

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie

Priv.-Doz. Dr. med. R. Kozlik-Feldmann

Kardiale Biomarker in der Perinatalmedizin

Einfluss klinischer Faktoren auf die Konzentrationen von BNP, Nt-proBNP, MR-proANP, MR-proADM, Copeptin und hsTnI in der Nabelvene, der Nabelarterie, im Fruchtwasser und im Blut der Mutter

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nora Katharina Langenbach
aus Hamburg

Hamburg 2019

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.04.20**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Jochen Weil

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Mahir Karakas

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	5
1.1	BIOMARKER	6
1.2	KARDIALE BIOMARKER	6
1.2.1	TROPONIN I	6
1.2.1.1	Physiologische und pathologische Funktion von Troponin I	6
1.2.1.2	Troponin I in der Schwangerschaft	7
1.2.2	COPEPTIN ALS BIOMARKER FÜR ARGININ VASOPRESSIN	7
1.2.2.1	Physiologische und pathologische Funktion von Arginin Vasopressin	7
1.2.2.2	Arginin Vasopressin und Copeptin in der Schwangerschaft	8
1.2.3	ADRENOMEDULLIN UND MIDREGIONALES PROADRENOMEDULLIN	8
1.2.3.1	Physiologische und pathologische Funktion von Adrenomedullin und Midregionalem Adrenomedullin	9
1.2.3.2	Adrenomedullin in der Schwangerschaft	9
1.2.4	NATRIURETISCHE PEPTIDE	10
1.2.4.1	Physiologische und pathologische Funktion der natriuretischen Peptide	10
1.2.4.2	Natriuretische Peptide in der Schwangerschaft	12
1.3	RISIKEN IN DER PERINATALPERIODE	13
1.3.1	TRANSITIONSPHASE	13
1.3.2	HYPOTENSION	13
1.3.3	ASPHYXIE	14
1.4	FRUCHTWASSER	14
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	16
2.1	STUDIENDESIGN	16
2.2	PATIENTENKOLLEKTIV	16
2.3	DURCHFÜHRUNG DER PROBENENTNAHMEN	17
2.4	UNTERSUCHUNGSMETHODEN UND MATERIAL	18
2.5	STATISTISCHE METHODEN	19
2.5.1	ARITHMETISCHES MITTEL	19
2.5.2	MEDIAN	19
2.5.3	VARIANZ UND STANDARDABWEICHUNG	19
2.5.4	INTRAASSAY-VARIATIONSKOEFFIZIENT UND INTERASSAY-VARIATIONSKOEFFIZIENT	20
2.5.4.1	Ergebnisse Intraassay-VK und Interassay-VK	20
2.5.4.1.1	BNP	20
2.5.4.1.2	Nt-proBNP	20
2.5.4.1.3	MR-proANP	21
2.5.4.1.4	MR-proADM	21
2.5.4.1.5	Copeptin	21
2.5.4.1.6	hsTnl	21
2.5.5	KOVARIANZ	21
2.5.6	KORRELATIONSKOEFFIZIENT NACH BRAVAIS UND PEARSON	21
2.5.7	T-TEST	22
2.5.8	MANN-WHITNEY-U-TEST	22
2.5.9	KRUSKAL-WALLIS-TEST	22
3	<u>ERGEBNISSE</u>	24
3.1	CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	24
3.2	BNP	25

3.3	NT-PROBNP	28
3.4	MR-PROANP	32
3.5	MR-PROADM	36
3.6	COPEPTIN	40
3.7	HSTNI	44
4	<u>DISKUSSION</u>	47
4.1	BNP/NT-PROBNP	48
4.2	MR-PROANP	53
4.3	MR-PROADM	56
4.4	COPEPTIN	59
4.5	HSTNI	63
4.6	LIMITATIONEN	65
4.7	AUSBLICK	66
4.7.1	KARDIALE BIOMARKER IN DER DIAGNOSE UND PROGNOSE VON PERINATALER HYPOXIE UND ASPHYXIE	66
4.7.2	KARDIALE BIOMARKER IN DER DIAGNOSE UND PROGNOSE VON NEONATALER HYPOTENSION	66
4.7.3	DIAGNOSTIK IN FRUCHTWASSER UND URIN	67
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	68
6	<u>ABSTRACT</u>	70
7	<u>PUBLIKATION</u>	71
8	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	72
9	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	73
10	<u>DANKSAGUNG</u>	82
11	<u>LEBENS LAUF</u>	84
12	<u>EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG</u>	85

1 Einleitung

Die Rolle von kardiovaskulären Störungen bei Neugeborenen wird in der heutigen Medizin mehr und mehr wahrgenommen (EL-Khuffash & Molloy 2008). Während der frühen Transitionsphase vom fetalen zum neonatalen Kreislauf können supportive Therapien eine entscheidende Rolle in der Prävention von schwerwiegenden kardiovaskulären, respiratorischen und renalen Pathologien spielen (Osborn 2005; Seri & Noori 2005). Eine große Herausforderung stellen in diesem Zusammenhang die richtige klinische Einschätzung der potenziell betroffenen Individuen und die daraus folgenden Therapieentscheidungen durch den Neonatologen/die Neonatologin dar. Die diagnostischen Mittel, die dem Kliniker zur Verfügung stehen (Blutdruck, Herzfrequenz, Echokardiographie, APGAR, Blutgasanalyse), sind von limitiertem Nutzen und schlagen teilweise erst aus, wenn ein kritischer Zustand des Neugeborenen bereits fortgeschritten und nur noch schwer kontrollierbar ist (Osborn 2005; Kocylowski et al. 2009; Kanbe et al. 2009). Es besteht ein großer Bedarf nach objektiven Markern, die in der Lage sind Risikopatienten zu identifizieren, die von einer frühen Behandlung profitieren würden (Kanbe et al. 2009).

Über die Rolle, die kardiale Biomarker während der Schwangerschaft und in der frühen neonatalen Periode spielen, ist bisher wenig bekannt (Blohm et al. 2016). Die bisher veröffentlichten Studien konzentrieren sich hauptsächlich auf die Biomarker-Konzentrationen in fetalen oder Nabelschnurblutproben. Über die Konzentration von kardialen Biomarkern im Fruchtwasser existiert, je nach Biomarker, wenig bis gar keine Literatur.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Konzentrationen von neueren kardialen Biomarkern in der Nabelarterie, der Nabelvene und dem Fruchtwasser sowie dem maternalen Blut zum Zeitpunkt der Geburt und den Zusammenhängen dieser Konzentrationen mit den klinischen Daten der Fälle. Um ihre Dynamiken und Funktionen während der Schwangerschaft, unter der Geburt und in der frühen Neonatalperiode sowie die Rolle der einzelnen Marker als eventuelle Prädiktoren zu evaluieren, wurde ihr Zusammenhang mit den APGAR-Werten, dem Nabelarterien-pH und –Lactat, dem Gestationsalter, dem Geburtsgewicht, dem Geburtsmodus, der Anwesenheit von Wehen und durchgeführter künstlicher Befruchtung untersucht.

1.1 Biomarker

Die „expert working group“ des „National Health Institutes“ definiert den Term Biomarker wie folgt: „A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention“ (Anon 2001). Biomarker sind charakteristische, biologische Substanzen und Vorgänge im Körper, die objektiv messbar sind und die für einen spezifischen physiologischen oder pathologischen biologischen Prozess stehen (Schlitt et al. 2011; Fuentes-Arderiu 2013).

Als Biomarker können unterschiedliche biologischen Produkte, wie zum Beispiel Zellen, Gene, Genprodukte, Enzyme und Hormone genutzt werden. In der heutigen Medizin gewinnen Biomarker in den Bereichen Diagnostik und Therapie immer mehr an Bedeutung, wie man auch an der wachsenden Anzahl von Studien zu ihrer Evaluation sehen kann (Schlitt et al. 2011). Biomarker können als Hilfe zum Staging einer Krankheit, als Indikatoren bei der Prognose und zur Vorhersage oder zur Beurteilung der Wirkung von klinischen Interventionen dienen (Anon 2001).

1.2 Kardiale Biomarker

1.2.1 Troponin I

High sensitive Troponin I ist als inhibitorisches Troponin Teil des kardialen Troponinkomplexes. Es wird nur in Herzmuskelzellen exprimiert.

1.2.1.1 Physiologische und pathologische Funktion von Troponin I

Der Troponinkomplex reguliert die kardiale Muskelkontraktion und befindet sich auf dem dünnen myofibrillären Filament. Troponin I inhibiert die Muskelkontraktion in Abwesenheit von Ca^{2+} in den Muskelzellen. Bei einer Schädigung des Myokards kommt es zur langsamen Freisetzung des dort gebundenen Troponin I. Die Troponin I-Konzentrationen im Blut sind ab 2-4 Stunden bis zu 21 Tage nach dem myokardschädigendem Ereignis erhöht (EL-Khuffash & Molloy 2008; Schlitt et al. 2011). Kardiales Troponin I ist ein etablierter Marker für die ischämische Schädigung des Myokards und kardiovaskulären Stress bei Erwachsenen (Bodor 2016; Gopal et al. 2014).

1.2.1.2 Troponin I in der Schwangerschaft

Die Konzentrationen von kardialem Troponin I (cTnI) bei Neugeborenen variieren deutlich je nach benutztem Assay (EL-Khuffash & Molloy 2008). Sasse et al. zeigten, dass sich während der gesamten Fetalperiode Troponin I und Troponin T im fetalen Herzen nachweisen lassen. Außerdem zeigten sie in ihrem Experiment, dass ‚slow skeletal Troponin I‘ die dominierende Isoform im Herzen in der fetalen Entwicklung ist. Nach der Geburt findet ein Switch zur kardialen Isoform cTnI statt, welcher ab dem 9. Monat vollständig abgeschlossen ist. Kardiales Troponin I wird laut Sasse et al. bis zum 9. Lebensmonat noch nicht vollständig exprimiert, deswegen ist seine Nutzung in der Neonatologie fragwürdig (Sasse et al. 1993).

1.2.2 Copeptin als Biomarker für Arginin Vasopressin

Aufgrund seiner Instabilität eignet sich Arginin Vasopressin nicht für einen routinier-ten Gebrauch als Biomarker.

Copeptin ist ein Glykopeptid und der C-terminale Teil des Prohormons von AVP. Copeptin bleibt nach der Blutentnahme über mehrere Tage stabil und kann leicht gemessen werden (Morgenthaler et al. 2006). Es konnte gezeigt werden, dass Copeptin die gleichen Veränderungen in der Plasma-Konzentration aufweist wie AVP (Szinnai et al. 2007). Es ist davon auszugehen, dass Copeptin die Sekretion von AVP reflektiert und als Marker für ebendiese geeignet ist.

1.2.2.1 Physiologische und pathologische Funktion von Arginin Vasopressin

Arginin Vasopressin (AVP) spielt eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung des Wasserhaushalts. Das im Hypothalamus synthetisierte AVP wird von der Hypophyse bei gesteigerter Plasmaosmolalität, reduziertem kardialen Volumen und niedrigem arteriellem Blutdruck sekretiert. Es wirkt an Vasopressinrezeptoren, unterteilt in V1-, V2- und V3-Rezeptoren, durch die es eine Vasokonstriktion, Wasserreabsorption und Effekte am zentralen Nervensystem vermittelt. AVP ist einer der Hauptregulatoren in der Homöostase des kardiovaskulären und renalen Systems (Treschan & Peters 2006). Bei Hypoxie bewirkt AVP eine NO-vermittelte

Vasodilatation der Lungengefäße (Evora et al. 1993). Außerdem stimuliert AVP die Surfactantsekretion von Typ 2 Pneumocyten (Brown & Chen 1990).

Copeptin-Konzentrationen und damit die AVP-Sekretion bei Erwachsenen korrelieren mit physischem Stress (Katan et al. 2008). Es findet sich eine erhöhte Copeptin-Konzentration bei erwachsenen Patienten mit Sepsis, hämorrhagischem Schock und Ischämie (Struck et al. 2005; Morgenthaler et al. 2007).

Außerdem zeigen sich erhöhte Copeptin-Konzentrationen bei Schlaganfällen und Herzinfarkten (Urwyler et al. 2010; Keller et al. 2010).

1.2.2.2 Arginin Vasopressin und Copeptin in der Schwangerschaft

AVP ist eins der Stresshormone, die unter der Geburt ausgeschüttet werden, um die Transition des Neugeborenen zur Oxygenierung in der Lunge, die Anpassung an die neuen Herz-Kreislauf-Anforderungen, die Thermogenese und die Aufrechterhaltung des Wasser- und Zuckerhaushalts zu erleichtern (Wellmann et al. 2010). Histologische Untersuchungen haben mit dem Gestationsalter steigende Anspeicherungen von AVP in fetalen Hypothalami und Hypophysen ab der 15. Woche gefunden (Schubert et al. 1981). Diese scheinen unter der vaginalen Geburt ausgeschüttet zu werden. Normal verlaufende vaginale Entbindungen triggern die Sekretion von AVP (Chard et al. 1971; Polin et al. 1977). Die Copeptin-Konzentration bei am Termin Geborenen ist 10-mal so hoch wie die von Erwachsenen (Koch et al. 2011). Perinatale Asphyxie triggert eine starke AVP-Antwort (Ruth et al. 1988; Speer et al. 1984).

1.2.3 Adrenomedullin und Midregionales Proadrenomedullin

Adrenomedullin (ADM) gehört zu der Familie der Calcitonin-Gene-Related-Peptides (CGRP), die außerdem aus CGRP, Calcitonin, Amylin und Intermedin/Adrenomedullin 2 besteht.

Midregionales Proadrenomedullin (MR-pro-ADM) ist das stabile Vorläuferfragment von Adrenomedullin und korreliert mit dessen Plasmakonzentration (Koch et al. 2011). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 22 Minuten und Instabilität von ADM und der im Vergleich wesentlich höheren Stabilität von MR-proADM, ist MR-proADM höchstwahrscheinlich der sinnvollere Marker (Lenhart & Caron 2012).

1.2.3.1 Physiologische und pathologische Funktion von Adrenomedullin und Midregionalem Adrenomedullin

Die physiologischen Funktionen von Adrenomedullin sind unter anderem die starke Vasodilatation, Angiogenese, Lymphangiogenese, Zellwachstum, Blutdruckregulierung, Schutz vor vaskulärer Hypertrophie und Vaskulitis, Inhibierung von linksventrikulärer Hypertrophie und Remodeling, Stimulierung von Diurese und Natriurese (Lenhart & Caron 2012).

Es wurde gezeigt, dass ADM die Sekretion von Adrenocorticotrophin (ACTH), Aldosteron und Insulin inhibiert und dass seine Sekretion durch Thyroidhormone, Progesteron und Dexamethason stimuliert wird (Di Iorio et al. 1999).

Die Konzentration von ADM und die seines Präkursor-Fragments MR-proADM sind bei unterschiedlichen Krankheitsprozessen bei Erwachsenen erhöht. Dazu gehören arterieller Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, akutes Koronarsyndrom, Niereninsuffizienz und septischer Schock (Beltowski & Jamroz 2004).

ADM ist ein etablierter Marker für systemische Infektionen und kardiovaskuläre Probleme bei Erwachsenen (Admaty et al. 2012).

1.2.3.2 Adrenomedullin in der Schwangerschaft

Adrenomedullin spielt eine entscheidende Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung von einer gesunden Schwangerschaft.

Es wird stark in den weiblichen reproduktiven Geweben exprimiert und von unterschiedlichen Faktoren reguliert.

Hypoxie steigert die ADM-Expression in plazentären Cytotrophoblast-Zellen durch den Hypoxia-inducible-Faktor 1 alpha (HIF-1 α). Dies ist besonders wichtig im ersten Trimester der Schwangerschaft, in dem die physiologische Hypoxie in der Plazenta maßgebend zur Invasion des Trophoblasten und der normalen plazentären und embryonalen Entwicklung beiträgt. Im Gegensatz dazu ist Hypoxie in der späteren Schwangerschaft pathologisch und mit Komplikationen wie Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) assoziiert. Die ADM-Expression wird außerdem über den Östrogen-Rezeptor-alpha (ER α) gesteigert. So trägt sie höchstwahrscheinlich während des Östrogenpeaks im weiblichen Zyklus zur Vorbereitung des Uterus auf die Implantation bei.

Durch die dynamische Regulation der ADM-Expression während der Schwangerschaft kommt es zu erheblichen Änderungen der Plasma-Konzentrationen. Während einer gesunden Schwangerschaft steigen die ADM-Konzentrationen im maternalen Plasma stetig an (Lenhart & Caron 2012).

Die ADM-Konzentrationen von Schwangeren sind bereits in der 8. Woche im Vergleich zu denen von Nicht-Schwangeren bis zu 5-fach erhöht (Di Iorio et al. 1999). Auch im Nabelschnurblut und Fruchtwasser sind hohe Werte zu finden (Di Iorio et al. 2001).

ADM wird im gesamten weiblichen Reproduktionstrakt bereits von den frühesten Stadien der Schwangerschaft an stark exprimiert.

Experimente an Mäusen haben gezeigt, dass selbst eine moderate Verringerung der ADM-Expression zu ernsthaften Implantations- und Fruchtbarkeitsproblemen führt. Homozygote Deletion von ADM führte zu embryonaler Letalität (Lenhart & Caron 2012).

1.2.4 Natriuretische Peptide

Die Familie der natriuretischen Peptide besteht aus dem ‚atrial natriuretic peptide‘ ANP, dem ‚brain natriuretic peptide‘ BNP und dem ‚C-type natriuretic peptide‘ CNP. Während der Schwangerschaft haben die natriuretischen Peptide eine Doppelrolle. In den frühen Gestationsstadien tragen sie zur Entwicklung des fetalen Herzens bei, während sie ab der Mitte der Schwangerschaft an der Regulation des Volumenhaushalts des Fetus beteiligt sind (Merz et al. 2012).

In dieser Arbeit werden die ANP-Konzentrationen (anhand seines Vorläufer-Fragments MR-proANP), BNP-Konzentration und Nt-proBNP-Konzentrationen untersucht.

1.2.4.1 Physiologische und pathologische Funktion der natriuretischen Peptide

Der Hauptsyntheseort von BNP sind die Ventrikel. Die natriuretischen Peptide wirken dem Zuwachs von Plasmavolumen entgegen. Flüssigkeit wird in den extravasalen Raum abgegeben, die venöse Kapazität wird erhöht, die Natriuresis gesteigert

und der Tonus der peripheren Blutgefäße verringert (Levin et al. 1998; Del Ry et al. 2013).

BNP wird als prä-pro-Hormon synthetisiert, das durch zweifache Spaltung aktiviert wird. Bei der ersten Spaltung entsteht das pro-Hormon proBNP-108 und durch die zweite Spaltung entsteht das aktive Hormon BNP-32 und das inaktive Fragment Nt-pro-BNP-76. Die Halbwertszeit von BNP beträgt 2 Minuten, während die von Nt-pro-BNP 120 Minuten beträgt. Die lange Halbwertszeit und bessere Stabilität machen Nt-pro-BNP zum geeigneteren Biomarker in der klinischen Praxis (Merz & Gembruch 2014).

Die BNP- und ANP-Synthese werden durch Wanddehnung und Ischämie oder Hypoxie des Myokards stimuliert. Außerdem führen erhöhte Konzentrationen von zirkulierendem Angiotensin zu einer gesteigerten BNP- und ANP-Synthese (Merz & Gembruch 2014). Als Auslöser für die Freisetzung von BNP werden außerdem eine systolische und diastolische Dysfunktion diskutiert (Schlitt et al. 2011). BNP wirkt hauptsächlich auf parakrinem Weg kardialen Remodeling entgegen (Potter et al. 2009; Xu-Cai & Wu 2010). ANP wird hauptsächlich in den Vorhöfen synthetisiert. Es wirkt überwiegend über die Antagonisierung vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, inhibiert die Endothelin-Sekretion und verringert den peripheren Gefäßtonus (Merz & Gembruch 2014).

Die Wirkung von BNP und ANP wird hauptsächlich durch die membrangebundenen Guanylcyclase-Rezeptoren NPR-A (natriuretic peptide-receptor A) und NPR-B (natriuretic peptide-receptor B) vermittelt. Diese Rezeptoren befinden sich in Blutgefäßen, Lunge, Nieren, Nebennieren, Fettgeweben, Gehirn und Herz mit variierender Affinität für ihr Substrat.

