti M, Drakakis P, Loutradis D, Antsaklis A. Fetomaternal immunotolerance. *Am J Reprod Immunol.* 2008;60(6):482-96.
5. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol.* 2004;5(3):266-71.
6. Shynlova O, Lee YH, Srihajan K, Lye SJ. Physiologic uterine inflammation and labor onset: integration of endocrine and mechanical signals. *Reprod Sci.* 2013;20(2):154-67.
7. Mor G. Inflammation and pregnancy: the role of toll-like receptors in trophoblast-immune interaction. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1127:121-8.
8. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Racicot K, Mor G. The role of inflammation for a successful implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(2):141-7.
9. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med.* 2009;27(5):358-68.
10. Swanson JM, Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Developmental origins of health and disease: environmental exposures. *Semin Reprod Med.* 2009;27(5):391-402.
11. Buss C, Entringer S, Moog NK, Toepfer P, Fair DA, Simhan HN, Heim CM, Wadhwa PD. Intergenerational Transmission of Maternal Childhood Maltreatment Exposure: Implications for Fetal Brain Development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(5):373-82.

12. Czamara D, Eraslan G, Page CM, Lahti J, Lahti-Pulkkinen M, Hämäläinen E, Kajantie E, Laivuori H, Villa PM, Reynolds RM, Nystad W, Håberg SE, London SJ, O'Donnell KJ, Garg E, Meaney MJ, Entringer S, Wadhwa PD, Buss C, Jones MJ, Lin DTS, MacIsaac JL, Kobor MS, Koen N, Zar HJ, Koenen KC, Dalvie S, Stein DJ, Kondofersky I, Müller NS, Theis FJ, Räikkönen K, Binder EB, Consortium MDDWGotPG. Integrated analysis of environmental and genetic influences on cord blood DNA methylation in new-borns. *Nat Commun.* 2019;10(1):2548.
13. Entringer S, de Punder K, Buss C, Wadhwa PD. The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1741).
14. Gyllenhammer LE, Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Developmental programming of mitochondrial biology: a conceptual framework and review. *Proc Biol Sci.* 2020;287(1926):20192713.
15. Bekkering S, Domínguez-Andrés J, Joosten LAB, Riksen NP, Netea MG. Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:667-93.
16. Lazarides C, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Voelkle MC, Buss C, Simhan HN, Wadhwa PD, Entringer S. Maternal pro-inflammatory state during pregnancy and newborn leukocyte telomere length: A prospective investigation. *Brain Behav Immun.* 2019;80:419-26.
17. Colicino E, Cowell W, Bozack A, Foppa Pedretti N, Joshi A, Niedzwiecki MM, Bollati V, Berin C, Wright RO, Wright RJ. Association between prenatal immune phenotyping and cord blood leukocyte telomere length in the PRISM pregnancy cohort. *Environ Res.* 2020;191:110113.
18. Schepanski S, Buss C, Hanganu-Opatz IL, Arck PC. Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive Functions Later in Life. *Front Immunol.* 2018;9:2186.
19. Kalagiri RR, Carder T, Choudhury S, Vora N, Ballard AR, Govande V, Drever N, Beeram MR, Uddin MN. Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome. *Am J Perinatol.* 2016;33(14):1337-56.

20. Herberth G, Hinz D, Röder S, Schlink U, Sack U, Diez U, Borte M, Lehmann I. Maternal immune status in pregnancy is related to offspring's immune responses and atopy risk. *Allergy*. 2011;66(8):1065-74.
21. Hinz D, Simon JC, Maier-Simon C, Milkova L, Röder S, Sack U, Borte M, Lehmann I, Herberth G. Reduced maternal regulatory T cell numbers and increased T helper type 2 cytokine production are associated with elevated levels of immunoglobulin E in cord blood. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):419-26.
22. Gilman SE, Cherkerzian S, Buka SL, Hahn J, Hornig M, Goldstein JM. Prenatal immune programming of the sex-dependent risk for major depression. *Transl Psychiatry*. 2016;6(5):e822.
23. Spann MN, Monk C, Scheinost D, Peterson BS. Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. *J Neurosci*. 2018;38(11):2877-86.
24. Rudolph MD, Graham AM, Feczko E, Miranda-Dominguez O, Rasmussen JM, Nardos R, Entringer S, Wadhwa PD, Buss C, Fair DA. Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nat Neurosci*. 2018;21(5):765-72.
25. Leppert B, Junge KM, Röder S, Borte M, Stangl GI, Wright RJ, Hilbert A, Lehmann I, Trump S. Early maternal perceived stress and children's BMI: longitudinal impact and influencing factors. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1211.
26. English B, Herberth G, Rolle-Kampczyk U, Trump S, Röder S, Borte M, Stangl GI, von Bergen M, Lehmann I, Junge KM. Maternal cytokine status may prime the metabolic profile and increase risk of obesity in children. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(9):1440-6.
27. Cotechini T, Graham CH. Aberrant maternal inflammation as a cause of pregnancy complications: A potential therapeutic target? *Placenta*. 2015;36(8):960-6.
28. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci*. 2009;16(2):206-15.

29. Minakova E, Warner BB. Maternal immune activation, central nervous system development and behavioral phenotypes. *Birth Defects Res.* 2018;110(20):1539-50.
30. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain Behav Immun.* 2007;21(3):343-50.
31. Azar R, Mercer D. Mild depressive symptoms are associated with elevated C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels during early to midgestation: a prospective pilot study. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(4):385-9.
32. Moore TA, Case AJ, Mathews TL, Epstein CM, Kaiser KL, Zimmerman MC. Interleukin-17A and Chronic Stress in Pregnant Women at 24-28 Weeks Gestation. *Nurs Res.* 2019;68(2):167-73.
33. Scholaske L, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. Maternal subjective social standing is related to inflammation during pregnancy. *Brain Behav Immun.* 2020;88:711-7.
34. Chang JP, Lin CY, Lin PY, Shih YH, Chiu TH, Ho M, Yang HT, Huang SY, Gałęcki P, Su KP. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in major depressive episodes during pregnancy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;80(Pt C):273-8.
35. Walsh K, Basu A, Werner E, Lee S, Feng T, Osborne LM, Rainford A, Gilchrist M, Monk C. Associations Among Child Abuse, Depression, and Interleukin-6 in Pregnant Adolescents: Paradoxical Findings. *Psychosom Med.* 2016;78(8):920-30.
36. Christian LM. Effects of stress and depression on inflammatory immune parameters in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):275-7.
37. Finy MS, Christian LM. Pathways linking childhood abuse history and current socioeconomic status to inflammation during pregnancy. *Brain Behav Immun.* 2018;74:231-40.
38. Okun ML, Coussons-Read ME. Sleep disruption during pregnancy: how does it influence serum cytokines? *J Reprod Immunol.* 2007;73(2):158-65.

39. Glover V, O'Donnell KJ, O'Connor TG, Fisher J. Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology-A global perspective. *Dev Psychopathol.* 2018;30(3):843-54.
40. Lindsay KL, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. The Interplay between Maternal Nutrition and Stress during Pregnancy: Issues and Considerations. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(3):191-200.
41. Acosta-Manzano P, Coll-Risco I, Van Poppel MNM, Segura-Jiménez V, Femia P, Romero-Gallardo L, Borges-Cosic M, Díaz-Castro J, Moreno-Fernández J, Ochoa-Herrera JJ, Aparicio VA. Influence of a Concurrent Exercise Training Intervention during Pregnancy on Maternal and Arterial and Venous Cord Serum Cytokines: The GESTAFIT Project. *J Clin Med.* 2019;8(11).
42. Pendeloski KPT, Ono E, Torloni MR, Mattar R, Daher S. Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association. *Am J Reprod Immunol.* 2017;77(5).
43. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
44. Fitzsimons KJ, Modder J, Greer IA. Obesity in pregnancy: risks and management. *Obstet Med.* 2009;2(2):52-62.
45. Mariona FG. Perspectives in obesity and pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2016;12(6):523-32.
46. Vasudevan C, Renfrew M, McGuire W. Fetal and perinatal consequences of maternal obesity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(5):F378-82.
47. Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(2):70-6.
48. Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R, Pepper MS. Adipocyte and adipogenesis. *Eur J Cell Biol.* 2013;92(6-7):229-36.
49. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol.* 2017;37:35-40.

50. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):633-43.
51. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2792-800.
52. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4231-7.
53. Stewart FM, Freeman DJ, Ramsay JE, Greer IA, Caslake M, Ferrell WR. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):969-75.
54. Segovia SA, Vickers MH, Reynolds CM. The impact of maternal obesity on inflammatory processes and consequences for later offspring health outcomes. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(5):529-40.
55. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*. 2000;12(2):121-7.
56. Miller MD, Krangel MS. Biology and biochemistry of the chemokines: a family of chemotactic and inflammatory cytokines. *Crit Rev Immunol*. 1992;12(1-2):17-46.
57. Stokkeland LMT, Giskeødegård GF, Stridsklev S, Ryan L, Steinkjer B, Tangerås LH, Vanky E, Iversen AC. Serum cytokine patterns in first half of pregnancy. *Cytokine*. 2019;119:188-96.
58. Murphy K, Weaver C. *Janeway Immunologie*. 9 ed. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2018.
59. Mackay CR. Chemokines: immunology's high impact factors. *Nat Immunol*. 2001;2(2):95-101.
60. Fernandez EJ, Lolis E. Structure, function, and inhibition of chemokines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:469-99.