BNP und NT-pro-BNP gehören zu den wenigen Biomarkern, für die bisher ausreichende Daten vorliegen, um eine klinische Relevanz zu erlangen. Sie werden in der Erwachsenenmedizin vor allem für die Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz zu Hilfe genommen. Außerdem werden sie zunehmend als Prognosemarker der koronaren Herzkrankheit genutzt, wo der BNP-Wert eine starke Korrelation zu den Stadien die von der ‚New York Heart Association‘ etabliert wurden aufweist (Schlitt et al. 2011). ANP wird in der Erwachsenenmedizin als Marker für symptomfreie linksventrikuläre Funktionsstörung diskutiert (Lerman et al. 1993).

1.2.4.2 Natriuretische Peptide in der Schwangerschaft

Die BNP-Konzentration im Fetus ist im Vergleich zu der Konzentration ihrer Mütter bei am Termin geborenen Kindern 6-11-fach erhöht. Während der Schwangerschaft findet eine eigenständige Synthese von natriuretischen Peptiden im Fetus statt (Hammerer- Lercher et al. 2005; Bar-Oz et al. 2005). Ähnliches gilt für ANP (Mäkikallio et al. 2001). Auch unterschiedliche Tiermodelle haben gezeigt, dass die hohe Konzentration von ANP, die auch in Schaf- und Rattenfeten zu finden ist, weder durch verlangsamte Ausscheidung der sich noch in der Entwicklung befindenden Nieren, noch durch einen Transfer aus dem maternalen Kreislauf zu erklären ist. Somit ist davon auszugehen, dass sie durch die erhöhte Sekretion von ANP des sich entwickelnden fetalen Herzens entsteht (Cameron & Ellmers 2003).

Die Nt-pro-BNP Konzentrationen unter der Schwangerschaft bei Feten mit normaler Herzfunktion waren höher, je niedriger das Gestationsalter (Fortunato et al. 2006; Merz et al. 2010). Dieser Trend konnte auch für Nt-pro-BNP Konzentrationen im Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt gezeigt werden (Seong et al. 2010; Kocylowski et al. 2009). Die hohen Konzentrationen von natriuretischen Peptiden und ihre Fähigkeit auf Stimuli zu reagieren lassen darauf schließen, dass ihr System im Fetus eine ähnlich wichtige Rolle, wenn nicht sogar eine wichtigere Rolle bei der Regulierung des Blutdrucks und der Aufrechterhaltung der Elektrolytebalance hat wie im Erwachsenen (Cameron & Ellmers 2003).

Untersuchungen an Mäusen haben außerdem gezeigt, dass die Expression der mRNA von ANP und BNP eng mit der Entwicklung des Herzens zusammenhängt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die natriuretischen Peptide eine wichtige Rolle für ebendiese spielen (Cameron & Ellmers 2003).

BNP könnte bei Feten und Neugeborenen als Marker für kardiale Reife verstanden werden (Merz & Gembruch 2014).

Auch in der menschlichen sowie tierischen Plazenta konnten natriuretische Peptide nachgewiesen werden und inhibieren dort die Effekte von Vasokonstriktoren. Durch ihre vasodilatatorische Wirkung könnten sie an der Regulation der Blutzufuhr des Fetus durch die Plazenta beteiligt sein (Cameron & Ellmers 2003).

Die Nt-pro-BNP-Konzentration von Nabelschnurblut und peripherem venösem Blut des Neonaten unterscheidet sich kaum (Mir et al. 2003).

1.3 Risiken in der Perinatalperiode

1.3.1 Transitionsphase

Direkt nach der Geburt findet die Umstellung des fetalen Kreislaufs zum Kreislauf des Neugeborenen statt. Nach der Geburt verschließen sich der Ductus Venosus, das Foramen Ovale und der Ductus Arteriosus. Die Durchblutung der Lunge wird gesteigert, was zu einer erhöhten Volumen- sowie Druckbelastung des linken Ventrikels führt (Hammerer- Lercher et al. 2005). Das neurohormonelle System ist an der Adaption beteiligt (Koch et al. 2011).

1.3.2 Hypotension

Sehr früh geborene und früh geborene Kinder haben ein erhöhtes Risiko für einen niedrigen systemischen Blutdruck am ersten Tag ihres Lebens. Dieses Problem betrifft ungefähr ein Drittel der vor der 30. Gestationswoche geborenen und die Mehrheit der vor der 27. Woche geborenen Neonaten. Der niedrige systemische Blutdruck kann zu Organschädigungen führen, die zum Tod oder zu neurologischen Langzeitfolgen führen können. Viele dieser extrem gefährdeten Kinder haben initial einen als normal bewerteten Blutdruck, da sie sich im Zustand eines kompensierten Schocks befinden. Sie werden nicht rechtzeitig als Risikopatienten erkannt, um eine angemessen frühe Therapie einzuleiten und dauerhafte Schädigungen zu verhindern. Ein niedriger systemischer Blutdruck ist mit jungem Gestationsalter, mechanischer Ventilation, erhöhtem Atemwegsdruck und frühem, großem persistierendem Ductus Arteriosus (PDA) assoziiert. Das Myokard des Fetus muss im Uterus gegen einen geringen Gefäßwiderstand arbeiten. Nach der Geburt, insbesondere bei hohen Cortisol- und Katecholamin-Konzentrationen, steigt der Gefäßwiderstand an. Das unreife Myokard des Frühgeborenen ist oft nicht in der Lage den systemischen Blutfluss aufrecht zu erhalten. Hinzu kommt, dass hoher Druck in den Atemwegen die Füllung des Herzens erschwert und PDAs den Fluss in den systemischen Kreislauf mindern (Osborn 2005). Niedriger systemischer Blutdruck wurde mit Kurz- und Langzeitfolgen, wie peri- und intraventrikulären Blutungen und neurologischen Langzeitschäden in Verbindung gebracht. Nur bestimmte, schwer definierbare Patientenkollektive sind von diesem Risiko betroffen. Diese Patienten würden sehr von

einer früheren Identifizierung und somit früher eingeleiteten Therapiemaßnahmen profitieren (Wu et al. 2016).

1.3.3 Asphyxie

Asphyxie beschreibt einen Zustand des Fetus oder Neugeborenen, in dem der pulmonale oder plazentare Gasaustausch so stark gestört ist, dass es durch eine progressive Hypoxie zur Azidose kommt. Durch den unzureichenden Gasaustausch kommt es zum einen zur respiratorischen Azidose. Die unzureichende Sauerstoffversorgung führt zur anaeroben Glykolyse, was wiederum eine metabolische Azidose zur Folge hat (Vannucci 2000).

Perinatale Asphyxie ist nach Unreife und Sepsis die dritthäufigste neonatale Todesursache (Lawn et al. 2005). Asphyxie ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten von systemischer Hypotension, dessen schwerwiegende Folgen oben bereits erläutert wurden (Osborn 2005). Bis zu 20% der Neugeborenen die unter perinataler Asphyxie litten, entwickeln schwere neurologische Defizite (Di Iorio et al. 2004). Des Weiteren gibt es eine Reihe von anderen systemischen Komplikationen, beispielsweise im Herzen, der Lunge, den Nieren und der Leber, die häufig nach perinataler Asphyxie beobachtet wurden (Trevisanuto et al. 2006).

1.4 Fruchtwasser

Fruchtwasser ist eine sehr komplex zusammengesetzte Flüssigkeit, die sich während der voranschreitenden Schwangerschaft stetig verändert. Es erfüllt wichtige Funktionen die zur Entwicklung und zum Schutz des Fetus beitragen. Fruchtwasser enthält zahlreiche Nährstoffe, Wachstumsfaktoren und antimikrobielle Effektoren. Außerdem dient es als mechanischer Puffer, der physikalische äußere Einflüsse abfedert.

Ursprünglich entsteht Fruchtwasser aus maternalem Plasma, das durch hydrostatische und osmotische Kräfte durch die Eihäute bzw. Plazenta und die fetalen Membranen gelangt. Wenn die Plazenta entwickelt ist, kommen Wasser und gelöste Stoffe durch die Plazenta zum Fetus und dann ins Fruchtwasser. Durch die noch durchlässige fetale Haut findet Diffusion in beide Richtungen statt, und das

Fruchtwasser gleicht dem fetalen Plasma. Ab der 25. Gestationswoche ist die Keratinisierung der fetalen Haut abgeschlossen und es findet keine Diffusion mehr statt. Das Fruchtwasser entsteht dann hauptsächlich aus fetalem Urin und ist diesem in der Zusammensetzung sehr ähnlich (Underwood et al. 2005).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Für die LNEC-Studie wurden venöse und arterielle Blutproben, sowie Fruchtwasser und Blutproben der Mutter bei Entbindungen gesammelt. Das Ziel war es, in ihnen kardiale Biomarker zu bestimmen und ihre Korrelationen mit klinischen Parametern sowie ihre Korrelationen untereinander zu bestimmen.

Es handelt sich um eine prospektive, observative Single-Center-Querschnittsstudie.

2.2 Patientenkollektiv

Die Proben wurden im Zeitraum vom Mai 2014 bis Januar 2015 gesammelt. Grundsätzlich kamen hierfür alle Schwangeren in Frage, die zu diesem Zeitraum im Kreißaal des UKE entbunden haben. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die Studienteilnehmer wurden zunächst umfassend über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Hierzu wurden als Anlass häufig die Aufklärungsgespräche der Anästhesie genutzt oder die Mütter bzw. Paare wurden auf ihren Zimmern aufgesucht. Eine bereits erteilte Einverständniserklärung konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden.

Die Studie erfolgte auf der Basis eines vorliegenden Ethikvotums.

Für die Studie wurden im Kreißaal des Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg zum Zeitpunkt der Geburt Proben vom Blut der Mutter, Nabelvenenblut, Nabelarterienblut und Fruchtwasser gesammelt und asserviert. Zu den Geburten wurden demographische Daten erfasst. Insgesamt wurden Proben bei 106 Geburten gesammelt und asserviert. Es wurde Probenmaterial von 103 Müttern und 116 Kindern asserviert. Es wurde nicht bei allen Müttern Blut entnommen. Unter den Geburten gab es 94 Einlingsgeburten, 11 Zwillingsgeburten und eine Drillingsgeburt. Es handelt sich um 66 elektive Kaiserschnitte, 5 sekundäre Kaiserschnitte, 33 Spontangeburt und 2 Vakuumextraktionen. Der Datensatz enthält sowohl termingerechte als auch übertragene Geburten und Frühgeborene. Es wurden sowohl komplikationslose Schwangerschaften als auch Risikoschwangerschaften mit einbezogen.

2.3 Durchführung der Probenentnahmen

Bei Spontangeburt wurde in den meisten Fällen bei Geburtsbeginn zunächst der Mutter durch eine der beiden Doktorandinnen oder durch das medizinische Personal des Kreißsaals Blut abgenommen. Zum Zeitpunkt der Entwicklung des Neogenen wurde bei Möglichkeit durch die betreuende Hebamme oder den behandelnden Arzt Fruchtwasser sichergestellt. Nach der Omphalotomie wurde aus dem placentären Teil der Nabelschnur Blut aus der Vena umbilicalis sowie aus den Arteriae umbilicalis entnommen.

Bei Kaiserschnitten wurde in den meisten Fällen durch den behandelnden Anästhesisten im Rahmen der Anlage des peripheren Venenkatheters unmittelbar vor der Operation das Blut der Mutter abgenommen. Fruchtwasser wurde je nach Möglichkeit durch die operierenden Gynäkologen nach der chirurgischen Eröffnung des Uterus entnommen. Das Nabelvenen- sowie Nabelarterienblut wurde ebenfalls von den operierenden Gynäkologen nach dem Abklemmen der Nabelschnur - im Rahmen der regulären Blutentnahme für die Blutgasanalyse - unter der Operation entnommen.

Die Probensätze wurden in einem Kühlschrank im Kreißsaal für 0,5h bis 12h zwischengelagert und anschließend im Labor mit 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und in 500-µl-Portionen bei -80°C eingefroren.

Nachdem der Probensatz asserviert wurde, wurden außerdem durch die beiden Doktorandinnen demographische Daten zu Mutter, Schwangerschaft, Geburt und Gesundheit bzw. Komplikationen des Neugeborenen dokumentiert. Diese Daten wurden vor allem der im Kreißsaal geführten Akte sowie der Dokumentationssoftware Viewpoint an den Computern des Kreißsaals entnommen. Name, Geburtsdatum und Adresse der Mutter wurden hierbei aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht im erfassten Datensatz abgespeichert. Zur eindeutigen Zuordnung der Proben zu den Datensätzen erhielt jeder Probensatz eine dreistellige Nummer, mit der die Einverständniserklärungen sowie die asservierten Proben und die Daten versehen wurden.

2.4 Untersuchungsmethoden und Material

Die asservierten Proben wurden im Labor für kardiale Biomarker des Universitätsklinikum Eppendorfs durch die Doktorandinnen und die medizinisch-technischen Assistentinnen des Biomarkerlabors untersucht. Für jede Probe wurde die doppelte Bestimmung der Biomarker BNP, Nt-proBNP, ADM, hsTNI, Copeptin und ANP durchgeführt, sofern das Probenmaterial hierfür ausreichend war. Die eingefrorenen Proben wurden aufgetaut und je nach Anweisung des Herstellers der benutzten Assays zentrifugiert.

Die Konzentrationen der Marker N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (Nt-pro-BNP), Copeptin und midregionales pro-atriales natriuretisches Peptid (MR-pro-ANP) und High Sensitive Troponin I (hsTnI) wurden in Serumproben jeweils vom Blut der Mutter, vom Nabelvenenblut und Nabelarterienblut sowie im Fruchtwasser gemessen.

Der Marker Nt-pro-BNP wurde mit einem kommerziell erwerblichen ECLIA (Elektro-ChemiLumineszenz ImmunoAssay) von der Firma Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Deutschland) bestimmt. Die Werte von Copeptin und MR-pro-ANP wurde mit automatisierten Immunfluoreszenzassays der Firma BRAHMS GmbH (Hennigsdorf, Deutschland) gemessen. Für die Messung von HsTnI wurde ein CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) der Firma Abbott (Abbott Park, USA) verwendet.

Die Marker midregionales Proadrenomedullin (MR-proADM) und B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) wurden aus EDTA-Plasma der Mutter, EDTA-Plasma der Nabelvene und EDTA-Plasma Nabelarterie bestimmt.

Das Fruchtwasser für die Bestimmung der oben genannten Marker stammte aus Serumröhrchen.

Der Marker MR-proADM wurde mit einem automatisierten Immunfluoreszenzassay der Firma BRAHMS GmbH (Hennigsdorf, Deutschland) bestimmt. Für die Messung von BNP wurde ein CMIA der Firma Abbott (Abbott Park, USA) verwendet.

Biomarker	BNP	NtproBNP	MRpro-ANP	MRproADM	Copeptin	hsTnl
Assay	CMIA der Firma Abbott	ECLIA der Firma Roche Diagnostics GmbH	Immuno-fluoreszenz-assay der Firma Brahms GmbH	Immuno-fluoreszenz-assay der Firma Brahms GmbH	Immuno-fluoreszenz-assay der Firma Brahms GmbH	CMIA der Firma Abbott

Tabelle 1: Assays die zur Auswertung genutzt wurden

2.5 Statistische Methoden

2.5.1 Arithmetisches Mittel

Das arithmetische Mittel ist ein gängiges Mittel, um einen Durchschnitt zu bestimmen. Voraussetzung für die Verwendung ist das Vorliegen einer metrischen Skala. Das arithmetische Mittel ist definiert als der Quotient aus der Merkmalssumme und der Anzahl der statistischen Einheiten (Kosfeld et al. 2016).

2.5.2 Median

Der Median ist die 50%-Trennmarke. Er wird gebildet, indem alle Merkmalswerte in einer Rangfolge geordnet werden und ihnen Ordnungszahlen zugewiesen werden. Der Median ist der Merkmalswert, der genau in der Mitte liegt bzw. das Mittel der beiden Merkmalswerte, die in der Mitte liegen (Kosfeld et al. 2016).

2.5.3 Varianz und Standardabweichung

Die Varianz wird aus den quadrierten Abweichungen vom arithmetischen Mittel bestimmt, um zu verhindern, dass sich positive und negative Abweichungen kompensieren. Die Varianz liegt in der quadrierten Einheit der Messwerte vor.

Die Standardabweichung dient der besseren Interpretation durch das Vorliegen in der gleichen Einheit wie die Messwerte. Sie ist als die Quadratwurzel aus der

Varianz definiert. Sie kann als durchschnittliche Abweichung der Merkmalswerte vom arithmetischen Mittel interpretiert werden (Kosfeld et al. 2016).

2.5.4 Intraassay-Variationskoeffizient und Interassay-Variationskoeffizient

Um die Sensitivität der benutzten Assays zu bestätigen und die Reliabilität einzuschätzen, wurden Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten für die einzelnen Biomarker bestimmt.

Diese statistischen Kennwerte werden durch den Variationskoeffizienten (VK) beschrieben und in Prozent angegeben.

Der Variationskoeffizient ist ein relatives Streuungsmaß und als Quotient aus der Standardabweichung und dem arithmetischen Mittel definiert (Kosfeld et al. 2016).

Die Intraassay-Variabilität bestimmt die Messgenauigkeit des verwendeten Verfahrens in Bezug auf die mehrfache Messung von einer Probe im gleichen Messansatz. Die Interassay-Variabilität bezieht sich auf die Werte einer Probe die in verschiedenen Messansätzen erhoben wurden (Holling & Schmitz 2010).

In dieser Studie wurde die Bestimmung der Intra- und Interassayvariationskoeffizienten mit der Hilfe von Poolproben durchgeführt. Für den Intraassay-VK wurde für jeden einzelnen Marker die gleiche Probe zehnmal zum gleichen Zeitpunkt gemessen. Für den Interassay-VK wurde die Poolprobe an jedem Messtag gemessen.

2.5.4.1 Ergebnisse Intraassay-VK und Interassay-VK

2.5.4.1.1 BNP

Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 5,73% und der Interassay-Variationskoeffizient betrug 20,68%.

2.5.4.1.2 Nt-proBNP

Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 0,97% (06.05.16) und 5,15% (15.06.16). Der Interassay-Variationskoeffizient betrug 5,86%.

2.5.4.1.3 MR-proANP

Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 4,76% und der Interassay-Variationskoeffizient betrug 2,39%.

2.5.4.1.4 MR-proADM

Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 4,23% und der Interassay-Variationskoeffizient betrug 10,49%.

2.5.4.1.5 Copeptin

Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 2,33 % und der Interassay-Variationskoeffizient betrug 4,48%.

2.5.4.1.6 hsTnl

Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 2,23% (02.05.16), 2,36% (02.06.16) und 5,58% (15.06.16) und der Interassay-Variationskoeffizient betrug 3,62%.

2.5.5 Kovarianz

Die Kovarianz ist das arithmetische Mittel der Kreuzprodukte zweier Merkmale. Durch ihre Interpretation können Aussagen über das Vorhandensein einer positiven oder negativen Korrelation getroffen werden. Mit ihr kann keine Aussage über die Stärke einer Korrelation gemacht werden (Kosfeld et al. 2016).

2.5.6 Korrelationskoeffizient nach Bravais und Pearson

Der Korrelationskoeffizient (r) nach Bravais und Pearson entsteht durch eine Normierung der Kovarianz. Durch die Bezugnahme auf die Standardabweichung der beiden Merkmale wird der Streuungseffekt ausgeschaltet. Definiert ist der Korrelationskoeffizient als Division der Kovarianz durch das Produkt der Standardabweichung der beiden Merkmale (Kosfeld et al. 2016).

Mit dem Korrelationskoeffizienten ist es möglich die Stärke des linearen Zusammenhangs von zwei Merkmalen zu beurteilen.

Die maximale positive (negative) Korrelation ergibt den Wert 1 (-1). Je näher r dem absoluten Wert 1 ist, desto stärker ist der Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen. Geht r gegen 0 gibt es keinen Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen. Für die Effektstärke wurde sich an der Einteilung von Cohen orientiert (Cohen 1992). Der Korrelationskoeffizient nach Bravais und Pearson wurde in dieser Studie angewendet, um die Korrelationen zwischen den metrischen klinischen Daten und den einzelnen Biomarker-Konzentrationen in den unterschiedlichen Kompartimenten zu untersuchen.