61. Rotondi M, Lazzeri E, Romagnani P, Serio M. Role for interferon-gamma inducible chemokines in endocrine autoimmunity: an expanding field. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(2):177-80.
62. Pease JE, Williams TJ. Eotaxin and asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1(3):248-53.
63. Ragusa F. Dermatomyositis and MIG. *Clin Ter*. 2019;170(2):e142-e7.
64. Chang MS, McNinch J, Basu R, Simonet S. Cloning and characterization of the human neutrophil-activating peptide (ENA-78) gene. *J Biol Chem*. 1994;269(41):25277-82.
65. Du MR, Wang SC, Li DJ. The integrative roles of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(5):438-48.
66. Klaffenbach D, Friedrich D, Strick R, Strissel PL, Beckmann MW, Rascher W, Gessner A, Dötsch J, Meissner U, Schnare M. Contribution of different placental cells to the expression and stimulation of antimicrobial proteins (AMPs). *Placenta*. 2011;32(11):830-7.
67. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr*. 2012;101(2):120-7.
68. Gomez-Lopez N, Hernandez-Santiago S, Lobb AP, Olson DM, Vadillo-Ortega F. Normal and premature rupture of fetal membranes at term delivery differ in regional chemotactic activity and related chemokine/cytokine production. *Reprod Sci*. 2013;20(3):276-84.
69. Sivarajasingam SP, Imami N, Johnson MR. Myometrial cytokines and their role in the onset of labour. *J Endocrinol*. 2016;231(3):R101-R19.
70. Salazar Garcia MD, Mobley Y, Henson J, Davies M, Skariah A, Dambaeva S, Gilman-Sachs A, Beaman K, Lampley C, Kwak-Kim J. Early pregnancy immune biomarkers in peripheral blood may predict preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2018;125:25-31.
71. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW, Campbell AB, Wilson PD, Hester L, Hasday JD. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res*. 2004;55(6):1009-17.

72. Kronborg CS, Gjedsted J, Vittinghus E, Hansen TK, Allen J, Knudsen UB. Longitudinal measurement of cytokines in pre-eclamptic and normotensive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(7):791-6.
73. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17(6):1019-25.
74. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47):48487-90.
75. Ablj H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med.* 2002;13(7):412.
76. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(1):14-29.
77. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Budoff MJ. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):397-408.
78. de Maat MP, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J.* 2001;2(3):189-95.
79. Farmer HR, Wray LA, Haas SA. Race, Gender, and Socioeconomic Variations in C-Reactive Protein Using the Health and Retirement Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2021;76(3):583-95.
80. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L, Quintanilha A, Rebelo I. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123(1):46-51.
81. Fialová L, Malbohan I, Kalousová M, Soukupová J, Krofta L, Stípek S, Zima T. Oxidative stress and inflammation in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(2):121-7.
82. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jørgensen M, Bjørngaard B, Barfoed A, Haahr K, Stender S. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(2):237-48.

83. Dockree S, Brook J, James T, Shine B, Impey L, Vatish M. Pregnancy-specific reference intervals for C-reactive protein improve diagnostic accuracy for infection: A longitudinal study. *Clin Chim Acta*. 2021;517:81-5.
84. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(8):735-46; quiz 46-7.
85. Perrone S, Lotti F, Longini M, Rossetti A, Bindi I, Bazzini F, Belvisi E, Sarnacchiaro P, Scapellato C, Buonocore G. C reactive protein in healthy term newborns during the first 48 hours of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F163-F6.
86. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, De Curtis M. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-12):1053-9.
87. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, Charles MA, Chatzi L, Chevrier C, Chrousos GP, Corpeleijn E, Costa O, Costet N, Crozier S, Devereux G, Doyon M, Eggesbø M, Fantini MP, Farchi S, Forastiere F, Georgiu V, Godfrey KM, Gori D, Grote V, Hanke W, Hertz-Picciotto I, Heude B, Hivert MF, Hryhorczuk D, Huang RC, Inskip H, Karvonen AM, Kenny LC, Koletzko B, Küpers LK, Lagström H, Lehmann I, Magnus P, Majewska R, Mäkelä J, Manios Y, McAuliffe FM, McDonald SW, Mehegan J, Melén E, Mommers M, Morgen CS, Moschonis G, Murray D, Ní Chaoimh C, Nohr EA, Nybo Andersen AM, Oken E, Oostvogels A, Pac A, Papadopoulou E, Pekkanen J, Pizzi C, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Rifas-Shiman SL, Roeleveld N, Ronfani L, Santos AC, Standl M, Stigum H, Stoltenberg C, Thiering E, Thijs C, Torrent M, Tough SC, Trnovec T, Turner S, van Gelder M, van Rossem L, von Berg A, Vrijheid M, Vrijkotte T, West J, Wijga AH, Wright J, Zvinchuk O, Sørensen T, Lawlor DA, Gaillard R, Jaddoe V. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG*. 2019;126(8):984-95.
88. Su WJ, Chen YL, Huang PY, Shi XL, Yan FF, Chen Z, Yan B, Song HQ, Lin MZ, Li XJ. Effects of Prepregnancy Body Mass Index, Weight Gain, and Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study in Xiamen, China, 2011-2018. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(1):31-8.

89. Sun Y, Shen Z, Zhan Y, Wang Y, Ma S, Zhang S, Liu J, Wu S, Feng Y, Chen Y, Cai S, Shi Y, Ma L, Jiang Y. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):390.
90. Hornung RW, Reed LD. Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*; 1990. p. 46-51.
91. Scholze M, Boedeker W, Faust M, Backhaus T, Altenburger R, Grimme LH. A general best-fit method for concentration-response curves and the estimation of low-effect concentrations. *Environ Toxicol Chem*. 2001;20(2):448-57.
92. Jaffee SR, McFarquhar T, Stevens S, Ouellet-Morin I, Melhuish E, Belsky J. Interactive effects of early and recent exposure to stressful contexts on cortisol reactivity in middle childhood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(2):138-46.
93. Daughters K, Manstead AS, Hubble K, Rees A, Thapar A, van Goozen SH. Salivary Oxytocin Concentrations in Males following Intranasal Administration of Oxytocin: A Double-Blind, Cross-Over Study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145104.
94. Mosedale DE, Smith DJ, Aitken S, Schofield PM, Clarke SC, McNab D, Goddard H, Gale CR, Martyn CN, Bethell HW, Barnard C, Hayns S, Nugent C, Panicker A, Grainger DJ. Circulating levels of MCP-1 and eotaxin are not associated with presence of atherosclerosis or previous myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):268-74.
95. Goldstein H, Browne W, Rasbash J. Multilevel modelling of medical data. *Stat Med*. 2002;21(21):3291-315.
96. Takahashi N, Uehara R, Kobayashi M, Yada Y, Koike Y, Kawamata R, Odaka J, Honma Y, Momoi MY. Cytokine profiles of seventeen cytokines, growth factors and chemokines in cord blood and its relation to perinatal clinical findings. *Cytokine*. 2010;49(3):331-7.
97. Sullivan SE, Staba SL, Gersting JA, Hutson AD, Theriaque D, Christensen RD, Calhoun DA. Circulating concentrations of chemokines in cord blood, neonates, and adults. *Pediatr Res*. 2002;51(5):653-7.

98. Królak-Olejnik B, Olejnik I. Late-preterm cesarean delivery and chemokines concentration in the umbilical cord blood of neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1810-3.
99. Logan CA, Thiel L, Bornemann R, Koenig W, Reister F, Brenner H, Rothenbacher D, Genuneit J. Delivery Mode, Duration of Labor, and Cord Blood Adiponectin, Leptin, and C-Reactive Protein: Results of the Population-Based Ulm Birth Cohort Studies. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149918.
100. Kraus TA, Sperling RS, Engel SM, Lo Y, Kellerman L, Singh T, Loubeau M, Ge Y, Garrido JL, Rodríguez-García M, Moran TM. Peripheral blood cytokine profiling during pregnancy and post-partum periods. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(6):411-26.
101. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Basu S, Axelsson O. Reference values for alpha1-acid glycoprotein, alpha1-antitrypsin, albumin, haptoglobin, C-reactive protein, IgA, IgG and IgM during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(10):1084-8.
102. Skarżyńska E, Zborowska H, Jakimiuk AJ, Karlińska M, Lisowska-Myjak B. Variations in serum concentrations of C-reactive protein, ceruloplasmin, lactoferrin and myeloperoxidase and their interactions during normal human pregnancy and postpartum period. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;46:83-7.
103. Brien ME, Boufaied I, Bernard N, Forest JC, Giguere Y, Girard S. Specific inflammatory profile in each pregnancy complication: A comparative study. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(6):e13316.
104. Ross KM, Miller G, Culhane J, Grobman W, Simhan HN, Wadhwa PD, Williamson D, McDade T, Buss C, Entringer S, Adam E, Qadir S, Keenan-Devlin L, Leigh AK, Borders A. Patterns of peripheral cytokine expression during pregnancy in two cohorts and associations with inflammatory markers in cord blood. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(5):406-14.
105. Sibley CP, Brownbill P, Glazier JD, Greenwood SL. Knowledge needed about the exchange physiology of the placenta. *Placenta.* 2018;64 Suppl 1:S9-S15.
106. Reisenberger K, Egarter C, Vogl S, Sternberger B, Kiss H, Husslein P. The transfer of interleukin-8 across the human placenta perfused in vitro. *Obstet Gynecol.* 1996;87(4):613-6.

107. Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, Bawdon RE. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):546-50.
108. Aaltonen R, Heikkinen T, Hakala K, Laine K, Alanen A. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. *Obstet Gynecol.* 2005;106(4):802-7.
109. Malek A, Bersinger NA, Di Santo S, Mueller MD, Sager R, Schneider H, Ghezzi F, Karousou E, Passi A, De Luca G, Raio L. C-reactive protein production in term human placental tissue. *Placenta.* 2006;27(6-7):619-25.
110. Thompson PJ, Greenough A, Davies E, Nicolaides KH. Fetal C-reactive protein. *Early Hum Dev.* 1993;32(2-3):81-5.
111. Bauer J, Lengyel G, Thung SN, Jonas U, Gerok W, Acs G. Human fetal hepatocytes respond to inflammatory mediators and excrete bile. *Hepatology.* 1991;13(6):1131-41.
112. Raio L, Ghezzi F, Mueller MD, McDougall J, Malek A. Evidence of fetal C-reactive protein urinary excretion in early gestation. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 2):1062-3.
113. Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GV, Bolis P. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):268-73.
114. Yoon BH, Romero R, Shim JY, Shim SS, Kim CJ, Jun JK. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;14(2):85-90.
115. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Romano F, Mueller MD, McDougall J, Cicinelli E. C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(12):1072-9.
116. Gutteberg TJ, Askvik K, Jørgensen T. Serum lactoferrin and C-reactive protein in mother and newborn after preterm rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(3):203-5.
117. Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol.* 2013;191(2):527-32.

118. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyachi H, Maeda S, Egashira K, Kasuga M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-505.
119. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10(2).
120. Niu J, Kolattukudy PE. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117(3):95-109.
121. Gerhardt CC, Romero IA, Canello R, Camoin L, Strosberg AD. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;175(1-2):81-92.
122. Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, Zlabinger GJ, Stulnig TM. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3215-21.
123. Harakeh S, Kalamegam G, Pushparaj PN, Al-Hejin A, Alfadul SM, Al Amri T, Barnawi S, Al Sadoun H, Mirza AA, Azhar E. Chemokines and their association with body mass index among healthy Saudis. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(1):6-11.
124. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282(22):2131-5.
125. Wee CC, Mukamal KJ, Huang A, Davis RB, McCarthy EP, Mittleman MA. Obesity and C-reactive protein levels among white, black, and hispanic US adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(4):875-80.
126. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm*. 2006;74:443-77.
127. Ernst GD, de Jonge LL, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Steegers EA, Jaddoe VW. C-reactive protein levels in early pregnancy, fetal growth patterns, and the risk for neonatal complications: the Generation R Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):132.e1-12.

128. Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R, Dammann O. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine*. 2009;47(1):61-4.
129. Farah N, Hogan AE, O'Connor N, Kennelly MM, O'Shea D, Turner MJ. Correlation between maternal inflammatory markers and fetomaternal adiposity. *Cytokine*. 2012;60(1):96-9.
130. Friis CM, Paasche Roland MC, Godang K, Ueland T, Tanbo T, Bollerslev J, Henriksen T. Adiposity-related inflammation: effects of pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):E124-30.
131. Roberts KA, Riley SC, Reynolds RM, Barr S, Evans M, Statham A, Hor K, Jabbour HN, Norman JE, Denison FC. Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity. *Placenta*. 2011;32(3):247-54.
132. Wilson RM, Marshall NE, Jeske DR, Purnell JQ, Thornburg K, Messaoudi I. Maternal obesity alters immune cell frequencies and responses in umbilical cord blood samples. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(4):344-51.
133. Dosch NC, Guslits EF, Weber MB, Murray SE, Ha B, Coe CL, Auger AP, Kling PJ. Maternal Obesity Affects Inflammatory and Iron Indices in Umbilical Cord Blood. *J Pediatr*. 2016;172:20-8.
134. Hernández-Trejo M, Montoya-Estrada A, Torres-Ramos Y, Espejel-Núñez A, Guzmán-Grenfell A, Morales-Hernández R, Tolentino-Dolores M, Laresgoiti-Servitje E. Oxidative stress biomarkers and their relationship with cytokine concentrations in overweight/obese pregnant women and their neonates. *BMC Immunol*. 2017;18(1):3.
135. de Toledo Baldi E, Dias Bóbbo VC, Melo Lima MH, Velloso LA, Pereira de Araujo E. Tumor necrosis factor-alpha levels in blood cord is directly correlated with the body weight of mothers. *Obes Sci Pract*. 2016;2(2):210-4.
136. Perrin EM, O'Shea TM, Skinner AC, Bose C, Allred EN, Fichorova RN, van der Burg JW, Leviton A. Elevations of inflammatory proteins in neonatal blood are associated with obesity and overweight among 2-year-old children born extremely premature. *Pediatr Res*. 2018;83(6):1110-9.

137. Sherer ML, Lei J, Creisher P, Jang M, Reddy R, Voegtline K, Olson S, Littlefield K, Park HS, Ursin RL, Ganesan A, Boyer T, Brown DM, Walch SN, Antar AAR, Manabe YC, Jones-Beatty K, Golden WC, Satin AJ, Sheffield JS, Pekosz A, Klein SL, Burd I. Dysregulated immunity in SARS-CoV-2 infected pregnant women. medRxiv. 2020.
138. De Biasi S, Tartaro DL, Gibellini L, Paolini A, Quong A, Petes C, Awong G, Douglas S, Lin D, Nieto J, Galassi FM, Borella R, Fidanza L, Mattioli M, Leone C, Neri I, Meschiari M, Cicchetti L, Iannone A, Trenti T, Sarti M, Girardis M, Guaraldi G, Mussini C, Facchinetti F, Cossarizza A. Endogenous control of inflammation characterizes pregnant women with asymptomatic or paucisymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):4677.
139. Al-Saadi EAKD, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(1):e24064.
140. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141-50.
141. Barazzoni R, Silva V, Singer P. Clinical biomarkers in metabolic syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(2):215-21.
142. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(6):399-409.
143. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sørensen TI, Olsen J, Rasmussen KM. Pregnancy outcomes related to gestational weight gain in women defined by their body mass index, parity, height, and smoking status. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1288-94.
144. Frederick IO, Williams MA, Sales AE, Martin DP, Killien M. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. *Matern Child Health J.* 2008;12(5):557-67.
145. Neufeld LM, Haas JD, Grajeda R, Martorell R. Changes in maternal weight from the first to second trimester of pregnancy are associated with fetal growth and infant length at birth. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(4):646-52.

146. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, Li N, Hu G, Corrado F, Rode L, Kim YJ, Haugen M, Song WO, Kim MH, Bogaerts A, Devlieger R, Chung JH, Teede HJ. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;317(21):2207-25.
147. Beyerlein A, Nehring I, Rzehak P, Heinrich J, Müller MJ, Plachta-Danielzik S, Wabitsch M, Weck M, Brenner H, Rothenbacher D, von Kries R. Gestational weight gain and body mass index in children: results from three german cohort studies. *PLoS One*. 2012;7(3):e33205.
148. Karachaliou M, Georgiou V, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, Daraki V, Koinaki S, Dermitzaki E, Sarri K, Vassilaki M, Kogevinas M, Oken E, Chatzi L. Association of trimester-specific gestational weight gain with fetal growth, offspring obesity, and cardiometabolic traits in early childhood. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):502.e1-14.
149. Logan CA, Bornemann R, Koenig W, Reister F, Walter V, Fantuzzi G, Weyermann M, Brenner H, Genuneit J, Rothenbacher D. Gestational Weight Gain and Fetal-Maternal Adiponectin, Leptin, and CRP: results of two birth cohorts studies. *Sci Rep*. 2017;7:41847.
150. Hrolfsdottir L, Schalkwijk CG, Birgisdottir BE, Gunnarsdottir I, Maslova E, Granström C, Strøm M, Olsen SF, Halldorsson TI. Maternal diet, gestational weight gain, and inflammatory markers during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(10):2133-9.
151. Rugină C, Mărginean CO, Meliț LE, Huțanu A, Ghiga DV, Modi V, Mărginean C. Systemic inflammatory status - a bridge between gestational weight gain and neonatal outcomes (STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(5):e24511.
152. Guidelines IoMUaNRCUCtRIPW. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. 2009.
153. Lockwood CJ, Matta P, Krikun G, Koopman LA, Masch R, Toti P, Arcuri F, Huang ST, Funai EF, Schatz F. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in first trimester human decidual cells: implications for preeclampsia. *Am J Pathol*. 2006;168(2):445-52.
154. Li M, Wu ZM, Yang H, Huang SJ. NFκB and JNK/MAPK activation mediates the production of major macrophage- or dendritic cell-recruiting chemokine in human first trimester

decidual cells in response to proinflammatory stimuli. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2502-11.