2.5.7 T-Test

Mit dem T-Test ist es möglich, den statistisch signifikanten Unterschied zwischen zwei Gruppen in Bezug auf eine metrische Variable zu überprüfen. Dies geschieht über den Vergleich ihrer arithmetischen Mittel. Die Voraussetzungen sind, dass die Variable metrisch und normal verteilt ist und dass eine Gleichheit der Varianzen besteht.

2.5.8 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein Testverfahren, das ähnlich wie der T-Test testet, ob sich die zentralen Tendenzen zweier Stichproben signifikant voneinander unterscheiden. Er gehört zu den nichtparametrischen Testverfahren, basiert auf Rangplatzsummen und wird genutzt, wenn die Voraussetzung für einen T-Test nicht erfüllt werden. Der Mann-Whitney-U-Test wurde in dieser Studie angewendet, um den Einfluss von Wehen, Diabetes und künstlicher Befruchtung auf die Konzentrationen der einzelnen Biomarker in den unterschiedlichen Kompartimenten zu bestimmen.

2.5.9 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test ähnelt dem Mann-Whitney-U-Test mit dem Unterschied, dass er für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen angewendet werden kann.

Der Kruskal Wallis-Test wurde angewendet um den Einfluss des Geburtsmodus auf die einzelnen Biomarker zu bestimmen. Hierzu wurden die Fälle je nach Geburtsmodus in die Gruppen „Spontanpartus“, „elektive Sectio“ und „sekundäre Sectio“ aufgeteilt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Tabelle 2 zeigt einige allgemeinen klinischen Daten des für diese Studie verwendeten Patientenkollektivs.

Totale Anzahl der Neonaten	120
Alter der Mutter in Jahren (Median)	33
Gestationsalter in Tagen (Median)	272
Geburstgewicht in Gramm	3277,5
APGAR 1 (Median)	9
APGAR 5 (Median)	10
APGAR 10 (Median)	10
Einling (Anzahl)	95
Mehrling (Anzahl)	25
Männliches Geschlecht (Anzahl)	65
Nabelarterien-pH (Median)	7,32
Nabelarterien-Lactat in mmol/L (Median)	1,8
Spontanpartus (Anzahl)	33
Sectio (Anzahl)	72

Tabelle 2 - Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.2 BNP

		BNP in der Nabelarterie	BNP in der Nabelvene	BNP im Fruchtwasser	BNP in maternalem Blut
Geburtsgewicht	Pearson Korrelation	-.662**	-.255*	-.563**	-.205*
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,017	,000	,032
	N	27	87	65	110
APGAR 1	Pearson Korrelation	-.705**	-.529**	-.311*	-,004
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,012	,969
	N	27	87	65	110
APGAR 5	Pearson Korrelation	-.545**	-.432**	-.319**	,120
	Zweiseitige Signifikanz	,003	,000	,010	,211
	N	27	87	65	110
APGAR 10	Pearson Korrelation	-.765**	-.468**	-.497**	,022
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,000	,821
	N	27	87	65	110
Gestationsalter in Tagen	Pearson Korrelation	-.856**	-.385**	-.777**	-,082
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,000	,393
	N	27	87	65	110
Nabelarterien-pH	Pearson Korrelation	,154	-,001	,025	-,039
	Zweiseitige Signifikanz	,442	,996	,846	,688
	N	27	87	65	110
Nabelarterien-Lactat	Pearson Korrelation	-,039	-,032	.324*	,038
	Zweiseitige Signifikanz	,856	,781	,014	,717
	N	24	76	57	95

Tabelle 3 - Pearson Korrelationen BNP

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die BNP-Konzentration der Nabelarterie korrelierte stark negativ mit dem APGAR-Wert nach 1 Minute ($r=-0,705$; $p<0,001$), nach 5 Minuten ($r=-0,545$; $p<0,001$) und nach 10 Minuten ($r=-0,765$; $p<0,001$). Die BNP-Konzentration der Nabelvene korrelierte ebenfalls stark negativ mit dem APGAR-Wert nach 1 Minute ($r=0,529$; $p<0,001$) und nach 10 Minuten ($r=-0,468$; $p<0,001$) und korrelierte mit dem APGAR-Wert nach 5 Minuten ($r=-0,432$; $p<0,001$). Die BNP-Konzentration im Fruchtwasser korrelierte negativ mit dem APGAR-Wert nach 1 Minute ($r=-0,311$; $p=0,012$), dem APGAR-Wert nach 5 Minuten ($r=-0,319$; $p=0,010$) und dem APGAR-Wert nach 10 Minuten ($r=-0,497$; $p<0,001$).

Es konnten keine Korrelationen zwischen dem arteriellen pH-Wert und den BNP-Konzentrationen in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser oder maternalem Blut gefunden werden.

Die Lactat-Konzentration der Nabelarterie korrelierte positiv mit der BNP-Konzentration im Fruchtwasser ($r=0,324$, $p=0,014$).

Die Konzentration von BNP in Nabelarterie ($r=-0,856$; $p<0,001$) und im Fruchtwasser ($r=-0,777$; $p<0,001$) korrelierte stark negativ mit dem Gestationsalter in Tagen.

Die BNP-Konzentration in der Nabelvene ($r=-0,385$; $p<0,001$) korrelierte negativ mit dem Gestationsalter in Tagen.

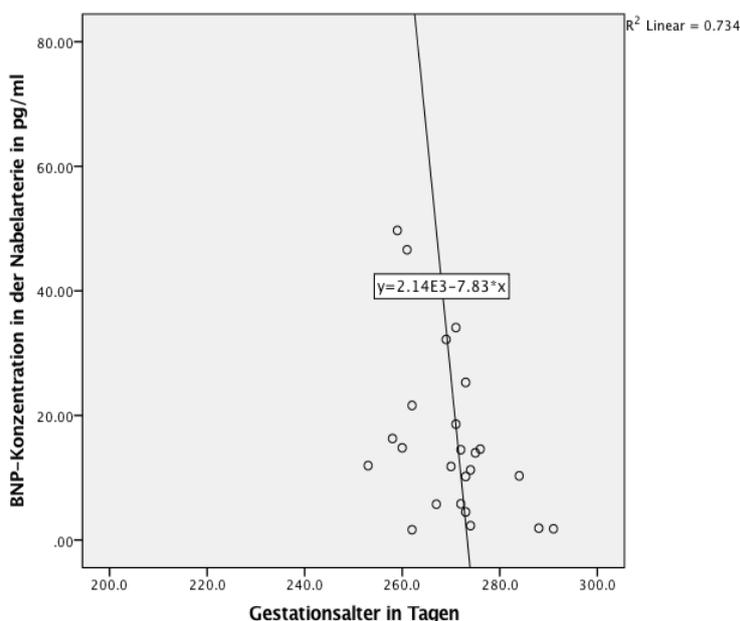


Abbildung 1 – Korrelation zwischen BNP-Konzentration in der Nabelarterie und Gestationsalter in Tagen

Die BNP-Konzentration in Nabelarterie ($r=-0,662$; $p<0,001$) und Fruchtwasser ($r=-0,562$; $p<0,001$) korrelierten stark negativ mit dem Geburtsgewicht. Die BNP-Konzentration in der Nabelvene ($r=-0,253$; $p=0,019$) und im Blut der Mutter ($r=0,205$; $p=0,032$) korrelierte schwach mit dem Geburtsgewicht.

Der Geburtsmodus beeinflusste die BNP-Konzentration in Nabelarterie, Nabelvene, maternalem Blut und Fruchtwasser nicht signifikant.

Die Anwesenheit von Wehen hatte einen signifikanten Einfluss auf die BNP-Konzentration in der Nabelvene ($z=2,061$; $p=0,039$). Die BNP-Konzentration in der Nabelvene der Neonaten die keinen Wehen ausgesetzt waren ($M=15,4\text{pg/ml}$), war höher als die der Frauen, die unter der Geburt Wehen ausgesetzt waren ($M=10\text{pg/ml}$). Eine durchgeführte künstliche Befruchtung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die BNP-Konzentration in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser oder maternalem Blut.

Die Konzentration von BNP in der Nabelvene korrelierte stark mit der Konzentration im Fruchtwasser ($r=0,838$; $p<0,001$).

3.3 Nt-proBNP

		Nt-proBNP in der Nabelarterie	Nt-proBNP in der Nabelvene	Nt-proBNP im Fruchtwasser	Nt-proBNP in maternalem Blut
Geburtsgewicht	Pearson Korrelation	-0,474**	-0,590**	-0,488**	-,166
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,000	,082
	N	85	108	63	110
APGAR 1	Pearson Korrelation	-0,486**	-0,601**	-0,661**	-,158
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,000	,099
	N	85	108	63	110
APGAR 5	Pearson Korrelation	-0,396**	-0,497**	-0,468**	-,071
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,000	,464
	N	85	108	63	110
APGAR 10	Pearson Korrelation	-0,579**	-0,686**	-0,637**	-,013
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,000	,891
	N	85	108	63	110
Gestationsalter in Tagen	Pearson Korrelation	-0,707**	-0,760**	-0,550**	-,003
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,000	,974
	N	85	108	63	110
Nabelarterien-pH	Pearson Korrelation	,061	-,041	-0,488**	-,351**

		Nt-proBNP in der Nabelarterie	Nt-proBNP in der Nabelvene	Nt-proBNP im Fruchtwasser	Nt-proBNP in maternalem Blut
	Zweiseitige Signifikanz	,577	,674	,000	,000
	N	85	108	63	110
Nabelarterien-Lactat	Pearson Korrelation	-,012	,059	,749**	,400**
	Zweiseitige Signifikanz	,917	,568	,000	,000
	N	74	96	56	95

Tabelle 4 - Pearson-Korrelationen Nt-proBNP

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die Nt-proBNP-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte negativ mit den APGAR-Werten nach 1 Minute ($r=-0,486$; $p<0,001$), nach 5 Minuten ($r=-0,396$; $p<0,001$) und stark negativ mit dem APGAR-Wert nach 10 Minuten ($r=-0,579$; $p<0,001$). Die Nt-proBNP-Konzentration in der Nabelvene korrelierte ebenfalls stark negativ mit den APGAR-Werten nach 1 Minute ($r=-0,601$; $p<0,001$) und nach 10 Minuten ($r=-0,686$; $p<0,001$) und korrelierte mit dem APGAR-Wert nach 5 Minuten ($r=-0,497$; $p<0,001$). Des Weiteren korrelierte die Nt-proBNP-Konzentration im Fruchtwasser stark negativ mit den APGAR-Werten nach 1 Minute ($r=-0,661$; $p<0,001$) und nach 10 Minuten ($r=-0,637$; $p<0,001$) und negativ mit dem Wert nach 5 Minuten ($r=-0,468$; $p<0,001$).

Der Nabelarterien-pH korrelierte mit den Nt-proBNP Konzentrationen in Fruchtwasser ($r=-0,488$; $p<0,001$) und maternalem Blut ($r=-0,351$; $p<0,001$).

Die Lactat-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte stark mit der Nt-proBNP-Konzentration im Fruchtwasser ($r=0,749$; $p<0,001$) und korrelierte mit der Nt-proBNP-Konzentration im maternalen Blut ($r=0,400$; $p<0,001$).

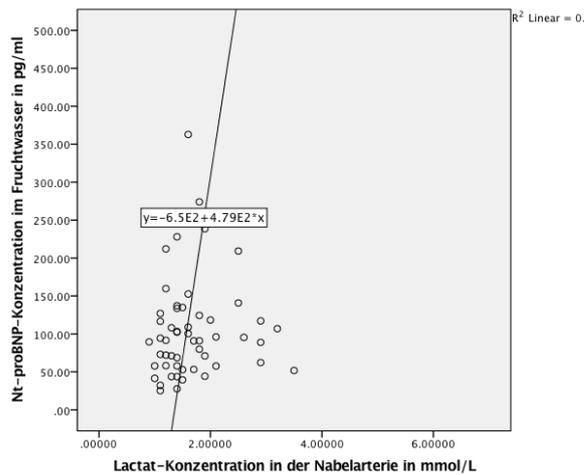


Abbildung 2 - Korrelation zwischen Nt-proBNP im Fruchtwasser und Nabelarterien-Lactat

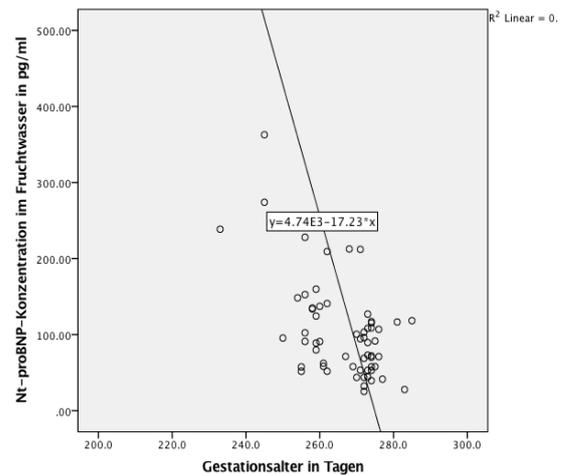


Abbildung 3 - Korrelation zwischen Nt-proBNP im Fruchtwasser und Gestationsalter

Die Konzentrationen von Nt-proBNP in Nabelarterie ($r=-0,707$; $p<0,001$), Nabelvene ($r=-0,760$; $p<0,001$) und Fruchtwasser ($r=-0,550$; $p<0,001$) korrelierten stark negativ mit dem Gestationsalter in Tagen.

Die Konzentrationen von Nt-proBNP in Nabelarterie ($r=-0,474$; $p<0,001$) und im Fruchtwasser ($r=-0,488$; $p<0,001$) korrelierten außerdem negativ mit dem Geburtsgewicht. Die Nt-proBNP-Konzentration in der Nabelvene korrelierte stark negativ mit dem Geburtsgewicht ($r=-0,590$; $p<0,001$).

Der Geburtsmodus hatte einen signifikanten Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentrationen in der Nabelvene ($p=0,014$). Es bestand ein hoch signifikanter Unterschied in der Nt-proBNP-Konzentration in der Nabelvene zwischen den Gruppen ‚Spontanpartus‘ und ‚sekundäre Sectio‘ ($z=-3,231$, $p=0,007$) und ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ‚elektive Sectio‘ und ‚sekundäre Sectio‘ ($z=-3,057$, $p=0,013$). Die Konzentration in der Nabelvene der Neonaten, die per sekundärer Sectio entbunden wurden ($M=20378,25\text{pg/ml}$), war deutlich höher als die der Neonaten, die per Spontanpartus und elektiver Sectio entbunden wurden ($M=756,1\text{pg/ml}$; $M=729,6\text{pg/ml}$).

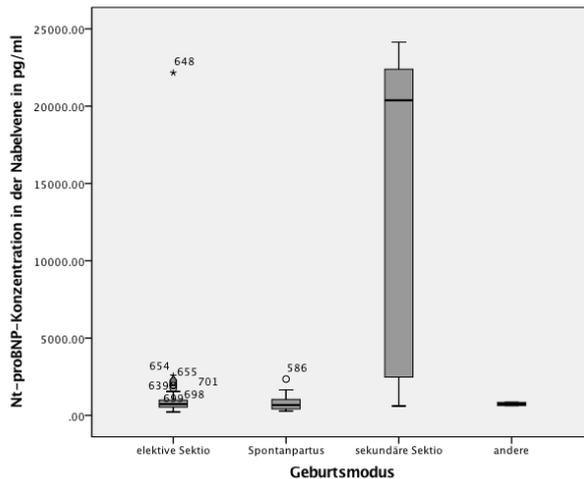


Abbildung 4 - Einfluss des Geburtsmodus auf die Nt-proBNP-Konzentration in der Nabelvene

Außerdem hatte der Geburtsmodus einen hoch signifikanten Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration im Blut der Mutter. Es bestand ein hoch signifikanter Unterschied in der Nt-proBNP-Konzentration zwischen den Gruppen ‚elektive Sectio‘ und ‚Spontanpartus‘ ($z=-3,671$, $p=0,001$). Die Nt-proBNP-Konzentrationen der spontan Gebärenden (Median=114,9pg/ml) waren höher als die der Frauen, die eine elektive Sectio bekamen (Median=53,318pg/ml).

Die Anwesenheit von Wehen hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration im maternalen Blut ($z=-3,432$, $p=0,001$). Der Median von Frauen, die Wehen hatten ($M=109,5$ pg/ml), war höher als der Median von Frauen, die keine Wehen hatten ($M=53,748$ pg/ml).

Eine durchgeführte künstliche Befruchtung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser oder maternalem Blut.

Die Konzentration von Nt-pro BNP in Nabelarterie und Nabelvene korrelierten stark miteinander ($r=0,999$; $p<0,001$) und mit der Konzentration im Fruchtwasser ($r=0,913$; $p<0,001$) ($r=0,780$; $p<0,001$).

3.4 MR-proANP

		MR-proANP in der Nabelate- rie	MR-proANP in der Nabelvene	MR-proANP im Fruchtwasser	MR-proANP in mater- nalem Blut
Geburtsgewicht	Pearson Korrelation	-.530**	-.570**	-.255*	-.313**
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,044	,001
	N	86	106	63	110
APGAR 1	Pearson Korrelation	-.476**	-.488**	-.233	-.250**
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,067	,009
	N	86	106	63	110
APGAR 5	Pearson Korrelation	-.390**	-.438**	-,175	-.233*
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,169	,014
	N	86	106	63	110
APGAR 10	Pearson Korrelation	-.559**	-.629**	-.280*	-.203*
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,026	,034
	N	86	106	63	110
Gestationsalter in Tagen	Pearson Korrelation	-.770**	-.770**	-.286*	-,112
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,023	,245
	N	86	106	63	110
Nabelarterien- Ph	Pearson Korrelation	,116	,102	-,052	-,100
	Zweiseitige Signifikanz	,287	,299	,684	,300
	N	86	106	63	110
Nabelarterien- Lactat	Pearson Korrelation	-,073	-,061	,415**	,047
	Zweiseitige Signifikanz	,539	,558	,001	,654
	N	74	94	56	95

Tabelle 5 - Pearson-Korrelationen MR-proANP

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die MR-proANP-Konzentrationen in der Nabelarterie korrelierten negativ mit den APGAR-Werten nach 1 Minute ($r=-0,476$; $p<0,001$), nach 5 Minuten ($r=-0,390$; $p<0,001$) und stark negativ mit dem APGAR-Wert nach 10 Minuten ($r=-0,559$; $p<0,001$). Auch die MR-proANP-Konzentrationen der Nabelvene korrelierten negativ mit den APGAR-Werten nach 1 Minute ($r=-0,488$; $p<0,001$), nach 5 Minuten ($r=-0,438$; $p<0,001$) und stark negativ mit dem APGAR-Wert nach 10 Minuten ($r=-0,629$; $p<0,001$). Die MR-proANP-Konzentration im Fruchtwasser korrelierte schwach negativ mit dem APGAR-Wert nach 10 Minuten ($r=-0,280$; $p=0,026$). Die MR-proANP-Konzentration im maternalen Blut korrelierte schwach negativ mit den APGAR-Werten nach 1 Minute ($r=-0,250$; $p=0,009$), 5 Minuten ($r=-0,233$; $p=0,014$) und 10 Minuten ($r=-0,203$; $p=0,034$).

Es wurde keine Korrelation zwischen Nabelarterien-pH-Wert und MR-proANP-Konzentrationen in den untersuchten Kompartimenten gefunden.

Die Lactat-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte mit der MR-proANP-Konzentration im Fruchtwasser ($r=0,415$; $p=0,001$).

Die Konzentrationen von MR-proANP in Nabelarterie ($r=-0,770$; $p<0,001$) und Nabelvene ($r=-0,770$; $p<0,001$) korrelierten stark negativ mit dem Gestationsalter in Tagen. Die MR-proANP-Konzentration im Fruchtwasser korrelierte schwach negativ mit dem Gestationsalter in Tagen ($r=-0,286$; $p=0,023$).

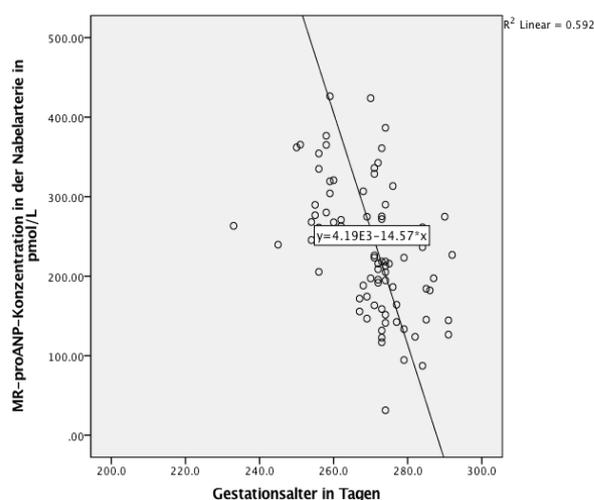


Abbildung 5 - Korrelation zwischen MR-proANP in der Nabelarterie und Gestationsalter

Das Geburtsgewicht korrelierte stark negativ mit der MR-proANP-Konzentration in Nabelarterie ($r=-0,530$; $p<0,001$) sowie Nabelvene ($r=-0,570$; $p<0,001$) und

schwach negativ mit der MR-proANP-Konzentration im Fruchtwasser ($r=-0,255$; $p=0,44$) und im maternalen Blut ($r=-0,313$; $p=0,001$).

Der Geburtsmodus hatte einen signifikanten Einfluss auf die MR-proANP-Konzentration in der Nabelarterie. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ‚Spontanpartus‘ und ‚elektive Sectio‘ ($z=2,950$; $p=0,019$) und den Gruppen ‚Spontanpartus‘ und ‚sekundäre Sectio‘ ($z=-2,658$; $p=0,47$). Der Median der Gruppe ‚sekundäre Sectio‘ war mit $M=1550,25\text{pmol/L}$ deutlich höher als die Mediane der Gruppen ‚elektive Sectio‘ ($M=252,4\text{pmol/L}$) und ‚Spontanpartus‘ ($M=174,3\text{pmol/L}$). Außerdem hatte der Geburtsmodus einen hoch signifikanten Einfluss auf die MR-proANP-Konzentration in der Nabelvene ($p<0,001$). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ‚elektive Sectio‘ und ‚Spontanpartus‘ ($z=3,287$, $p=0,006$) und einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ‚Spontanpartus‘ und ‚sekundäre Sectio‘ ($z=-3,709$, $p=0,001$). Die Konzentrationen der Gruppe ‚sekundäre Sectio‘ ($M=1681,5\text{pmol/L}$) waren deutlich höher als die der Gruppe ‚elektive Sectio‘ ($M=257,8\text{pmol/L}$), welche wiederum höher waren als die der Gruppe ‚Spontanpartus‘ ($M=196,1\text{pmol/L}$).

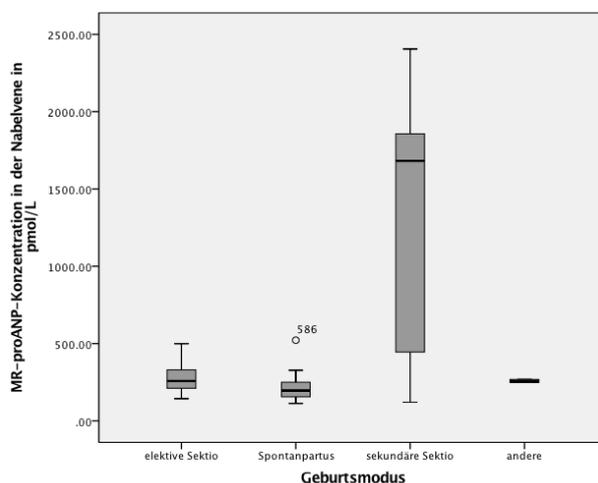


Abbildung 6 - Einfluss des Geburtsmodus auf die MR-proANP-Konzentration in der Nabelvene

Die Anwesenheit von Wehen hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die MR-proANP-Konzentration in der Nabelvene ($z=2,054$; $p=0,040$). Die Neonaten, deren Mütter unter der Geburt Wehen hatten ($M=214,88\text{pmol/L}$) hatten eine niedrigere MR-proANP-Konzentration in der Nabelvene als diejenigen, die keinen Wehen unter der Geburt ausgesetzt waren ($M=258,2\text{pmol/L}$).

Eine durchgeführte künstliche Befruchtung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die MR-proANP-Konzentration in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser oder maternalem Blut.

Die Konzentration in der Nabelarterie korrelierte stark positiv mit der Konzentration in der Nabelvene ($r=0,991$; $p<0,001$) und positiv mit der Konzentration im Fruchtwasser ($r=0,401$; $p=0,004$). Die Konzentration von MR-proANP in der Nabelvene korrelierte schwach mit der Konzentration im maternalen Blut ($r=0,232$; $p=0,026$).

3.5 MR-proADM

		MR-proADM in der Nabelarterie	MR-proADM in der Nabelvene	MR-proADM im Fruchtwasser	MR-proADM in ma- ternalem Blut
Geburtsgewicht	Pearson Korrela- tion	-.492**	-.227*	-,116	-.218*
	Zweisei- tige Sig- nifikanz	,009	,037	,370	,022
	N	27	85	62	110
APGAR 1	Pearson Korrela- tion	-,206	-,209	-.274*	-.209*
	Zweisei- tige Sig- nifikanz	,302	,055	,031	,029
	N	27	85	62	110
APGAR 5	Pearson Korrela- tion	-,337	-,172	-,077	-,170
	Zweisei- tige Sig- nifikanz	,086	,116	,553	,076
	N	27	85	62	110
APGAR 10	Pearson Korrela- tion	-,358	-,122	-,151	-,092
	Zweisei- tige Sig- nifikanz	,067	,265	,241	,341
	N	27	85	62	110
Gestationsalter in Tagen	Pearson Korrela- tion	-,342	-.286**	-,182	-,175
	Zweisei- tige Sig- nifikanz	,081	,008	,158	,067
	N	27	85	62	110
maternales Alter	Pearson Korrela- tion	,090	,058	-.362**	-,007

		MR-proADM in der Nabelarterie	MR-proADM in der Nabelvene	MR-proADM im Fruchtwasser	MR-proADM in ma- ternalem Blut
	Zweisei- tige Sig- nifikanz	,657	,598	,004	,940
	N	27	85	62	110
Leukozyten-an- zahl im Blut der Mutter	Pearson Korrela- tion	,178	,179	.423**	,102
	Zweisei- tige Sig- nifikanz	,395	,126	,002	,323
	N	25	74	50	96
Nabelarterien- pH	Pearson Korrela- tion	-,322	-.270*	-,047	,002
	Zweisei- tige Sig- nifikanz	,102	,012	,716	,986
	N	27	85	62	110
Nabelarterien- Lactat	Pearson Korrela- tion	-,004	,150	,143	-,138
	Zweisei- tige Sig- nifikanz	,986	,203	,297	,182
	N	24	74	55	95

Tabelle 6 - Pearson-Korrelationen MR-proADM

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser ($r=-0,274$; $p=0,031$) und im maternalen Blut ($r=-0,209$; $p=0,029$) korrelierte schwach negativ mit dem APGAR-Wert nach 1 Minute.

Die MR-proADM-Konzentration in der Nabelvene korrelierte schwach negativ mit dem pH-Wert der Nabelarterie ($r=-0,270$; $p=0,012$).

Es konnte keine Korrelation zwischen den MR-proADM-Konzentrationen in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser und maternalem Blut und Nabelarterien-Lactat gefunden werden.

Die Konzentration von MR-pro-ADM in der Nabelvene korrelierte schwach negativ mit dem Gestationsalter ($r=-0,286$; $p=0,008$). Das Geburtsgewicht korrelierte negativ mit den MR-pro-ADM Werten in der Nabelarterie ($r=-0,492$; $p=0,009$) und schwach negativ mit der MR-proADM-Konzentration in der Nabelvene ($r=-0,227$; $p=0,037$) und im maternalen Blut ($r=-0,218$; $p=0,022$).

Die Leukozytenzahl der Mutter kurz vor der Geburt korrelierte mit der MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser ($r=0.423$; $p=0,002$).

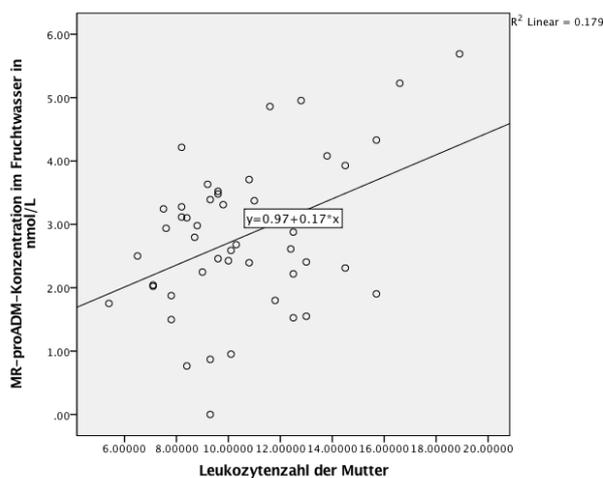


Abbildung 7 - Korrelation zwischen MR-proADM im Fruchtwasser und Leukozytenzahl der Mutter

Der Geburtsmodus hatte einen signifikanten Einfluss auf die MR-proADM-Konzentration in der Nabelvene. Die Gruppe ‚Andere‘ unterschied sich von den Gruppen ‚Spontanpartus‘ ($z=2,642$; $p=0,049$) und ‚sekundäre Sectio‘ ($z=3,205$; $p=0,008$). Der Median der Gruppe ‚Andere‘ ($M=0,53\text{nmol/L}$) ist niedriger als die Mediane der Gruppen Spontanpartus ($M=1,14\text{nmol/L}$) und ‚sekundäre Sectio‘ ($M=1,35\text{nmol/L}$).

Es konnte kein Einfluss der Anwesenheit von Wehen auf die MR-proADM-Konzentrationen der untersuchten Kompartimente festgestellt werden.

Eine durchgeführte künstliche Befruchtung hatte einen signifikanten Einfluss auf die MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser ($z=2,357$, $p=0,016$). Bei den Schwangerschaften, die durch eine künstliche Befruchtung entstanden, war die MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser ($M=1,96\text{nmol/L}$) deutlich geringer als bei denen, die durch eine natürliche Befruchtung entstanden ($M=2,77\text{nmol/L}$). Außerdem beeinflusste die durchgeführte künstliche Befruchtung die MR-proADM-Konzentration im maternalen Blut ($z=-1,971$, $p=0,049$). Die MR-proADM-Konzentration im Blut der Mütter, bei denen eine künstliche Befruchtung durchgeführt wurde war

höher ($M=1,6\text{nmol/L}$) als die Konzentration der Mütter bei denen keine künstliche Befruchtung durchgeführt wurde ($M=1,28\text{nmol/L}$).

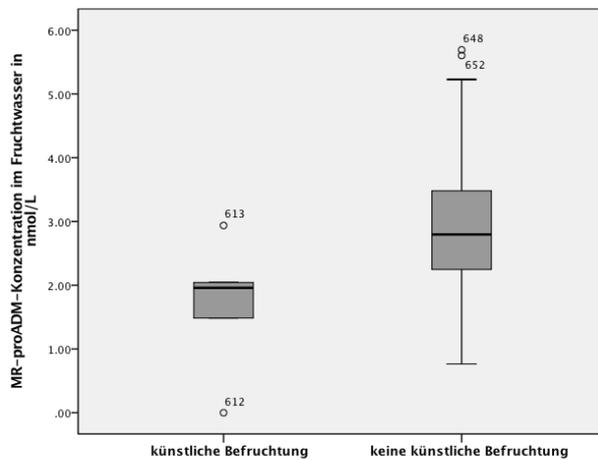


Abbildung 8 - Einfluss von künstlicher Befruchtung auf die MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser

Das maternale Alter korrelierte negativ mit der MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser ($r=-0,362$; $p=0,004$).

Die Konzentrationen von MR-pro-ADM in den unterschiedlichen untersuchten Kompartimenten wiesen keine signifikanten Korrelationen auf.

3.6 Copeptin

		Copeptin in der Nabelarterie	Copeptin in der Nabelvene	Copeptin im Fruchtwasser	Copeptin im Blut der Mutter
Geburtsgewicht	Pearson Korrelation	,198	,134	-.357**	,006
	Zweiseitige Signifikanz	,072	,168	,004	,949
	N	83	108	64	110
APGAR 1	Pearson Korrelation	-,014	,069	-.394**	,085
	Zweiseitige Signifikanz	,899	,481	,001	,379
	N	83	108	64	110
APGAR 5	Pearson Korrelation	,041	,101	-,228	,082
	Zweiseitige Signifikanz	,714	,297	,070	,393
	N	83	108	64	110
APGAR10	Pearson Korrelation	-,004	,132	-.367**	,064
	Zweiseitige Signifikanz	,975	,174	,003	,508
	N	83	108	64	110
Gestationsalter in Tagen	Pearson Korrelation	.289**	.255**	-.333**	,141
	Zweiseitige Signifikanz	,008	,008	,007	,143
	N	83	108	64	110
Nabelarterien-pH	Pearson Korrelation	-.465**	-.665**	-.262*	-.219*
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,037	,022
	N	83	108	64	110
Nabelarterien-Lactat	Pearson Korrelation	.764**	.827**	.487**	,200

		Copeptin in der Nabelarterie	Copeptin in der Nabelvene	Copeptin im Fruchtwasser	Copeptin im Blut der Mutter
	Zweiseitige Signifikanz	,000	,000	,000	,053
	N	71	96	57	95

Tabelle 7 - Pearson-Korrelationen Copeptin

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die Copeptin-Konzentration im Fruchtwasser korrelierte negativ mit den APGAR-Werten nach 1 Minute ($r=-0,394$; $p=0,001$) und nach 10 Minuten ($r=-0,367$; $p=0,003$).

Die Copeptin-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte negativ ($r=-0,465$; $p<0,001$) und die Copeptin-Konzentration in der Nabelvene korrelierten stark negativ ($r=-0,665$; $p<0,001$) mit dem Nabelarterien-pH-Wert. Die Copeptin-Konzentration im Fruchtwasser ($r=-0,626$; $p=0,037$) und in maternalem Blut ($r=-0,219$; $p=0,022$) korrelierten schwach negativ mit dem Nabelarterien-pH.

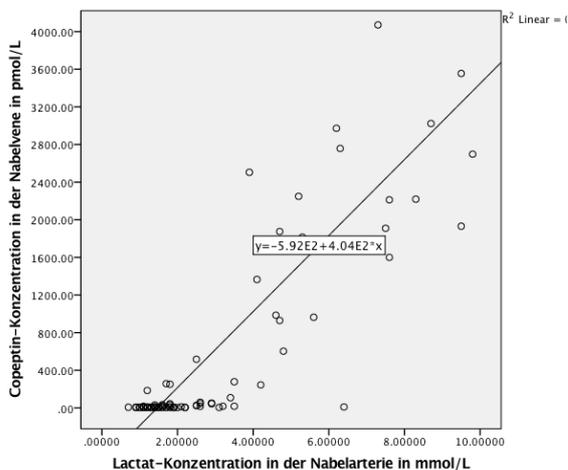


Abbildung 9 - Korrelation zwischen Copeptin in der Nabelvene und Nabelarterien-Lactat

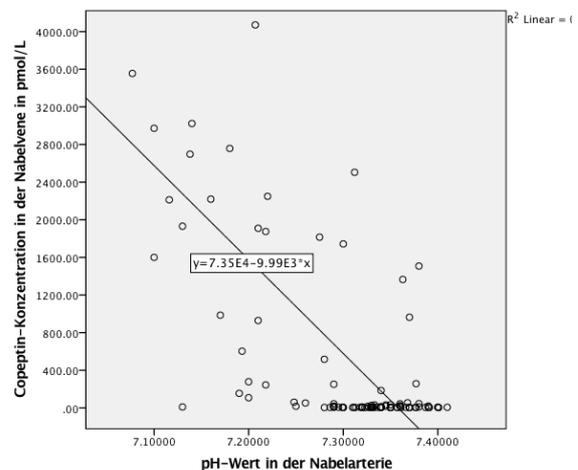


Abbildung 10 - Korrelation zwischen Copeptin in der Nabelvene und Nabelarterien-pH

Die Lactat-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte stark mit der Copeptin-Konzentration in Nabelarterie ($r=0,764$; $p<0,001$) und Nabelvene ($r=0,827$; $p<0,001$) und korrelierte mit der Copeptin-Konzentration im Fruchtwasser ($r=0,487$; $p<0,001$). Die Konzentration von Copeptin in Nabelarterie ($r=0,289$; $p=0,008$) und Nabelvene ($r=0,255$; $p=0,008$) korrelierten schwach positiv mit dem Gestationsalter in Tagen.

Die Copeptin-Konzentration im Fruchtwasser korrelierte negativ mit dem Gestationsalter in Tagen ($r=-0,333$; $p=0,007$) und mit dem Geburtsgewicht ($r=-0,357$; $p=0,004$).

Der Geburtsmodus hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf die Copeptin-Konzentration der Nabelarterie und Nabelvene. Es bestand ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ‚elektive Sectio‘ und ‚Spontanpartus‘ ($z=-5,182$, $p<0,001$; $z=-7,590$, $p<0,001$). Die Copeptin-Konzentration in der Nabelarterie und Nabelvene von spontan geborenen Kindern ($M=1281,702\text{pmol/L}$; $M=1920,5\text{pmol/L}$) war höher als die der per elektivem Kaiserschnitt Entbundenen ($M=25,33\text{pmol/L}$; $M=6\text{pmol/L}$).

Der Geburtsmodus hatte außerdem einen hoch signifikanten Einfluss auf die Copeptin-Konzentration im maternalen Blut. Es bestand ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ‚elektive Sectio‘ ($M=4,495\text{pmol/L}$) und ‚Spontanpartus‘ ($M=11,215\text{pmol/L}$) ($z=-3,816$, $p=0,001$) und ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ‚elektive Sectio‘ ($M=4,46\text{pmol/L}$) und ‚sekundäre Sectio‘ ($M=10,93\text{pmol/L}$) ($z=-2,653$, $p=0,048$).

Die Anwesenheit von Wehen hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf die Copeptin-Konzentration in der Nabelarterie ($z=-5,321$, $p<0,001$) und Nabelvene ($z=-7,074$, $p<0,001$). Die Neonaten, bei deren Geburt es Wehen gegeben hatte, hatten eine deutlich erhöhte Copeptin-Konzentration in Nabelarterie ($M=1415\text{pmol/L}$) und Nabelvene ($M=1845,0\text{pmol/L}$) im Vergleich zu denjenigen, die keinen Wehen unter der Geburt ausgesetzt waren ($M=28,215\text{pmol/L}$; $M=6,249\text{pmol/L}$).

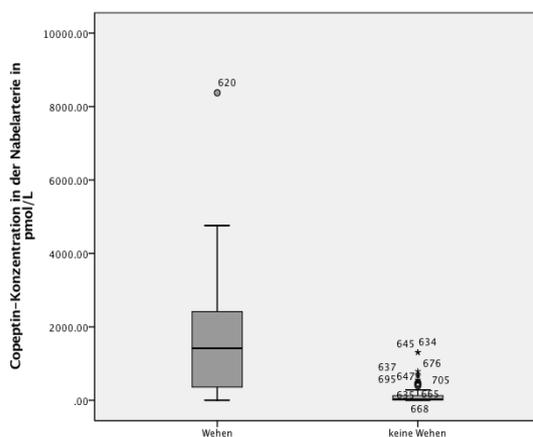


Abbildung 11 - Einfluss von Wehen auf die Copeptin-Konzentration in der Nabelarterie

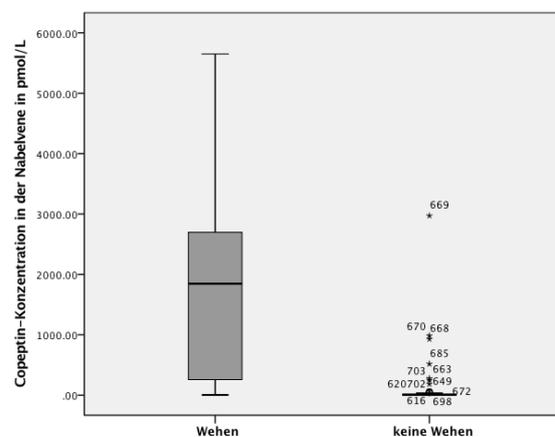


Abbildung 12 - Einfluss von Wehen auf die Copeptin-Konzentration in der Nabelvene

Auch auf die maternale Copeptin-Konzentration hatte die Anwesenheit von Wehen einen hoch signifikanten Einfluss ($z=-4,138$, $p<0,001$). Die Frauen, die unter der Geburt Wehen hatten, hatten eine höhere Copeptin-Konzentration ($M=10,93\text{pmol/L}$) als diejenigen, die keine Wehen hatten ($M=4,564\text{pmol/L}$).