155. Szarka A, Rigó J, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol.* 2010;11:59.

156. Haedersdal S, Salvig JD, Aabye M, Thorball CW, Ruhwald M, Ladelund S, Eugen-Olsen J, Secher NJ. Inflammatory markers in the second trimester prior to clinical onset of preeclampsia, intrauterine growth restriction, and spontaneous preterm birth. *Inflammation.* 2013;36(4):907-13.

157. Matoba N, Yu Y, Mestan K, Pearson C, Ortiz K, Porta N, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, Zuckerman B, Wang X. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. *Pediatrics.* 2009;123(5):1320-8.

158. Zhi M, Zhang Y, Liu L, Wang H. Diagnostic value of urinary RBP, ALB and AQP2 in neonatal hydronephrosis and the relationship with expression of MCP-1 in the prenatal maternal peripheral blood. *Exp Ther Med.* 2019;17(1):373-7.

159. Najati N, Rafeey M, Melekian T. Comparison of umbilical cord interleukin-8 in low birth weight infants with premature rupture of membranes and intact membranes. *Pak J Biol Sci.* 2009;12(15):1094-7.

160. Fotopoulos S, Mouchtouri A, Xanthou G, Lipsou N, Petrakou E, Xanthou M. Inflammatory chemokine expression in the peripheral blood of neonates with perinatal asphyxia and perinatal or nosocomial infections. *Acta Paediatr.* 2005;94(6):800-6.

161. Ng PC, Li K, Chui KM, Leung TF, Wong RP, Chu WC, Wong E, Fok TF. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants. *Pediatr Res.* 2007;61(1):93-8.

162. Otsubo Y, Hashimoto K, Kanbe T, Sumi M, Moriuchi H. Association of cord blood chemokines and other biomarkers with neonatal complications following intrauterine inflammation. *PLoS One.* 2017;12(5):e0175082.

163. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):107598.
164. Azizieh F, Dingle K, Raghupathy R, Johnson K, VanderPlas J, Ansari A. Multivariate analysis of cytokine profiles in pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(3).
165. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147(2):124-9.
166. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:26.
167. Ferguson KK, Kamai EM, Cantonwine DE, Mukherjee B, Meeker JD, McElrath TF. Associations between repeated ultrasound measures of fetal growth and biomarkers of maternal oxidative stress and inflammation in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(4):e13017.
168. Rebelo F, Schlüssel MM, Vaz JS, Franco-Sena AB, Pinto TJ, Bastos FI, Adegboye AR, Kac G. C-reactive protein and later preeclampsia: systematic review and meta-analysis taking into account the weight status. *J Hypertens*. 2013;31(1):16-26.
169. Reichetzeder C. Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(12):1710-22.

7 Anhang

7.1 Codes der statistischen Analysen

C1. R-Code zur Untersuchung des festen Effekts Messzeitpunkt auf mütterliche Chemokine und CRP

```
library(lme4)
library(lmerTest)
strictControl <- lmerControl(optCtrl = list(
  algorithm = "NLOPT_LN_NELDERMEAD",
  xtol_abs = 1e-12,
  ftol_abs = 1e-12))
stdCoef.merMod <- function(object) {
  sdy <- sd(getME(object,"y"))
  sdx <- apply(getME(object,"X"), 2, sd)
  sc <- fixef(object)*sdx/sdy
  se.fixef <- coef(summary(object))["Std. Error"]
  se <- se.fixef*sdx/sdy
  return(data.frame(stdcoef=sc, stdse=se))
}
```

IL8_log_win = log-transformierte Konzentrationen von IL-8 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(IL8_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

IP10_log_win = log-transformierte Konzentrationen von IP-10 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(IP10_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

Eotaxin_log_win = log-transformierte Konzentrationen von Eotaxin im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(Eotaxin_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

TARC_log_win = log-transformierte Konzentrationen von TARC im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(TARC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

MCP1_log_win = log-transformierte Konzentrationen von MCP-1 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(MCP1_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

RANTES_log_win = log-transformierte Konzentrationen von RANTES im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(RANTES_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

ENA78_log_win = log-transformierte Konzentrationen von ENA-78 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(ENA78_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

GROa_log_win = log-transformierte Konzentrationen von GRO α im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(GROa_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

ITAC_log_win = log-transformierte Konzentrationen von I-TAC im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(ITAC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

MIP1b_log_win = log-transformierte Konzentrationen von MIP-1 β im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(MIPb_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

CRP_log_win = log-transformierte Konzentrationen von CRP im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m00 = lmer(CRP_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= FALSE,
  data=data)
```

C2. R-Code zur Untersuchung der festen Effekte Messzeitpunkt und Chemokine und CRP im Nabelschnurblut auf mütterliche Chemokine und CRP

```
library(lme4)
library(lmerTest)
strictControl <- lmerControl(optCtrl = list(
  algorithm = "NLOPT_LN_NELDERMEAD",
  xtol_abs = 1e-12,
  ftol_abs = 1e-12))
stdCoef.merMod <- function(object) {
  sdy <- sd(getME(object,"y"))
  sdx <- apply(getME(object,"X"), 2, sd)
  sc <- fixef(object)*sdx/sdy
  se.fixef <- coef(summary(object))[, "Std. Error"]
  se <- se.fixef*sdx/sdy
  return(data.frame(stdcoef=sc, stdse=se))}
```

IL8_log_win = log-transformierte Konzentrationen von IL-8 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(IL8_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + IL8_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(IL8_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + IL8_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

IP10_log_win = log-transformierte Konzentrationen von IP-10 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(IP10_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + IP10_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(IP10_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + IP10_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

Eotaxin_log_win = log-transformierte Konzentrationen von Eotaxin im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(Eotaxin_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + Eotaxin_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(Eotaxin_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + Eotaxin_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

TARC_log_win = log-transformierte Konzentrationen von TARC im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(TARC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + TARC_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(TARC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + TARC_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

MCP1_log_win = log-transformierte Konzentrationen von MCP-1 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(MCP1_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + MCP1_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(MCP1_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + MCP1_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

RANTES_log_win = log-transformierte Konzentrationen von RANTES im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(RANTES_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + RANTES_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(RANTES_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + RANTES_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

ENA78_log_win = log-transformierte Konzentrationen von ENA-78 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(ENA78_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + ENA78_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(ENA78_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + ENA78_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

GROa_log_win = log-transformierte Konzentrationen von GRO α im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(GROa_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + GROa_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(GROa_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + GROa_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

ITAC_log_win = log-transformierte Konzentrationen von I-TAC im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(ITAC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + ITAC_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(ITAC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + ITAC_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

MIP1b_log_win = log-transformierte Konzentrationen von MIP-1 β im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(MIP1b_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + MIP1b_T3_log_win + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

```
m01adj = lmer(MIP1b_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + MIP1b_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
  Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
  control = strictControl,
  REML= TRUE,
  data=data)
```

CRP_log_win = log-transformierte Konzentrationen von CRP im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m01 = lmer(CRP_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + CRP_T3_log_win + (1|ID),
           control = strictControl,
           REML= TRUE,
           data=data)
m01adj = lmer(CRP_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + CRP_T3_log_win + GA_birth + hbr_birthweight + Geburtsmodus +
             Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
             control = strictControl,
             REML= TRUE,
             data=data)
```

C3. R-Code zur Untersuchung der festen Effekte Messzeitpunkt und prepregnancy-BMI auf mütterliche Chemokine und CRP

```
library(lme4)
library(lmerTest)
strictControl <- lmerControl(optCtrl = list(
  algorithm = "NLOPT_LN_NELDERMEAD",
  xtol_abs = 1e-12,
  ftol_abs = 1e-12))
stdCoef.merMod <- function(object) {
  sdy <- sd(getME(object,"y"))
  sdx <- apply(getME(object,"X"), 2, sd)
  sc <- fixef(object)*sdx/sdy
  se.fixef <- coef(summary(object))["Std. Error"]
  se <- se.fixef*sdx/sdy
  return(data.frame(stdcoef=sc, stdse=se))
}
```

IL8_log_win = log-transformierte Konzentrationen von IL-8 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(IL8_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
           control = strictControl,
           REML= TRUE,
           data=data)
m02adj = lmer(IL8_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios + (1|ID),
             control = strictControl,
             REML= TRUE,
             data=data)
```

IP10_log_win = log-transformierte Konzentrationen von IP-10 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(IP10_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
           control = strictControl,
           REML= TRUE,
           data=data)
m02adj = lmer(IP10_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
             (1|ID),
             control = strictControl,
             REML= TRUE,
             data=data)
```