Eine durchgeführte künstliche Befruchtung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Copeptin-Konzentration in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser oder maternalem Blut.

Die Konzentration von Copeptin in der Nabelarterie korrelierte mit der Konzentration in der Nabelvene ($r=0,495$; $p<0,001$).

3.7 hsTnl

		hsTnl in der Nabelarterie	hsTnl in der Nabelvene	hsTnl im Fruchtwasser	hsTnl in maternalem Blut
Geburtsgewicht	Pearson Korrelation	,063	,046	,070	-,063
	Zweiseitige Signifikanz	,577	,638	,579	,515
	N	80	108	65	110
APGAR 1	Pearson Korrelation	,044	,030	,038	-,041
	Zweiseitige Signifikanz	,696	,758	,764	,669
	N	80	108	65	110
APGAR 5	Pearson Korrelation	,052	,041	,123	,021
	Zweiseitige Signifikanz	,647	,670	,330	,825
	N	80	108	65	110
APGAR 10	Pearson Korrelation	,040	,029	,091	,016
	Zweiseitige Signifikanz	,728	,763	,469	,871
	N	80	108	65	110
Gestationsalter in Tagen	Pearson Korrelation	,046	,023	,091	,032
	Zweiseitige Signifikanz	,685	,811	,469	,740
	N	80	108	65	110
Nabelarterien-pH	Pearson Korrelation	,002	-,020	,147	-,280**
	Zweiseitige Signifikanz	,989	,838	,244	,003
	N	80	108	65	110
Nabelarterien-Lactat	Pearson Korrelation	,045	,045	,132	,400**

		hsTnl in der Nabelarterie	hsTnl in der Nabelvene	hsTnl im Fruchtwasser	hsTnl in maternalem Blut
	Zweiseitige Signifikanz	,708	,666	,327	,000
	N	72	96	57	95

Tabelle 8 - Pearson-Korrelationen hsTnl

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die hsTnl-Konzentrationen in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser und maternalem Blut zeigte keine Korrelation mit den APGAR-Werten, dem Gestationsalter oder dem Geburtsgewicht.

Die hsTnl-Konzentration im maternalen Blut korrelierte schwach negativ mit dem pH-Wert der Nabelarterie ($r=-0,280$; $p=0,003$).

Die Lactat-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte mit der hsTnl-Konzentration in maternalem Blut ($r=0,400$; $p<0,001$).

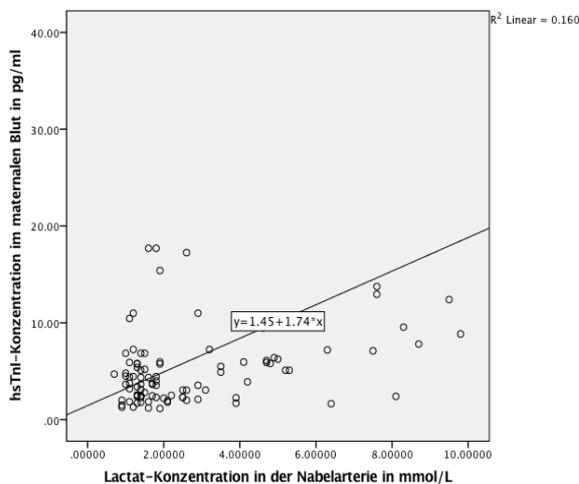


Abbildung 13 - Korrelation zwischen hsTnl im maternalen Blut und Nabelarterien-Lactat

Der Geburtsmodus hatte einen signifikanten Einfluss auf die hsTnl-Konzentration im Blut der Mutter. Es bestand ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ‚elektive Sectio‘ und ‚Spontanpartus‘ ($z=-3,720$, $p=0,001$). Spontan gebärende Mütter ($M=6,4\text{pg/ml}$) hatten eine deutlich höhere hsTnl-Konzentration als Mütter, die eine elektive Sectio bekamen ($M=3,65\text{pg/ml}$).

Das Vorhandensein von Wehen hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf die maternale hsTnI-Konzentration ($z=-3,097$, $p=0,002$). Frauen, die unter der Geburt Wehen hatten ($M=5,95\text{pg/ml}$), hatten eine höhere hsTnI-Konzentration als die Frauen, die keine Wehen hatten ($M=3,7\text{pg/ml}$).

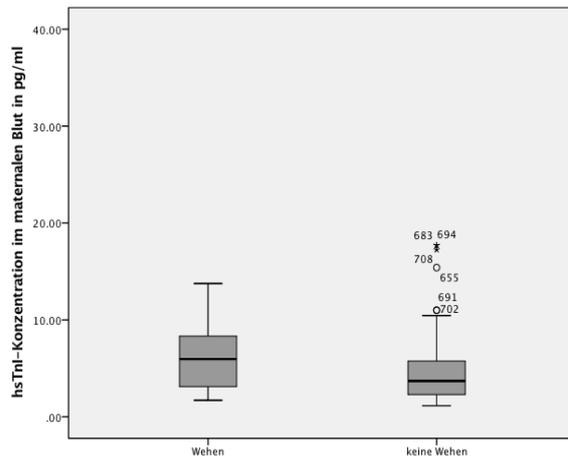


Abbildung 14 - Einfluss von Wehen auf die hsTnI-Konzentration im maternalen Blut

Eine durchgeführte künstliche Befruchtung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die hsTnI-Konzentration in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser oder maternalem Blut.

Die hsTnI-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte stark mit der Konzentration in der Nabelvene ($r=0,997$; $p<0,001$). Die Konzentration im Fruchtwasser korrelierte stark mit der Konzentration in der Nabelarterie ($r=0,562$; $p<0,001$) und korrelierte mit der Konzentration in der Nabelvene ($r=0,422$; $p=0,001$).

4 Diskussion

Um ein besseres Verständnis von der Funktion und der Dynamik der kardialen Biomarker BNP, Nt-proBNP, MR-proANP, MR-proADM, Copeptin und hsTnI während der Perinatalperiode zu erlangen, wurden in dieser Studie ihre Konzentrationen in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser und Blut der Mutter in Korrelation zu klinischen Daten untersucht. Im Hinblick auf den Bedarf an objektiven Markern in der Neonatologie (s. Kapitel 1) stellt sich die Frage, ob die eben genannten Marker als Prädiktoren für beispielsweise perinatalen Stress und/oder perinatale Hypoxämie und Asphyxie genutzt werden könnten.

Die Untersuchung von kardialen Biomarkern im Fruchtwasser zum Zeitpunkt der Geburt hat es in diesem Umfang bisher noch nicht gegeben. Viele Korrelationen, die zwischen Nabelschnurblut und klinischen Daten bestanden, konnten auch im Fruchtwasser gezeigt werden. Einige der Korrelationen konnten sogar nur im Fruchtwasser, nicht aber in Nabelarterie oder Nabelvene festgestellt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass auch die Messung der Marker im Fruchtwasser eine wertvolle Ressource für das Verständnis und die Nutzung der kardialen Biomarker in der Perinatalmedizin darstellt. Die Gewinnung von Nabelschnurblut und Fruchtwasser unter der Geburt sind besonders wertvolle Methoden, da sie nicht invasiv sind und keine negativen Auswirkungen auf das Neugeborene haben. Die Ergebnisse, die bei der Messung des Fruchtwassers erzielt wurden, sind besonders interessant, wenn man bedenkt, dass das Fruchtwasser des dritten Trimesters hauptsächlich aus fetalem Urin besteht (Underwood et al. 2005). Es wäre also denkbar, die diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten, die das Fruchtwasser bietet, auf das Urin des Neonaten zu übertragen. Somit wäre es auch nach der Geburt noch möglich, durch das Auffangen von Urin auf nicht invasivem Weg Material für Untersuchungen zu gewinnen.

4.1 BNP/Nt-proBNP

In dieser Studie zeigte sich eine negative Korrelation zwischen den APGAR-Werten und der BNP- und Nt-pro-BNP-Konzentration in der Nabelarterie, der Nabelvene und dem Fruchtwasser der untersuchten Neonaten. Je höher die BNP- oder Nt-pro-BNP-Konzentration der Neugeborenen war, desto schlechter war ihr klinischer Zustand in den ersten Minuten. Auch bei Moriichi et al. und Kanbe et al. korrelierten die APGAR-Scores negativ mit der BNP-Konzentration im Nabelschnurblut (Moriichi et al. 2012; Kanbe et al. 2009). Möglicherweise ist diese Korrelation dadurch zu erklären, dass fetale Hypoxie ein Stimulus für die Sekretion von BNP ist. Bei Erwachsenen wurde Hypoxie als direkter Stimulus für die Sekretion von natriuretischen Peptiden bereits vermutet (Hopkins et al. 2004). BNP könnte in diesem Sinne als Marker für versteckten perinatalen Stress verstanden werden. Die BNP-Konzentration könnte als Hilfsmittel genutzt werden, um frühzeitig Therapieverfahren einzuleiten, die irreversible Schädigungen des Herz-Kreislaufsystems der Kinder verhindern sollen.

Im Gegensatz dazu fanden Bar-Oz et al. keine signifikante Korrelation zwischen Nt-pro-BNP-Konzentrationen und APGAR-Werten (Bar-Oz et al. 2005). Der hauptsächliche Unterschied zwischen der Studie von Bar-Oz et al. und dieser Studie besteht darin, dass in Bar-Oz et al.'s Studie bis auf wenige Ausnahmen das Nabelschnurblut von spontan vaginal entbundenen Neonaten untersucht wurde. In vorliegender Studie wurden nur etwa ein Drittel der Kinder vaginal entbunden, während etwa zwei Drittel durch einen Kaiserschnitt zur Welt kamen.

Außerdem hatte der Geburtsmodus einen Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentrationen in der Nabelvene. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Nt-proBNP-Konzentration in der Nabelvene von den spontan geborenen und den per sekundärer Sectio entbundenen Neonaten, sowie zwischen den per elektiver Sectio entbundenen und den per sekundärer Sectio entbundenen Neonaten. Die Nt-proBNP-Konzentration in der Nabelvene der Neonaten, die per sekundärer Sectio entbunden wurden, war 30-mal höher als die der Neonaten, die per Spontanpartus geboren wurden, und 27-mal höher als die der Kinder, die per elektiver Sectio entbunden wurden.

Die Durchführung einer sekundären Sectio spricht dafür, dass es bei den betroffenen Fällen zu Komplikationen unter der Geburt kam. Es kann davon ausgegangen

werden, dass die Neonaten, die per sekundärer Sectio zu Welt kamen, sehr viel größerem perinatalem Stress ausgesetzt waren als diejenigen, die per elektivem Kaiserschnitt oder Spontanpartus entbunden wurden. Dieser Zusammenhang unterstreicht also die Hypothese, dass BNP als aussagekräftiger Marker für perinatalem Stress angewendet werden kann. Eine gesteigerte BNP-Sekretion wurde als Hinweis auf eine kurzfristige Volumenbelastung des fetalen Herzens identifiziert (Walther et al. 2001). Insofern liegt die Vermutung nahe, dass es bei den Fällen, in denen eine sekundäre Sectio durchgeführt wurde, zu einer Volumenbelastung des fetalen Herzens kam.

Die Studienlage zur Korrelation zwischen Geburtsmodus und Nt-proBNP-Konzentration im Nabelschnurblut ist kontrovers. Fortunato et al. und Kocylowski et al. konnten einen ähnlichen Zusammenhang finden, während Bakker et al., Bar-Oz et al. und Seong et al. keine Korrelation feststellen konnten. Fortunato et al. weisen außerdem auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Wehen vor der Geburt, anstelle des Geburtsmodus, hin (Fortunato et al. 2006; Kocylowski et al. 2009; Bakker et al. 2004; Bar-Oz et al. 2005; Seong et al. 2010). Diese Theorie konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. In vorliegender Studie ist die BNP-Konzentration in der Nabelvene der Neonaten, die unter der Geburt keinen Wehen ausgesetzt waren statistisch relevant höher, als die der Neonaten, die unter der Geburt Wehen ausgesetzt waren. Für die Nt-proBNP-Konzentration in den untersuchten Kompartimenten konnten keine statistisch relevanten Zusammenhänge mit dem Vorhandensein von Wehen gefunden werden.

Der Nabelarterien-pH korrelierte negativ mit den Nt-proBNP-Konzentrationen im Fruchtwasser. Seong et al. fanden einen Zusammenhang zwischen der Nt-proBNP-Konzentration im Nabelschnurblut und dem Nabelarterien-pH (Seong et al. 2010). Fetale Azidose scheint zu einer vermehrten Sekretion von Nt-pro-BNP zu führen. Diese wiederum wird durch verminderte fetale Blut- und Sauerstoffzufuhr aufgrund von maternalen, plazentaren oder Nabelschnurkomplikationen hervorgerufen (Schlapbach et al. 2011). Verminderte fetale Blutzufuhr führt schnell zu Hypoxämie und Hyperkapnie, die wiederum zu einem Abfall des pH-Wertes im fetalen Blut führen. Ein niedriger Nabelarterien-pH ist ein Prädiktor für Asphyxie und wird üblicherweise für die Beurteilung des geburtshilflichen Outcomes genutzt. Niedrige pH-Werte wurden in unterschiedlichen Studien mit neonataler Morbidität und Mortalität

assoziiert. Die pH-Werte wurden mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie, Krampfanfällen, intraventrikulärer Hämorrhagie und periventrikulärer Leukomalazie und Zerebralparese in Verbindung gebracht (Malin et al. 2010).

Die Lactat-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte stark mit der Nt-proBNP-Konzentration und der BNP-Konzentration im Fruchtwasser. Bahlmann et al. fanden eine Korrelation zwischen BNP-Konzentration in der Nabelvene und der Lactat-Konzentration (Bahlmann et al. 2011).

Eine Lactat-Erhöhung spricht für Minderdurchblutung von Geweben (Wu et al. 2016).

Es ist beschrieben, dass die fortschreitende Hypoxämie bei Feten mit IUGR zu einer Azidose führt. Bei Hypoxie kommt es zu einer konsequenten Aktivierung von kardialen Kompensationsmechanismen und dem vermehrten Gebrauch von anaerober Glykolyse, die wiederum zu einem Lactat-Anstieg führt (Hecher et al. 2016; Pardi et al. 1993; Soothill et al. 1987). Man sieht die Azidose allerdings erst, wenn der sogenannte Lactat-Washout stattfindet (Wu et al. 2016). Da die Lactat-Erhöhung also erst mit einer gewissen Verzögerung in Bezug auf die Minderdurchblutung sichtbar wird, stellt sich die Frage, ob die Nt-proBNP-Konzentration im Fruchtwasser eventuell schon vor der Lactat-Konzentration im Blut ansteigt und so eventuell einen früheren Hinweis auf eine potenzielle Hypoxie geben kann. In diesem Sinne könnte Nt-proBNP als Marker für Hypoxie des fetalen Herzens in Betracht gezogen werden. Weiterhin gilt es zu beantworten, warum nur die Konzentrationen von Nt-proBNP im Fruchtwasser und nicht auch die des Nabelschnurblutes mit dem Nabelarterien-pH und dem Nabelarterien-Lactat korrelieren. Möglicherweise ist dies darin begründet, dass die durch Nt-proBNP angezeigte Hypoxie nicht zum Zeitpunkt der Entwicklung des Kindes, sondern zu einem anderen Zeitpunkt auftrat. Somit wäre das reaktiv sekretierte BNP bzw. Nt-proBNP bereits aus dem fetalen Kreislauf ausgeschieden worden und befände sich vor allem im Fruchtwasser, welches während des dritten Trimesters vor allem aus dem Urin des Fetus besteht (Underwood et al. 2005). Da die Halbwertszeit von Nt-proBNP 120 Minuten beträgt, würde es sich allerdings lediglich um den Zeitraum der letzten 2 Stunden vor der Geburt handeln.

Die Konzentrationen von BNP und Nt-pro-BNP in Nabelarterie, Nabelvene und Fruchtwasser korrelierten stark negativ mit dem Gestationsalter in Tagen. Je jünger das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt war, desto höher waren die BNP- und

die Nt-pro-BNP-Konzentrationen. Blohm et al., Fortunato et al. und Seong et al. konnten ebenfalls eine negative Korrelation zwischen Gestationsalter und Nt-pro-BNP-Konzentration im Nabelschnurblut entdecken (Fortunato et al. 2006; Seong et al. 2010; Blohm et al. 2016). Auch Merz et al. fanden abfallende Konzentrationen von BNP im Nabelschnurblut mit steigendem Gestationsalter, allerdings ohne statistische Signifikanz (Merz et al. 2010). Dies könnte durch die geringere Probenanzahl und das jüngere Gestationsalter zwischen 20. und 34. Woche bei Merz et al. erklärt werden. Möglicherweise findet der signifikante Abfall von BNP in Korrelation zum Gestationsalter vor allem am Ende der Schwangerschaft statt. Die negative Korrelation zwischen Nt-pro-BNP und Gestationsalter im letzten Schwangerschaftsdrittel könnte darin begründet sein, dass BNP maßgeblich an der Entwicklung des Herzens beteiligt ist. Es kann davon ausgegangen werden, dass menschliche Feten analog zu Mäusefeten einen BNP-Peak in der Mitte der Schwangerschaft haben (Cameron et al. 1996; Cameron & Ellmers 2003). Nach diesem Peak fällt die BNP-Konzentration mit steigendem Gestationsalter stetig ab. Diese Theorie unterstreicht die Rolle von BNP in der Entwicklung des fetalen Herzens. Es liegt nahe, BNP als Marker für die Unreife des Herzens zu verstehen (Merz & Gembruch 2014). Da unreifes Myokard ein Risikofaktor für die Entwicklung eines niedrigen systemischen Blutdrucks ist, könnte eine gesteigerte Nt-proBNP-Konzentration auch im Hinblick auf diese Pathologie als Hilfsmittel für die Diagnostik und Prognose in Betracht gezogen werden (Osborn 2005).

Bar-Oz et al. und Bakker et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen der Nt-pro-BNP-Konzentration in der Nabelschnur und dem Gestationsalter (Bar-Oz et al. 2005; Bakker et al. 2004). Diese abweichenden Ergebnisse könnten wiederum darin begründet sein, dass Bar-Oz et al. und Bakker et al. vor allem vaginale Entbindungen untersucht haben und der Geburtsmodus ebenfalls einen Einfluss auf die Konzentration hat. Bei El-Khuffash et al zeigte sich keine Korrelation zwischen Nt-pro-BNP-Konzentrationen und Gestationsalter. Dies kann an dem relativ kleinen und homogenen Kollektiv von Frühgeborenen liegen (El-Khuffash et al. 2008).

Die BNP-Konzentration und die Nt-proBNP-Konzentration in Nabelarterie, Nabelvene und Fruchtwasser korrelierten außerdem negativ mit dem Geburtsgewicht. Je niedriger das Geburtsgewicht des Neonaten, desto höher die BNP- und Nt-proBNP-Konzentrationen. Möglicherweise ist dies allerdings nicht durch einen direkten Zusammenhang von BNP und Geburtsgewicht zu erklären, sondern durch die

Tatsache, dass mit jüngerem Gestationsalter geborene Kinder in der Regel leichter sind als am Termin Geborene. In unseren Daten zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht ($r=0,764$, $p<0,001$).

Wie viele Studien zuvor zeigte auch diese Studie keine bzw. keine klaren Korrelationen zwischen maternalen und fetalen Biomarker-Konzentrationen. Dies lässt darauf schließen, dass kein relevanter transplazentärer Austausch stattfindet (Merz & Gembruch 2014; Hammerer- Lercher et al. 2005; Bar-Oz et al. 2005). Aus diesem Grund sind die Korrelationen zwischen klinischen Daten und BNP bzw. Nt-proBNP-Konzentrationen im maternalen Blut gesondert zu betrachten.

Der Nabelarterien-pH korrelierte negativ mit den Nt-proBNP-Konzentrationen im maternalem Blut. Die Lactat-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte positiv mit der Nt-proBNP-Konzentration im maternalen Blut. Möglicherweise stehen erhöhte Nt-proBNP-Werte im maternalen Blut für Herz-Kreislauf-Problematiken der jeweiligen Mütter. Diese wiederum könnten einen Einfluss auf die Blut- und Sauerstoffversorgung des Fetus haben und so potenziell zu einer Hypoxie und zu einer respiratorischen und metabolischen Azidose des Fetus führen. Die BNP-Konzentration im maternalen Blut korrelierte negativ mit dem Geburtsgewicht. Auch dieser Zusammenhang könnte darauf hinweisen, dass Feten von Müttern mit Herz-Kreislauf-Pathologien in der Schwangerschaft schlechter versorgt werden, als Feten von gesunden Müttern. Um solche Zusammenhänge zu erforschen, wäre eine Studie von Schwangerschaften mit bekannten Herz-Kreislauf-Pathologien notwendig.

Außerdem hatte der Geburtsmodus einen hoch signifikanten Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration im Blut der Mutter. Es bestand ein hoch signifikanter Unterschied in der Nt-proBNP-Konzentration zwischen den Frauen, die per elektiver Sectio entbunden hatten, und den Frauen, die spontan gebären. Die BNP-Konzentrationen der spontan Gebärenden waren im Vergleich zu den Frauen, die eine elektive Sectio bekamen, ungefähr verdoppelt. Die Anwesenheit von Wehen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration im maternalen Blut. Der Median der Nt-proBNP-Konzentration von Frauen, die Wehen hatten, war ungefähr doppelt so hoch wie der Median der Konzentrationen von Frauen, die keine Wehen hatten. Diese Zusammenhänge könnten darauf zurückzuführen sein, dass die vaginale Geburt und vor allem das Erleben von Wehen nicht nur für das Kind, sondern

auch für den maternalen Körper einen Stressfaktor darstellen, der das kardiovaskuläre System stark beansprucht.

4.2 MR-proANP

Die MR-pro-ANP-Konzentration in der Nabelarterie und Nabelvene korrelierte negativ mit den APGAR-Werten nach 1,5 und stark negativ mit dem APGAR-Wert nach 10 Minuten und die MR-proANP-Konzentration im Fruchtwasser korrelierte schwach negativ mit den drei APGAR-Werten. Wie dies bereits bei BNP der Fall war (s.4.1), wies eine hohe ANP-Konzentration im Nabelschnurblut auf einen schlechteren klinischen Zustand des Neugeborenen in den ersten Lebensminuten hin. ANP könnte sich damit, ähnlich wie oben für BNP argumentiert, als Marker für perinatalen Stress eignen. Bartha et al. hingegen konnten keine Korrelation zwischen den APGAR-Werten und der ANP-Konzentration finden (Bartha et al. 2005). Da Bartha et al. fetale Blutproben während der Schwangerschaft und nicht zum Zeitpunkt der Geburt und in deutlich geringerer Zahl als die vorliegende Studie untersuchten, liegt keine Vergleichbarkeit vor.

Die MR-proANP Konzentration im maternalen Blut korrelierte schwach negativ mit den APGAR-Werten nach 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten. Durch die schwache Korrelation, die sich zwischen der MR-proANP-Konzentration im maternalen Blut und der Nabelvene ergab, ist ein transplazentärer Austausch von MR-proANP nicht auszuschließen und könnte somit der Grund für diese Korrelation sein.

Es wäre allerdings auch denkbar, dass die erhöhte MR-proANP-Konzentration im maternalen Blut auf einen pathologischen Zustand der Mutter zurückzuführen ist, welcher wiederum dazu geführt hat, dass der Fetus nicht optimal versorgt wurde.

Die Lactat-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte mit der ANP-Konzentration im Fruchtwasser. Bei Bahlmann et al. korrelierte die Lactat-Konzentration mit der ANP-Konzentration in der Nabelvene (Bahlmann et al. 2011). Es ist eine ähnliche Argumentation wie oben bei BNP denkbar und ANP somit als Marker für Hypoxie des fetalen Herzens in Betracht zu ziehen.

Die Konzentrationen von MR-proANP in Nabelarterie und Nabelvene korrelierten stark negativ mit dem Gestationsalter in Tagen und die Konzentration im

Fruchtwasser korrelierte schwach negativ mit dem Gestationsalter in Tagen. Auch bei Blohm et al. und Koch et al. korrelierte die ANP-Konzentration negativ mit dem Gestationsalter (Blohm et al. 2016; Koch et al. 2011). Je früher der Entwicklungsstatus des Kindes, desto höher ist seine MR-pro-ANP-Plasma-Konzentration in der Nabelvene. Dies könnte auf die Assoziation zwischen Respiratory Distress Syndrom (RDS) und Frühgeburtlichkeit zurückzuführen sein. Eine Studie hat gezeigt, dass die ANP-Sekretion in der akuten Phase des RDS signifikant erhöht ist (Kääpä et al. 1995). Außerdem kann man davon ausgehen, dass ANP eine wichtige Rolle in der Herz-Kreislauf Adaption des Neugeborenen spielt. Eine Untersuchung an Schaffeten hat gezeigt, dass ANP zu einer Vasodilatation in den Gefäßen der Lunge führt und so die pulmonale Durchblutung steigert (Koch et al. 2011; Hargrave et al. 1990).

Wie schon BNP spielt auch ANP eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Herzens (Cameron & Ellmers 2003). Die Abhängigkeit vom Gestationsalter kann also auch bei ANP in diesem Zusammenhang betrachtet werden und ANP als Marker für die Reife des Herzens in Betracht gezogen werden. Auch ANP wäre demnach als Hilfsmittel für Diagnostik und Prognose von Hypotension in der frühen Neonatalperiode denkbar. Im Gegensatz dazu fanden Bartha et al. keine Korrelation zwischen Gestationsalter und ANP-Konzentrationen (Bartha et al. 2005). Die vorliegende Studie und die von Bartha et al. sind wie oben beschrieben aber nicht vergleichbar.

Das Geburtsgewicht korrelierte stark negativ mit der MR-proANP-Konzentration in Nabelarterie, Nabelvene und schwach negativ mit der Konzentration im maternalen Blut. Auch an dieser Stelle ist davon auszugehen, dass die Korrelation zwischen den MR-proANP-Konzentrationen auf der Tatsache beruht, dass Kinder jüngeren Gestationsalters sowohl ein niedrigeres Geburtsgewicht aufweisen, als auch höhere MR-proANP-Konzentrationen.

Der Geburtsmodus hatte einen signifikanten Einfluss auf die MR-proANP-Konzentration in der Nabelarterie. Die Kinder, die per sekundärer Sectio zur Welt kamen, hatten eine deutlich höhere MR-proANP-Konzentration als diejenigen, die per elektiver Sectio oder per Spontanpartus entbunden wurden. Die Nabelarterien-MR-pro-ANP-Konzentration der Kinder, die per Spontanpartus geboren wurden, war wiederum signifikant niedriger als die Konzentration der Kinder, die per elektiver Sectio entbunden wurden.

Außerdem hatte der Geburtsmodus einen hoch signifikanten Einfluss auf die MR-proANP-Konzentration in der Nabelvene. Die höchsten Konzentrationen hatten die Kinder, die per sekundärer Sectio zu Welt kamen. Kinder die per elektiver Sectio zur Welt kamen, hatten deutlich niedrigere Konzentrationen. Neonaten, die per Spontanpartus geboren wurden, hatten die niedrigsten MR-proANP Konzentrationen.

Die hohe Konzentration in den Nabelarterien und -venen von Neonaten, die per sekundärer Sectio zu Welt kamen, kann ähnlich interpretiert werden wie zuvor bei BNP. Es ist anzunehmen, dass diese Kinder vermehrt starkem perinatalem Stress ausgesetzt waren. Der Zusammenhang kann also als weiterer Hinweis darauf gesehen werden, dass MR-proANP ein geeigneter Marker für perinatalen Stress ist. Bei Erwachsenen wurde gezeigt, dass es bei gesteigerter Volumenbelastung zu einer reaktiven ANP-Sekretion kommt (Lang et al. 1993). Der Unterschied zwischen den spontan geborenen und den per elektiver Sectio sowie per sekundärer Sectio entbundenen Neonaten lässt vermuten, dass bei einem Kaiserschnitt eine stärkere Volumenbelastung des fetalen Herzens ausgelöst wird, als bei einer vaginalen Entbindung.

Die Anwesenheit von Wehen hatte einen signifikanten Einfluss auf die MR-proANP-Konzentration in der Nabelvene. Die MR-proANP-Konzentration der Neonaten, bei deren Geburt es keine Wehen gab, waren höher als die Konzentrationen derjenigen, die unter der Geburt Wehen ausgesetzt waren. Möglicherweise ist dieser Zusammenhang auf den starken Einfluss des Geburtsmodus zurückzuführen. Bei den meisten Sectiones, die in dieser Studie untersucht wurden, waren keine Wehen vorhanden. Somit könnten die gesteigerten MR-proANP-Konzentrationen bei Neonaten, die ohne die Anwesenheit von Wehen entbunden wurden, den Geburtsmodus widerspiegeln.

4.3 MR-proADM

Die MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser korrelierte schwach negativ mit dem APGAR-Wert nach 1 Minute. Admaty et al. fanden eine Korrelation zwischen den APGAR-Werten nach 5 und 10 Minuten und der MR-proADM-Konzentration in der Nabelarterie und -vene. Es wurde beschrieben, dass die ADM-Sekretion durch Hypoxie getriggert werden kann (Trollman et al. 2002). Möglicherweise ist der Zusammenhang zwischen niedrigen APGAR-Werten und hohen MR-proADM-Konzentrationen dadurch zu erklären, dass ADM durch eine fetale Hypoxie vermehrt sekretiert wird.

Die MR-proADM-Konzentration korrelierte schwach negativ mit dem pH-Wert der Nabelvene. Diese Korrelation könnte als weitere Hinweise auf eine gesteigerte ADM-Sekretion bei fetaler Hypoxie interpretiert werden.

Die Konzentration von MR-proADM in der Nabelvene korrelierte schwach negativ mit dem Gestationsalter. Auch bei Admaty et al. fand sich eine negative Korrelation zwischen dem Gestationsalter und der MR-proADM Konzentration in Nabelarterie und -vene (Admaty et al. 2012). Koch et al. fanden ebenso eine negative Korrelation zwischen Gestationsalter und Konzentration in der Nabelvene (Koch et al. 2011). Je jünger das Gestationsalter bei der Geburt, desto höher die MR-proADM-Konzentration in der Nabelschnur. Dies könnte damit zusammenhängen, dass ADM eine Rolle in der fetalen Entwicklung, unter anderem des fetalen Herzens, spielt (Admaty et al. 2012). Zu den bereits beschriebenen Funktionen von ADM zählen unter anderem Angiogenese, Lymphangiogenese und Zellwachstum (Lenhart & Caron 2012) (s. Kapitel 1.2.3.1).

Außerdem gibt es einen Zusammenhang zwischen Blutdruck und Gestationsalter. Bei Fanaroff et al. hatten Neugeborene einen niedrigeren Blutdruck, je jünger ihr Gestationsalter war (Fanaroff & Fanaroff 2012). Es wäre denkbar, dass ADM ursächlich für die niedrigen Blutdruckwerte des Feten in der Schwangerschaft und bei Frühgeborenen ist, da es durch seine Funktion als sehr starker Vasodilatator zu einem niedrigen systemischen Gefäßwiderstand führt. Es stellt sich die Frage, ob MR-proADM möglicherweise als Marker für die Diagnostik und Prognose im Hinblick auf niedrigen systemischen Blutdruck bei Frühgeborenen genutzt werden könnte. Dies gilt insbesondere in der Zeit unmittelbar nach der Geburt, in der viele dieser extrem gefährdeten Kinder initial einen als normal bewerteten Blutdruck haben, da

sie sich wie bereits oben beschrieben im Zustand des kompensierten Schocks befinden (s. Kapitel 1.3.2). Aufgrund der bereits beschriebenen möglichen schwerwiegenden Folgen wäre es wünschenswert weitere diagnostische Hilfsmittel zur Einschätzung dieser Pathologie zu entwickeln. Ob MR-proADM hierfür in Frage kommt, müsste in weiterführenden spezialisierten Studien erforscht werden.

Die negative Korrelation zwischen MR-proADM und dem Geburtsgewicht ist wahrscheinlich auf die Korrelation zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht und die Tatsache, dass Neonaten mit jüngerem Gestationsalter auch ein geringeres Geburtsgewicht haben, zurückzuführen.

Die Leukozytenzahl der Mutter kurz vor der Geburt korrelierte mit den MR-proADM-Werten im Fruchtwasser. Admaty et al. konnten eine Korrelation zwischen der Leukozytenzahl der Mutter und der MR-proADM-Konzentration in der Nabelvene finden. Eine erhöhte maternale Leukozytenzahl ist ein Anzeichen für eine perinatale Infektion (Admaty et al. 2012). In kultivierten Rattenzellen konnte gezeigt werden, dass die ADM-Sekretion durch bakterielle Produkte und Cytokine stimuliert wird (Sugo et al. 1995). Die Korrelation zwischen der Leukozytenzahl der Mutter und MR-proADM im fetalen Kreislauf legt nahe, dass auch im Fetus die ADM-Sekretion durch bakterielle Produkte oder Cytokine stimuliert wird und diese somit als Marker für perinatale Infektionen in Frage kommt.

Der Geburtsmodus hatte einen signifikanten Einfluss auf die MR-proADM-Konzentration in der Nabelvene. Die MR-proADM-Konzentration der Gruppe ‚Andere‘ war niedriger als die Konzentrationen der Gruppen ‚Spontanpartus‘ und ‚sekundäre Sectio‘. Die Kinder in der Gruppe ‚Andere‘ wurden per Vakuumextraktion entbunden. Da sich in dieser Gruppe leider nur 2 Kinder befinden, ist das Ergebnis nicht repräsentativ.

Eine durchgeführte künstliche Befruchtung hatte einen signifikanten Einfluss auf die MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser. Bei den Schwangerschaften, die durch eine künstliche Befruchtung entstanden, war die MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser geringer als bei denen, die durch eine natürliche Befruchtung entstanden. Diese Entdeckung ist vor allem vor dem Hintergrund, dass ADM eine entscheidende Rolle für fetales und plazentares Wachstum und die intrauterine Entwicklung spielt, sehr interessant (Yamashiro et al. 2002). Sollte sich dieser Zusammenhang in größeren Studiengruppen reproduzieren lassen, könnte dies bedeuten, dass Kinder, die durch künstliche Befruchtung entstehen, schlechtere

Voraussetzungen für eine gesunde fetale Entwicklung haben als solche, die durch eine natürliche Befruchtung entstehen.

Die Korrelation zwischen maternalem Alter und der MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser ist möglicherweise auf den Zusammenhang zwischen künstlicher Befruchtung und MR-proADM-Konzentration im Fruchtwasser zurückzuführen. Die Frauen die per künstlicher Befruchtung schwanger wurden (M=36 Jahre), waren älter als diejenigen die auf natürlichem Weg schwanger wurden (M=33 Jahre). Es wäre allerdings auch denkbar die Korrelationen anders herum zu interpretieren. Möglicherweise wird mit steigendem Alter der Schwangeren weniger MR-proADM durch die weiblichen Reproduktionsorgane produziert. Wie oben beschrieben wirkte eine erniedrigte MR-proADM-Konzentration sich in Tierversuchen negativ auf die Fruchtbarkeit aus. Die niedrigere MR-proADM-Konzentration könnte also zur Notwendigkeit einer künstlichen Befruchtung beigetragen haben.

Im Widerspruch zu dieser Theorie stehen die in dieser Studie gemessenen MR-proADM-Konzentrationen im Blut der Mütter. Die MR-proADM-Konzentration im Blut der Mütter, die künstlich befruchtet wurden war höher als die Konzentration im Blut der Mütter, bei denen keine künstliche Befruchtung durchgeführt wurde.

Insgesamt ist die Aussagekraft der vorliegenden Daten im Hinblick auf die Auswirkung einer künstlichen Befruchtung auf die Biomarker-Konzentrationen in den unterschiedlichen Kompartimenten sehr begrenzt, da nur 6 Fälle mit durchgeführter künstlicher Befruchtung in die Berechnungen mit einbezogen werden konnten. Um diese Fragestellung weiter zu verfolgen wäre es notwendig, eine größere Gruppe von Müttern, dessen Schwangerschaften durch eine künstliche Befruchtung entstanden sind, mit einzubeziehen.

4.4 Copeptin

Die Copeptin-Konzentration im Fruchtwasser korrelierte negativ mit den APGAR-Werten nach 1 Minute und nach 10 Minuten. Je höher die Copeptin-Konzentration war, desto schlechter war der klinische Zustand des Neugeborenen. Dies lässt vermuten, dass die Copeptin-Konzentration im Fruchtwasser eine Aussage über den klinischen Zustand des Neonaten unmittelbar nach der Geburt ermöglicht.

Bei Wellmann et al. wiederum korrelierten die APGAR-Scores nach 5 und 10 Minuten nicht mit den Copeptin-Konzentrationen in Nabelvene oder –arterie (Wellmann et al. 2010).

Die Copeptin-Konzentrationen in Nabelarterie, Nabelvene, Fruchtwasser und maternalem Blut korrelierte negativ mit dem Nabelarterien-pH. Auch andere Autoren haben diese Korrelation beschrieben (Burckhardt et al. 2014; Wellmann et al. 2010; Schlapbach et al. 2011). Die negative Korrelation mit dem Nabelarterien-pH weist auf eine Reaktion von VPA auf eine fetale Azidose hin. Diese Azidose wird, wie oben bereits ausführlich beschrieben, durch verminderte fetale Blut- und Sauerstoffzufuhr aufgrund von maternalen, plazentaren oder Nabelschnurkomplikationen hervorgerufen und mit unterschiedlichen neonatalen Krankheitsbildern und Mortalität assoziiert (Malin et al. 2010; Schlapbach et al. 2011) (s. Kapitel 4.1).

Die Lactat-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte stark mit der Copeptin-Konzentration in Nabelarterie und Nabelvene und korrelierte mit der Copeptin-Konzentration im Fruchtwasser. Die perinatale Lactat-Azidose weist auf einen intrauterinen Sauerstoffmangel hin. Durch länger anhaltenden Sauerstoffmangel wird die anaerobe Glykolyse aktiviert, was wiederum zu einer Anhäufung von Lactat führt (Simovic et al. 2015; Malin et al. 2010). Lactat wird als Marker für perinatale Asphyxie und ihre Folgenabschätzung diskutiert.

Durch die Korrelation von Copeptin-Konzentrationen und niedrigem pH sowie gesteigertem Laktat, die beide auf intrauterine Hypoxie und perinatale Asphyxie hinweisen, wäre es denkbar, dass auch gesteigerte Copeptin-Konzentrationen auf einen intrauterinen Sauerstoffmangel hinweisen. Mehrere Autoren haben einen Zusammenhang zwischen Asphyxie und der Copeptin bzw. AVP-Sekretion gezeigt (Schlapbach et al. 2011; Ruth et al. 1988; Speer et al. 1984). Perinatale Asphyxie ist nach Frühgeburtlichkeit die zweithäufigste Todesursache in der Neonatalperiode (Simovic et al. 2015). Copeptin wird als sinnvoller Marker für die Diagnose und als

prognostischer Faktor von ischämischem Schlaganfall und Herzinfarkt diskutiert (Urwyler et al. 2010; Keller et al. 2010). Da die Folgen der perinatalen Asphyxie Ähnlichkeiten mit denen des ischämischen Schlaganfalls aufweisen, liegt es nahe Copeptin auch in der Neonatologie als diagnostische Hilfe und prognostischen Faktor zu nutzen (Wellmann et al. 2010). Benzing et al. fanden signifikant erhöhte Copeptin-Konzentrationen bei Kindern, die im Verlauf eine intraventrikuläre Hämorrhagie entwickelten (Benzing et al. 2011).

Der Geburtsmodus hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf die Copeptin-Konzentration der Nabelarterie und Nabelvene. Die Copeptin-Konzentration in der Nabelarterie der spontan geborenen Neonaten war fast 50-fach höher als die der per elektivem Kaiserschnitt entbundenen und die Konzentration in der Nabelvene von spontan geborenen Kindern war mehr als 300mal höher als die der per elektivem Kaiserschnitt entbundenen Neonaten.

Auch zahlreiche andere Autoren fanden eine signifikant höhere Copeptin-Konzentration bei Spontangeborenen im Vergleich zu per Kaiserschnitt entbundenen Kindern (Benzing et al. 2011; Wellmann et al. 2010; Schlapbach et al. 2011; Briana et al. 2016; Foda & Abdel Aal 2012). Die bereits erwähnten Anspeicherungen von AVP im fetalen Hypothalamus und fetaler Hypophyse (s. Kapitel 1.2.2.2) unter der vaginalen Geburt ausgeschüttet zu werden. Es ist bereits mehrfach dokumentiert, dass normal verlaufende vaginale Geburten die Sekretion von AVP triggern (Chard et al. 1971; Polin et al. 1977).