Eotaxin_log_win = log-transformierte Konzentrationen von Eotaxin im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(Eotaxin_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
           control = strictControl,
           REML= TRUE,
           data=data)
```

```
m02adj = lmer(Eotaxin_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
(1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

TARC_log_win = log-transformierte Konzentrationen von TARC im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(TARC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
m02adj = lmer(TARC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
(1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

MCP1_log_win = log-transformierte Konzentrationen von MCP-1 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(MCP1_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
m02adj = lmer(MCP1_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
(1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

RANTES_log_win = log-transformierte Konzentrationen von RANTES im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(RANTES_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
m02adj = lmer(RANTES_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
(1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

ENA78_log_win = log-transformierte Konzentrationen von ENA-78 im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(ENA78_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
m02adj = lmer(ENA78_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
(1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

GROa_log_win = log-transformierte Konzentrationen von GRO α im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(GROa_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

```
m02adj = lmer(GROa_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
(1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

ITAC_log_win = log-transformierte Konzentrationen von I-TAC im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(ITAC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

```
m02adj = lmer(ITAC_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
(1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

MIP1b_log_win = log-transformierte Konzentrationen von MIP-1 β im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(MIP1b_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

```
m02adj = lmer(MIP1b_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
(1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

CRP_log_win = log-transformierte Konzentrationen von CRP im mütterlichen Serum in der Schwangerschaft zu den Zeitpunkten T1 und T2

```
m02 = lmer(CRP_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + (1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

```
m02adj = lmer(CRP_log_win ~ 1 + Messzeitpunkt + prepregBMI + Komplikation_metabolisch + Komplikation_infektios +
(1|ID),
control = strictControl,
REML= TRUE,
data=data)
```

7.2 Ergänzende Tabellen

Die wichtigsten Ergebnisse wurden bereits in den Übersichtstabellen zu den jeweiligen Fragestellungen entsprechend gegliedert im Kapitel 4 präsentiert. Diese Vorgehensweise diente der inhaltlichen Übersichtlichkeit der vorliegenden Arbeit. Die detaillierten Ergebnisse der statistischen Analysen werden in den folgenden ergänzenden Tabellen 15 bis 36 präsentiert.

Tabelle 15: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches IL-8 in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, IL-8 im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
IL-8	0,711		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	3,167 (0,045)	3,078 – 3,256	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,054 (0,042)	-0,137 – 0,029	0,201
Modell 1			
Intercept	2,415 (0,286)	1,855 – 2,975	<0,001***
Messzeitpunkt	0,067 (0,060)	-0,185 – 0,053	0,270
IL-8 im Nabelschnurblut	0,166 (0,067)	0,035 – 0,297	0,014*
Modell 1 adjustiert			
Intercept	-1,702 (2,106)	-5,746 – 2,338	0,420
Messzeitpunkt	-0,066 (0,071)	-0,186 – 0,055	0,283
IL-8 im Nabelschnurblut	0,125 (0,071)	-0,019 – 0,267	0,082.
Gestationsalter bei Geburt	0,112 (0,058)	0,000 – 0,224	0,057.
Geburtsgewicht	-0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,701
Geburtsmodus	-0,011 (0,132)	-0,265 – 0,243	0,932
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	0,140 (0,213)	-0,270 – 0,549	0,514
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,202 (0,123)	-0,034 – 0,438	0,103
Modell 2			
Intercept	3,346 (0,205)	2,945 – 3,747	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,059 (0,042)	-0,141 – 0,024	0,164
pregnancy-BMI	-0,007 (0,009)	-0,025 – 0,009	0,363
Modell 2 adjustiert			
Intercept	3,342 (0,209)	2,935 – 3,751	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,060 (0,042)	-0,142 – 0,022	0,156
pregnancy-BMI	-0,009 (0,008)	-0,026 – 0,008	0,321
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	0,094 (0,172)	-0,241 – 0,428	0,585
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,078 (0,097)	-0,111 – 0,267	0,422

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' .' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 847,4, BIC = 863,7, logLik = - 419,7; Modell 1: AIC = 459,6, BIC = 476,9, logLik = - 224,8; Modell 2: AIC = 826,3, BIC = 846,6, logLik = - 408,2.

Tabelle 16: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches IP-10 in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, IP-10 im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
IP-10	0,446		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	3,842 (0,029)	3,784 – 3,899	<0,001***
Messzeitpunkt	0,061 (0,036)	-0,010 – 0,132	0,093.
Modell 1			
Intercept	3,613 (0,202)	3,218 – 4,008	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,014 (0,050)	-0,111 – 0,083	0,782
IP-10 im Nabelschnurblut	0,075 (0,054)	-0,031 – 0,182	0,169
Modell 1 adjustiert¹			
Intercept	4,375 (1,310)	1,856 – 6,883	0,001**
Messzeitpunkt	-0,028 (0,050)	-0,126 – 0,072	0,578
IP-10 im Nabelschnurblut	0,075 (0,057)	-0,035 – 0,184	0,193
Gestationsalter bei Geburt	-0,031 (0,036)	-0,099 – 0,038	0,390
Geburtsgewicht	0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,130
Geburtsmodus	-0,086 (0,081)	-0,242 – 0,070	0,290
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	0,150 (0,133)	-0,106 – 0,405	0,264
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,131 (0,077)	-0,016 – 0,279	0,090.
Modell 2			
Intercept	3,672 (0,127)	3,424 – 3,920	<0,001***
Messzeitpunkt	0,060 (0,037)	-0,011 – 0,132	0,100
pregnancy-BMI	0,007 (0,005)	-0,003 – 0,018	0,172
Modell 2 adjustiert			
Intercept	3,652 (0,129)	3,400– 3,904	<0,001***
Messzeitpunkt	0,059 (0,037)	-0,013 – 0,131	0,108
pregnancy-BMI	0,008 (0,005)	-0,003 – 0,018	0,165
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,018 (0,105)	-0,222 – 0,187	0,867
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,057 (0,057)	-0,060 – 0,173	0,342

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' ' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 542,5, BIC = 558,8, logLik = - 267,3; Modell 1: AIC = 299,5, BIC = 316,8, logLik = - 144,7; Modell 2: AIC = 539,8, BIC = 560,1, logLik = - 264,9.

Tabelle 17: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches Eotaxin in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, Eotaxin im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
Eotaxin	0,447		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	3,395 (0,026)	3,344 – 3,446	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,212 (0,030)	-0,270 – -0,155	<0,001***
Modell 1			
Intercept	2,778 (0,295)	2,200 – 3,355	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,232 (0,040)	-0,311 – -0,153	<0,001***
Eotaxin im Nabelschnurblut	0,158 (0,076)	0,008 – 0,307	0,041*
Modell 1 adjustiert			
Intercept	3,997 (1,204)	1,637 – 6,357	0,001**
Messzeitpunkt	-0,233 (0,041)	-0,313 – 0,152	<0,001***
Eotaxin im Nabelschnurblut	0,191 (0,084)	0,026 – 0,355	0,025*
Gestationsalter bei Geburt	-0,031 (0,035)	-0,098 – 0,037	0,384
Geburtsgewicht	-0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,597
Geburtsmodus	-0,018 (0,074)	-0,160 – 0,125	0,814
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,038 (0,123)	-0,273 – 0,198	0,759
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,217 (0,071)	0,081 – 0,352	0,002**
Modell 2			
Intercept	3,609 (0,112)	3,389 – 3830	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,212 (0,030)	-0,270 – -0,154	<0,001***
pregnancy-BMI	-0,009 (0,005)	-0,018 – 0,000	0,053.
Modell 2 adjustiert			
Intercept	3,586 (0,115)	3,360– 3,811	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,213 (0,030)	-0,272 – -0,155	<0,001***
pregnancy-BMI	-0,009 (0,005)	-0,018 – 0,001	0,070.
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,024 (0,093)	-0,206 – 0,159	0,801
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,065 (0,053)	0,038 – 0,169	0,220

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' ' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 419,3, BIC = 435,6, logLik = - 205,7; Modell 1: AIC = 231,3 BIC = 248,5, logLik = - 110,6; Modell 2: AIC = 403,3, BIC = 423,6, logLik = - 196,7.

Tabelle 18: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches TARC in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, TARC im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
TARC	0,516		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	4,894 (0,040)	4,817 – 4,972	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,375 (0,042)	-0,457 – -0,294	<0,001***
Modell 1			
Intercept	2,885 (0,519)	1,867 – 3,903	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,428 (0,061)	-0,546 – -0,309	<0,001***
TARC im Nabelschnurblut	0,284 (0,075)	0,138 – 0,430	<0,001***
Modell 1 adjustiert			
Intercept	1,918 (1,941)	-1,887 – 5,723	0,325
Messzeitpunkt	-0,425 (0,063)	-0,548 – -0,302	<0,001***
TARC im Nabelschnurblut	0,277 (0,081)	0,119 – 0,435	<0,001***
Gestationsalter bei Geburt	0,029 (0,053)	-0,074 – 0,131	0,590
Geburtsgewicht	-0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,755
Geburtsmodus	0,035 (0,120)	-0,195 – 0,266	0,768
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,108 (0,196)	-0,485 – 0,269	0,584
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	-0,014 (0,114)	-0,234 – 0,205	0,900
Modell 2			
Intercept	4,820 (0,177)	4,472 – 5,168	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,388 (0,040)	-0,466 – -0,311	<0,001***
pregnancy-BMI	0,003 (0,007)	-0,011 – 0,018	0,639
Modell 2 adjustiert			
Intercept	4,829 (0,182)	4,473 – 5,185	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,387 (0,040)	-0,465 – -0,309	<0,001***
pregnancy-BMI	0,004 (0,008)	-0,011 – 0,019	0,594
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,061 (0,149)	-0,351 – 0,229	0,681
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	-0,071 (0,084)	-0,235 – 0,094	0,402

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' ' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 763,7, BIC = 780,0, logLik = - 377,9; Modell 1: AIC = 431,4, BIC = 448,7, logLik = - 210,7; Modell 2: AIC = 736,5, BIC = 756,8, logLik = - 363,3.

Tabelle 19: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches MCP-1 in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, MCP-1 im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
MCP-1	0,490		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	5,843 (0,024)	5,796 – 5,890	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,090 (0,028)	-0,146 – -0,035	0,002**
Modell 1			
Intercept	5,469 (0,405)	4,676 – 6,262	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,164 (0,038)	-0,237 – -0,090	<0,001***
MCP-1 im Nabelschnurblut	0,061 (0,063)	-0,062 – 0,185	0,330
Modell 1 adjustiert			
Intercept	4,623 (1,201)	2,269 – 6,977	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,163 (0,038)	-0,238 – -0,088	<0,001***
MCP-1 im Nabelschnurblut	0,044 (0,044)	-0,093 – 0,181	0,529
Gestationsalter bei Geburt	0,019 (0,031)	-0,040 – 0,077	0,546
Geburtsgewicht	0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,566
Geburtsmodus	0,039 (0,070)	-0,096 – 0,174	0,581
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,118 (0,120)	-0,349 – 0,113	0,331
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,013 (0,066)	-0,115 – 0,140	0,847
Modell 2			
Intercept	5,569 (0,103)	5,367 – 5,771	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,090 (0,029)	-0,146 – -0,034	0,002**
pregnancy-BMI	0,012 (0,004)	0,003 – 0,020	0,006**
Modell 2 adjustiert			
Intercept	5,549 (0,105)	5,342 – 5,755	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,091 (0,029)	-0,147 – -0,035	0,002**
pregnancy-BMI	0,012 (0,004)	0,004 – 0,021	0,005**
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,046 (0,085)	-0,213 – 0,121	0,590
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,040 (0,049)	-0,055 – 0,135	0,416

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' ' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 358,2, BIC = 374,5, logLik = - 175,1; Modell 1: AIC = 193,6, BIC = 210,8, logLik = - 91,8; Modell 2: AIC = 346,1, BIC = 366,4, logLik = - 168,1.

Tabelle 20: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches RANTES in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, RANTES im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
RANTES	0,205		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	6,982 (0,024)	6,936 – 7,029	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,242 (0,032)	-0,305 – -0,178	<0,001***
Modell 1			
Intercept	5,113 (0,583)	3,971 – 6,256	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,274 (0,050)	-0,372 – -0,176	<0,001***
RANTES im Nabelschnurblut	0,272 (0,081)	0,113 – 0,432	0,001**
Modell 1 adjustiert			
Intercept	3,516 (1,439)	0,696 – 6,355	0,016*
Messzeitpunkt	-0,262 (0,050)	-0,362 – -0,161	<0,001***
RANTES im Nabelschnurblut	0,285 (0,081)	0,109 – 0,460	0,002**
Gestationsalter bei Geburt	0,055 (0,032)	-0,006 – 0,115	0,087.
Geburtsgewicht	-0,000 (0,000)	-0,000 – -0,000	0,039*
Geburtsmodus	-0,026 (0,071)	-0,163 – 0,111	0,717
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	0,024 (0,116)	-0,199 – 0,247	0,839
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,003 (0,067)	-0,126 – 0,132	0,969
Modell 2			
Intercept	7,140 (0,100)	6,948 – 7,332	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,246 (0,032)	-0,309 – -0,184	<0,001***
pregnancy-BMI	-0,007 (0,004)	-0,015 – 0,001	0,111
Modell 2 adjustiert			
Intercept	7,127 (0,100)	6,931 – 7,323	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,247 (0,032)	-0,310 – -0,185	<0,001***
pregnancy-BMI	-0,006 (0,004)	-0,014 – 0,002	0,140
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,026 (0,081)	-0,184 – 0,132	0,747
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,029 (0,046)	-0,061 – 0,119	0,535

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' ' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 383,1, BIC = 399,4, logLik = - 187,6; Modell 1: AIC = 265,1, BIC = 282,4, logLik = - 127,5; Modell 2: AIC = 365,7, BIC = 386,0, logLik = - 177,9.

Tabelle 21: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches ENA-78 in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, ENA-78 im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
ENA-78	0,616		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	6,228 (0,044)	6,142 – 6,315	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,188 (0,046)	-0,278 – -0,098	<0,001***
Modell 1			
Intercept	4,787 (0,644)	3,524 – 6,050	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,225 (0,063)	-0,348 – -0,101	<0,001***
ENA-78 im Nabelschnurblut	0,198 (0,093)	0,016 – 0,380	0,035*
Modell 1 adjustiert			
Intercept	4,931 (2,246)	0,530 – 9,332	0,030*
Messzeitpunkt	-0,219 (0,065)	-0,347 – -0,092	0,001**
ENA-78 im Nabelschnurblut	0,267 (0,102)	0,067 – 0,467	0,010*
Gestationsalter bei Geburt	-0,007 (0,060)	-0,122 – 0,107	0,905
Geburtsgewicht	-0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,639
Geburtsmodus	-0,115 (0,137)	-0,378 – 0,148	0,401
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	0,393 (0,228)	-0,044 – 0,830	0,087.
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,168 (0,133)	-0,087 – 0,423	0,208
Modell 2			
Intercept	6,245 (0,199)	5,855 – 6,635	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,196 (0,045)	-0,284 – -0,108	<0,001***
pregnancy-BMI	0,000 (0,008)	-0,017 – 0,016	0,956
Modell 2 adjustiert			
Intercept	6,276 (0,204)	5,878 – 6,675	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,195 (0,045)	-0,284 – -0,107	<0,001***
pregnancy-BMI	0,002 (0,008)	-0,019 – 0,015	0,807
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	0,144 (0,166)	-0,180 – 0,469	0,387
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	-0,013 (0,094)	-0,197 – 0,171	0,887

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' .' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 855,2, BIC = 871,4, logLik = - 423,6; Modell 1: AIC = 478,5, BIC = 495,7, logLik = - 234,2; Modell 2: AIC = 837,2, BIC = 857,5, logLik = - 413,6.

Tabelle 22: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches GRO α in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, GRO α im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
GRO α	0,363		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	4,499 (0,035)	4,431 – 4,568	<0,001***
Messzeitpunkt	0,457 (0,039)	0,380 – 0,533	<0,001***
Modell 1			
Intercept	2,465 (0,437)	1,609 – 3,321	<0,001***
Messzeitpunkt	0,436 (0,056)	0,323 – 0,548	<0,001***
GRO α im Nabelschnurblut	0,385 (0,082)	0,234– 0,589	<0,001***
Modell 1 adjustiert			
Intercept	1,439 (1,899)	-2,284 – 5,162	0,450
Messzeitpunkt	0,435 (0,057)	0,326 – 0,546	<0,001***
GRO α im Nabelschnurblut	0,411 (0,090)	0,225 – 0,546	<0,001***
Gestationsalter bei Geburt	0,020 (0,050)	-0,076 – 0,115	0,691
Geburtsgewicht	0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,953
Geburtsmodus	0,037 (0,116)	-0,185 – 0,259	0,749
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,056 (0,189)	-0,419 – 0,307	0,768
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,067 (0,108)	-0,141 – 0,274	0,539
Modell 2			
Intercept	4,336 (0,153)	4,037 – 4,635	<0,001***
Messzeitpunkt	0,456 (0,039)	0,380 – 0,531	<0,001***
pregnancy-BMI	0,007 (0,006)	-0,005 – 0,020	0,226
Modell 2 adjustiert			
Intercept	4,307 (0,156)	4,002 – 4,613	<0,001***
Messzeitpunkt	0,456 (0,039)	0,381 – 0,532	<0,001***
pregnancy-BMI	0,009 (0,007)	-0,004 – 0,022	0,170
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,171 (0,127)	-0,418 – 0,077	0,180
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	-0,011 (0,072)	-0,152 – 0,130	0,881

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' ' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 671,3, BIC = 688,0, logLik = - 331,9; Modell 1: AIC = 406,4, BIC = 423,7, logLik = - 198,2; Modell 2: AIC = 646,8, BIC = 667,1, logLik = - 318,4.

Tabelle 23: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches I-TAC in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, I-TAC im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
I-TAC	0,621		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	2,632 (0,056)	2,522 – 2,741	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,063 (0,058)	-0,177 – 0,051	0,280
Modell 1			
Intercept	1,768 (0,176)	1,423 – 2,113	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,157 (0,074)	-0,302 – -0,011	0,037*
I-TAC im Nabelschnurblut	0,346 (0,058)	0,232– 0,456	<0,001***
Modell 1 adjustiert			
Intercept	2,107 (2,226)	-2,257 – 6,470	0,346
Messzeitpunkt	-0,167 (0,074)	-0,312 – -0,021	0,027*
I-TAC im Nabelschnurblut	0,355 (0,060)	0,236 – 0,473	<0,001***
Gestationsalter bei Geburt	-0,001 (0,061)	-0,117 – 0,115	0,986
Geburtsgewicht	-0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,702
Geburtsmodus	-0,136 (0,140)	-0,404 – 0,132	0,333
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	0,068 (0,225)	-0,365 – 0,501	0,763
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,206 (0,131)	-0,044 – 0,456	0,117
Modell 2			
Intercept	2,744 (0,248)	2,259 – 3,229	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,062 (0,058)	-0,177 – 0,052	0,289
pregnancy-BMI	-0,005 (0,010)	-0,025 – 0,015	0,636
Modell 2 adjustiert			
Intercept	2,740 (0,254)	2,243– 3,238	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,062 (0,059)	-0,177 – 0,053	0,289
pregnancy-BMI	-0,005 (0,011)	-0,025 – 0,016	0,671
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,034 (0,207)	-0,439 – 0,370	0,869
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	-0,010 (0,118)	-0,239 – 0,219	0,932

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' . ' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 1059,8, BIC = 1076,1, logLik = - 525,9; Modell 1: AIC = 517,3, BIC = 534,6, logLik = - 253,6; Modell 2: AIC = 1039,2, BIC = 1059,5, logLik = - 514,6.

Tabelle 24: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches MIP-1 β in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, MIP-1 β im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
MIP-1 β	0,514		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	2,665 (0,046)	2,574 – 2,756	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,117 (0,054)	-0,222 – -0,011	0,031*
Modell 1			
Intercept	1,402 (0,403)	0,613 – 2,191	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,170 (0,071)	-0,310 – -0,031	0,018*
MIP-1 β im Nabelschnurblut	0,376 (0,112)	0,156 – 0,569	0,001**
Modell 1 adjustiert			
Intercept	-1,530 (0,403)	-6,034 – 2,975	0,507
Messzeitpunkt	-0,165 (0,071)	-0,307 – -0,024	0,024*
MIP-1 β im Nabelschnurblut	0,354 (0,112)	0,121 – 0,588	0,004**
Gestationsalter bei Geburt	0,081 (0,063)	-0,039 – 0,202	0,198
Geburtsgewicht	-0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,715
Geburtsmodus	-0,054 (0,143)	-0,329 – 0,221	0,705
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	0,217 (0,236)	-0,236 – 0,670	0,360
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,155 (0-135)	-0,104 – 0,414	0,254
Modell 2			
Intercept	2,383 (0,202)	1,987 – 2,779	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,120 (0,053)	-0,224 – -0,017	0,024*
pregnancy-BMI	0,012 (0,008)	-0,004 – 0,029	0,144
Modell 2 adjustiert			
Intercept	2,368 (0,207)	1,963 – 2,773	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,121 (0,053)	-0,225 – -0,017	0,023*
pregnancy-BMI	0,013 (0,009)	-0,004 – 0,030	0,148
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,013 (0,168)	-0,341 – 0,315	0,939
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	0,045 (0,096)	-0,141 – 0,232	0,637

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' ' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 924,6, BIC = 940,8, logLik = - 458,3; Modell 1: AIC = 516,2, BIC = 533,5, logLik = - 253,1; Modell 2: AIC = 902,1, BIC = 922,3, logLik = - 446,0.

Tabelle 25: Detaillierte Ergebnisse der gemischten linearen Modelle für mütterliches CRP in der Schwangerschaft vorhergesagt durch Messzeitpunkt, CRP im Nabelschnurblut und prepregnancy-BMI als feste Effekte, zufälliger Effekt in zwei Messzeitpunkten genestet in Studienteilnehmerinnen

Interklassenkorrelation			
	<i>ICC</i>		
CRP	0,283		
Feste Effekte:			
	<i>B (SE)</i>	95% CI für <i>B</i>	<i>p</i>
Modell 0			
Intercept	15,668 (0,050)	15,571 – 15,766	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,154 (0,069)	-0,289– -0,019	0,027*
Modell 1			
Intercept	15,135 (0,894)	13,383 – 16,887	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,350 (0,085)	-0,544– -0,198	<0,001***
CRP im Nabelschnurblut	0,052 (0,071)	-0,087 – 0,190	0,466
Modell 1 adjustiert			
Intercept	13,332 (2,295)	8,834 – 17,830	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,371 (0,088)	-0,517– -0,183	<0,001***
CRP im Nabelschnurblut	0,055 (0,074)	-0,090– 0,199	0,458
Gestationsalter bei Geburt	0,039 (0,061)	-0,078 – 0,155	0,524
Geburtsgewicht	0,000 (0,000)	-0,000 – 0,000	0,872
Geburtsmodus	0,167 (0,139)	-0,099 – 0,433	0,230
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,264 (0,225)	-0,696 – 0,168	0,243
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	-0,170 (0,130)	-0,420 – 0,079	0,193
Modell 2			
Intercept	14,499 (0,193)	14,120 – 14,878	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,165 (0,070)	-0,302– -0,029	0,018*
pregnancy-BMI	0,050 (0,008)	0,034 – 0,066	<0,001***
Modell 2 adjustiert			
Intercept	14,490 (0,197)	14,104– 14,876	<0,001***
Messzeitpunkt	-0,162 (0,070)	-0,299– -0,026	0,021*
pregnancy-BMI	0,052 (0,008)	0,036 – 0,068	<0,001***
Schwangerschaftskomplikationen metabolisch	-0,164 (0,158)	-0,472 – 0,145	0,301
Schwangerschaftskomplikationen infektiös	-0,063 (0,091)	-0,240 – 0,114	0,487

Anmerkung. Signifikanzkodierung: $p > 0,1$ ' ' $p < 0,1$ ' : ' $p < 0,05$ '**' $p < 0,01$ '***' $p < 0,001$ '****'.

Für Fit-Indizes Modell 0: AIC = 1034,2 BIC = 1050,4, logLik = - 513,1; Modell 1: AIC = 552,0, BIC = 569,4, logLik = - 271,0; Modell 2: AIC = 991,2, BIC = 1011,5, logLik = - 490,6.

Tabelle 26: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für IL-8 im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable	
	IL-8 im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	0,002 (0,014)	-0,002 (0,014)
Gestationsalter bei Geburt		0,147 (0,076)
Geburtsgewicht		0,0001 (0,0002)
Geburtsmodus		-0,378* (0,171)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		0,184 (0,280)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,095 (0,164)
Intercept	4,141*** (0,341)	-1,375 (2,793)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,0002	0,120
adjustiertes R ²	-0,008	0,075
Standardfehler der Residuen	0,848 (df = 128)	0,823 (df = 119)
F-Statistik	0,024 (df = 1; 128)	2,697* (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ' ' p < 0,1 ' .' p < 0,05 '**' p < 0,01 '***' p < 0,001 '****'.

Tabelle 27: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für IP-10 im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable	
	IP-10 im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	-0,011 (0,011)	-0,010 (0,011)
Gestationsalter bei Geburt		0,027 (0,058)
Geburtsgewicht bei Geburt		0,0002 (0,0002)
Geburtsmodus		-0,114 (0,131)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		-0,335 (0,214)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,176 (0,126)
Intercept	3,889*** (0,259)	2,527 (2,143)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,008	0,071
adjustiertes R ²	0,0003	0,024
Standardfehler der Residuen	0,644 (df = 128)	0,631 (df = 119)
F-Statistik	1,041 (df = 1; 128)	1,521 (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ' ' p < 0,1 ' .' p < 0,05 '**' p < 0,01 '***' p < 0,001 '****'.

Tabelle 28: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für Eotaxin im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable	
	Eotaxin im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	0,006 (0,007)	0,007 (0,007)
Gestationsalter bei Geburt		0,145*** (0,036)
Geburtsgewicht bei Geburt		-0,0002* (0,0001)
Geburtsmodus		-0,067 (0,082)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		-0,263 (0,134)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,078 (0,079)
Intercept	3,705*** (0,169)	-1,132 (1,343)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,005	0,179
adjustiertes R ²	-0,003	0,137
Standardfehler der Residuen	0,421 (df = 128)	0,396 (df = 119)
F-Statistik	0,656 (df = 1; 128)	4,318*** (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ' ' p < 0,1 ' .' p < 0,05 '**' p < 0,01 '***' p < 0,001 '****'.

Tabelle 29: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für TARC im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable:	
	TARC im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	0,018 (0,011)	0,015 (0,011)
Gestationsalter bei Geburt		0,137* (0,061)
Geburtsgewicht bei Geburt		-0,00001 (0,0002)
Geburtsmodus		-0,113 (0,137)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		-0,166 (0,224)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,158 (0,132)
Intercept	6,495*** (0,269)	1,360 (2,239)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,020	0,107
adjustiertes R ²	0,012	0,062
Standardfehler der Residuen	0,669 (df = 128)	0,660 (df = 119)
F-Statistik	2,581 (df = 1; 128)	2,367* (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ' ' p < 0,1 ' .' p < 0,05 '**' p < 0,01 '***' p < 0,001 '****'.

Tabelle 30: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für MCP-1 im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable: MCP-1 im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	-0,0002 (0,008)	0,0002 (0,008)
Gestationsalter bei Geburt		-0,016 (0,041)
Geburtsgewicht bei Geburt		0,0002* (0,0001)
Geburtsmodus		-0,008 (0,093)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		-0,539*** (0,151)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,108 (0,089)
Intercept	6,433*** (0,188)	6,354*** (1,510)
Beobachtungen	129	125
R ²	0,00000	0,139
adjustiertes R ²	-0,008	0,095
Standardfehler der Residuen	0,467 (df = 127)	0,444 (df = 118)
F-Statistik	0,001 (df = 1; 127)	3,179** (df = 6; 118)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ‘ ’ p < 0,1 ‘.’ p < 0,05 ‘**’ p < 0,01 ‘***’ p < 0,001 ‘****’.

Tabelle 31: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für RANTES im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable: RANTES im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	0,003 (0,006)	0,008 (0,006)
Gestationsalter bei Geburt		-0,048 (0,033)
Geburtsgewicht bei Geburt		-0,0001 (0,0001)
Geburtsmodus		0,018 (0,074)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		-0,164 (0,121)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,072 (0,071)
Intercept	7,061*** (0,148)	9,196*** (1,204)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,002	0,080
adjustiertes R ²	-0,006	0,034
Standardfehler der Residuen	0,369 (df = 128)	0,355 (df = 119)
F-Statistik	0,241 (df = 1; 128)	1,734 (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ‘ ’ p < 0,1 ‘.’ p < 0,05 ‘**’ p < 0,01 ‘***’ p < 0,001 ‘****’.

Tabelle 32: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für ENA-78 im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable: ENA-78 im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	0,011 (0,010)	0,009 (0,010)
Gestationsalter bei Geburt		0,055 (0,054)
Geburtsgewicht bei Geburt		0,0001 (0,0001)
Geburtsmodus		-0,183 (0,122)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		-0,477* (0,200)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,308** (0,118)
Intercept	6,620*** (0,249)	4,386* (2,001)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,009	0,161
adjustiertes R ²	0,002	0,118
Standardfehler der Residuen	0,620 (df = 128)	0,590 (df = 119)
F-Statistik	1,195 (df = 1; 128)	3,799** (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ' ' p < 0,1 ' .' p < 0,05 '**' p < 0,01 '***' p < 0,001 '****'.

Tabelle 33: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für GRO α im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable: GRO α im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	0,006 (0,010)	0,008 (0,010)
Gestationsalter bei Geburt		-0,018 (0,051)
Geburtsgewicht bei Geburt		0,0002 (0,0001)
Geburtsmodus		-0,275* (0,116)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		-0,377* (0,190)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,132 (0,111)
Intercept	5,132*** (0,235)	5,650** (1,896)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,003	0,123
adjustiertes R ²	-0,005	0,079
Standardfehler der Residuen	0,586 (df = 128)	0,559 (df = 119)
F-Statistik	0,349 (df = 1; 128)	2,786* (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ' ' p < 0,1 ' .' p < 0,05 '**' p < 0,01 '***' p < 0,001 '****'.

Tabelle 34: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für ITAC im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable: I-TAC im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	-0,031. (0,017)	-0,033. (0,017)
Gestationsalter bei Geburt		0,017 (0,092)
Geburtsgewicht bei Geburt		0,0002 (0,0002)
Geburtsmodus		-0,330 (0,208)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		0,078 (0,341)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,155 (0,200)
Intercept	3,567*** (0,405)	2,665 (3,407)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,027	0,069
adjustiertes R ²	0,020	0,022
Standardfehler der Residuen	1,007 (df = 128)	1,004 (df = 119)
F-Statistik	3,610. (df = 1; 128)	1,468 (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ' ' p < 0,1 ' .' p < 0,05 '**' p < 0,01 '***' p < 0,001 '****'

Tabelle 35: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für MIP-1 β im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable: MIP-1 β im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	-0,006 (0,009)	-0,007 (0,009)
Gestationsalter bei Geburt		0,064 (0,049)
Geburtsgewicht bei Geburt		0,00002 (0,0001)
Geburtsmodus		-0,132 (0,111)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		-0,319. (0,182)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,124 (0,107)
Intercept	3,677*** (0,219)	1,337 (1,814)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,003	0,087
adjustiertes R ²	-0,005	0,041
Standardfehler der Residuen	0,544 (df = 128)	0,534 (df = 119)
F-Statistik	0,408 (df = 1; 128)	1,896. (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ' ' p < 0,1 ' .' p < 0,05 '**' p < 0,01 '***' p < 0,001 '****'.

Tabelle 36: Detaillierte Ergebnisse der einfachen (1) und multiplen (2) linearen Regression für CRP im Nabelschnurblut vorhergesagt durch prepregnancy-BMI, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen metabolisch und infektiös

	abhängige Variable: CRP im Nabelschnurblut	
	(1)	(2)
pregnancy-BMI	-0,004 (0,013)	-0,008 (0,014)
Gestationsalter bei Geburt		0,122 (0,076)
Geburtsgewicht bei Geburt		-0,00000 (0,0002)
Geburtsmodus		-0,120 (0,170)
Schwangerschaftskomplikation metabolisch		0,186 (0,279)
Schwangerschaftskomplikation infektiös		-0,027 (0,164)
Intercept	12,711***(0,326)	8,151** (2,788)
Beobachtungen	130	126
R ²	0,001	0,042
adjustiertes R ²	-0,007	-0,006
Standardfehler der Residuen	0,812 (df = 128)	0,822 (df = 119)
F-Statistik	0,091 (df = 1; 128)	0,880 (df = 6; 119)

Anmerkung. Signifikanzkodierung: p > 0,1 ' ' p < 0,1 ' .' p < 0,05 '**' p < 0,01 '***' p < 0,001 '****'

7.3 Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Hanna Maria Jasina, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakterisierung und Determinanten proinflammatorischer Chemokinprofile während der Schwangerschaft und bei Neugeborenen“ (engl. „Characterization and determinants of proinflammatory chemokine profiles during pregnancy and in newborns“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7.4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte allen Personen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen besonderen Dank möchte ich Frau Prof. Dr. Sonja Entringer für die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit aussprechen.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Prof. Dr. Irina Lehmann für die Möglichkeit der Arbeit in ihrem Labor sowie den Mitarbeiterinnen ihrer Arbeitsgruppe, insbesondere Frau Dr. Saskia Trump und Frau Dr. Loreen Thürmann, für die Unterstützung bei der Einarbeitung in die verwendeten Methoden, für die Bereitschaft zur kontinuierlichen Diskussion der Ergebnisse sowie die Hilfestellungen während meiner Arbeit im Labor.

Ich danke ebenfalls Frau Dr. Claudia Lazarides für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der gesammelten Daten sowie allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der MEKS-Studie für die herzliche Aufnahme in ihr Team.

Über das Institut hinaus danke ich meiner Schwester Julia Pilarski, die mir auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit unermüdlich hilfreichen Beistand bei rechnerischen, gestalterischen und sprachlichen Details geleistet hat.

Zuletzt danke ich meinem Ehemann Karol Jasina und meinen Eltern für ihre Geduld und ihren Rückhalt sowie meinen Freunden für ihre stets motivierende Worte.

7.6 Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Jasina (geb. Pilarski), Hanna Maria
Emailadresse: hanna-maria.pilarski@charite.de
Matrikelnummer: 223064
PromotionsbetreuerIn: Univ.-Prof. Dr. Sonja Entringer
Promotionsinstitution / Klinik: CC01 Institut für Medizinische Psychologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Hanna Maria Jasina (geb. Pilarski) innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgender Beratungstermin wurde wahrgenommen:

- Termin 1: 27.05.2021


Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Primäre und sekundäre Fragestellungen sind voneinander zu unterscheiden und entsprechende Korrekturen für multiples Testen sind bei mehr als einer primären Fragestellung anzuwenden.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 10.05.2022

Name des Beraters/ der Beraterin: Carolin Herrmann


Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Sitz: Reinhardtstr. 58