AVP ist, wie zu Anfang bereits beschrieben, eins der Stresshormone, die unter der Geburt ausgeschüttet werden, um die Adaption des Neugeborenen an die Anforderungen des extrauterinen Lebens zu erleichtern (Wellmann et al. 2010) (s. Kapitel 1.2.2.2).

Es kann davon ausgegangen werden, dass die hohe Copeptin- (und damit AVP-) Sekretion unter der Geburt durch eine physiologische Hypoxie hervorgerufen wird und die Neugeborenen auf die postnatale Adaption vorbereitet. Die Hypothese, dass die AVP-Sekretion durch Hypoxie getriggert wird, wird auch dadurch unterstrichen, dass perinatale Asphyxie eine starke AVP-Antwort hervorruft (Ruth et al. 1988; Speer et al. 1984).

Kindern, die vor dem Auftreten von Wehen per Kaiserschnitt entbunden werden, fehlt diese AVP-Sekretion und sie sind somit weniger gut auf die Anforderungen an den Körper nach der Geburt vorbereitet (Wellmann et al. 2010).

Diese Vermutung wird dadurch gestärkt, dass ein erhöhtes Auftreten von respiratorischen Störungen nach elektiven Kaiserschnitten im Vergleich zu Spontangeburt beobachtet wurde (van den Berg et al. 2001; Hansen et al. 2007). Es ist denkbar, dass die niedrigen AVP-Konzentrationen zur Entstehung dieser respiratorischen Störungen beitragen.

Es wurden mehrere Mechanismen entdeckt, die für diese Zusammenhänge verantwortlich sein könnten. Wie bereits beschrieben bewirkt AVP bei Hypoxie eine NO-vermittelte Vasodilatation der Lungengefäße und stimuliert die Surfactantsekretion von Typ 2 Pneumocyten (Brown & Chen 1990; Evora et al. 1993).

Die spontane vaginale Entbindung setzt also allem Anschein nach durch eine stark gesteigerte AVP-Sekretion beim Kind wichtige Veränderungen im homöostatischen System in Kraft, die es auf die postnatale Anpassung vorbereiten (Schlapbach et al. 2011; Wellmann et al. 2010). Der entscheidende Faktor scheint allerdings nicht der Geburtsmodus an sich, sondern die Anwesenheit von Wehen zu sein.

Die Anwesenheit von Wehen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Copeptin-Konzentration in der Nabelarterie und Nabelvene. Die Neonaten, bei deren Geburt es Wehen gegeben hatte, hatten eine 50-fach erhöhte Copeptin-Konzentration in der Nabelarterie und eine 300-fach erhöhte Copeptin-Konzentration in der Nabelvene im Vergleich zu denjenigen, die keinen Wehen unter der Geburt ausgesetzt waren. Auch Blohm et al. beschrieben diesen Zusammenhang zwischen der Copeptin-Konzentration in der Nabelvene und dem Vorhandensein von Wehen (Blohm et al. 2016). Die physiologische Hypoxie, die zu einer AVP-Sekretion führt, wird allem Anschein nach durch das Einsetzen von Wehen ausgelöst.

Die Konzentrationen von Copeptin in Nabelarterie und Nabelvene korrelierten schwach positiv mit dem Gestationsalter in Tagen. Diese Korrelation ist wahrscheinlich auf den Einfluss des Geburtsmodus bzw. der Wehen auf die Copeptin-Konzentration zurückzuführen.

Die Neonaten, die unter der Geburt Wehen ausgesetzt waren, hatten ein signifikant höheres Gestationsalter bei der Geburt (M=278,5 Tage), als diejenigen, die keinen Wehen ausgesetzt waren (M=271 Tage) ($z=-3,48$, $p=0,001$).

Die Copeptin-Konzentration im Fruchtwasser korrelierte negativ mit dem Gestationsalter in Tagen und mit dem Geburtsgewicht. Die erhöhte Copeptin-Konzentration in Nabelarterie und Nabelvene, die durch den Eintritt der Wehen hervorgerufen wird, scheint sich zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht in der Konzentration im

Fruchtwasser widerzuspiegeln. Um vom fetalen Kreislauf ins Fruchtwasser zu gelangen, müsste das Copeptin vom Fetus renal ausgeschieden werden. Dies scheint während des kurzen Zeitraums zwischen dem Einsetzen der Wehen und dem Zeitpunkt der Entwicklung des Kindes nicht zu geschehen. Außerdem beinhaltet diese Studie bedauerlicherweise vorwiegend Fruchtwasserproben von Kaiserschnitten, da die Gewinnung von Fruchtwasser bei Spontangeburt mit meist unüberwindbaren Schwierigkeiten verbunden war. Die Copeptin-Konzentration im Fruchtwasser scheint mit steigendem Gestationsalter abzunehmen.

Da die Copeptin-Konzentrationen in der Nabelschnur nicht mit der Copeptin-Konzentration im maternalen Blut korrelierten, kann postuliert werden, dass kein relevanter transplazentärer Austausch von Copeptin stattfindet. Aus diesem Grund sind Copeptin-Konzentrationen im maternalen Blut getrennt zu betrachten.

Der Geburtsmodus hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf die Copeptin-Konzentration im maternalen Blut. Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Frauen, die per Spontanpartus oder sekundärer Sectio entbanden, und denen, die per elektiver Sectio entbanden. Auch diese Korrelation ist wahrscheinlich nicht auf den Geburtsmodus selbst, sondern auf die Anwesenheit von Wehen zurückzuführen.

Die Anwesenheit von Wehen hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf die maternale Copeptin-Konzentration. Die Frauen, die unter der Geburt Wehen hatten, hatten eine ungefähr doppelt so hohe Copeptin-Konzentration wie diejenigen, die keine Wehen hatten. Bei Erwachsenen wird Copeptin unter anderem als Marker für physischen Stress interpretiert (Katan et al. 2008). Der Zusammenhang zwischen der maternalen Copeptin-Konzentration und der Anwesenheit von Wehen lässt sich dadurch erklären, dass die Wehen nicht nur für das Kind, sondern auch für den Körper der Mutter einen Stressfaktor darstellen und sich dies in der Copeptin-Konzentration widerspiegelt.

4.5 hsTnI

Die Lactat-Konzentration in der Nabelarterie korrelierte mit der hsTnI-Konzentration im maternalen Blut. Die hsTnI-Konzentration im maternalen Blut korrelierte schwach negativ mit dem pH-Wert der Nabelarterie. Je höher die maternale hsTnI-Konzentration, desto niedriger der pH-Wert und desto höher der Lactat-Wert in der Nabelarterie. Wie oben bereits erläutert, sind sowohl ein niedriger Nabelarterien-pH als auch erhöhte Lactat-Werte in der Nabelarterie Hinweise für intrauterine Hypoxie bzw. Asphyxie. Ein erhöhtes hsTnI bei Müttern ist laut dieser Ergebnisse ein Prädiktor für eine schlechtere Sauerstoffversorgung des Fetus. Gesteigerte hsTnI-Werte bei Erwachsenen werden als Marker für ein geschädigtes Myokard oder kardiovaskulären Stress verstanden (Baum et al. 2004). Möglicherweise lag der hsTnI-Konzentration der Mutter also eine klinische oder subklinische kardiovaskuläre Pathologie zugrunde, die wiederum dazu geführt hat, dass die Blut- und Sauerstoffzufuhr zum Fetus nicht optimal war.

Wie bereits beschrieben ist kardiales Troponin I (cTnI) ein etablierter Marker für die ischämische Schädigung des Myokards bei Erwachsenen (Bodor 2016). Perinatale Asphyxie ist mit kardialer Dysfunktion vergesellschaftet. Die cTnI-Konzentrationen bei asphyxierten Neonaten waren im Vergleich zu denen von gesunden Neonaten bei Türker et al. in der Nabelvene und bei Trevisanuto et al. in venösem Blut der Neonaten signifikant erhöht. Bei McAuliffe et al. hatten Neonaten mit cTnI-Werten, die die Normalwerte überschreiten, einen niedrigeren Nabelarterien-pH (McAuliffe et al. 2004). Es kann davon ausgegangen werden, dass den erhöhten cTnI-Konzentrationen der asphyxierten Kinder eine Myokardschädigung zugrunde lag. Möglicherweise hatten die asphyxierten Kinder eine Prädisposition, die zu einem früheren Switch vom skeletalem TnI zu kardialem TnI führt (Trevisanuto et al. 2006; Türker et al. 2004).

cTnI könnte für die frühe Identifikation von Neugeborenen mit Myokardschädigung aufgrund von Ischämie hilfreich sein. Allerdings ist ein deutlicher cTnI-Anstieg erst nach 4 Stunden zu sehen und hätte bei einer Azidose, die unmittelbar vor der Geburt stattfindet, seinen Peak zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht erreicht (McAuliffe et al. 2004). Deswegen und wegen der bereits beschriebenen Problematik der stark variierenden Ergebnisse durch unterschiedlichen Assays ist kardiales Troponin I als potenzieller Biomarker in der Neonatologie äußerst kritisch zu betrachten.

In dieser Studie wurden im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Studien keine Korrelationen zwischen perinatalen Asphyxiemarkern wie beispielsweise pH-Wert und Lactat-Konzentrationen und den Blutproben aus Nabelarterie und -vene oder Fruchtwasser gefunden. Möglicherweise ist dieses Ergebnis damit zu begründen, dass hsTnI ein sehr instabiler Marker ist und die für diese Studie verwendeten Proben über einen längeren Zeitraum eingelagert waren, bevor die Messungen durchgeführt wurden.

Sowohl in dieser Studie als auch bei McAuliffe et al. wurde kein Zusammenhang zwischen den Troponin I-Konzentrationen in den fetalen Kompartimenten und dem Gestationsalter, der Parität, der Anwesenheit von Wehen, dem Geburtsmodus, dem Geburtsgewicht und den APGAR-Werten gefunden (McAuliffe et al. 2004).

Der Geburtsmodus hatte einen signifikanten Einfluss auf die hsTnI-Konzentration im Blut der Mutter. Spontan gebärende Mütter hatten eine fast doppelt so hohe hsTnI-Konzentration wie Mütter, die eine elektive Sectio bekamen.

Das Vorhandensein von Wehen hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf die maternale hsTnI-Konzentration. Frauen, die unter der Geburt Wehen hatten, hatten eine fast doppelt so hohe hsTnI-Konzentration wie Frauen, die keine Wehen hatten. Gesteigerte hsTnI-Konzentrationen als Marker für kardiovaskulären Stress lassen darauf schließen, dass die Wehen unter der Geburt kardiovaskulären Stress bei den Gebärenden ausgelöst haben.

4.6 Limitationen

Von den Spontanparten lagen für diese Studie kaum Fruchtwasserproben vor. Deswegen sind die Ergebnisse der Fruchtwasseranalyse, insbesondere in Bezug auf spontan gebärende Mütter und ihre Kinder, nur eingeschränkt interpretierbar.

Außerdem lag für diese Studie eine insgesamt niedrige Fallzahl vor. Das Patientenkollektiv war zudem sehr heterogen. Die einbezogenen Fälle unterschieden sich im Hinblick auf den Geburtsmodus und das Gestationsalter. Es wurden sowohl Einlinge als auch Zwillinge und eine Drillingsgeburt mit in die Berechnungen einbezogen.

Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass die Proben für diese Studie vor der Bestimmung der Biomarker-Konzentrationen eingelagert wurden. Es ist davon auszugehen, dass sich durch die direkte Bestimmung der Marker genauere Werte ergeben würden.

Für die Fragestellung nach dem Wert der Biomarker als Prädiktoren ist es problematisch, dass die Studie auf einem gesunden Patientenkollektiv basiert. So können zwar Korrelationen zwischen schlechten Werten des Kindes und den Biomarker-Konzentrationen in den einzelnen Kompartimenten bestimmt und interpretiert werden, aber es ist schwierig Aussagen zu prognostischen Grenzwerten zu machen.

Zwischen der Blutentnahme bei der Mutter und der Entnahme des Nabelschnurblutes sowie des Fruchtwassers ist es zu variierenden zeitlichen Abständen gekommen. Aus diesem Grund sind die Korrelationen zwischen den Konzentrationen der Mütter und den Konzentrationen in der Nabelschnur und im Fruchtwasser nur unter Vorbehalt zu interpretieren.

4.7 Ausblick

Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse zu den untersuchten kardialen Biomarkern sind sehr vielversprechend für die Diagnostik und Prognose von schwerwiegenden Pathologien in der Neonatologie.

4.7.1 Kardiale Biomarker in der Diagnose und Prognose von perinataler Hypoxie und Asphyxie

Die Ergebnisse dieser und anderer Studien legen nahe, dass sowohl die natriuretischen Peptide als auch Copeptin sich als Marker für perinatale Hypoxie und Asphyxie eignen könnten (s. Kapitel 4.1, 4.2 und 4.4). Leider kann man anhand des für diese Studie untersuchten Patientenkollektivs keine definitiven Aussagen machen, da es sich um ein gesundes Patientenkollektiv handelt. Um den Zusammenhang zwischen perinataler Hypoxie bzw. Asphyxie gründlicher zu erforschen, wäre es nötig, eine Studie mit entsprechend betroffenen Neonaten durchzuführen. So könnte es möglich sein einen Grenzwert für die Prognose der betroffenen Patienten zu definieren und potenzielle Therapieentscheidungen auf ebendiesem zu fundieren.

4.7.2 Kardiale Biomarker in der Diagnose und Prognose von neonataler Hypotension

Sowohl in der Untersuchung der natriuretischen Peptide als auch in der Untersuchung von MR-proADM ergab sich die Frage, ob diese Biomarker eventuell als diagnostische Hilfsmittel bei neonataler Hypotension, insbesondere in der Phase, in der die potentiell betroffenen Neonaten noch klinisch unauffällig sind, genutzt werden könnten (s. Kapitel 4.1,4.2 und 4.3). Auch hier wäre eine Studie mit einem pathologischen Patientenkollektiv vonnöten, um definitivere Aussagen treffen zu können. Es wäre wünschenswert einen Grenzwert zu finden, um Neonaten mit besonders hohem Risiko für systemischen niedrigen Blutdruck zu identifizieren und so schneller als bisher reagieren zu können.

4.7.3 Diagnostik in Fruchtwasser und Urin

Die Korrelationen, die in dieser und auch in anderen Studien zwischen klinischen Daten und den Konzentrationen kardialer Biomarker gezeigt werden konnten, spiegeln sich in dieser Studie zum großen Teil auch im Fruchtwasser wider. Mit der Diagnostik im Fruchtwasser erschließt sich – zumindest bei per Sectio entbundenen Neonaten – eine weitere wertvolle non-invasive Informationsquelle in der Neonatologie. Non-invasive Diagnose-Verfahren haben in der Neonatologie aufgrund des speziellen Patientenkontexts einen besonders hohen Stellenwert. Außerdem liegt, wie oben bereits erwähnt, die Frage nahe, ob die Ergebnisse, die in dieser Studie bei der Untersuchung der Biomarker-Konzentrationen im Fruchtwasser erzielt wurden, auch auf den Urin des Neugeborenen übertragbar sind (s. Kapitel 4). Wäre dies der Fall, könnte der potentielle diagnostische und prognostische Nutzen – ebenso auf non-invasive Weise durch die Gewinnung von Urin – auf die ersten Lebenstage ausgeweitet werden. Auch bei Spontanparten, bei denen es erfahrungsgemäß schwierig ist eine ausreichende Menge Fruchtwasser zu gewinnen, könnte auf die Biomarker-Bestimmung im Urin des Neonaten zurückgegriffen werden. Um einen solchen Zusammenhang zu bestätigen, sind weitere Studien erforderlich, in denen der Fokus auf der Bestimmung der Biomarker-Konzentrationen im neonatalen Urin und deren Zusammenhängen mit klinischen Daten und vor allem den oben beschriebenen neonatalen Pathologien liegt.

5 Zusammenfassung

In der Neonatologie besteht ein großer Bedarf an objektiven Markern für die Einschätzung des Risikos für Herz-Kreislauf-Komplikationen bei Neugeborenen.

In diesem Zusammenhang sind in den letzten Jahren unterschiedliche kardiale Biomarker und ihre Surrogate im Nabelschnurblut, im Blut der Mutter und vereinzelt auch im Fruchtwasser und ihre möglichen Beziehungen zu klinischen Daten und Pathologien untersucht worden. In dieser Arbeit wurden die Konzentrationen von BNP, Nt-proBNP, MR-proANP, MR-proADM, Copeptin und hsTnI im Nabelarterienblut, Nabelvenenblut, Fruchtwasser und im maternalen Blut zum Zeitpunkt der Geburt erhoben und ihr Zusammenhang mit klinischen Daten überprüft, um ihre Dynamiken und Funktionen während der Schwangerschaft, unter der Geburt und in der frühen Neonatalperiode und die Rolle der einzelnen Marker als eventuelle Prädiktoren zu evaluieren.

Es wurden Proben bei 106 Geburten asserviert. Unter den Geburten gab es 94 Einlingsgeburten, 11 Zwillingsgeburten und eine Drillingsgeburt. Es handelte sich um 66 elektive Kaiserschnitte, 5 sekundäre Kaiserschnitte, 33 Spontangeburt und 2 Vakuumextraktionen. Der Datensatz enthält sowohl termingerechte als auch übertragene Geburten und Frühgeborene. Es wurden sowohl komplikationslose Schwangerschaften als auch Risikoschwangerschaften mit einbezogen.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die natriuretischen Peptide im fetalen Kreislauf potenziell als Marker für Hypoxie, versteckten perinatalen Stress und den Reifungszustand des Herzens bei Neonaten geeignet sind. Die Nt-proBNP-Konzentration in der Nabelvene korrelierte beispielsweise stark negativ mit dem APGAR-Wert nach 10 Minuten ($r=-0,686$; $p<0,001$) und war nach sekundärer Sectio 30-mal höher als nach Spontanpartus. Die Sekretion von Copeptin im Fetus wird durch Wehen getriggert und spielt eine wichtige Rolle in der Bewältigung der Herz-Kreislauf-Adaption in der Transitionsphase vom fetalen zum neonatalen Kreislauf. Die Copeptin-Konzentration in der Nabelvene kann durch den Einfluss von Wehen beispielsweise um das 300-fache ansteigen. Außerdem eignet sich auch Copeptin als Marker für Hypoxie bzw. Asphyxie. Adrenomedullin im fetalen Kreislauf spielt eine entscheidende Rolle in der fetalen Entwicklung und sein Surrogat MR-proADM kann als Marker für perinatale Infektionen in Betracht gezogen werden. Die hsTnI-

Konzentrationen zeigten nur im maternalen Blut Korrelationen mit den klinischen Daten, wo eine erhöhte hsTnI-Konzentration für eine Azidose des Kindes sprach. Die Untersuchung von kardialen Biomarkern im Fruchtwasser zum Zeitpunkt der Geburt hat es in diesem Umfang bisher noch nicht gegeben und die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Messung der Marker im Fruchtwasser eine wertvolle Ressource für das Verständnis und die Nutzung der kardialen Biomarker in der Perinatalmedizin darstellt. Möglicherweise sind die Ergebnisse im Fruchtwasser sogar auf neonatalen Urin übertragbar und stellen so eine neue noninvasive Möglichkeit zur Diagnostik in den ersten Lebenstagen zur Verfügung.

6 Abstract

There is a significant need for objective markers within the field of neonatology to estimate the risk of cardiocirculatory compromise in neonates. Over the past years, different biomarkers have been evaluated with clinical data and pathologies to find potential correlations between surrogates in umbilical cord blood, maternal blood as well as amniotic fluid.

In this study we determined levels of Nt-proBNP, MR-proANP, MR-proADM, copeptin and hsTnI in umbilical artery blood, umbilical vein blood, umbilical fluid and maternal blood to evaluate their correlation to clinical data in order to understand their dynamics and function during pregnancy, under labour and in the early neonatal period as well as their potential role as predictors.

We preserved samples from 106 deliveries, including 94 births of singletons, 11 births of twins and one birth of triplets. There were 66 elective sections, 5 secondary sections, 33 spontaneous vaginal deliveries and two vacuum extractions. The data contains pregnancies with and without complications.

The results show that the natriuretic peptides in the fetal circulation could potentially be used as markers for hypoxia, perinatal stress and myocardial maturation. The concentration of Nt-proBNP in the umbilical vein for example correlates strongly negatively with the APGAR-Score after 10 minutes ($r=0,686$; $p<0,001$) and is 30 times higher after secondary section than after spontaneous vaginal delivery. The secretion of copeptin in the fetus is triggered by labour and plays an important part in the cardiocirculatory transition from fetal to neonatal circulation. The concentration of copeptin in the umbilical vein can rise up to 300 times under the influence of labour. Furthermore, copeptin is also a potential marker for hypoxia and asphyxia. Adrenomedullin in the fetal circulation plays an important part in fetal development and its surrogate MR-proADM can be considered as a marker for perinatal infection. hsTnI levels only showed a correlation to clinical data in maternal blood, where higher levels correlated with neonatal acidosis.

The evaluation of cardiac markers in amniotic fluid, at the time of delivery, has not been done before at this scale. The results show that the determination of these markers in the amniotic fluid could be a valuable resource in terms of the understanding and using cardiac markers in perinatal medicine. The results could be

transferred to neonatal urine as a possibility of non-invasive diagnostic in the first days of the neonatal period.

7 Publikation

Ein Teil der der Dissertation zugrundeliegenden Daten sind mit eingeflossen in eine gemeinsame Publikation mit einer größeren Datenbasis: Blohm ME, Arndt F, Fröschle GM, Langenbach N, Sandig J, Vettorazzi E, Mir TS, Hecher K, Weil J, Kozlik-Feldmann R, Blankenberg S, Zeller T, Singer D. Cardiovascular Biomarkers in Amniotic Fluid, Umbilical Arterial Blood, Umbilica Venous Blood, and Maternal Blood at Delivery, and Their Reference Values for Full-Term, Singleton, Cesarean Deliveries. *Front Pediatr.* 2019 Jul 2;7:271. doi: 10.3389/fped.2019.00271.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACTH – Adrenocorticotrophin

ADM – Adrenomedullin

ANP – atrial natriuretic peptide

AVP – Arginin Vasopressin

BNP – brain natriuretic peptide

CGRP – Calcitonin Gene Related Peptide

CMIA – chemiluminescent microparticle immunoassay

CNP – C-type natriuretic peptide

cTnI – kardiales Troponin I

ECLIA – ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay

ER α – Östrogen-Rezeptor alpha

HIF 1 α – Hypoxia-inducible-Faktor 1 alpha

I/PVH – intraventrikuläre und/oder periventrikuläre Hämorrhagie

hsTnI – high sensitive Troponin I

M – Median

Mr-proADM – midregionales Proadrenomedullin

NPR-A - natriuretic peptide-receptor A

NPR-B - natriuretic peptide-receptor B

Nt-proBNP – N-terminales proBNP

RDS – Respiratory Distress Syndrom

TnI – Troponin I

UKE – Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

VK – Variationskoeffizient

9 Literaturverzeichnis

- Admaty, D. et al., 2012. Plasma midregional proadrenomedullin in newborn infants: impact of prematurity and perinatal infection. *Pediatric Research*, 72(1), pp.70–76. Available at: <http://www.nature.com/pr/journal/vaop/ncurrent/full/pr201238a.html> \n <http://www.nature.com/pr/journal/vaop/ncurrent/pdf/pr201238a.pdf>.
- Anon, 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 69(3), pp.89–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240971> [Accessed August 29, 2016].
- Bahlmann, F. et al., 2011. Natriuretic peptide levels in intrauterine growth-restricted fetuses with absent and reversed end-diastolic flow of the umbilical artery in relation to ductus venosus flow velocities. *Journal of Perinatal Medicine*, 39(5), pp.529–537.
- Bakker, J. et al., 2004. Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Clinical chemistry*, 50(12), p.2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563504>.
- Bar-Oz, B. et al., 2005. N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Mothers just before Delivery, in Cord Blood, and in Newborns. *Clinical chemistry*, 51(5), pp.926–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855677>.
- Bartha, J.L., Penney, M.D. & Soothill, P.W., 2005. Plasma atrial natriuretic peptide in fetuses with cardiac disease. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 20(5), pp.426–430.
- Baum, H. et al., 2004. Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates. *Clinical Biochemistry*, 37(12), pp.1079–1082.
- Beltowski, J. & Jamroz, A., 2004. Adrenomedullin -- what do we know 10 years since its discovery? *Pol.J.Pharmacol.*, 56(1), pp.5–27.
- Benzing, J. et al., 2011. Plasma copeptin in preterm infants: A highly sensitive marker of fetal and neonatal stress. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(6), pp.982–985.
- van den Berg, a et al., 2001. Neonatal respiratory morbidity following elective caesarean section in term infants. A 5-year retrospective study and a review

- of the literature. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 98(1), pp.9–13. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516792>.
- Blohm, M.E. et al., 2016. Cardiovascular biomarkers in paired maternal and umbilical cord blood samples at term and near term delivery. *Early Human Development*, 94, pp.7–12.
- Bodor, G.S., 2016. Biochemical Markers of Myocardial Damage. *EJIFCC*, 27(2), pp.95–111. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975226/>.
- Briana, D.D. et al., 2016. Cord blood copeptin concentrations in fetal macrosomia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(1), pp.89–94. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.018>.
- Brown, L.A. & Chen, M., 1990. Vasopressin signal transduction in rat type II pneumocytes. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 258(6), p.L301 LP-L307. Available at:
<http://ajplung.physiology.org/content/258/6/L301.abstract>.
- Burckhardt, M.A. et al., 2014. Sexual disparity of copeptin in healthy newborn infants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(9), pp.E1750–E1753.
- Cameron, V.A. et al., 1996. The sites of gene expression of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides in mouse fetal development: temporal changes in embryos and placenta. *Endocrinology*, 137(3), pp.817–824. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1210/endo.137.3.8603590>.
- Cameron, V.A. & Ellmers, L.J., 2003. Minireview: Natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. *Endocrinology*, 144(6), pp.2191–2194.
- Chard, T. et al., 1971. Release of Oxytocin and Vasopressin by the Human Foetus during Labour. *Nature*, 234(5328), pp.352–354. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1038/234352a0>.
- Cohen, J., 1992. A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), pp.155–159. Available at: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0033-2909.112.1.155>.
- El-Khuffash, A. et al., 2008. Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 28(7),

- pp.482–486. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2008.21>.
- EL-Khuffash, A.F. & Molloy, E.J., 2008. Serum Troponin in Neonatal Intensive Care. *Neonatology*, 94(1), pp.1–7. Available at: <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000112540>.
- Evora, P.R., Pearson, P.J. & Schaff, H. V, 1993. ARginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. v1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest*, 103(4), pp.1241–1245. Available at: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.103.4.1241>.
- Fanaroff, J.M. & Fanaroff, A.A., 2012. Blood pressure disorders in the neonate: Hypotension and hypertension. In *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. pp. 585–592.
- Foda, A.A. & Abdel Aal, I.A., 2012. Maternal and neonatal copeptin levels at cesarean section and vaginal delivery. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 165(2), pp.215–218.
- Fortunato, G. et al., 2006. Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(7), pp.834–836.
- Fuentes-Arderiu, X., 2013. What is a biomarker? It's time for a renewed definition. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(9), pp.1689–1690.
- Gopal, D.M. et al., 2014. Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community. *Clinical Chemistry*, 60(11), pp.1402–1408.
- Hammerer- Lercher, A. et al., 2005. N-terminal pro-B- type natriuretic peptide concentrations are markedly higher in the umbilical cord blood of newborns than in their mothers. *Clinical Chemistry*, 51(5), pp.913–915.
- Hansen, A.K. et al., 2007. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 86(4), pp.389–94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17486457> [Accessed October 6, 2016].
- Hargrave, B. et al., 1990. Pulmonary Vascular Effects of Exogenous Atrial Natriuretic Peptide in Sheep Fetuses. *Pediatr Res*, 27(2), pp.140–143. Available at: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199002000-00011>.
- Hecher, K. et al., 2016. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: Relationship with fetal blood gases. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 173(1), pp.10–15.

Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90161-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(95)90161-2).

- Holling, H. & Schmitz, B., 2010. *Handbuch Statistik, Methoden und Evaluation*, Hogreve Verlag. Available at: https://books.google.de/books?id=EIEeu7-rJ04C&pg=PA118&lpg=PA118&dq=intra+assay+statistik&source=bl&ots=O7kE2jZTHa&sig=oSZO2VtmzDnWx3JbsGdMW3GIb74&hl=de&sa=X&ved=0ahUKEwio_bSx7PzOAhUnD8AKHeYnAhAQ6AEIKTAC#v=onepage&q=intraassay&f=false.
- Hopkins, W.E. et al., 2004. Increased Atrial and Brain Natriuretic Peptides in Adults With Cyanotic Congenital Heart Disease. *Circulation*, 109(23), p.2872 LP-2877. Available at: <http://circ.ahajournals.org/content/109/23/2872.abstract>.
- Di Iorio, R. et al., 2004. Adrenomedullin increases in term asphyxiated newborns developing intraventricular hemorrhage. *Clinical Biochemistry*, 37(12), pp.1112–1116.
- Di Iorio, R. et al., 1999. Adrenomedullin production is increased in normal human pregnancy. *European Journal of Endocrinology*, 140(3), pp.201–206.
- Di Iorio, R. et al., 2001. Influence of labor on fetoplacental adrenomedullin concentrations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(3), pp.697–702.
- Kääpä, P. et al., 1995. Hemodynamic control of atrial natriuretic peptide plasma levels in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*, 12(4), pp.235–239. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&doctype=Citation&list_uids=7575823.
- Kanbe, T. et al., 2009. Brain-type natriuretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stress. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 98(9), pp.1421–1425.
- Katan, M. et al., 2008. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuroendocrinology Letters*, 29(3), pp.341–346.
- Keller, T. et al., 2010. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(19), pp.2096–2106.
- Koch, L. et al., 2011. Stable precursor fragments of vasoactive peptides in

- umbilical cord blood of term and preterm infants. *Hormone Research in Paediatrics*, 76(4), pp.234–239.
- Kocylowski, R.D. et al., 2009. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(3), p.273.e1-273.e25.
- Kosfeld, R., Eckey, H.F. & Türck, M., 2016. *Deskriptive Statistik*, Available at: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/3-540-34999-5>.
- Lang, C.C. et al., 1993. The effect of intravenous saline loading on plasma levels of brain natriuretic peptide in man. *Journal of Hypertension*, 11(7), p.737. Available at: http://journals.lww.com/jhypertension/abstract/1993/07000/the_effect_of_intra_venous_saline_loading_on_plasma.9.aspx.
- Lawn, J.E., Cousens, S. & Zupan, J., 2005. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *The Lancet*, 365(9462), pp.891–900.
- Lenhart, P.M. & Caron, K.M., 2012. Adrenomedullin and pregnancy: perspectives from animal models to humans. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(10), pp.524–532.
- Lerman, A. et al., 1993. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *The Lancet*, 341(8853), pp.1105–1109.
- Levin, E.R., Gardner, D.G. & Samson, W.K., 1998. Natriuretic Peptides. *New England Journal of Medicine*, 339(5), pp.321–328. Available at: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807303390507>.
- Mäkikallio, K. et al., 2001. Umbilical artery N-terminal peptide of proatrial natriuretic peptide in hypertensive pregnancies and fetal acidemia during labor. *Obstetrics and Gynecology*, 97(1), pp.23–28.
- Malin, G.L., Morris, R.K. & Khan, K.S., 2010. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 340. Available at: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c1471.abstract>.
- McAuliffe, F. et al., 2004. Fetal Cardiac Troponin I in Relation to Intrapartum Events and Umbilical Artery pH. *American Journal of Perinatology*, 21(3), pp.147–152.
- Merz, W.M. et al., 2012. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the circulation

- of fetuses with cardiac malformations. *Clinical Research in Cardiology*, 101(2), pp.73–79. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-011-0366-4>.
- Merz, W.M. et al., 2010. Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in fetal circulation between 20 and 34 weeks of gestation. *Clinical biochemistry*, 43(4–5), pp.519–21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19968983> [Accessed August 4, 2016].
- Merz, W.M. & Gembruch, U., 2014. Old tool - New application: NT-proBNP in fetal medicine. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 44(4), pp.377–385.
- Mir, T.S. et al., 2003. Plasma Concentrations of Aminoterminal Pro Atrial Natriuretic Peptide and Aminoterminal Pro Brain Natriuretic Peptide in Healthy Neonates: Marked and Rapid Increase After Birth. *PEDIATRICS*, 112(4), pp.896–899. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.112.4.896>.
- Morgenthaler, N.G. et al., 2006. Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. *Clinical Chemistry*, 52(1), p.112 LP-119. Available at: <http://clinchem.aaccjnl.org/content/52/1/112.abstract>.
- Morgenthaler, N.G. et al., 2007. Copeptin, a Stable Peptide of the Arginine Vasopressin Precursor, Is Elevated in Hemorrhagic and Septic Shock. *Shock*, 28(2), pp.219–226. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00024382-200708000-00015>.
- Moriichi, A. et al., 2012. B-type natriuretic peptide levels at birth predict cardiac dysfunction in neonates. *Pediatrics International*, 54, pp.89–93.
- Osborn, D.A., 2005. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Human Development*, 81(5), pp.413–422.
- Pardi, G. et al., 1993. Diagnostic Value of Blood Sampling in Fetuses with Growth Retardation. *New England Journal of Medicine*, 328(10), pp.692–696. Available at: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199303113281004>.
- Polin, R. a et al., 1977. High vasopressin concentrations in human umbilical cord blood--lack of correlation with stress. *Journal of perinatal medicine*, 5(3), pp.114–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/915683>.
- Potter, L.R. et al., 2009. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. In H. H. H. W. Schmidt,

- F. Hofmann, & J.-P. Stasch, eds. *cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 341–366. Available at: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15.
- Ruth, V. et al., 1988. Cord Plasma Vasopressin, Erythropoietin, and Hypoxanthine as Indices of Asphyxia at Birth. *Pediatr Res*, 24(4), pp.490–494. Available at: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198810000-00015>.
- Del Ry, S., Cabiati, M. & Clerico, A., 2013. Recent advances on natriuretic peptide system: New promising therapeutic targets for the treatment of heart failure. *Pharmacological Research*, 76, pp.190–198.
- Sasse, S. et al., 1993. Troponin I gene expression during human cardiac development and in end-stage heart failure. *Circulation Research*, 72(5), p.932 LP-938. Available at: <http://circres.ahajournals.org/content/72/5/932.abstract>.
- Schlapbach, L.J. et al., 2011. Copeptin concentration in cord blood in infants with early-onset sepsis, chorioamnionitis and perinatal asphyxia. *BMC Pediatr*, 11(1), p.38. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/11/38>.
- Schlitt, A. et al., 2011. Cardiac biomarkers in perioperative medicine. *Der Anaesthetist*, 60(8), pp.709–716. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-011-1928-6>.
- Schubert, F., George, J.M. & Bhaskar Rao, M., 1981. Vasopressin and oxytocin content of human fetal brain at different stages of gestation. *Brain Research*, 213(1), pp.111–117.
- Seong, W.J. et al., 2010. Umbilical cord blood amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels according to the mode of delivery. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281(5), pp.907–912. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1253-3>.
- Seri, I. & Noori, S., 2005. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Human Development*, 81(5), pp.405–411.
- Simovic, A. et al., 2015. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratislavské lekárske listy*, 116(10), pp.591–595.
- Soothill, P.W., Nicolaidis, K.H. & Campbell, S., 1987. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 294(6579), pp.1051–1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1246217/>.

- Speer, M.E. et al., 1984. Elevation of plasma concentrations of arginine vasopressin following perinatal asphyxia. *Acta paediatrica Scandinavica*, 73(5), pp.610–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6485779>.
- Struck, J., Morgenthaler, N.G. & Bergmann, A., 2005. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*, 26(12), pp.2500–2504.
- Sugo, S. et al., 1995. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 207(1), pp.25–32. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X85711485>.
- Szinnai, G. et al., 2007. Changes in Plasma Copeptin, the C-Terminal Portion of Arginine Vasopressin during Water Deprivation and Excess in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(10), pp.3973–3978. Available at: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0232>.
- Treschan, T.A. & Peters, J., 2006. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology*, 105(3), pp.540–599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931995>.
- Trevisanuto, D. et al., 2006. Cardiac Troponin I in Asphyxiated Neonates. *Neonatology*, 89(3), pp.190–193. Available at: <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000089795>.
- Trollman, R. et al., 2002. Adrenomedullin gene expression in human placental tissue and leukocytes: A potential marker of severe tissue hypoxia in neonates with birth asphyxia. *European Journal of Endocrinology*, 147(5), pp.711–716.
- Türker, G. et al., 2004. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia. *Biology of the Neonate*, 86(2), pp.131–137.
- Underwood, M.A., Gilbert, W.M. & Sherman, M.P., 2005. Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 25(5), pp.341–8. Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.jp.7211290> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15861199>.
- Urwyler, S.A. et al., 2010. Prognostic Value of Copeptin. *Stroke*, 41(7), p.1564 LP-

1567. Available at: <http://stroke.ahajournals.org/content/41/7/1564.abstract>.
- Vannucci, R.C., 2000. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *American journal of perinatology*, 17(3), pp.113–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11012134>.
- Walther, T., Stepan, H. & Faber, R., 2001. Dual natriuretic peptide response to volume load in the fetal circulation. *Cardiovascular Research*, 49(4), p.817 LP-819. Available at: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/49/4/817.abstract>.
- Wellmann, S. et al., 2010. High copeptin concentrations in umbilical cord blood after vaginal delivery and birth acidosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(11), pp.5091–5096.
- Wu, T.-W., Azhibekov, T. & Seri, I., 2016. Transitional Hemodynamics in Preterm Neonates: Clinical Relevance. *Pediatrics and neonatology*, 57(1), pp.7–18. Available at: <http://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875957215001151/fulltext> [Accessed September 22, 2016].
- Xu-Cai, Y.O. & Wu, Q., 2010. Molecular Forms of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Their Implications. *Heart (British Cardiac Society)*, 96(6), pp.419–424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896276/>.
- Yamashiro, C. et al., 2002. Adrenomedullin concentrations in early 2nd-trimester amniotic fluid: Relation to preterm delivery and fetal growth at birth. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 54(2), pp.99–104.

10 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Weil, für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer, Herrn Dr. Martin Blohm, für die freundliche Bereitstellung des Themas, sowie für die Hilfe bei organisatorischen Fragen im Rahmen der Probensammlung und Erhebung der Daten und für die inhaltliche Hilfe und Inspiration beim Auswerten der Daten und Verfassen der Dissertationsschrift. Er hat die Entstehung dieser Arbeit in jeder Phase motiviert, freundlich und professionell begleitet.

Ich danke Herrn Dr. Florian Arndt für die inhaltliche und organisatorische Unterstützung.

Ich danke den Gynäkologen und Gynäkologinnen und Hebammen des Kreißsaals des Perinatalzentrums des UKE für die tatkräftige und engagierte Unterstützung und freundliche Kooperation beim Sammeln der Proben.

Ich danke den medizinisch-technischen Mitarbeiterinnen des kardialen Biomarkerlabors des Universitätsklinikum Eppendorf Sabine Gerth und Sarah Duenger für ihre engagierte Hilfe und Geduld während der Auswertung der Proben.

Ich danke Herrn Eik Vetorrazi für die statistische Beratung.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Mitdotorandin Glenn Fröschle für die gute Zusammenarbeit und ihr Engagement beim Sammeln der Proben, sowie bei der Auswertung im Labor. Ohne sie es wäre es nicht möglich gewesen, eine Datengrundlage in vorliegender Größe für diese Arbeit zu erlangen.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten. Ich bedanke mich dafür, dass sie mich während des gesamten Studiums und insbesondere in den intensiveren Phasen und beim Verfassen der Dissertationsschrift immer unterstützend und liebevoll

begleitet haben und durch den starken Rückhalt, den sie mir geben, die Voraussetzung für die Verwirklichung meiner Träume schaffen.

Ich danke meinem Partner, meiner Schwester und meinen Freunden, die immer ein offenes Ohr für mich hatten, für ihre Unterstützung und Geduld in schweren Phasen und natürlich auch für die nötige Ablenkung.

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: