

Klinik für Kinder-und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr.med. Egbert Herting

Plazentares Wachstumshormon –
Korrelation mit den kindlichen Größenparametern bei Geburt

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Petra Heyer
aus Köln

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Egbert Herting, Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin der Universität zu Lübeck

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff, Medizinische Klinik III
der Universität zu Lübeck

Tag der mündlichen Prüfung: 28.08.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 28.08.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhalt

1. Einleitung	5
1.1. Plazentares Wachstumshormon	5
1.2. Plazentares Wachstumshormon und mütterliches Gewicht	7
1.3. Störungen des fetalen Wachstums	8
1.4. Plazentares Wachstumshormon (hGH-V) und Small-for-gestational-age (SGA)	10
1.5. Small-for-gestational-age und assistierte Reproduktion	12
2. Fragestellungen	14
3. Patientenkollektiv und Methoden	15
4. Ergebnisse	31
4.1. Kurzbeschreibung Rekrutierungs- und Untersuchungsphase	31
4.2. Mütterliche hGH-V-Serumkonzentrationen	34
4.3. Korrelation von mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen mit den Wachstumsparametern des Kindes bei Geburt	41
4.4. Korrelationen der Kinetik des Anstieges der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen während der Spätschwangerschaft mit den kindlichen Wachstumsparametern bei der Geburt	43
4.5. Korrelationen von mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen und mütterlichem Body Mass Index (BMI)	49

4.6. SGA-Geburten	50
4.7. Schwellenwert der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen für eine SGA-Geburt	52
5. Diskussion	53
6. Zusammenfassung	61
7. Abkürzungsverzeichnis	62
8. Literaturverzeichnis	63
9. Tabellenanhang	69
10. Curriculum Vitae	94
11. Danksagungen	97

1. Einleitung

1.1 Plazentares Wachstumshormon

1.1.1 Grundlagen

Das plazentare Wachstumshormon (hGH-V) ist ein Peptidhormon, das von Frankenne et al. (1990) als GH-V Genprodukt identifiziert wurde. Es handelt sich um ein 191 Aminosäuren umfassendes Protein, das sich in 13 Aminosäuren vom hypophysären Wachstumshormon (hGH-N) unterscheidet (Frankenne et al., 1990). hGH-V wird durch den Synzytiotrophoblasten der Plazenta gebildet (Frankenne et al., 1987; Scippo et al., 1993).

Ab der 10.-20. Schwangerschaftswoche ersetzt hGH-V das hypophysäre Wachstumshormon (Hennen et al, 1985; Frankenne et al., 1988; Mirlesse et al., 1993). Im Gegensatz zum hypophysären hGH-N erfolgt die Abgabe von hGH-V nicht pulsatil wie im 24 - Stunden Serumkonzentrationsprofil deutlich wird (Ericksson et al., 1989). GHRH reguliert weder in vitro (Evain-Brion et al., 1990) noch in vivo (de Zegher et al., 1990) die Sekretion von hGH-V. hGH-V zeigt eine hohe somatogenetische und nur eine schwache lactogenetische Aktivität, da es nur eine geringe Bindungsaffinität zum Prolaktinrezeptor aufweist (Handwerger et al., 2000). Die Bindungsaffinität zum Wachstumshormonrezeptor (GH -Rezeptor) entspricht der des hypophysären Wachstumshormons (Handwerger et al., 2000).

Die Rate der Synthese und damit die Konzentration im mütterlichen Blut nimmt mit dem Wachstum der Plazenta zu (MacLeod et al., 1992; Hennen, 1985). Dabei zeigt sich eine große Variabilität in den verschiedenen hGH-V Profilen bei den schwangeren Frauen (Mirlesse et al., 1993). Mit Einsetzen der Geburt bzw. unter einer Sectio caesarea kommt es zu einem rapiden Abfall der hGH-V Konzentrationen. Dies hängt mit der kurzen Halbwertszeit des Hormons zusammen (Ericksson et al., 1988; Mirlesse et al., 1993). Daneben werden Änderungen im utero-plazentaren Blutfluss sowie dem Freisetzen von Proteasen aus der Plazenta mit Einsetzen der Geburt diskutiert (Alsat et al., 1998).

1.1.2. Physiologische Rolle

hGH-V konnte bisher nur im mütterlichen, nicht im fetalen Blutkreislauf nachgewiesen werden (Mirlesse, et al., 1993; Alsat et al, 1997,1998; Chellakooty et al. 2002,2004;), so dass ein indirekter Einfluss auf das fetale Wachstum vermutet wird. Diese Erkenntnisse führten zu der Hypothese, dass hGH-V Einfluss auf Anpassungsvorgänge des mütterlichen Organismus an die Schwangerschaft sowie auf den Substrattransfer der fetomaternalen Einheit nimmt (Eriksson et al., 1989; Frankenne, 1988). Eine zentrale Rolle spielen hierbei IGF-I als Mediator des fetalen Wachstums sowie der GLUT-I –Rezeptor, der nach neuen Erkenntnissen den Hauptregulator des Glucosetransportes im Synzytiotrophoblasten darstellt (Mirlesse et al., 1993; Caufriez et al., 1993; McIntyre et al., 2000; Baumann et al., 2002; Wu et al., 2003; Chellakooty et al., 2002, 2004; Fuglsang et al., 2005).

hGH-V reguliert die mütterliche IGF-I Abgabe. Studien, die sowohl normale, als auch pathologisch verlaufende Schwangerschaften umfassen, zeigen, dass IGF-I Werte im mütterlichen Plasma mit den korrespondierenden hGH-V Werten positiv korrelieren und zwar unabhängig von Komplikationen und Gestationsalter (Mirlesse et al., 1993; Caufriez et al., 1993; McIntyre et al., 2000; Wu et al., 2003; Chellakooty et al., 2002, 2004;).

Bei Frauen mit Akromegalie wurde trotz hoher hypophysärer Wachstumshormonkonzentrationen und hoher basaler IGF-I Konzentrationen ein Anstieg der IGF-I Werte in der Schwangerschaft verzeichnet, wobei das Muster der hGH-V Sekretion folgte (Beckers et al., 1990).

Die Erkenntnisse müssen zwangsläufig zu dem Schluss führen, dass hGH-V als Hormon keinen direkten Einfluss auf das fetale Wachstum hat, sondern über die Stimulation der IGF-I Produktion sowie der Modulation des Intermediärstoffwechsels das Angebot an Glucose und Aminosäuren für den Feten erhöht (Alsat et al., 1998). Es steigert den mütterlichen Metabolismus während der Schwangerschaft. hGH-V stimuliert in der Leber der Schwangeren und anderen Organen neben Gluconeogenese und Lipolyse den gesamten Anabolismus und erhöht damit das Nährstoffangebot für die fetoplazentare Einheit (Alsat et al., 1998). Darüber hinaus wird eine autokrine bzw. parakrine Rolle von hGH-V vermutet (MacLeod et al., 1992).

Diskutiert und untersucht werden auch direkte Wirkungen von hGH-V auf die Plazenta und auf das fetale Wachstum. Wu et al. wiesen als eine der ersten Arbeitsgruppe 2003 hGH-V sowohl im maternalen wie auch im fetalen Kreislauf nach. Lacroix et al. (2005) untersuchten autokrine und parakrine Einflüsse von hGH-V bei der Regulation der Trophoblasteninvasion. An einem in vitro Modell konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass Zellen extravillöser Zytotrophoblasten, nachdem diese mit hGH-V inkubiert wurden, Wachstumshormonrezeptoren exprimierten. Die Daten wurden durch in situ immunhistochemische Verfahren bestätigt (Lacroix, et al., 2005). Dabei zeigte hGH-V einen größeren Einfluss auf die Stimulation der Trophoblasteninvasion als hGH-N.

1.2. Plazentares Wachstumshormon und mütterliches Gewicht

Der Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Body Mass Index (BMI) in bzw. vor der Schwangerschaft und dem Titerverlauf des plazentaren Wachstumshormons in mütterlichem Serum wird erst in wenigen Untersuchungen beleuchtet. Maternale hGH-V Serumkonzentrationen werden nach neueren Erkenntnissen in der 24. und 28. (26.) Schwangerschaftswoche durch das Körpergewicht (Verhaeghe et al., 2002) sowie durch den BMI vor der Schwangerschaft um die 28. Schwangerschaftswoche negativ beeinflusst (Chellakooty et al., 2002,2004). Es besteht hiernach eine negative Korrelation zwischen dem vor der Schwangerschaft errechneten BMI und den hGH-V Konzentrationen ab der 28. Schwangerschaftswoche (Wu et al., 2003). Dabei fällt der Spitzenwert der hGH-V Konzentration signifikant niedriger bei adipösen ($P = 0,029$) und höher bei untergewichtigen ($P = 0,035$) Müttern im Vergleich zu normalgewichtigen Müttern aus (Wu et al., 2003). Signifikant höhere hGH-V Konzentrationen werden bei untergewichtigen Frauen in den 18.-22., 28.-32. sowie in den 37.- 41. Schwangerschaftswochen gefunden (Wu et al., 2003). Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich die Hypothese, dass hGH-V ähnlich wie hGH-N durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus über das mütterliche Fettgewebe reguliert wird (Wu et al., 2003). Dabei könnte Leptin als Mediator zwischen Fettgewebe und den Effekten auf hGH-V eine Rolle spielen (Wu et al., 2003). Dafür sprechen Untersuchungsergebnisse, die zeigen, dass der Anstieg von hGH-V zwischen der 18. und 22. Schwangerschaftswoche und der 28.-32. Schwangerschaftswoche negativ korreliert zum Leptin Anstieg im selben

Zeitraum und, dass die hGH-V Konzentrationen, die im mütterlichen Serum zirkulieren, negativ mit den Leptin-Konzentrationen in der 28.-32. Schwangerschaftswoche korrelieren (Coutant et al., 2001; Wu et al., 2003, Cellakooty et al., 2002, 2004).

1.3. Störungen des fetalen Wachstums

1.3.1. Small-for-gestational-age (SGA)

SGA sind Neugeborene, deren Körpergewicht bzw. Körperlänge für das entsprechende Gestationsalter unterhalb eines definierten Grenzwertes liegen. Dieser Grenzwert wird definiert aus dem Vergleich von Standardperzentilen bezogen auf das kindliche Körpergewicht bzw. die Körperlänge bei Geburt der entsprechenden Schwangerschaftswoche einer Normpopulation (Wollmann, 1996, 1998; Stanhope, 1997; Gortner, 1998). Small-for-gestational-age ist nach der Übereinkunft des International Small-for-gestational-age Advisory Board, jedes Neugeborene, dessen Körpergewicht bzw. Körperlänge bei Geburt 2 Standardabweichungen unter dem Durchschnitt des entsprechenden Gestationsalters liegt ($\geq -2SD$) (Lee et al., 2003). Die gebräuchlichste Definition umfasst alle Neugeborenen, deren Körpergewicht bei Geburt sich unter der 10. gestationsalterkorrigierten Perzentile befindet.

1.3.2. Symmetrische Wachstumsretardierung

Zwei Formen der Wachstumsretardierung sind zu unterscheiden: Eine symmetrische Form und eine asymmetrische Retardierung (Gortner, 1998; Wollmann, 1998): Die symmetrische Retardierung – der proportionierte Kleinwuchs – ist mit einer Häufigkeit von 10 - 20% zu finden. Kindliche Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang sind bei der Geburt gleichermaßen betroffen, d.h. es liegt eine Störung der Zellteilung und des Zellwachstums unabhängig von der Substratzufuhr bzw. vom Substratbedarf vor. Die Retardierung entwickelt sich im ersten bzw. zweiten Schwangerschaftstrimenon. Die Ursache soll in einer intrinsischen Störung zu finden sein, wie chromosomale oder auch toxische Faktoren. Kindliches Körpergewicht und –länge bei Geburt liegen bei der

symmetrischen Wachstumsretardierung unterhalb eines definierten Grenzwertes (Wollmann, 1998).

1.3.3. Asymmetrische Wachstumsretardierung

Die Häufigkeit der asymmetrischen Wachstumsretardierung beträgt ca. 70 - 80%. Hierbei liegt das kindliche Körpergewicht unterhalb des definierten Grenzwertes und die Körperlänge im Normbereich. Das bedeutet, Körperlänge und Kopfumfang sind von der Retardierung im Vergleich zum Körpergewicht nur minimal betroffen. Diese Form der Wachstumsretardierung entwickelt sich im letzten Schwangerschaftstrimenon, wenn ein erhöhter Sauerstoff –und Substratbedarf des Feten vorliegt. Die Ursache lässt sich unter anderem in einer eingeschränkten Plazentafunktion finden, die diesen Bedarf nicht decken kann. Man findet also häufig eine extrinsische als Ursache Störung der asymmetrischen Wachstumsretardierung (Wollmann 1998).

Die asymmetrische Form führt gewöhnlich zu postnatalem Aufholwachstum, wobei das Aufholwachstum mit Normalisierung von Körpergewicht und Körpergröße vor allem in den beiden ersten Lebensjahren zu beobachten ist (Fitzhardinge et al., 1989; Albertsson–Wikland, 1994, Monset-Couchard et al., 2000). Karlberg und Mitarbeiter zeigten 1997 in einer Studie, dass das Aufholwachstum vor allem in den ersten 5 Lebensmonaten stattfindet und damit ein sehr früher Vorgang ist. Ein SGA geborenes Kind, dessen Körpergröße im Alter von 4 Jahren -2 SDS unterschreitet, wird die normale Erwachsenengröße wahrscheinlich nicht mehr erreichen, da ein spontanes Aufholwachstum in diesem Alter nicht mehr zu erwarten ist (Karlberg, 1995). Die Betroffenen werden in Kindheit und Erwachsenenalter unter ihrer möglichen Zielgröße bleiben (Wollmann, 1998).

1.3.4. Fetale Programmierung

Nach David Barker, einem englischen Epidemiologen, liegen die Wurzeln vieler chronischer Erkrankungen, wie das metabolische Syndrom (Adipositas, Hypertriglyceridämie mit niedrigem HDL - Spiegel, Hyperurikämie, Hypertonie, zunehmende Glukoseintoleranz bis hin zum Diabetes mellitus Typ II) und Osteoporose in der intrauterinen Entwicklung (Syndrom X, Barker et al., 1989, 1992, 1993, 1998). Daher

wird diskutiert, ob pränatale Ereignisse wie Wachstumsretardierung in Kombination mit dem genetischen Hintergrund, Umwelteinflüssen, und den Verhaltensweisen des Individuums zu diesen Erkrankungen im späteren Leben führen können.

1.4. Plazentares Wachstumshormon und Small-for-gestational-age (SGA)

Mirlesse et al. (1993) maßen hGH-V und hGH-N Konzentrationen in mütterlichem Blutplasma mit Hilfe von 2 Radioimmunoassays sowie IGF-I Konzentrationen nach Extraktion. Dabei fand die Arbeitsgruppe bei den 22 Müttern, die von wachstumsretardierten Kindern entbunden wurden, signifikant niedrigere hGH-V Werte: $14,9 \pm 1,6$ mU/l versus $26,5 \pm 1,2$ mU/l bei Schwangerschaften, die in angemessen großen und schweren Neugeborenen resultierten. Hier zeigten sich auch signifikant niedrigere IGF-I Werte. Die Gruppe setzte sich aus 14 Fällen mit idiopathischer Ursache, 6 Fällen von EPH-Gestose, einer Infektion und einer Chromosomenaberration als mögliche Gründe der unter der 3. Perzentile liegenden fetalen Gewichte, die sonographisch ermittelt wurden, zusammen.

Chowen et al. (1996) untersuchten die Expression von hGH-V in Plazenten von normalen Geburten (n=6) und Geburten mit intrauteriner Wachstumsretardierung, IUGR, (n=5) mittels in situ Hybridisation. Dabei zeigte die Arbeitsgruppe, dass die Anzahl der Zellen pro Einheit, die die für hGH-V spezifische mRNA exprimieren, in den Plazenten normaler Schwangerschaften signifikant größer war im Vergleich zu den IUGR Plazenten: $12,8 \pm 0,9$ Zellen/Einheit versus IUGR mit $4,9 \pm 2,4$ Zellen/Einheit. Mit einem Mangel an plazentarem Wachstumshormon scheinen damit nicht nur die Größen der Plazenten vermindert zu sein, wie in der Studie festgestellt wurde, sondern auch die Zellen pro Einheit, die dieses Peptid produzieren (Chowen et al., 1996). Allerdings muss man feststellen, dass in der Studie bei allen IUGR-Plazenten Läsionen im Bereich der Vaskularisierung zu finden waren (Chowen, 1996).

Mit einem Mangel an hGH-V gehen erniedrigte Werte für IGF-I einher. Giudice et al. (1995) und Klauwer et al. (1997) wiesen signifikant erniedrigte Werte in Seren von IUGR-Feten, die aus Nabelschnurblut gewonnen wurden, nach. Diese Ergebnisse unterstützen die Daten der Studie von Mirlesse et al. (1993).

Da die Konzentrationen von plazentarem Wachstumshormon und IGF-I positiv miteinander korrelieren und hGH-V der wichtigste Regulator der IGF-I Abgabe ist, muss ein hGH-V Mangel einen IGF-I Mangel nach sich ziehen. Damit verschlechtert sich das Substratangebot für den Feten. Resultierend aus dem Mangel an IGF-I geht aus der Schwangerschaft ein für das Gestationsalter zu kleines und zu leichtes Kind hervor. Klauwer et al. (1997) konnten nachweisen, dass die IGF-I Werte linear zum Gestationsalter bis zum 270. Tag der Schwangerschaft ansteigen. In dieser Periode bestand eine strenge Korrelation zwischen IGF-I Werten und dem fetalen Geburtsgewicht.

Aufgrund des engen Zusammenspiels von hGH-V und IGF-I, der Korrelation von IGF-I mit dem Geburtsgewicht sowie den Studienergebnissen im Zusammenhang mit hGH-V bzw. IGF-I Mangel und Wachstumsretardierung, muss man zu der Annahme kommen, dass plazentare Wachstumshormonspiegel in Korrelation zu kindlicher Körperlänge und Gewicht bei der Geburt stehen.

So untersuchten Chellakooty et al. (2004) 89 Spontanschwangere: Zur Messung plazentarer Wachstumshormonspiegel, IGF-I, und IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) wurden sieben Blutentnahmen vorgenommen. Außerdem dienten zur Überwachung der Plazentafunktion 3 sonographische Untersuchungen. Die Schwangerschaften endeten zwischen der 37. und 42. Gestationswoche mit der Geburt eines Einlings mit Geburtsgewichten, die oberhalb -2 SD lagen (Chellakooty et al., 2004). Die Arbeitsgruppe konnte eine positive Korrelation zwischen den Änderungen der Serumkonzentrationen von hGH-V und der fetalen Wachstumsrate ($P=0,027$) im Zeitraum von 24,5 - 37,5 Schwangerschaftswochen finden und eine positive Korrelation mit dem Geburtsgewicht ($P=0,027$) nachweisen. Des weiteren zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Anstieg der hGH-V Serumkonzentrationen und dem Anstieg der IGF-I Konzentrationen während der Schwangerschaft. Man stellte jedoch keine Assoziation zwischen hGH-V und IGFBP-3 Werten dar (Chellakooty et al., 2004).

Die Daten stützen die Ergebnisse einer Untersuchung von Chellakooty et al., die im Jahre 2002 veröffentlicht wurden: Hier war nach der Untersuchung von 455 Schwangeren eine positive Assoziation von hGH-V und fetalem Gewicht im Alter von 28 Gestationswochen

zu finden. Zusammenfassend konnten in den aufgeführten Untersuchungen eine signifikante Assoziation zwischen hGH-V und fetalem Wachstum nachgewiesen werden.

Bei 35 % der SGA-Geborenen lässt sich die Ursache nicht ermitteln. Es wird eine Störung im Bereich der Homöostase der utero-plazentaren Einheit diskutiert, da Kinder, die bei der Geburt einen hypophysären Wachstumshormonmangel aufweisen, bei der Geburt meist normal groß und schwer sind. Möglicherweise ist ein hGH-V Mangel Ursache für eine SGA-Geburt, wie aus den Ergebnissen der oben aufgeführten Studien hervorgeht.

1.5. Small-for-gestational-age und assistierte Reproduktion

Zahlreiche Studien der letzten Jahre zeigen einen signifikant höheren Anteil an SGA-Geburten nach assistierter Reproduktion im Vergleich zur Normalpopulation. Die Zahl der SGA-Geborenen liegt hierbei nicht nur aufgrund der häufiger auftretenden Mehrlings- und Frühgeburten höher. Auch bei den termingeborenen Einlingen findet man einen signifikant höheren Anteil an SGA-Geborenen. Doyle et al. analysierten (1992) die Daten des Medical Research Council von 1978-1987. In diesem Register werden in Großbritannien Daten von Geburten gesammelt, die aus einer Schwangerschaft nach In-vitro-Fertilisation (IVF) hervorgingen. Die Untersuchung schloss 648 Neugeborene aus ganz Großbritannien ein. Davon waren 12,7 % Frühgeborene, 10,6 % zeigten ein geringes Geburtsgewicht und 17 % der Neugeborenen wurden als SGA definiert (Doyle et al., 1992). Bei allen Schwangerschaften, die analysiert wurden, handelte es sich um Einlingsschwangerschaften.

Bonduelle et al. (2002) verglichen 2840 Neugeborene (1991-1999) aus Schwangerschaften nach Intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) mit 2955 Neugeborenen (1983-1999), resultierend aus Schwangerschaften nach einer Kinderwunschbehandlung mit IVF. Besonders geringe Geburtsgewichte fand man bei den IVF Kindern (5,7 %). Im Vergleich dazu zeigten ICSI Neugeborene nur einen Anteil von 4,4 % mit besonders geringem Geburtsgewicht (Bonduelle et al., 2002). Koudstaal et al. (2000) verglichen 307 IVF Kinder mit 307 Kindern resultierend aus Spontanschwangerschaften: In der IVF Gruppe war der Anteil der SGA Kinder höher: 16,2 % versus 7,9 % ($P < 0,001$) (Koudstaal et al., 2000).

Kinder, die aus einer Schwangerschaft nach einer IVF Behandlung hervorgehen, zeigen ein signifikant erhöhtes SGA Risiko im Vergleich zu ICSI Neugeborenen (Bonduelle et al., 2002; Doyle et al., 1992; Koudstaal et al., 2000; Wang et al., 1994). Vor allem weisen Frauen mit ungeklärter Infertilität und einer erfolgten Sterilitätsbehandlung mit IVF ein signifikant erhöhtes Risiko auf, ein SGA-Geborenes zu entbinden (Doyle et al., 1992; Wang et al., 1994).

2. Fragestellungen

Aus der ausgewerteten Literatur ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Besteht eine Korrelation zwischen mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen und kindlichem Körpergewicht sowie der kindlichen Körperlänge bei Geburt ?
2. Weisen maternale hGH-V-Serumkonzentrationen deutliche interindividuelle Unterschiede auf ?
3. Steigen die Serumkonzentrationen von hGH-V im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich an?
4. Ist eine negative Korrelation zwischen mütterlichem BMI und mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen nachzuweisen?
5. Findet man signifikante Unterschiede in den hGH-V Serumkonzentrationen zwischen den Spontanschwangeren und den Schwangeren nach assistierter Reproduktion?
6. Zeigen Schwangerschaften, die in einer SGA-Geburt münden, signifikant niedrigere Serumwerte an hGH-V?
7. Lässt sich ein Schwellenwert der hGH-V Serumspiegel als prädiktiver Parameter für das Risiko einer SGA-Geburt bestimmen?
8. Stellt ein hGH-V-Mangel eine mögliche Ursache unklarer Infertilität bei Frauen dar?

3. Patientenkollektiv und Methoden

3.1. Studienplanung

3.1.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine offene, prospektive, longitudinale Studie.

3.1.2. Votum der Ethik-Kommission

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck erfolgte nach der Sitzung am 22. April 2003 (Aktenzeichen 03-040).

3.1.3. Fallzahlschätzung

Im Rahmen der Untersuchungsplanung wurde eine Fallzahlschätzung durchgeführt und eine Teilnehmerinnenzahl von $n=400$ kalkuliert. Rekrutiert werden konnten nur 334 Studienteilnehmerinnen, aufgrund Rekrutierungsverzögerungen in den teilnehmenden Praxen und Kliniken oder Non - Compliance der Patientinnen.

3.1.4. Homogenitätsanalyse

Das Studienkollektiv wurde hinsichtlich des Alters der Mütter und der Wachstumsparameter von Müttern und Kindern einer Homogenitätsanalyse unterzogen, um einen Bias bei der Rekrutierung auszuschließen. Hierbei ergibt sich eine Normalverteilung in der Gruppe der eingeschlossenen Patientinnen sowie der Ausschlussgruppe. Die graphischen Darstellungen hierzu sind im Tabellenanhang zu finden.

3.1.5. Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden gesunde, kaukasische bzw. slawische schwangere Frauen nach spontaner Konzeption und nach assistierter Reproduktion mit einer der

genannten Methoden, schließlich deren Kinder, reife Einlinge ohne Fehlbildungen oder angeborene Erkrankungen, nach komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf.

3.1.6. Ausschlusskriterien

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Frauen anderer ethnischer Herkunft, deren Kinder Wachstumsverläufe erwarten ließen, die sich wesentlich von den Perzentilenverläufen kaukasischer Feten unterscheiden. Dazu gehörten Migranten aus den Mittelmeeranrainerstaaten, wie auch Frauen arabischer, afrikanischer bzw. afroamerikanischer Abstammung. Außerdem konnten Schwangere mit angeborenen bzw. erworbenen sowie chronischen Erkrankungen nicht eingeschlossen werden. Bei den Neugeborenen stellten Ausschlusskriterien pränatal diagnostizierte Fehlbildungen, ein komplikationsbehafteter Schwangerschaftsverlauf und Geburt sowie Perinatalperiode, Frühgeburten, Mehrlinge und schließlich mögliche exogene Ursachen für SGA dar.

3.1.7. Teilnehmende Arztpraxen und Kliniken

Ärztinnen und Ärzte der Sterilitäts- und Hormonsprechstunde, Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig – Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Ärztlicher Direktor Prof. Dr.med. K. Diedrich

Prof. Dr. med. Ricardo Felberbaum,
ehemaliger Oberarzt der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKSH, Campus Lübeck

Jetzt:

Klinikdirektor der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

Klinikum Kempten-Oberallgäu

Akademisches Lehrspital der Universität Ulm

Robert-Weixler-Strasse 50

87429 Kempten

Dr.med. Askan Schultze-Mosgau, Oberarzt der Abteilung

Frau Dr.med. Christine Diedrich, Ärztin

Dr.med. Georg Griesinger, Assistenzarzt

Ärzte und Ärztinnen des Endokrinologikum Hamburg, Lornsenstrasse 4 - 6, 22767
Hamburg:

Priv. Doz. Dr.med. Michael Ludwig
Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Priv.Doiz. Dr.med. Frank Nawroth
Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Frau Dr.med. Elke Ruttman
Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Teilnehmende Belegärzte des Marienkrankenhauses Lübeck, Parade 3, 23552 Lübeck:

Praxis Dr. med. Reinhart Lettau, Dr. med. Matthias Zimmermann, Fachärzte für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Sandstrasse 25 - 27, 23552 Lübeck

Praxis Dr. med. Renate Felshart, Dr. med. Sabine Wulff, Fachärztinnen für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Sandstrasse 25 – 27, 23552 Lübeck

Praxis Dr. med. Ulfert Holtkamp, Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Parade 8, 23552 Lübeck

Teilnehmende niedergelassene Frauenärztinnen in Lübeck:

Praxis Dr. med. Hiltrut Trautwein, Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Moltkestrasse 5, 23564 Lübeck

Praxis Dr. med. Annemarie Uebe, Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Breite Strasse 19, 23552 Lübeck

3.1.8. Aufklärung und Einwilligung

Als Voraussetzung der Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung wurden die Schwangeren durch den behandelnden Arzt mithilfe eines Aufklärungsbogens ausführlich über die Ziele und den Ablauf der Untersuchung sowie möglicher Risiken und Folgen für die Gesundheit der Schwangeren und des Feten aufgeklärt. Die Aufklärung erfolgte vor der Einwilligung, im Rahmen einer ärztlichen Beratung der Schwangeren. Hierbei war davon auszugehen, dass sich die Frauen in vollem Besitz ihrer Erkenntnis- und Entscheidungsfähigkeit befanden.

Der Aufklärungsbogen, den die Studienteilnehmerinnen bei der Rekrutierung erhielten, wurde nach den Empfehlungen zur Patientenaufklärung des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 9. März 1990 durch unsere Arbeitsgruppe entworfen. Nach Einwilligung in die Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung verblieb der Aufklärungsbogen bei der Schwangeren.

Die Schwangere willigte mit vollständiger Angabe von Adresse und Telefonnummer in die Teilnahme an der Untersuchung ein, mit der Möglichkeit, jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Teilnahme abzubrechen (Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung im Tabellenanhang).

3.1.9. Fragebogen

Der Fragebogen zur Erhebung von möglichen Risiken für das Wachstum des Kindes während der Schwangerschaft wurde vor Beginn der eigentlichen Rekrutierung durch die Doktorandin eigenständig ausgearbeitet und im Anhang des Ethikantrages der Ethikkommission vorgelegt.

Im Vorfeld der Untersuchung mussten die Ein- und Ausschlusskriterien der Teilnehmerinnen überprüft werden, d.h. es wurden bekannte Risikofaktoren für SGA ermittelt, wie Körpergröße der Eltern, Rauchgewohnheiten, Alkoholgenuss, chronische angeborene oder erworbene Erkrankungen. Darüber hinaus wurde neben der Parität der Studienteilnehmerin auch die Anzahl der Schwangerschaften im Hinblick auf Neigung zum habituellen Abort ermittelt. Daneben erfolgte die Erfassung von Geschwisterkindern mit Geburtsdatum, Frühgeburtlichkeit, chronischen angeborenen oder erworbenen Erkrankungen. Diese Daten sollten Einblick in eine mögliche genetische Vorbelastung der Familie geben und mögliche Risiken wie Neigung zur Frühgeburtlichkeit aufdecken. Bedeutsam erschien auch die Ermittlung des Alters beider Partner als Risiko für bestimmte Erkrankungen des Kindes wie auch lange bestehender Kinderwunsch und erfolgte Sterilitätsbehandlung. Außerdem sollten der errechnete Geburtstermin, Adresse des betreuenden Frauenarztes und eine Telefonnummer zur Kontaktaufnahme angegeben werden, um den weiteren Planungsablauf der Untersuchung zu sichern.

Die aktuelle Studienlage ergab, dass das Gewicht der Schwangeren vor der Schwangerschaft in dem hier beschriebenen Fragebogen erhoben wurde. Die Erfassung des ersten Gewichtes in der Schwangerschaft erfolgte abschließend im Rahmen der Ermittlung der Daten zur Geburt (Zusammenhang mütterliches Gewicht und hGH-V in der Literaturdiskussion). Schließlich wurden Fragen zum Bildungsstand und zur aktuellen beruflichen Tätigkeit gestellt, um Rückschlüsse auf das soziale Umfeld, in denen das Kind aufwachsen wird, ziehen zu können bzw. den Belastungsgrad der Studienteilnehmerin während der Schwangerschaft zu ermitteln.

3.2. Rekrutierungsphase

3.2.1. Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion

Sterilitätssprechstunde der Frauenklinik des UKSH, Campus Lübeck und des Endokrinologikums Hamburg

Die behandelnden Ärzte der Sterilitätssprechstunde der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig - Holstein, Campus Lübeck und des Endokrinologikums, Hamburg erhielten einen Studienordner zur Organisation der Rekrutierung der Schwangeren. Dieser enthielt Adressen von Studienleiter Dr. med. Th. Wygold und Doktorandin Petra Heyer, einen kurzen Umriss von Inhalten und Zielen der Untersuchung, eine Kurzbeschreibung des Patientinneneinschlusses, ca. einhundert Aufklärungsbögen und Einwilligungserklärungen für die Schwangeren und schließlich adressierte und frankierte Rückumschläge, außerdem Tabellenblätter, in die Vor- und Nachnamen der Studienteilnehmerinnen eingetragen werden konnten, um Doppelrekrutierungen zu vermeiden.

3.2.2. Schwangerschaften nach spontaner Konzeption

Niedergelassene Ärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Lübeck

Die teilnehmenden Fachärzte für Frauenheilkunde -und Geburtshilfe in Lübeck erhielten den Studienordner gleichen Inhalts zur Organisation der Rekrutierung der Schwangeren. Auf Vorschlag von Dr. med. R. Lettau erhielten die niedergelassenen Frauenärzte, die Teilnehmerinnen nach spontaner Konzeption rekrutierten, zusätzlich Fragebögen zur Erhebung von möglichen Risiken für das Wachstum des Kindes während der Schwangerschaft (Tabellenanhang), die zusammen mit Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung ausgehändigt wurden. Damit sollte eine zusätzliche Rücksendung an die Arbeitsgruppe wegfallen.

Die Blutabnahmen der Schwangeren nach spontaner Konzeption organisierten die Ärzte der rekrutierenden Praxen zusammen mit dem Praxispersonal selbst. Aus diesem Grund

befanden sich in dem Studienordner zusätzlich Kennzeichnungsblätter für die Patientenkartekarte der rekrutierten Schwangeren. Hier waren die Zeiträume der Blutabnahmen vermerkt, so dass diese abgearbeitet werden konnten.

3.3. Ablauf der Rekrutierung

3.3.1. Schwangerschaften nach spontaner Konzeption

Die Rekrutierung erfolgte nach sonographischer Sicherung der Schwangerschaft in der 6. – 10. SSW. Im Rahmen der Mutterpassausgabe wurde die mündliche und schriftliche Aufklärung durch den niedergelassenen Frauenarzt mithilfe des Aufklärungsbogens durchgeführt. Nach mündlichem Einverständnis der Schwangeren zur Teilnahme an der Untersuchung händigte der behandelnde Arzt Einwilligungserklärung und Fragebogen sowie einen adressierten und frankierten Rückumschlag aus. Außerdem benötigte die Arbeitsgruppe die Zustimmung zur telefonischen Kontaktaufnahme. Fragebogen und ausgefüllte Einwilligungserklärung sollten innerhalb von drei Tagen an die Doktorandin zurückgesandt oder in der rekrutierenden Praxis abgegeben werden. Der Aufklärungsbogen verblieb bei der Schwangeren. Nach Eingang der Unterlagen erfolgte der telefonische Erstkontakt mit der Schwangeren durch die Doktorandin.

3.3.2. Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion

Die Rekrutierung erfolgte auch hier nach sonographischer Sicherung der Schwangerschaft in der 6. – 8. SSW. Zu diesem Zeitpunkt kann festgestellt werden, ob der Foetus vital ist bzw. ob eine Einlings- oder Mehrlingsgravidität vorliegt. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Frauen durch den behandelnden Arzt mithilfe des Aufklärungsbogens wurden Aufklärungsbogen und Einwilligungsformular zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag ausgehändigt. Das ausgefüllte Einwilligungsformular sollte innerhalb von drei Tagen durch die Schwangere an die Doktorandin zurückgesandt werden. Der Aufklärungsbogen verblieb bei der Schwangeren. Nach Eingang der Einwilligungserklärung erfolgte der telefonische Erstkontakt mit der Schwangeren durch die Doktorandin. Nach dem Erstgespräch wurde

der Fragebogen zur Erhebung von möglichen Risiken für das Wachstum des Kindes übersandt.

3.3.3. Telefonischer Kontakt

Besonderes Merkmal der Durchführung der Untersuchung stellte der dauerhafte telefonische Kontakt zu jeder der teilnehmenden Schwangeren durch die Doktorandin über die gesamte Zeit der Schwangerschaft dar. Dieses Vorgehen schloss sowohl die Gruppe assistierte Reproduktion wie auch die Gruppe der Spontanschwangeren ein. Nach Eingang der Einwilligung zur Studienteilnahme nahm die Doktorandin innerhalb der ersten Woche telefonischen Kontakt zur Studienteilnehmerin auf. Im Erstgespräch erfolgte noch einmal eine ausführliche Aufklärung der Schwangeren und detaillierte Beantwortung aller auftretenden Fragen. Auf Wunsch wurden die wissenschaftlichen Hintergründe der Untersuchung dargelegt. Nicht zuletzt musste deutlich darauf hingewiesen werden, dass der Einschluss der Schwangeren in die Untersuchung nicht aufgrund eines Krankheitsverdachtes geschah. Daneben wurde im Rahmen des Erstkontaktes mit der Schwangeren die Organisation der Blutentnahmen und der weitere Verlauf der Untersuchung wie auch die Erhebung der Daten zur Geburt dargestellt. Abschließend erhielt die Studienteilnehmerin eine Kontaktadresse, an die sie sich bei Fragen und auftretenden Problemen wenden konnte.

Zwei bis drei Wochen vor jeder Blutentnahme erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme zu der jeweiligen Studienteilnehmerin. Dabei konnte der nächste Termin zur Vorsorgeuntersuchung ermittelt und auf die Blutentnahme für unsere Studie hingewiesen werden. So wurde zum einen die Studienteilnehmerin an die Einhaltung der Blutentnahme erinnert, daneben konnten Fragen und auftretende Probleme ausgeräumt werden.

3.4. Blutentnahmen

In beiden Gruppen erfolgten 3 Blutentnahmen: Im Zeitraum zwischen der 12.–16. SSW, 24.–28. SSW und in der Spätschwangerschaft ab der 33. SSW. Die Blutentnahmen sollten mit den Terminen der frauenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen übereinkommen, um eine zusätzliche Belastung der Schwangeren auszuschließen. So wurde die erste Entnahme (12.–16. SSW) meist im Rahmen der sonographischen Nackendichtemessung des Feten, Triple-Test und α -Fetoproteinbestimmung vorgenommen. Die zweite Blutentnahme (24.–28. SSW) erfolgte in der Regel im Zusammenhang mit dem oralen Glucosebelastungstest. In der Spätschwangerschaft, ab der 33. Schwangerschaftswoche, wurde im Rahmen der HBs-Ag Bestimmung das letzte Serumröhrchen entnommen. Nicht immer kamen die Blutentnahmen genau mit den oben genannten Vorsorgeuntersuchungen überein, da das Vorgehen der Frauenärzte bei den Vorsorgeuntersuchungen bisweilen variierte. Darüber hinaus ließen einige Studienteilnehmerinnen die Blutentnahmen durch den Hausarzt bzw. am Arbeitsplatz vornehmen. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen wurde so gewählt, dass Aussagen über die Dynamik der Titerbewegungen von hGH-V gemacht werden können. Für die Bestimmung von hGH-V sind 1-2 ml Serum erforderlich, so dass die Abnahme einer üblichen Serummonovette (4,5 ml) ausreichte.

3.4.1. Ermittlung der Blutentnahmezeiträume

Im Rahmen des Fragebogens zur Erhebung möglicher Risiken für das Wachstum des Kindes während der Schwangerschaft wurde der errechnete Geburtstermin ermittelt. Dieser diente als Grundlage, um mithilfe eines Gravidariums die den entsprechenden Schwangerschaftswochen zugehörenden Daten zu ermitteln.

3.4.2. Organisation der Blutentnahmen

Schwangerschaften nach spontaner Konzeption

Die Blutentnahmen wurden durch die niedergelassenen Frauenärzte eigenständig organisiert. Die Patientenkarteikarte kennzeichneten die Arzthelferinnen durch ein Markierungsblatt. Zum einen wurde auf diese Weise die Erkennung der

Studienteilnehmerin ermöglicht, zum anderen gingen die Zeiträume der Blutabnahmen aus dem Blatt hervor und konnten nach der Durchführung gekennzeichnet werden. Die Blutentnahmen wurden durch den Arzt selbst, der Hebamme der Praxis, der Medizinisch Technischen Angestellten oder einer Arzhelferin vorgenommen. Die Entnahme erfolgte mithilfe der in der jeweiligen Praxis üblichen Blutentnahmesystemen. Zur Anwendung kamen übliche Serummonovetten à 4,5 ml ohne Zusatz. Nach Möglichkeit wurde in der Praxis zentrifugiert. Das Serum füllte man in Transportröhrchen mit Schraubverschluss, kühlte dieses im Kühlschrank oder froz das Serum ein. Vollblut musste mit frankierten und adressierten Versandtaschen an die Arbeitsgruppe zurückgesandt werden, um das Vollblut schnellstmöglich einer Zentrifugation zukommen zu lassen. Das in der Praxis zentrifugierte Serum holte die Doktorandin in zwei-wöchentlichen Abständen ab. Der Transport erfolgte in einer Kühlbox.

3.4.3. Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion

Nach Abschluss der Sterilitätsbehandlung wurden die Schwangeren durch einen niedergelassenen Frauenarzt an ihrem Heimatort betreut. Der durch die Arbeitsgruppe zu betreuende Bereich erstreckte sich damit über ganz Norddeutschland. Daher mussten die Serummonovetten zugesandt werden, damit die Blutentnahmen von den betreuenden Frauenärzten durchgeführt werden konnten. Zu diesem Zweck erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme zu den Zeiträumen der anstehenden Blutentnahmen. Auf diese Weise konnten Termine der Vorsorgeuntersuchungen ermittelt werden und das Serumröhrchen zum Vorsorgetermin bei der Studienteilnehmerin eingehen. Hierzu wurde eine an die Studienteilnehmerin adressierte und frankierte Versandtasche der Größe 1 mit einer als Rückantwort adressierten und frankierten Versandtasche der Größe 0, einem mit Namen, Patientencode und Zahl der Blutentnahme beschrifteten Serumröhrchen gefüllt. Zusätzlich befand sich das Serumröhrchen ohne Zusatz in einem Schutzzöhrchen mit Kennzeichnung „Menschliches Untersuchungsgut“. Zur ersten Blutentnahme war ein Informationsschreiben über die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung an den behandelnden Frauenarzt beigefügt. Nach der Blutentnahme beim betreuenden Frauenarzt, konnten die Studienteilnehmerinnen das Serumröhrchen per Rückversandtasche an die Arbeitsgruppe zurücksenden.

3.4.4. Weiterverarbeitung und Lagerung von Serum

Im Proteinlabor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig - Holstein, Campus Lübeck wurden die eingehenden Vollblutproben zentrifugiert und abgesert. Das Serum füllten die Medizinisch Technischen Angestellten in Transportröhrchen mit Schraubverschluss. Die Serumproben aus den beteiligten Praxen und der Gruppe der assistierten Reproduktion wurden bei -15°C gelagert.

3.5. Messung von plazentaren Wachstumshormonkonzentrationen

3.5.1. IFMA – Immunofluorometric Assay

Die Entwicklung und genaue Durchführung sowie der klinische Einsatz des IFMA wurde 2003 durch Wu et al. veröffentlicht. Der durch die Arbeitsgruppe entwickelte IFMA nutzt die neuen hGH-V spezifischen Antikörper mAbs (3F12,8A9). Zur Generierung der mAbs verwendete man eine hGH-V Präparation, die von Mausfibroblasten produziert wurde. Durch Western Blot konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die hGH-V-Präparation beide molekularen Isoformen von hGH-V umfasst, wie sie auch von menschlichen Synzytiotrophoblasten gebildet werden. Die gleiche Präparation wurde zur Kalibration des Assay verwendet, da der Kalibrator eines Assays möglichst identisch zum Analyten sein sollte. Durch die Nutzung der beiden neuen Antikörper weist der IFMA eine hohe Sensitivität auf ($0,02 \mu\text{l}$).

Für eine doppelte Messung wird ein Serumvolumen von $50 \mu\text{l}$ benötigt. Die gesamte Durchführung des Assays dauert weniger als 3 h. Der Assay hat eine lineare Arbeitsspannbreite von $0,02\text{-}25 \mu\text{l}$. Die untere Nachweisgrenze beträgt $0,01 \mu\text{l}$ und die Untergrenze der Quantifikation, die durch den niedrigsten messbaren Wert definiert wird, beträgt $0,02 \mu\text{l}$. Die intraassay - Variationskoeffizienten betragen $2,8 \%$ und $4,0 \%$ bei Konzentrationen von 5 beziehungsweise $0,5 \mu\text{l}$. Die interassay - Variationskoeffizienten werden für die gleichen Konzentrationen mit $5,5 \%$ und $9,3 \%$ angegeben. Die Linearität des Assays wird mit $110 \pm 4 \%$ angeführt. Die lineare Regressionsanalyse ergibt einen Korrelationskoeffizienten von $0,99$ und größer, was auf eine gute Linearität hinweist.

Die Messung des plazentaren Wachstumshormons führte Dr. med. Martin Bidlingmaier, Medizinische Klinik Innenstadt, Ludwig-Maximilian-Universität, Ziemssenstr. 1, 80336 München durch, der den IFMA mitentwickelte. Zu diesem Zweck erfolgte der Versand der Serumproben in 4 Trockeneissendungen nach München. Die Proben wurden in einem isolierenden Behältnis mit 4-5 kg Trockeneis verpackt. Die Beschriftung der Serumprobe enthielt Name, Vorname der Patientin, Patientencode und Zahl der Blutentnahme (1.,2.,3 Blutentnahme). Zur Dokumentation der Hormonkonzentrationen erhielt Herr Dr. med. M. Bidlingmaier eine startbare CD-Rom mit den Patientencodes und Namen der Patientinnen in einer Microsoft Excel Datei zusammengefasst. Auf diese Weise wurden die Messergebnisse aus München an die Arbeitsgruppe in Lübeck übermittelt.

3.6. Erfassung der Daten zur Geburt

3.6.1. Fragebogen

Der Fragebogen zur Erhebung der Daten zur Geburt wurde von der Doktorandin eigenständig entwickelt (Tabellenanhang). Der Fragebogen diente neben der Erhebung der Geburtsdaten der Neugeborenen vor allem noch einmal der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und der Erfassung von bekannten Risiken für SGA. So sollten noch einmal Angaben zum Rauchverhalten vor und während der Schwangerschaft gemacht werden, sowie Aussagen zu Erkrankungen, die im Zusammenhang mit der Schwangerschaft stehen und die körperliche Entwicklung des Feten maßgeblich beeinflussen. Aus diesem Grund wurde den Studienteilnehmerinnen ausführlich Raum gegeben, den Verlauf von Schwangerschaft und Geburt sowie den Gesundheitszustand des Neugeborenen nach der Entbindung, wie auch notwendig gewordene medizinische Maßnahmen genau zu erläutern. Hieraus kann auf pathologische Vorgänge rückgeschlossen werden. Aufgrund des beschriebenen Zusammenhanges zwischen mütterlichem Gewicht und BMI sollte das erste Körpergewicht der Studienteilnehmerin in der Schwangerschaft angegeben werden. Die Teilnehmerinnen, die eine Sterilitätsbehandlung erhalten hatten, sollten zusätzlich die angewandte Methode ergänzen.

Der Fragebogen zur Erhebung der Daten zur Geburt ist im Anhang zu finden.

3.6.2. Erhebung der Daten der Neugeborenen

Die Daten der Neugeborenen wurden in engem zeitlichen Zusammenhang zum errechneten Geburtstermin erhoben. Die Datenerfassung erfolgte telefonisch mittels des vorbereiteten Fragebogens. Zur Beantwortung nahmen die Mütter Mutterpass und das Vorsorgeheft des Kindes zu Hilfe. Daneben konnte der Fragebogen nach Zusendung direkt beantwortet und per adressiertem und frankiertem Rückumschlag zurückgeschickt werden. 58 der Studienteilnehmerinnen waren ohne Angabe einer neuen Adresse verzogen und dadurch nicht mehr erreichbar bzw. auch nicht mehr ermittelbar. Dabei handelte es sich um 47 Studienteilnehmerinnen aus der Gruppe spontane Konzeption und 11 Studienteilnehmerinnen aus der Gruppe assistierte Reproduktion. Die fehlenden Daten wurden hier über deren behandelnde Frauenärzte erhoben, die jeweils die Untersuchungsergebnisse der ersten Vorsorgeuntersuchung (U1) der Neugeborenen dokumentiert hatten.

3.7. Mütterliches Gewicht und BMI

Um die Zusammenhänge zwischen mütterlichem BMI und hGH-V-Konzentrationen im mütterlichen Serum weiterzuverfolgen, erhob unsere Arbeitsgruppe den BMI vor der Schwangerschaft, sowie den BMI errechnet aus dem ersten Körpergewicht, das zu Beginn der Schwangerschaft gemessen wurde. Dabei konnten auch Gewichtsschwankungen erfasst werden, die durch Hormonbehandlungen im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung auftraten.

Die Daten Körpergewicht und- körperlänge vor der Schwangerschaft wurden im Rahmen des Fragebogens zur Erhebung von möglichen Risiken für das Wachstum des Kindes während der Schwangerschaft ermittelt. Die Erfassung des ersten Körpergewichtes in der Schwangerschaft erfolgte im Zusammenhang mit der Erhebung der auxiologischen Daten des Neugeborenen nach der Entbindung.

Der Body mass index (BMI) wurde mit folgender Formel errechnet:

$$\frac{\text{Körpergewicht in Kilogramm}}{\text{Körpergröße in Meter} \times \text{Körpergröße in Meter}}$$

3.8. Diagnosen zur Indikation einer Kinderwunschbehandlung

Zur Überprüfung der Hypothese, ein Mangel an hGH-V stelle eine mögliche Ursache einer weiblichen Sterilität unbekannter Ursache dar, wurde die genaue Diagnose benötigt, die zu einer Kinderwunschbehandlung führte. Nach Einarbeitung durch Dr. med. Schultze-Mosgau und der Biologin Dr. rer. nat. B. Schöpfer konnten die notwendigen Daten der EDV im Labor für assistierte Reproduktion der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKSH in Lübeck entnommen werden. Bei einem Teil der Daten musste auf Patientinnenakten zurückgegriffen werden. PD Dr. med. M. Ludwig übermittelte die Diagnosen der Studienteilnehmerinnen, die durch die Mitarbeiter des Endokrinologikums Hamburg rekrutiert wurden, per Email.

3.9. Auswertung

3.9.1. Organisation der Patientinnendaten

Während der Untersuchung wurden die Patientinnendaten mit den zugehörigen Blutentnahmezeiträumen mithilfe von Microsoft Excel Tabellen organisiert. Die Daten aus dem Fragebogen über mögliche Risiken für das Wachstum des Kindes während der Schwangerschaft und des Fragebogens zur Erhebung der auxiologischen Daten zur Geburt wurden in eine Microsoft Access Datenbank eingegeben.

3.9.2. Berechnung der SGA-Diagnose

Zunächst erfolgte die Ermittlung der Körpergewichts- und Körperlängenperzentilen aller Neugeborenen mithilfe der gestationsalterbezogenen Perzentilenkurven für Körperlänge

und -gewicht nach Voigt (Voigt et al., 1992). Als SGA wurden alle Neugeborenen definiert, deren Geburtslänge und/oder Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile lagen.

3.9.3. Biometrische Beratung

Die Fallzahlschätzung im Vorfeld der Untersuchung erfolgte durch Prof. Dr. med. Dr. phil. R. Raspe, Institut für Sozialmedizin der Universität zu Lübeck, Beckergrube 43-47, 23552 Lübeck

Die biometrische Beratung zur Auswertung der erhobenen Daten führte Frau Dr. rer. nat. I. König, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS) der Universität zu Lübeck, Direktor: Prof. Dr. rer. nat. A. Ziegler, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, durch.

3.9.4. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS. Alle in Access gesammelten Daten wurden zu diesem Zweck in die SPSS Software überführt und bearbeitet.

3.9.5. Entscheidungsregeln des statistischen Tests

Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde 1% ($\alpha=0,01$) angenommen. Daraus ergibt sich folgende Entscheidungsregel für die durchgeführten statistischen Tests:

H_0 wird abgelehnt und H_+ : $ARR > 0$ als statistisch gesichert angenommen, falls $p < 0,01$ ist und gleichzeitig $T_{beob} > 0$.

H_0 wird abgelehnt und H_- : $ARR < 0$ als statistisch gesichert angenommen, falls $p < 0,01$ ist und gleichzeitig $T_{beob} < 0$.

H_0 wird beibehalten, falls $p \geq 0,01$

Akzeptiert man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($\alpha=0,05$), sind die Testergebnisse angesichts der großen Anzahl der durchgeführten statistischen Tests, im Sinne einer

explorativen Datenanalyse zu interpretieren. Was bedeutet, dass nicht von signifikanten Ergebnissen ausgegangen werden kann, sondern die durchgeführte Untersuchung nur Hinweise auf eine Entwicklung ergeben.

3.9.6. Interpretation des Korrelationskoeffizienten r

Zur Abschätzung, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen hGH-V (ng/ml) und den Wachstumsparametern des Kindes bei Geburt besteht, wurde der Korrelationskoeffizient r folgendermaßen interpretiert

- $r > 0,7$: starker linearer Zusammenhang
- $0,3 < r < 0,7$: moderater linearer Zusammenhang
- $0,0 < r < 0,3$: schwacher linearer Zusammenhang

3.9.7. Messinstrumente

Verwendet wurden zur Auswertung der Daten deskriptive Statistiken, einfache Streudiagramme, ROC-Kurve, Korrelation nach Spearman sowie der U-Test nach Mann-Whitney.

4. Ergebnisse

4.1. Kurzbeschreibung der Rekrutierungs- und Untersuchungsphase

Rekrutiert wurden 334 gesunde Schwangeren: 183 Spontanschwangere und 151 schwangere Frauen nach einer Sterilitätsbehandlung der Methoden intrauterine Insemination, ICSI und IVF durch die behandelnden Frauenärzte. Es wurden 3 freiwillige Blutentnahmen von je 10 ml in der 12.-16. SSW, 24.-28. SSW, >33. SSW entnommen. In den Serumproben wurde die Konzentration von hGH-V ermittelt. Zeitnah nach Entbindung folgte die Erfassung der Daten zur Geburt.

4.1.1. Schwangerschaften nach spontaner Konzeption

Es erfolgte die Rekrutierung von 183 Schwangeren kaukasischer Herkunft aus Lübeck, Landkreis Ostholstein, Herzogtum Lauenburg, Ratzeburg, Mölln und den angrenzenden Landkreisen sowie deren gesunde, reif geborene Einlinge. Die Einschlusskriterien erfüllten 157 Schwangere. 13 Schwangere wurden aufgrund von Non-Compliance, 6 aufgrund türkischer Abstammung und eine Schwangere wegen eines juvenilen Diabetes mellitus (Typ I Diabetes mellitus) ausgeschlossen. Eine Studienteilnehmerin erlitt einen Frühabort, eine Studienteilnehmerin einen intrauterinen Fruchttod in der 36. SSW. Ausgeschlossen werden musste außerdem ein Zwillingsspaar sowie 3 frühgeborene Einlinge.

4.1.2. Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion

151 Schwangere kaukasischer Herkunft nach Sterilitätsbehandlung aus den Bundesländern Schleswig-Holstein, Hamburg, Bremen, Niedersachsen und Mecklenburg-Vorpommern sowie deren gesunde, reif geborene Einlinge konnten rekrutiert werden. Davon unterzogen sich 44 Frauen einer IVF Behandlung, 80 der Methode ICSI und 27 einer intrauterinen Spermieninjektion. Dabei erfolgte die Sterilitätsbehandlung bei 106 Paaren aufgrund männlicher Infertilität, bei 43 Paaren aufgrund weiblicher Sterilität und 2 Paaren aufgrund weiblicher und männlicher Indikation. Die Einschlusskriterien erfüllten 102 Studienteilnehmerinnen. Ausgeschlossen wurden 10 Schwangere aufgrund von Non-Compliance, eine Schwangere aufgrund einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und 8 Studienteilnehmerinnen aufgrund einer komplikationsbehafteten

Schwangerschaftsverlaufs. 13 Frauen erlitten einen Frühabort, eine Schwangere einen intrauterinen Fruchttod in der 34. Schwangerschaftswoche. Ausgeschlossen wurden 11 Zwillingspaare und 7 frühgeborene Einlinge.

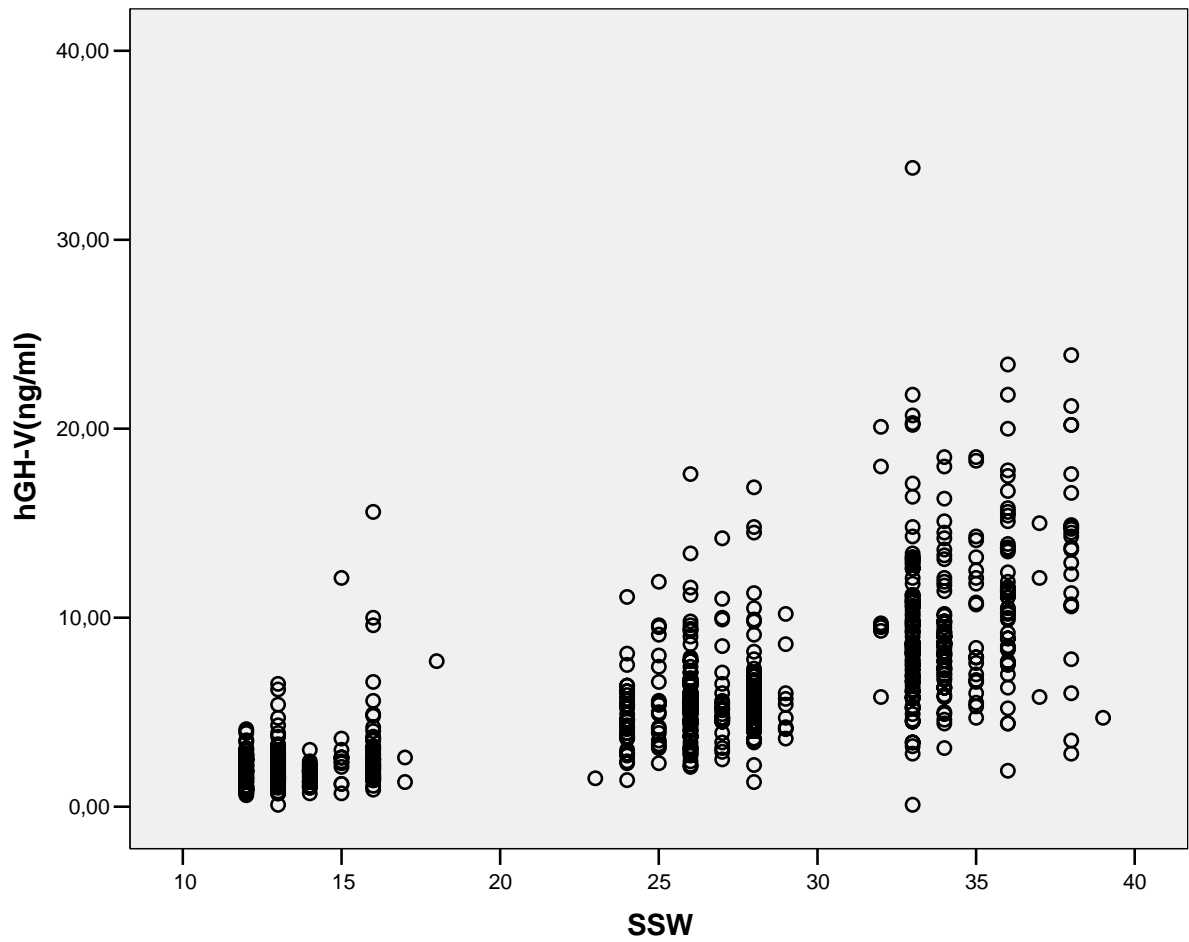
4.1.3. Übersicht Studienpopulation

Tabelle 1: Angegeben sind Median sowie in Klammern der minimale und maximale Wert

	Schwangerschaften nach	
	Assistierter Reproduktion n=151	Spontaner Konzeption n=183
Alter der Mutter (a)	32,75 (21;44)	31,02 (19;42)
Körpergröße der Mutter (cm)	169,5 (150;186)	169,21 (153;188)
Gewicht vor der Schw. (kg)	68,0 (47;122)	67,46 (47;130)
BMI vor der Schw. (kg/m ²)	24,0 (17;58)	23,5 (17;43)
Erstes Gewicht in der Schw. (kg)	70,2 (50;122)	68,5 (50;130)
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	39,0 (31;43)	39,2 (30;42)
Geschlecht des Neugeborenen		
Männlich	62	91
Weiblich	62	73
Geburtsgewicht (g)	3350,00 (1720;4930)	341,00 (1540;5100)
Geburtslänge (cm)	51,00 (41,00; 58,00)	52,00 (42,00;59,00)
Gestationsalter		
≥ 37.SSW	119 (78,9 %)	161 (87,9 %)
< 37. SSW	7 (4,6 %)	3 (1,6 %)
Zwillinge	11 (7,2 %)	1 (0,5%)
SGA	19 (12,5 %)	25 (13,6 %)
Parität		
0	113 (74,8 %)	77 (42,0 %)
1	23 (15,2 %)	66 (36,0 %)
2	4 (2,6 %)	24 (13,1 %)
≥ 3	1 (0,6 %)	2 (1,09 %)
Raucher	13 (8,6 %)	23 (12,6 %)
Nichtraucher	128 (84,8 %)	145 (79,23 %)

4.2. Mütterliche hGH-V-Serumkonzentrationen

4.2.1. Konzentrationen mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft



Graphik 1: Konzentrationen von hGH-V (ng/ml) gemessen mittels IFMA in 788 Serumproben von Studienteilnehmerinnen mit Spontanschwangerschaft und Schwangeren nach Sterilitätsbehandlung der Methoden IVF, ICSI, IUI

Die Graphik spiegelt die Blutentnahmezeiträume 12.-16.SSW, 24.-28.SSW und nach der 33.SSW wieder. Die mütterlichen hGH-V-Konzentrationen zeigen einen konstanten Anstieg mit zunehmendem Gestationsalter. Vor allem im letzten Teil des 2. Trimenons und im 3. Trimenon zeigen die hGH-V Konzentrationen deutliche interindividuelle Schwankungen. So ist der in allen Messungen kleinste erfassbare Wert von 0,1 ng/ml nach 33,2 Schwangerschaftswochen zu finden, wie auch der maximal gemessene Wert von 33,8 ng/ml nach 38,7 Schwangerschaftswochen.

4.2.2. Vergleich mütterliche hGH-V-Serumkonzentrationen Assistierte Reproduktion /Spontanschwangerschaften

Tabelle 2: U-Test nach Mann-Whitney: hGH-V-Konzentrationen:
Assistierte Reproduktion/Spontanschwangerschaften.

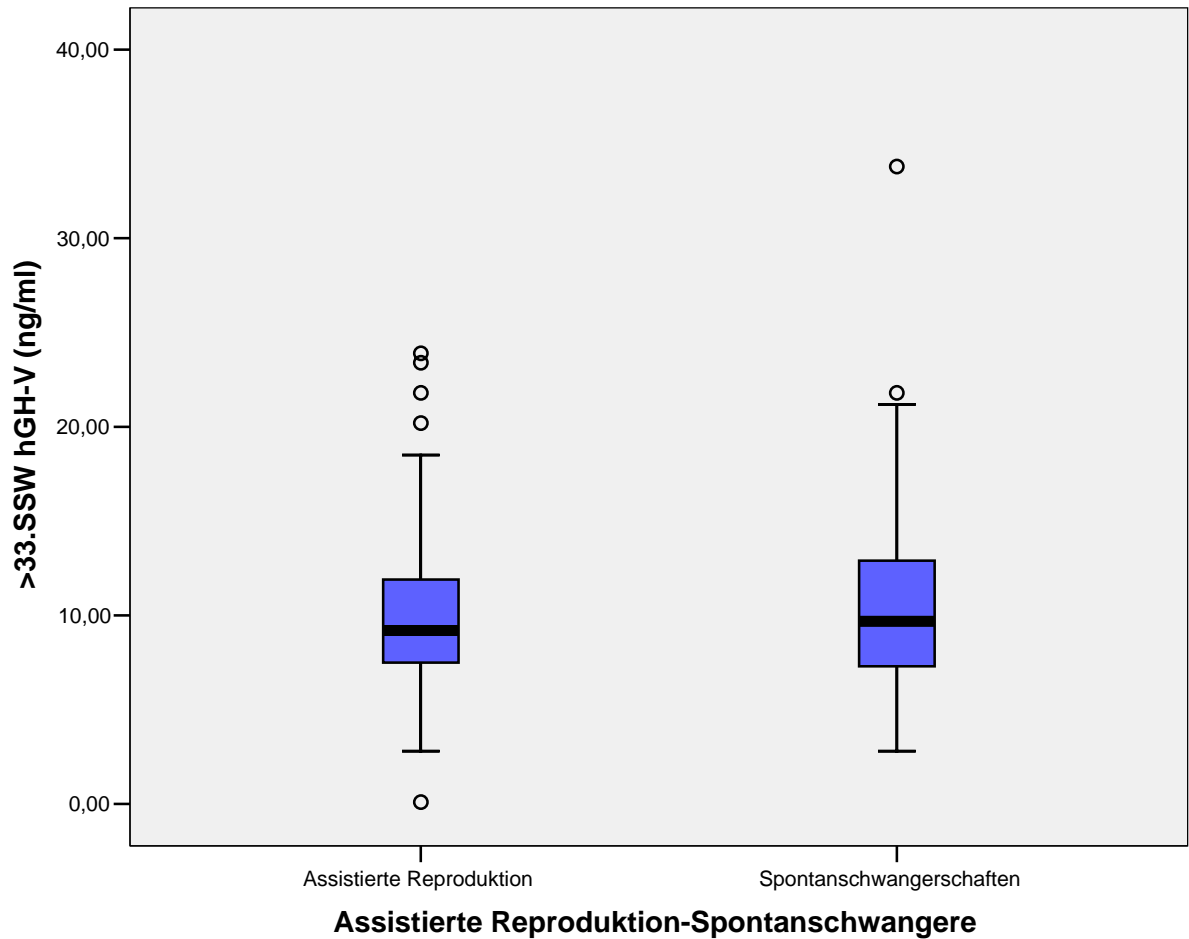
Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	Assistierte Reproduktion	110	131,84	14502,00
	Spontanschwangerschaften	164	141,30	23173,00
	Gesamt	274		
24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)	Assistierte Reproduktion	107	125,37	13415,00
	Spontanschwangerschaften	149	130,74	19481,00
	Gesamt	256		
>33.SSW hGH-V (ng/ml)	Assistierte Reproduktion	109	127,02	13845,50
	Spontanschwangerschaften	149	131,31	19565,50
	Gesamt	258		

Im Vergleich der unabhängigen Stichproben Schwangere nach Sterilitätsbehandlung versus Spontanschwangerschaften können keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen hGH-V Konzentrationen erfasst werden. Die mittleren Ränge der hGH-V Konzentrationen der Schwangeren nach assistierter Reproduktion liegen minimal unter denen der Spontanschwangerschaften, wobei der Unterschied in den mittleren Rängen der untersuchten Stichproben keine statistische Signifikanz aufweist (12.-16. SSW: $p=0,33$; 24.-26.SSW: $p=0,732$; >33.SSW: $p=0,57$).

Der Vergleich der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen der beiden Stichproben wird im nachfolgenden Box-Whisker Plot Diagramm exemplarisch bezogen auf die hGH-V-Serumkonzentrationen jenseits der 33. SSW noch einmal veranschaulicht.



Graphik 2: Median: zentrale Linie; Quartile (Kasten); Spannweite (whisker):
Vergleich mütterliche hGH-V-Serumkonzentrationen jenseits der 33. SSW der beiden unabhängigen Stichproben Assistierte Reproduktion versus Spontanschwangerschaften

4.2.3. Vergleich mütterliche hGH-V-Serumkonzentrationen idiopathische weibliche Sterilität/weibliche Sterilität definierter Diagnose

Tabelle 3: U-Test nach Mann-Whitney: Vergleich hGH-V-Konzentrationen idiopathische weibliche Sterilität/weibliche Sterilität definierter Diagnose. UnterschiedlicheAnzahlen(n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen.

Ränge				
	Weibliche Sterilität	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	Sterilität sonstigen Ursprungs der Frau	11	19,41	213,50
	Sterilität der Frau mit definierter Diagnose	19	13,24	251,50
	Gesamt	30		
24.-28-SSW hGH-V (ng/ml)	Sterilität sonstigen Ursprungs der Frau	11	19,77	217,50
	Sterilität der Frau mit definierter Diagnose	19	13,03	247,50
	Gesamt	30		
>33.SSW hGH-V (ng/ml)	Sterilität sonstigen Ursprungs der Frau	11	19,18	211,00
	Sterilität der Frau mit definierter Diagnose	20	14,25	285,00
	Gesamt	31		

Die hGH-V Konzentrationen von 19 Frauen mit weiblicher Sterilität definierter Diagnose und 11 Frauen mit idiopathischer weiblicher Sterilität konnten verglichen werden. Es zeigt sich eine auffallende Differenz der hGH-V- Konzentrationen im Zeitraum 24-28 Schwangerschaftswochen ($p = 0,042$). Mit einem mittleren Rang von 19,77 ng/ml weisen Frauen mit weiblicher Sterilität idiopathischer Ursache höhere hGH-V Konzentrationen im Vergleich zu Schwangeren mit definierter Diagnose auf, bei denen ein mittlerer Rang von 13,03 ng/ml erzielt wird. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, weichen die mittleren Ränge der hGH-V Konzentrationen der Stichproben auch im übrigen Schwangerschaftsverlauf voneinander ab, wobei bei Frauen mit idiopathischer Sterilität durchgehend höhere hGH-V Konzentrationen messbar sind. In der 12.-16. sowie >33. SSW können hier jedoch keine auffallenden Ergebnisse gezeigt werden ($p > 0,01$).

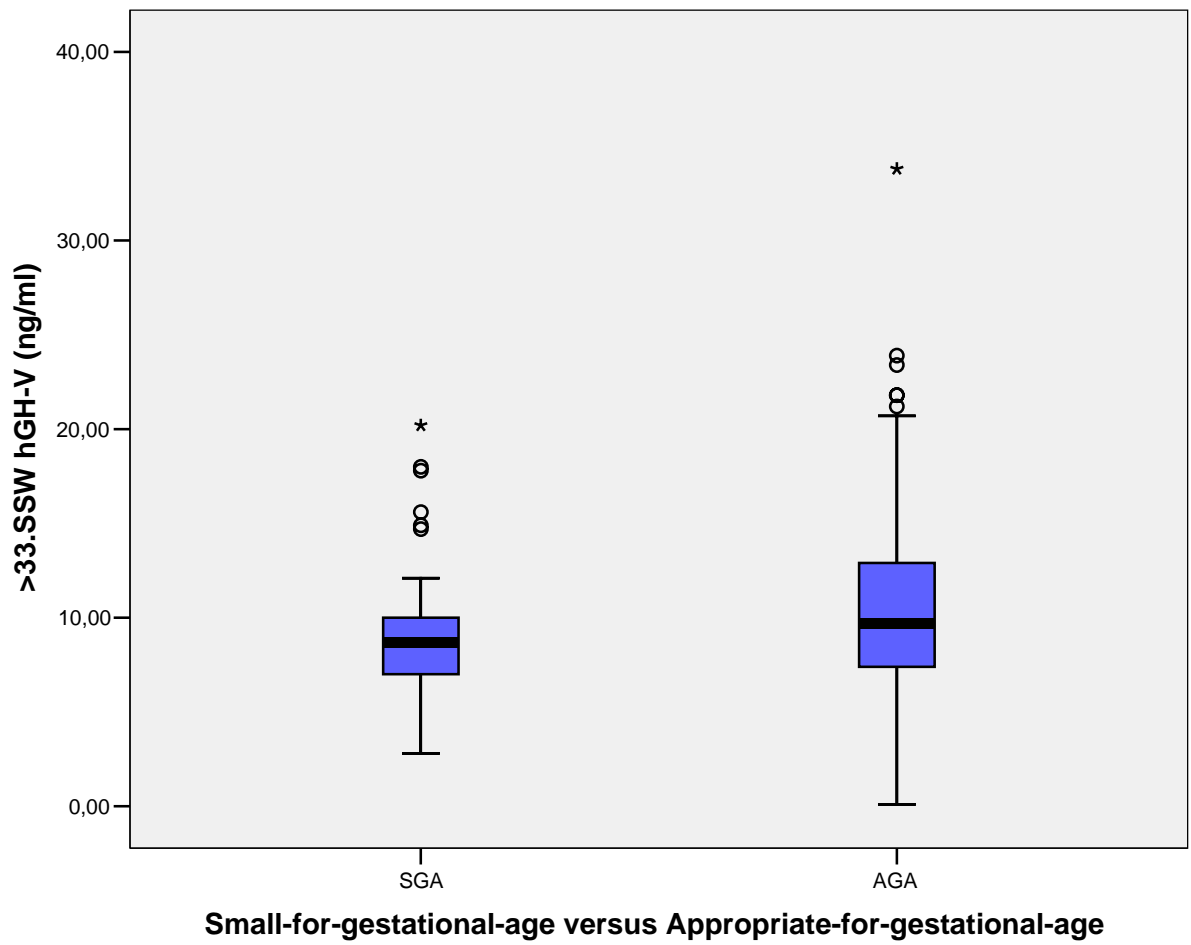
4.2.4. Vergleich mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen SGA-AGA

Tabelle 4: U-Test nach Mann Whitney: Vergleich hGH-V Konzentrationen SGA-AGA. Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen.

Ränge				
	SGA Indikation	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	SGA	38	128,20	4487,00
	AGA	230	133,73	30758,00
	Gesamt	268		
24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)	SGA	38	116,08	3714,50
	AGA	230	126,32	27410,50
	Gesamt	268		
>33.SSW hGH-V (ng/ml)	SGA	38	108,65	3585,50
	AGA	230	129,19	28292,50
	Gesamt	268		

Verglichen wurden mütterliche hGH-V-Konzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft der Gruppen SGA-Geburten und AGA-Geburten. Wie im Mann-Whitney Test deutlich wird, weichen die mittleren Ränge der hGH-V-Konzentrationen zu allen gemessenen Zeitpunkten auseinander. Allerdings ist der Unterschied nicht signifikant.

Der Vergleich der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen der Stichproben wird im nachfolgenden Box-Whisker Plot Diagramm exemplarisch bezogen auf die mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen jenseits der 33. SSW noch einmal veranschaulicht.



Graphik 3: Median: zentrale Linie; Quartile (Kasten); Spannweite (whisker):
 Vergleich mütterlicher hGH-V-Konzentrationen jenseits der 33. SSW SGA-Geborene versus
 AGA-Geborene.

4.2.5 Vergleich mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen symmetrische - asymmetrische Wachstumsretardierung

Tabelle 5: Vergleich der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen symmetrische-asymmetrische Wachstumsretardierung. Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen.

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	Symmetrische Wachstumsretardierung	21	18,45	387,50
	Asymmetrische Wachstumsretardierung	13	15,96	207,50
	Gesamt	35		
24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)	Symmetrische Wachstumsretardierung	20	15,70	314,00
	Asymmetrische Wachstumsretardierung	11	16,55	182,00
	Gesamt	31		
>33.SSW hGH-V (ng/ml)	Symmetrische Wachstumsretardierung	20	16,93	338,50
	Asymmetrische Wachstumsretardierung	12	15,79	189,50
	Gesamt	32		

Verglichen wurden mütterliche hGH-V-Konzentrationen von Schwangerschaften, die in einer SGA-Geburt endeten, wobei zwischen symmetrischer und asymmetrischer Wachstumsretardierung differenziert wird. Die Ränge der hGH-V-Konzentrationen weichen voneinander ab, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

4.3. Korrelation von mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen mit den Wachstumsparametern des Kindes bei Geburt

In die Berechnung von Korrelationen wurde die gesamte Studienpopulation einbezogen. Es wurden keine gesonderten Berechnungen für die Neugeborenen resultierend aus Spontanschwangerschaften bzw. nach assistierter Reproduktion durchgeführt.

4.3.1. Korrelation von hGH-V mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt

Tabelle 6: Nichtparametrische Korrelation nach Spearman von hGH-V(ng/ml) mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt
Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen.

Korrelationen			Kindl. Körpergewicht bei Geburt	12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	24.-28-SSW hGH-V (ng/ml)	>33.SSW hGH-V (ng/ml)
Spearman-Rho	Kindliches Körpergewicht bei Geburt	Korrelationskoeffizient	1,000	,087	,060	,145*
		Sig. (1-seitig)	.	,079	,174	,011
		N	285	265	249	252
	12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	Korrelationskoeffizient	,087	1,000	,540**	,480**
		Sig. (1-seitig)	,079	.	,000	,000
		N	265	274	253	255
	24.-28-SSW hGH-V (ng/ml)	Korrelationskoeffizient	,060	,540**	1,000	,676**
		Sig. (1-seitig)	,174	,000	.	,000
		N	249	253	256	253
	>33.SSW hGH-V (ng/ml)	Korrelationskoeffizient	,145*	,480**	,676**	1,000
		Sig. (1-seitig)	,011	,000	,000	.
		N	252	255	253	258

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (einseitig).

** - Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (einseitig).

hGH-V-Konzentrationen gemessen nach der 33. SSW weisen eine Korrelation mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt auf ($r=0,145$; $r^2=0,021$ $p=0,011$). hGH-V-Konzentrationen bestimmt in den Schwangerschaftswochen 12-16 und 14-18 zeigen keine Korrelation mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt ($r=0,087$ und $r=0,60$)

4.3.1. Korrelation von mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt

Tabelle 7: Nichtparametrische Korrelation nach Spearman von hGH-V (ng/ml) mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt
Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen.

			Korrelationen			
			Gestationsalterkorrigierte Perzentile des kindl. Körpergewichtes bei Geburt	12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)	>33.SSW hGH-V (ng/ml)
Spearman-Rho	Gestationsalterkorrigierte Perzentile des kindl. Körpergewichtes bei Geburt	Korrelationskoeffizient	1,000	,115*	,086	,194**
		Sig. (1-seitig)	.	,031	,089	,001
		N	285	265	249	252
12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	Korrelationskoeffizient		,115*	1,000	,540**	,480**
		Sig. (1-seitig)	,031	.	,000	,000
		N	265	274	253	255
24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)	Korrelationskoeffizient		,086	,540**	1,000	,676**
		Sig. (1-seitig)	,089	,000	.	,000
		N	249	253	256	253
>33.SSW hGH-V (ng/ml)	Korrelationskoeffizient		,194**	,480**	,676**	1,000
		Sig. (1-seitig)	,001	,000	,000	.
		N	252	255	253	258

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (einseitig).

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (einseitig).

hGH-V-Konzentrationen gemessen nach der 33. Schwangerschaftswoche zeigen eine signifikante Korrelation mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt ($r=0,194$; $r^2=0,037$; $p=0,001$). hGH-V-Werte in den Schwangerschaftswochen 12-16 und 24-28 korrelieren nicht mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt ($r=0,115$ und $r=0,086$).

4.3.2. Korrelation von mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen mit der kindlichen Körperlänge und der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt

Zu keinem Zeitpunkt der Schwangerschaft können signifikante Korrelationen von mütterlichen hGH-V- Serumkonzentrationen mit der kindlichen Körperlänge bei Geburt sowie der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt verifiziert werden ($p > 0,05$).

4.4. Korrelationen der Kinetik des Anstieges der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen während der Schwangerschaft mit den kindlichen Wachstumsparametern bei Geburt

Zur Betrachtung des Wachstumsvorganges des Feten in der Schwangerschaft werden die Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen zwischen den Blutentnahmezeiträumen 12.-16. SSW bis 24.-28. SSW sowie 24.-28 SSW bis jenseits der 33.SSW herangezogen. Es wird die gesamte Studienpopulation einbezogen und nicht zwischen spontaner Konzeption und assistierter Reproduktion differenziert.

4.4.1. Korrelation der Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Konzentrationen zwischen 12.-16. SSW und 24.-28.SSW mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt

Tabelle 8: Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen 12.-16. SSW und 24.-28.SSW mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt. Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen.

Korrelationen

			Kindliches Körpergewicht bei Geburt	Kinetik 12.-16. SSW (hGH-V ng/ml)-24.-28. SSW (hGH-V ng/ml)
Spearman-Rho	Kindliches Körpergewicht bei Geburt	Korrelationskoeffizient	1,000	-,011
		Sig. (1-seitig)	.	,434
		N	285	247
	Kinetik 12.-16. SSW (hGH-V ng/ml)-24.-28. SSW (hGH-V ng/ml)	Korrelationskoeffizient	-,011	1,000
		Sig. (1-seitig)	,434	.
		N	247	253

Eine signifikante Korrelation der Anstiegswerte der hGH-V-Serumkonzentrationen zwischen 12.-16. SSW und 24.-28.SSW mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt lässt sich nicht darstellen ($p > 0,05$).

4.4.2. Korrelation der Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Konzentrationen zwischen 12.-16. SSW und 24.-28.SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt

Tabelle 9: Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen 12.-16. und 24.-28.SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt.
 Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen

Korrelationen			Gestationsalterkorrigierte Perzentile des kindl. Körpergewichtes bei Geburt	Kinetik 12.-16. SSW (hGH-V ng/ml)-24.-28. SSW (hGH-V ng/ml)
Spearman-Rho	Gestationsalterkorrigierte Perzentile des kindl. Körpergewichtes bei Geburt	Korrelationskoeffizient Sig. (1-seitig) N	1,000 . 285	-,020 ,380 247
	Kinetik 12.-16. SSW (hGH-V ng/ml)-24.-28. SSW (hGH-V ng/ml)	Korrelationskoeffizient Sig. (1-seitig) N	-,020 ,380 247	1,000 . 253

Es kann keine Korrelation der Anstiegswerte der hGH-V-Serumkonzentrationen zwischen 12.-16. SSW und 24.-28.SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt aufgezeigt werden.

4.4.3. Korrelation der Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Konzentrationen zwischen 12.-16. SSW und 24.-28.SSW und der kindlichen Körperlänge bei Geburt

Tabelle 9: Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen 12.-16. und 24.-28.SSW mit der der kindlichen Körperlänge bei Geburt.
Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen

			Korrelationen	
			Kindl. Körperlänge bei Geburt	Kinetik 12.-16. SSW (hGH-V ng/ml)-24.-28. SSW (hGH-V ng/ml)
Spearman-Rho	Kindl. Körperlänge bei Geburt	Korrelationskoeffizient	1,000	-,021
		Sig. (1-seitig)	.	,372
		N	285	247
	Kinetik 12.-16. SSW (hGH-V ng/ml)-24.-28. SSW (hGH-V ng/ml)	Korrelationskoeffizient	-,021	1,000
		Sig. (1-seitig)	,372	.
		N	247	253

Es zeigt sich keine Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen zwischen 12.-16. und 24.-26. SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt.

4.4.4. Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen zwischen 12.-16. SSW und 24.-28. SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt

Tabelle 10: Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen 12.-16. und 24.-28.SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt.
Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen

			Korrelationen	
			Gestationsalterkorrigierte Perzentile der kindl. Körperlänge bei Geburt	Kinetik 12.-16. SSW (hGH-V ng/ml)-24.-28. SSW (hGH-V ng/ml)
Spearman-Rho	Gestationsalterkorrigierte Perzentile der kindl. Körperlänge bei Geburt	Korrelationskoeffizient	1,000	-,022
		Sig. (1-seitig)	.	,368
		N	285	247
	Kinetik 12.-16. SSW (hGH-V ng/ml)-24.-28. SSW (hGH-V ng/ml)	Korrelationskoeffizient	-,022	1,000
		Sig. (1-seitig)	,368	.
		N	247	253

Es stellt sich keine Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen zwischen 12.-16. und 24.-26. SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt dar.

4.4.5. Korrelation der Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Konzentrationen zwischen 24.-28.SSW und >33. SSW mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt

Tabelle 11: Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen 24.-28.SSW und >33. SSW mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt.

Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen

Korrelationen

			Kindliches Körpergewicht bei Geburt	Kinetik 24.-28. SSW hGH-V (ng/ml)->33. SSW hGH-V(ng/ml)
Spearman-Rho	Kindliches Körpergewicht bei Geburt	Korrelationskoeffizient	1,000	,118*
		Sig. (1-seitig)	.	,032
		N	285	247
	Kinetik 24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)->33.SSW hGH-V(ng/ml)	Korrelationskoeffizient	,118*	1,000
		Sig. (1-seitig)	,032	.
		N	247	253

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (einseitig).

Es ergeben sich Hinweise auf eine Korrelation der Anstiegswerte der hGH-V-Serumkonzentrationen gemessen zwischen 24.-28.SSW und >33.SSW mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt ($r=0,118$, $r^2=0,014$, $p=0,032$).

4.4.6. Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen zwischen 24.-28.SSW und >33. SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt

Tabelle 12: Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen 24.-28.SSW und >33. SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt

Korrelationen			Gestationsalterkorrigierte Perzentile des kindl. Körpergewichtes bei Geburt	Kinetik 24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)->33.SSW hGH-V(ng/ml)
Spearman-Rho	Gestationsalterkorrigierte Perzentile des kindl. Körpergewichtes bei Geburt	Korrelationskoeffizient Sig. (1-seitig) N	1,000 . 285	,147* ,010 247
	Kinetik 24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)->33.SSW hGH-V(ng/ml)	Korrelationskoeffizient Sig. (1-seitig) N	,147* ,010 247	1,000 . 253

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (einseitig).

Die Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen den Blutentnahmezeiträumen 24.-28.SSW und >33.SSW weisen eine signifikante Korrelation mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt auf ($r=0,147$, $r^2=0,002$, $p=0,01$).

4.4.7. Korrelation der Anstiegswerte von mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen 24.-28.SSW und >33. SSW mit der kindlichen Körperlänge sowie der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt

Tabelle 13: Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen 24.-28.SSW und >33. SSW mit der kindlichen Körperlänge bei Geburt.

Korrelationen

			Kindl. Körperlänge bei Geburt	Kinetik 24.-28. SSW hGH-V (ng/ml)->33. SSW hGH-V(ng/ml)
Spearman-Rho	Kindl. Körperlänge bei Geburt	Korrelationskoeffizient	1,000	,128*
		Sig. (1-seitig)	.	,022
		N	285	247
	Kinetik 24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)->33. SSW hGH-V(ng/ml)	Korrelationskoeffizient	,128*	1,000
		Sig. (1-seitig)	,022	.
		N	247	253

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (einseitig).

Tabelle 14: Korrelation der Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen 24.-28.SSW und >33. SSW mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt.

Korrelationen

			Gestationsal- terkorrigierte Perzentile der kindl. Körperlänge bei Geburt	Kinetik 24.-28. SSW hGH-V (ng/ml)->33. SSW hGH-V(ng/ml)
Spearman-Rho	Gestationsalterkorrigierte Perzentile der kindl. Körperlänge bei Geburt	Korrelationskoeffizient	1,000	,129*
		Sig. (1-seitig)	.	,021
		N	285	247
	Kinetik 24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)->33.SSW hGH-V(ng/ml)	Korrelationskoeffizient	,129*	1,000
		Sig. (1-seitig)	,021	.
		N	247	253

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (einseitig).

Es ergeben sich Hinweise für eine Korrelation der Kinetik der Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) gemessen im Zeitraum 24.-28.SSW und >33.SSW mit der kindlichen Körperlänge bei Geburt ($r=0,128, r^2=0,016, p=0,022$) sowie der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt ($r=0,129, r^2=0,017, p=0,021$).

4.5. Korrelationen von mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen und mütterlichem BMI

Tabelle 15: Nichtparametrische Korrelation nach Spearman von mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) mit dem mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft. Unterschiedliche Anzahlen (n) von Blutentnahmen ergeben sich durch Non - Compliance der Studienteilnehmerinnen.

			Korrelationen			
			BMI vor der Schwangerschaft	12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)	>33.SSW hGH-V (ng/ml)
Spearman-Rho	BMI vor der Schwangerschaft	Korrelationskoeffizient	1,000	-,066	-,108*	-,074
		Sig. (1-seitig)	.	,143	,045	,120
		N	311	266	250	253
	12.-16.SSW hGH-V (ng/ml)	Korrelationskoeffizient	-,066	1,000	,540**	,480**
		Sig. (1-seitig)	,143	.	,000	,000
		N	266	274	253	255
	24.-28.SSW hGH-V (ng/ml)	Korrelationskoeffizient	-,108*	,540**	1,000	,676**
		Sig. (1-seitig)	,045	,000	.	,000
		N	250	253	256	253
	>33.SSW hGH-V (ng/ml)	Korrelationskoeffizient	-,074	,480**	,676**	1,000
		Sig. (1-seitig)	,120	,000	,000	.
		N	253	255	253	258

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (einseitig).

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (einseitig).

Es ergeben sich Hinweise für eine negative Korrelation für hGH-V Werte gemessen in den Schwangerschaftswochen 24-28 und dem mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft ($r = - 0,108; r^2=-0,011; p=0,045$). Es kann kein Zusammenhang im Sinne einer negativen Korrelation des BMI errechnet aus dem ersten Körpergewicht der Studienteilnehmerin in der Schwangerschaft und hGH-V Konzentrationen festgestellt werden.

4.6. SGA-Geburten

Im gesamten Studienkollektiv von 334 Schwangeren lassen sich 44 SGA geborene Kinder ermitteln. Allerdings kann bei 49 Neugeborenen die Indikation aufgrund fehlender Geburtsdaten nicht überprüft werden. Von den 44 SGA Geburten müssen 6 Kinder ausgeschlossen werden: 3 Frühgeborene, 1 Zwillingspaar, 2 Neugeborene aufgrund mütterlicher Erkrankungen während der Schwangerschaft, und zwar Plazentainsuffizienz sowie Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Es sind 17 SGA-Geborene in der Stichprobe Assistierte Reproduktion ($n_{\text{eingeschlossen}}=102$) und 21 SGA-Geborene in der Stichprobe der Spontanschwangerschaften ($n_{\text{eingeschlossen}}=157$) zu ermitteln. Dies entspricht bei einer Anzahl von 259 eingeschlossenen Schwangeren einem prozentualen Anteil von 14,7 % SGA-Geburten, wobei 16,7 % der SGA-Kinder in der Gruppe Assistierte Reproduktion und 13,4 % in der Stichprobe der Spontanschwangerschaften auszumachen sind. Innerhalb der eingeschlossenen SGA-Geborenen weisen in der Gruppe der Spontanschwangerschaften 15 (9,6 %) Neugeborene eine symmetrische und 6 (6 %) Kinder eine asymmetrische Wachstumsretardierung auf. In der Gruppe Assistierte Reproduktion können unter den eingeschlossenen SGA-Neugeborenen 8 (7,8 %) mit symmetrischer und 9 (8,8 %) Kinder mit asymmetrischer Wachstumsretardierung identifiziert werden.

4.6.1. Assistierte Reproduktion und SGA-Geburten

151 aller teilnehmenden Schwangeren ($n_{\text{gesamt}}=334$) unterzogen sich einer Sterilitätsbehandlung. 106 Paare einer ICSI- bzw. IUI - Therapie aufgrund einer männlichen, sowie 45 Paare infolge einer weiblichen Indikation einer IVF Behandlung. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung 70 versus 30%. Von den 17 SGA Geborenen der 102 eingeschlossenen Frauen der Gruppe Assistierte Reproduktion finden sich 13 Kinder (12,7%) resultierend aus einer Schwangerschaft nach ICSI/IUI Therapie und 4 (3,9%) Kinder in der Gruppe der Studienteilnehmerinnen nach einer IVF Behandlung aufgrund weiblicher Indikation.

4.6.2. Weibliche Sterilität und SGA-Geburten

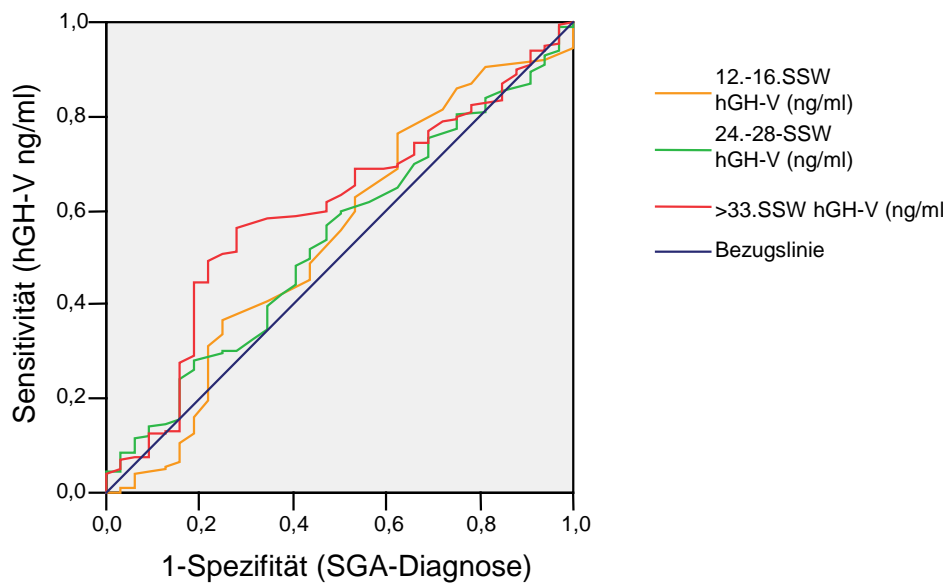
45 Frauen von 259 eingeschlossenen Schwangeren wurden durch die Diagnose einer weiblichen Indikation zu einer Kinderwunschbehandlung motiviert, 30 Frauen aufgrund einer definierten Diagnose, davon 25 bei vorliegender Tubarsterilität, 4 in Folge Endometriose und eine Studienteilnehmerin aufgrund eines polyzystischen Ovar - Syndroms. 15 Frauen erhielten die Diagnose weibliche Sterilität sonstigen Ursprungs, da hier keine fassbare körperliche Ursache der Infertilität ergründet werden konnte.

In diesen beiden Stichproben verteilen sich die SGA-Geburten folgendermaßen: Innerhalb der Stichprobe der Frauen mit definierter Diagnose resultieren 3 Schwangerschaften in einer SGA-Geburt, in der Stichprobe der Studienteilnehmerinnen mit idiopathischer Sterilität findet sich ein Neugeborenes mit einer SGA-Diagnose.

4.7. Schwellenwert der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen

für eine SGA-Geburt

In der folgenden ROC Kurve wurden Sensitivitäten der hGH-V- Konzentrationen ermittelt zu den jeweiligen Blutentnahmezeitpunkten gegen 1-Spezifität der SGA-Diagnose aufgezeichnet.



Graphik 4: ROC-Kurven: hGH-V-Konzentrationen (ng/ml)/SGA-Diagnose

Eine charakteristische Kurve ergibt sich für die hGH-V Konzentrationen ermittelt nach der 33. SSW: Es lässt sich jedoch aufgrund unzureichender Sensitivität (0,587=58,7 %) und Spezifität (0,656 =65,6 %) kein Cut-Off Point für das Entstehen einer SGA-Geburt bestimmen. Die hGH-V Konzentrationen gemessen in den Schwangerschaftswochen 12-16 und 26-28 können hier ebenfalls nicht zur Bestimmung eines Schwellenwertes für eine SGA-Geburt einbezogen werden.

5. Diskussion

hGH-V steigert den mütterlichen Metabolismus während der Schwangerschaft. In der Leber und anderen Organen der schwangeren Frau stimuliert das Hormon neben Gluconeogenese und Lipolyse den gesamten Anabolismus und erhöht das Nährstoffangebot für die fetoplazentare Einheit (Alsat et al., 1998). Das plazentare Wachstumshormon nimmt Einfluss auf das fetale Wachstum während der Pränatalperiode. Die positive Korrelation von mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen und IGF-I Konzentrationen im Serum der Mutter, sowie im Nabelschnurblut des Neugeborenen, deuten darauf hin, dass hGH-V fetale IGF-Konzentrationen reguliert und damit den fetalen Metabolismus steuert (Beckers et al., 1990; Caufriez et al., 1993; Mirlesse et al., 1993; Alsat et al., 1998; McIntyre et al., 2000; Verhaege et al., 2000; Chellakooty et al., 2002, 2004; Wu et al., 2003). Die Rate der Hormonsynthese und damit die Konzentration im mütterlichen Blut steigt mit Wachstum der Plazenta kontinuierlich an (MacLeod et al., 1992), da mit fortschreitendem Gestationsalter der Nährstoffbedarf des Feten zunimmt.

Den Titerverlauf der hGH-V Konzentrationen während der Schwangerschaft konnte unsere Arbeitsgruppe durch Messung von hGH-V in 788 Serumproben unseres Probandenkollektivs, bestehend aus 183 Spontanschwangeren und 151 Schwangeren nach Sterilitätsbehandlung, darstellen. Die mütterlichen hGH-V Konzentrationen zeigen einen konstanten Anstieg mit zunehmendem Gestationsalter. Besonders im letzten Teil des 2. Trimenons, ab der 26.-28. SSW, und im 3. Trimenon nach der 33. SSW, zeigen die mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen deutliche interindividuelle Unterschiede. Die Arbeitsgruppe um Wu et al., die den von uns genutzten IFMA entwickelten, kamen 2003 zu vergleichbaren Ergebnissen: Die hGH-V Konzentrationen gemessen alle 4-6 Wochen bis zur Geburt in den Seren von 89 Spontanschwangeren, zeigten einen kontinuierlichen Anstieg. Von $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$ in der 7.-13. SSW über $2,8 \pm 0,9 \mu\text{g/l}$ in der 18.-22. SSW bis schließlich $13,0 \pm 9,6 \mu\text{g/l}$ in der 37.-41. SSW. Die fetalen IGF-I Konzentrationen im Nabelschnurblut wiesen dabei eine enge Korrelation mit dem Peak der hGH-V Konzentrationen ($r^2=0,0505$; $p=0,025$) und dem Anstieg von hGH-V zwischen der 28.-32. SSW sowie der 37.-41. SSW ($r^2=0,475$; $p=0,013$) auf (Wu et al., 2003). Chellakooty et al. zeigten im Jahr 2004 eine positive Korrelation zwischen den Änderungen der Serumkonzentrationen von hGH-V und der fetalen Wachstumsrate ($p=0,027$) im Zeitraum

von 24,5-37,5 SSW, sowie eine signifikante Assoziation zwischen dem Anstieg der IGF-I Konzentration während der Schwangerschaft. Aufgrund des engen Zusammenspiels von hGH-V Konzentrationen und den fetalen IGF-I Werten und der Korrelation zwischen IGF-I Konzentrationen und fetalem Geburtsgewicht (Klauwer et al., 1997) darf postuliert werden, dass mütterliche hGH-V-Konzentrationen mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt korrelieren. So können wir eine geringe, aber signifikante Korrelation von hGH-V-Konzentrationen gemessen nach der 33.SSW mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt ($r=0,145$; $r^2=0,021$; $p=0,01$) sowie der gestationsalterkorrigierten Perzentile für das kindliche Körpergewicht bei Geburt ($r=0,194$; $r^2=0,037$; $p=0,001$) nachweisen. Es können jedoch keine Korrelationen von hGH-V Konzentrationen mit der kindlichen Körperlänge bei Geburt und der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt verifiziert werden. Diese Daten stützen die Ergebnisse von Chellakooty et al., 2004, die eine Studienpopulation von 455 Schwangeren umfasst: Die Arbeitsgruppe fand eine positive Korrelation zwischen den Änderungen der Serumkonzentrationen von hGH-V und der sonographisch gemessenen fetalen Wachstumsrate im Zeitraum von 24,5-37,5 SSW ($p=0,027$) und eine positive Korrelation mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt ($p=0,027$). Wu et al. stellten im Rahmen der klinischen Studie zur Überprüfung des IFMAs gegensätzliche, aber nicht widersprüchliche Ergebnisse fest. So zeigte sich eine schwache Korrelation zwischen maximalen hGH-V-Konzentrationen und Körperlänge des Neugeborenen bei Geburt ($r^2=0,078$; $p=0,017$), jedoch korrelierten weder der maximale Wert der hGH-V-Konzentrationen noch die hGH-V Konzentrationen zwischen der 28.-32. SSW und 37.-41.SSW mit dem Körpergewicht der Neugeborenen bei Geburt (Wu et al., 2003). Die Maße Körpergewicht und -länge sind Größen, die nicht voneinander zu trennen sind, und sich gegenseitig beeinflussen. Die dargestellten Korrelationen der vorliegenden Untersuchung bezogen auf das kindliche Körpergewicht bei Geburt und der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt sind mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,145$ und $r=0,194$ zwar gering, aber statistisch signifikant ($p=0,01$ und $p=0,001$). In Zusammenschau mit den aufgeführten Untersuchungen, kann ein relevanter Einfluss von hGH-V auf das fetale Wachstum in der Spätschwangerschaft vermutet werden. Hierbei erweist sich die genaue Betrachtung der Kinetik der Konzentrationsänderungen der mütterlichen hGH-V-Serumspiegel als wegweisend: Es ergeben sich Hinweise auf eine Korrelation der Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) gemessen zwischen 24.-28.SSW und >33.SSW mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt ($r=0,118$, $r^2=0,014$, $p=0,032$).

Daneben weisen die Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen den Blutentnahmezeiträumen 24.-28.SSW und >33.SSW eine signifikante Korrelation mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt auf ($r=0,147$, $r^2=0,002$, $p=0,01$). Nicht zuletzt ergeben sich Anhaltspunkte für eine Korrelation der Kinetik der Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) gemessen im Zeitraum 24.-28.SSW und >33.SSW mit der kindlichen Körperlänge bei Geburt ($r=0,128$, $r^2=0,016$, $p=0,022$) sowie der gestationsalterkorrigierten Perzentile der kindlichen Körperlänge bei Geburt ($r=0,129$, $r^2=0,017$, $p=0,021$). Die Korrelationen der Kinetik des Anstieges der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen in der Spätschwangerschaft, unterstreichen noch einmal die Hypothese, dass mütterliche hGH-V-Serumkonzentrationen Einfluss auf das fetale Wachstum nehmen.

Mirlesse et al. untersuchten 1992 hGH-V und IGF-I Konzentrationen bei Schwangeren, die von wachstumsretardierten Kindern entbunden wurden. Die 22 Studienteilnehmerinnen wiesen signifikant niedrigere hGH-V und IGF-I-Konzentrationen gemessen im Blutplasma auf, als die Schwangeren, die von unauffälligen Kindern entbunden wurden. Daneben scheint die Anzahl der Zellen, die die für die hGH-V spezifische mRNA exprimieren, in den Plazenten normaler Schwangerschaften signifikant höher zu sein, im Vergleich zu Plazenten von wachstumsretardierten Neugeborenen (Chowen et al., 1996). Niedrige hGH-V Serumkonzentrationen, die niedrige IGF-I Werte nach sich ziehen, stellen einen möglichen prädiktiven Parameter für eine SGA-Diagnose dar. Für die hGH-V Konzentrationen ermittelt nach der 33. SSW können wir mit einer Sensitivität von 0,587 (58,7%) und einer Spezifität von 0,065 (65,6%) einen Cut-Off Point von 8,95 ng/ml für das Entstehen einer SGA-Geburt bestimmen. Allerdings lassen eine Sensitivität von 58,7% und eine Spezifität von 65,5% die hGH-V Bestimmung nach der 33.SSW als diagnostischen Parameter zur Voraussage einer SGA-Geburt nicht zu. Hier steht als diagnostischer Goldstandard der Pränataldiagnostik die Sonographie im Vordergrund. Der Vergleich der hGH-V-Serumkonzentrationen der Mütter, die von einem SGA-Neugeborenen ($n=38$) entbunden wurden, mit denen der AGA-Neugeborenen ($n=230$) ergibt keinen signifikanten Unterschied. Erwartet wurden signifikant niedrigere hGH-V-Serumspiegel vor allem nach der 33.SSW bei den Müttern der SGA-Feten. Denn vor allem im letzten Trimenon der Schwangerschaft steigt der Sauerstoff- und Substratbedarf des Feten und in diesem Zeitraum zeigen die plazentaren Wachstumshormonkonzentrationen sowie die

Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen, wie dargestellt, eine signifikante Korrelation mit dem kindlichen Körpergewicht und gestationsalterkorrigierten Perzentile des Körpergewichtes bei Geburt. Während sich in der Frühschwangerschaft keine Hinweise auf eine Korrelation der mütterlichen Wachstumshormonserumkonzentrationen wie auch deren Anstiegsdynamik mit den kindlichen Wachstumsparametern bei Geburt ergeben. Im Falle einer eingeschränkten Plazentafunktion in der Spätschwangerschaft, kann der Sauerstoffbedarf und Substratbedarf des Feten nur unzureichend gedeckt werden und die Schwangerschaft resultiert in einem Kind mit asymmetrischer Wachstumsretardierung (Wollmann, 1998). Hierbei zeigen sich kindliche Körperlänge und Kopfumfang unauffällig, wobei das kindliche Körpergewicht bei Geburt signifikant zu niedrig erscheint und gerade dieses zeigt eine Korrelation mit den mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen in der Spätschwangerschaft. Bei einer vorliegenden Plazentainsuffizienz muss die Synthesefähigkeit des Synzytiotrophoblasten eingeschränkt sein, was zu einem Mangel an hGH-V führen wird. Der transplazentare Glucosetransport wird durch den synzytialen GLUT1 - Rezeptor reguliert (Takata et al.,1992). Die positive Stimulation, d.h. die Steigerung des Glucoseangebotes für den Feten, erfolgt durch IGF-I, hGH-V und Hypoxie (Baumann et al., 2002). Die mütterlichen sowie fetalen IGF-I-Serumspiegel werden durch mütterliche hGH-V-Serumspiegel gesteuert, wobei die mütterlichen und fetalen IGF-I-Serumspiegel positiv mit den mütterlichen hGH-V-Spiegeln korrelieren (Mirlesse et al., 1993; Caufriez et al., 1993; McIntyre et al., 2000; Wu et al., 2003; Chellakooty et al., 2002, 2004). Die Ursache der asymmetrischen Wachstumsretardierung ist im Bereich der fetoplazentaren Einheit zu suchen, v.a. des Synzytiotrophoblasten, da hier der transplazentare Glucosetransport über den GLUT1 - Rezeptor komplexen endokrinologischen und metabolischen Mechanismen unterliegt (Baumann et al., 2002). Obwohl in dieser Untersuchung kein Hinweis auf einen direkten Zusammenhang zwischen mütterlichen hGH-V-Konzentrationen und der SGA-Geburtlichkeit, sowie symmetrischer und asymmetrischer Wachstumsretardierung nachgewiesen werden konnte, ist dieser möglichen Ursache, vor allem angesichts der niedrigen Fallzahl von 38 SGA-Geburten in unserer Studie, weiter nachzugehen.

Im Blickpunkt der aktuellen Forschung steht der Zusammenhang von hGH-V-Konzentrationen im mütterlichen Blut und Typ I - Diabetes mellitus sowie schwangerschaftsbedingtem Diabetes mellitus in Kombination mit Adipositas. Dies

gründet auf den Erkenntnissen, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem mütterlichen BMI und den hGH-V-Konzentrationen in der Schwangerschaft besteht: Signifikant niedrigere hGH-V-Serumspiegel sind bei adipösen Schwangeren zu finden ($p=0,029$) und signifikant höhere hGH-V Konzentrationen bei untergewichtigen Frauen in der 18.-22. und 28.-32.SSW sowie in den SSW 37-41 (Wu et al., 2003). hGH-V wird in der 24. und 28. (26.) SSW durch das Körpergewicht (Verhaege et al., 2002) sowie durch den BMI vor der Schwangerschaft negativ beeinflusst (Chellakooty et al., 2002). Wu et al. fanden 2003 eine negative Korrelation zwischen dem vor der Schwangerschaft errechneten BMI und den hGH-V Konzentrationen ab der 28. SSW. So ergeben sich in unserer Untersuchung Hinweise auf eine negative Korrelation für hGH-V Werte gemessen in den SSW 24-28 und dem mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft ($r=-0,108$; $r^2=0,011$; $p=0,045$). In diesem Zeitraum der Schwangerschaft wird hGH-V möglicherweise durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus über das mütterliche Fettgewebe reguliert (Wu et al., 2003). Dabei könnte Leptin eine Rolle als Mediator zwischen Fettgewebe und den Effekten auf hGH-V eine Rolle spielen: Der Anstieg von hGH-V zwischen der 18.-22. SSW und der 28.-32. SSW ist negativ zum Leptinanstieg im gleichen Zeitraum korreliert. Außerdem ergibt sich eine negative Korrelation von hGH-V-Konzentrationen in der 28.-32.SSW und den Leptinserumspiegeln (Coutant et al., 2001; Wu et al., 2003). Vor allem im 3. Trimester der Schwangerschaft werden über Leptin und IGF-I die Substratzufuhr für den Feten reguliert, während die Insulinsensitivität der mütterlichen Gewebe um 45 – 70 % im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen abnimmt (Freemark, 2006). Diese Erkenntnisse öffnen den Blick für eine mögliche Rolle des plazentaren Wachstumshormons bei metabolischen Dysfunktionen in der Schwangerschaft wie dem Gestationsdiabetes und stehen im Fokus aktueller Untersuchungen.

Kinder, die aus einer Schwangerschaft nach einer Sterilitätsbehandlung hervorgehen, zeigen ein signifikant höheres SGA-Risiko. Dies betrifft vor allem Einlingsschwangerschaften nach einer Kinderwunschbehandlung mit IVF (Doyle et al., 1992; Wang et al., 1994; Koudstaal et al., 2000; Bonduelle et al., 2002). Insbesondere weisen Frauen mit ungeklärter weiblicher Infertilität und einer erfolgten IVF-Therapie ein signifikant erhöhtes Risiko auf, ein SGA-Geborenes zu entbinden (Doyle et al., 1992; Wang et al. 1994). Zusammenfassend findet man in der Literatur 21 % SGA-Geburten nach assistierter Reproduktion versus 10 % nach spontaner Konzeption. So sind, in unserem Studienkollektiv, 17 SGA-Geborene in der Stichprobe der Schwangerschaften

nach assistierte Reproduktion ($n_{\text{eingeschlossen}}=102$) und 21 SGA-Geborene in der Stichprobe der Schwangerschaften nach spontaner Konzeption ($n_{\text{eingeschlossen}}=157$) zu ermitteln. Dies entspricht bei einer Anzahl von 259 eingeschlossenen Schwangeren einem prozentualen Anteil von insgesamt 14,7 % SGA-Geborenen, wobei 16,7 % der SGA-Kinder in der Stichprobe assistierte Reproduktion und 13,4 % in der Stichprobe der Spontanschwangeren auszumachen sind. Hervorzuheben ist, dass Mehrlingsgeburten und Frühgeborene, sowie Kinder mit exogenen Risiken für SGA in die obige Berechnung nicht mit einbezogen wurden. Es handelt sich um Neugeborene mit idiopathischer SGA-Ursache. Betrachtet man nun die Einlingsgeburten der Gruppe der Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion, liegen wir in unserer Untersuchung ungefähr 4 % unter den in der Literatur auswertbaren Angaben. Dies ist auf den hohen Anteil der Kinderwunschbehandlung mit den Methoden IUI und ICSI vor dem Hintergrund einer andrologisch bedingten Infertilität zurückzuführen. Dies betrifft 70 % der teilnehmenden Paare aus der Gruppe der Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion versus 30 % der Frauen, die eine IVF Therapie aufgrund einer weiblichen Indikation erhalten haben. Der im Vergleich zur ausgewerteten Literatur um 3,4 % höhere Anteil der SGA-Geburten in der Gruppe der Schwangerschaften nach spontaner Konzeption mag auf Nikotinabusus und niedrigen sozialen Status zurückzuführen sein. Schwangere mit bekannten Risiken für SGA wurden schon im Rahmen der Rekrutierung bzw. im Verlauf der Schwangerschaft ausgeschlossen. Zu beobachten ist jedoch, dass, wie vorausgesagt, der Anteil der SGA-Geborenen in der Gruppe der Frauen, die sich einer Kinderwunschbehandlung unterzogen, höher liegt – 14,7 % versus 13,4 % in der Gruppe der Spontanschwangerschaften. Von den 17 SGA-Geborenen der Gruppe der Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion finden sich 13 (12,7 %) resultierend aus Schwangerschaften nach einer IUI/ICSI Therapie und 4 (3,9 %) nach einer Kinderwunschbehandlung mittels IVF. Kinder, die aus einer Schwangerschaft nach einer IVF Behandlung hervorgehen, zeigen ein signifikant erhöhtes SGA-Risiko im Vergleich zu ICSI-Neugeborenen (Bonduelle et al., 2002; Doyle et al., 1992; Koudstaal et al., 2000; Wang et al., 1994). Vor allem weisen Frauen mit ungeklärter Infertilität und einer erfolgten Sterilitätsbehandlung mit IVF ein signifikant erhöhtes Risiko auf, ein SGA-Geborenes zu entbinden (Doyle et al., 1992; Wang et al., 1994). Wie die ausgewertete Literatur zeigt (Doyle et al., 1992; Wang et al., 1994), wäre ein höherer Anteil der SGA-Geborenen in der Gruppe der Schwangeren nach einer IVF Therapie gegenüber den Paaren nach ICSI/IUI, die auf eine andrologische Indikation zurückzuführen sind, zu erwarten. Folgende Gründe können hier eine Rolle spielen: Die

geringe Fallzahl der IVF-Schwangerschaften sowie die prozentuale Verteilung in der Gruppe der Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion – 70 % der Schwangerschaften nach einer ICSI/IUI Behandlung stehen einem Patientinnenkollektiv von 30 % nach einer IVF Behandlung gegenüber. Diese Verteilung lässt sich durch die Etablierung der Klinik für Frauenheilkunde in Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, als ein Zentrum für andrologisch bedingte Infertilität erklären, so dass zwangsläufig ein höherer Anteil von Schwangeren nach einer ICSI/IUI Therapie infolge männlicher Infertilität rekrutiert wurden.

45 Frauen von 259 eingeschlossenen Schwangeren wurden durch die Diagnose einer weiblichen Infertilität zu einer Kinderwunschbehandlung motiviert, 30 Frauen aufgrund einer definierten Diagnose, 15 Frauen aufgrund idiopathischer Sterilität. In diesen beiden Stichproben verteilen sich die SGA-Geburten folgendermaßen: Innerhalb der Stichprobe der Schwangeren mit definierter Diagnose resultieren 3 Schwangerschaften in einer SGA-Geburt, in der Stichprobe der Studienteilnehmerinnen mit idiopathischer Sterilität findet sich ein Neugeborenes mit einer SGA-Diagnose. Die niedrige Probandenzahl in dieser Gruppe lässt keine Voraussage über das Auftreten von SGA-Einlingen resultierend aus einer Schwangerschaft nach IVF Therapie infolge weiblicher Sterilität zu. Zu überprüfen bleibt also die Überlegung, dass die Ursache einer Sterilität einen Einfluss auf das Risiko einer SGA-Geburt nimmt. Im Vordergrund sollte hierbei nicht die Behandlungsmethode einer Infertilität stehen (IUI, ICSI, IVF, IVM), sondern die Indikation, die zu einer Kinderwunschbehandlung motivierte, d.h. männliche oder weibliche Sterilitätsursache, wobei ein besonderes Augenmerk auf die idiopathische weibliche Sterilität gelegt werden sollte.

Vergleicht man nun die hGH-V Titerverläufe der Schwangerschaften nach spontaner Konzeption und assistierter Reproduktion, muss man feststellen, dass keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen hGH-V-Konzentrationen erfasst werden können. Die Entität einer Schwangerschaft beeinflusst scheinbar nicht die hGH-V-Serumspiegel. Es zeigen sich jedoch Auffälligkeiten im Vergleich der hGH-V-Konzentrationen der Frauen mit weiblicher Sterilität definierter Diagnose und der Schwangeren mit idiopathischer weiblicher Sterilität: Die hGH-V-Konzentrationen von 19 Frauen mit weiblicher Sterilität definierter Diagnose und von 11 Frauen mit idiopathischer weiblicher Sterilität konnten verglichen werden. Es zeigt sich eine auffallende Differenz der hGH-V-Konzentrationen

im Zeitraum 24-28 Schwangerschaftswochen ($p = 0,042$). Mit einem mittleren Rang von 19,77 ng/ml zeigen Frauen mit weiblicher Sterilität idiopathischer Ursache höhere hGH-V Konzentrationen im Vergleich zu Schwangeren mit definierter Diagnose, bei denen ein mittlerer Rang von 13,03 ng/ml erzielt wird. Es ergibt sich in unserer untersuchten Gruppe damit kein Hinweis auf einen hGH-V Mangel als Ursache der idiopathischen weiblichen Sterilität. Vielmehr scheinen hier andere pathologische Mechanismen eine Rolle zu spielen, möglicherweise in der Fähigkeit des Organismus, eine funktionierende fetoplazentare Einheit aufzubauen, wobei hier direkte autokrine und parakrine Einflüsse von hGH-V bei der Trophoblasteninvasion zu beobachten sind (Lacroix et al., 2005).

In unserer Untersuchung konnten wir den gestationsalterabhängigen Anstieg der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen zeigen, der mit dem Wachstum der Plazenta in Zusammenhang steht. Vor allem im letzten Trimenon der Schwangerschaft lassen sich Hinweise auf einen Einfluss von hGH-V auf das fetale Wachstum finden, jedoch haben hier bereits andere Arbeitsgruppen signifikantere Ergebnisse veröffentlichen können. Wir konnten in unserer Untersuchung nicht aufzeigen, dass niedrige mütterliche hGH-V-Serumkonzentrationen eine mögliche Ursache für eine SGA-Geburt oder eine Sterilität idiopathischen Ursprungs der Frau verursachen. Ebenso gelang es nicht, signifikante Unterschiede der mütterlichen hGH-V- Serumwerte zwischen SGA-Geborenen und AGA-Geborenen darzustellen. Aufgrund der niedrigen Fallzahl sind hier jedoch weitere Untersuchungen möglicherweise wegweisend. Das komplexe Zusammenspiel zwischen mütterlichem BMI, plazentarem Wachstumshormon und Leptin wie auch Insulin werden in aktuellen Studien beleuchtet. Wir fanden allenfalls Hinweise auf eine negative Korrelation von hGH-V mit dem mütterlichen BMI in der Spätschwangerschaft.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das plazentare Wachstumshormon Einfluss auf den Substratstoffwechsel der fetomaternalen Einheit vor allem in der Spätschwangerschaft nimmt.

6. Zusammenfassung

Das humane plazentare Wachstumshormon (hGH-V), eine Variante des hypophysären Wachstumshormons (hGH-N), wird ab der 6.-7. SSW durch den Synzytiotrophoblasten der Plazenta synthetisiert und abgegeben. Um den Einfluss von hGH-V auf das fetale Wachstum näher zu beleuchten, untersuchten wir 334 schwangere Frauen, 183 Spontanschwangere und 151 Schwangere nach einer Kinderwunschbehandlung, der Methoden IUI, ICSI und IVF in einer prospektiven, longitudinalen Studie. Wir maßen die hGH-V Konzentrationen in der 12.-16.SSW, 24.-28.SSW und in der Spätschwangerschaft nach der 33. SSW mittels Immunofluorometric Assay (IFMA) und ermittelten die auxiologischen Daten zur Geburt. hGH-V-Konzentrationen gemessen nach der 33. SSW weisen eine schwache, aber signifikante Korrelation mit dem Geburtsgewicht ($r=0,145$; $r^2=0,021$; $p=0,011$), sowie mit der Geburtsgewichtspersentile ($r=0,194$; $r^2=0,037$; $p=0,001$) auf. Außerdem ergeben sich Hinweise auf eine Korrelation der Anstiegswerte der mütterlichen hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) gemessen zwischen 24.-28.SSW und >33 .SSW mit dem kindlichen Körpergewicht bei Geburt ($r=0,118$, $r^2=0,014$, $p=0,032$). Daneben weisen die Anstiegswerte mütterlicher hGH-V-Serumkonzentrationen (ng/ml) zwischen den Blutentnahmezeiträumen 24.-28.SSW und >33 .SSW eine signifikante Korrelation mit der gestationsalterkorrigierten Perzentile des kindlichen Körpergewichtes bei Geburt auf ($r=0,147$, $r^2=0,002$, $p=0,01$). Darüber hinaus deutet sich eine negative Korrelation für hGH-V Werte gemessen in den Schwangerschaftswochen 24-28 und dem mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft ($r= - 0,108$; $r^2=0,011$; $p=0,045$) an. Bei einer Anzahl von 259 eingeschlossenen Schwangeren lässt sich ein prozentualer Anteil von 14,7% SGA-Geburten ermitteln, wobei 16,7 % der SGA-Kinder in der Gruppe der Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion und 13,4 % in der Stichprobe der Schwangerschaften nach spontaner Konzeption auszumachen sind. 12,7 % der SGA-Geborenen resultieren aus einer Schwangerschaft nach ICSI/IUI Therapie und 4 (3,9 %) der Kinder mit SGA-Diagnose in der Gruppe der Studienteilnehmerinnen nach einer IVF-Behandlung aufgrund weiblicher Sterilität. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede in den mütterlichen hGH-V Konzentrationen im Vergleich Spontanschwangerschaften und Schwangerschaften resultierend aus einer Kinderwunschbehandlung, sowie SGA-AGA-Geborene.

7. Abkürzungsverzeichnis

AGA	Appropriate-for-gestational-age
BMI	Body Mass Index
hGH-N	Human Growth Hormone-Normal
hGH-V	Human Growth Hormone-Variant
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IFMA	Immunofloumetric Assay
IGF-I	Insuline-like-growth-factor-I
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVM	In-vitro-Maturation
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGH	Placental Growth Hormone
SGA	Small-for-gestational-age
SSW	Schwangerschaftswoche

8. Literaturverzeichnis

Albertson–Wikland K, Karlberg J: Natural growth in children born small for gestational age with and without catch – up growth. *Acta Paediatr Scand* **343** (suppl), 23-30 (1994)

Alsat E, Guibourdenche J, Luton D, Frankenne F, Evain–Brion D: Human placental growth hormone. *Am J Obstet Gynecol* **177**, 1526 – 1534 (1997)

Alsat E, Guibourdenche A, Couturier D, Evain–Brion D: Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol* **140**, 121 – 127 (1998)

Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Brit Med J* **298**, 564-567 (1989)

Barker DJ, Martyn CN: The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* **46**, 8-11 (1992)

Barker DJ, Gluckmann PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS: Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* **341**, 938-941 (1993)

Barker DJP: In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* **95**, 115-128 (1998)

Baumann MU, Deborde S, Illsley N: Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine* **19**, 13-22 (2002)

Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G, Frankenne F: Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* **71**, 725 – 731 (1990)

Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A: Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* **17**, 671-694 (2002)

Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G: Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal pregnancies. *Am J Physiol* **265**, E572 – E577 (1993)

Chellakooty M, Skibsted L, Skouby SO, Andersson AM, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A: Longitudinal study of serum placental GH in 455 normal pregnancies: correlation to gestational age, fetal gender, and weight. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 2734-2739 (2002)

Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, Scheike T, Falck-Larsen J, Legarth J, Andersson AM, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A: A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)–Insulin-Like Growth Factor-I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 384-391 (2004)

Chowen JA, Evain – Brion D, Pozo J, Alsat E, Garcia – Seguera LM, Argente J: Decreased Expression of placental growth hormone in intrauterine growth retardation. *Pediatric Research* **39**, 736 – 739 (1996)

Coutant R, Boux de Casson F, Douay O, Mathieu E, Rouleau S, Beringue F, Gillard P, Limal JM, Descamps P: Relationships between placental GH concentration and maternal smoking, newborn gender, and maternal leptin: possible implications for birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 2734- 2739 (2001)

De Zegher F, Vanderschueren – Lodeweyckx M, Spitz B, Fajjerson Y, Blomberg F, Beckers A, Hennen G, Frankenne F: Perinatal growth hormone (GH) physiology: effect of GH– releasing factor on maternal and fetal secretion of pituitary and placental GH. *J Clin Endocrinol Metab* **71**, 520 – 522 (1990)

Doyle P, Beral V, Maconochie N: Preterm delivery, low birthweight and small-for-gestational-age in livborn singleton babies resulting from in-vitro fertilization. *Hum Reprod* **7**, 425-428 (1992)

Ericksson L, Frankenne F, Eden S, Hennen G, von Schoultz B: Growth hormone secretion during termination of pregnancy. Further evidence of a placental variant. *Acta Obstet Gynecol Scand* **67**, 549 – 552 (1988)

Ericksson L, Frankenne F, Eden S, Hennen G, von Schoultz B: Growth hormone 24-h serum profile during pregnancy—lack of pulsatility for the secretion on the placental variant. *Br J Obstet Gynecol* **96**, 949 – 953 (1989)

Evain–Brion D, Alsat E, Mirlesse V, Dodeur M, Scippo ML, Hennen G, Frankenne F: Regulation of growth hormone secretion in human trophoblastic cells in culture. *Horm Res* **33**, 256 – 259 (1990)

Fitzhardinge PM, Inwood S: Long-term growth in small-for-date children. *Acta Paediatr Scand Suppl* **349**, 27-33 (1989)

Frankenne F, Rentier–Delrue F, Scippo ML, Martial J, Hennen G: Expression of the growth hormone variant gene in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* **64**, 635 – 637 (1987)

Frankenne F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G: The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* **66**, 1171–1180 (1988)

Frankenne F, Scippo ML, Van Beeumen J, Igout A, Hennen G: Identification of placental human growth hormone as the growth hormone–V gene expression product. *J Clin Endocrinol Metab* **71**, 15 – 18 (1990)

Freemark M: Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: Roles in fetal development and metabolic programming. *Horm Res* **65** (suppl 3), 41-49 (2006)

Fuglsang J, Lauszus FF, Fisker S, Flyvbjerg A, Ovesen P: Growth hormone binding protein and maternal body mass index in relation to placental growth hormone and insulin

requirements during pregnancy in type 1 diabetic woman. *Growth hormone and IGF Research* **15**, 223-230 (2005)

Giudice LC, De Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, De Las Fuentes L, Crystal RA, Hintz RL, Rosenfeld RG: Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* **80**, 1548 – 1555 (1995)

Gortner L: Intrauterine Wachstumsretardierung bei Frühgeborenen: Konsequenzen für die Perinatologie. *Gynäkologie und Geburtshilfe hautnah* **3**, 159-161 (1998)

Handwerger S, Freemark M: The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* **13**, 343-356 (2000)

Hennen G, Frankenne F, Closset J, Gomez F, Pirens G, El Khayat N: A human placental GH: increasing levels during second half of pregnancy with pituitary GH suppression as revealed by monoclonal antibody radioimmunoassays. *Int J Fertil* **30**, 27 – 33 (1985)

Karlberg J, Albertsson-Wikland K: Growth in full-term small-for-gestational-age infants: From birth to final height. *J Pediatr* **38**, 733–739 (1995)

Karlberg JPE, Albertsson-Wikland K, Kwan EYW, Lam BCC, Low LCK: Timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res* **48** (suppl), 17–24 (1997)

Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S, Rascher W, Lee PDK, Kiess W: IGF-I, IGF-II, free IGF- I and IGFBP-1, -2 and -3 levels in venous cord blood: relationship to birthweight, length and gestational age in healthy newborns. *Acta Paediatr* **86**, 826 – 833 (1997)

Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden JP, Visser GH: Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* **15**, 1819-1825 (2000)

Lacroix MC, Giubourdenche J, Fournier T, Laurendeau I, Igout A, Goffin V, Pantel J, Tsatsaris V, Evain-Brion D: Stimulation of human trophoblast invasion by placental growth hormone. *Endocrinology* **146**, 2434-2444 (2005)

Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P: International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* **112**, 180-182 (2003)

MacLeod JN, Lee AK, Liebhaber SA, Cooke NE : Developmental control and alternative splicing of the placentally expressed transcripts from the human growth hormone gene cluster. *J Biol Chem* **267**, 14219 – 14226 (1992)

McIntyre HD, Serek R, Crane DI, Veveris-Lowe T, Parry A, Johnson S, Leung KC, Ho KK, Bougassa M, Hennen G, Igout A, Chan FY, Cowley D, Cotterill A, Barnard R: Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 1143 – 1150 (2000)

Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, Ponchelet M, Hennen G , Evain – Brion D: Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* **34**, 439 – 442 (1993)

Monset-Couchard M, Bethmann de O: Catch-up growth in 166 small-for-gestational age premature infants weighting less than 1000g at birth. *Biol Neonate* **78**, 161-167 (2000)

Scippo ML, Frankenne F, Hooghe-Peters EL, Igout A, Velkeniers B, Hennen G: Synzytiotrophoblastic localization of the human growth hormone variant mRNA in the placenta. *Mol Endocrinol* **92**, R7 – R13 (1993)

Stanhope R: Intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR) einschließlich Silver-Russel-Syndrom. Serie 14, Seroneo, Unterschleißheim (1997)

Takata K, Kasahara M, Ezaki O, Hirano H: Localization of erythrocyte/Hep G2-type glucose transporter (GLUT 1) in human placental villi. *Cell Tissue Res* **267**, 407 – 412 (1992)

Verhaeghe J, Pintiaux A, Van Herck E, Hennen G, Foidart JM, Igout A: Placental GH, IGF-I, IGF-binding protein-1, and leptin during a glucose challenge test in pregnant women: relation with maternal body weight, glucose tolerance, and birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 2875-2882 (2002)

Voigt M, Schneider KTM, Jährig K: Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **56**, 550-558 (1996)

Wang JX, Clark AM, Kirby CA, Philipson G, Petrucco O, Anderson G, Matthews CD: The obstetric outcome of singleton pregnancies following in-vitro fertilization/gamete intrafallopian transfer. *Hum Reprod* **9**, 141-146 (1994)

Wollmann HA: Intrauterine Wachstumsretardierung (Primordialer Kleinwuchs). *Pädiatrie hautnah* **4**, 262-271 (1996)

Wollmann HA: Intrauterine growth restriction: Definition and Etiology. *Horm Res* **49**, 1-6 (1998)

Wu Z, Bidlingmaier M, Friess SC, Kirk SE, Buchinger P, Schiessl B, Strasburger CJ: A new nonisotopic, highly sensitive assay for the measurement of human placental growth hormone: development and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 804-811 (2003)

9.Tabellenanhang

9.1. Aufklärungsbogen

Sehr geehrte Dame,

Wir möchten Sie um Ihre Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung bitten. Es gibt Hinweise darauf, dass das Wachstum eines Kindes während der Schwangerschaft durch Wachstumshormon beeinflusst wird, das in der Plazenta, also dem Mutterkuchen, gebildet wird. Dieser Einfluss scheint so stark zu sein, dass er auch noch Auswirkungen auf das Wachstum des Kindes nach seiner Geburt haben soll.

Wir wollen dieser Frage nachgehen und möchten Sie um eine Blutprobe zu drei verschiedenen Zeitpunkten Ihrer Schwangerschaft (Übergang vom 1. zum 2. Schwangerschaftsdrittel, vom 2. zum 3. Schwangerschaftsdrittel und zum Ende der Schwangerschaft) bitten. Wir benötigen für unsere Untersuchung jeweils ein normales Blutröhrchen, das von Ihrem Frauenarzt dann mitabgenommen wird, wenn ohnehin bei Ihnen eine Blutentnahme vorgesehen ist. Die benötigte Blutmenge stellt für Sie keinen nennenswerten Blutverlust dar.

Zusätzlich bitten wir Sie um Beantwortung eines Fragebogens und um Überlassung der Körpermaße Ihres Kindes nach seiner Geburt zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Der Fragebogen ist in wenigen Minuten ausgefüllt. Sie können ihn im beiliegenden vorfrankierten Rückumschlag an uns zurückschicken. Die Körpermaße Ihres Kindes wollen wir zum Zeitpunkt der Geburt, nach einem und nach zwei Lebensjahren erheben. Zu diesen Zeitpunkten finden die Vorsorgeuntersuchungen U1, U6 und U7 bei Ihrem Kind statt. Die Körpermaße werden für diese Untersuchungen erhoben und im gelben Vorsorgeheft vermerkt. Wir werden zu den gegebenen Zeitpunkten jeweils mit Ihnen Kontakt aufnehmen. Sie schicken uns dann entweder die Daten in von uns vorbereiteten Rückumschlägen per Post zu oder erlauben uns, Sie anzurufen und die Daten telefonisch zu erfragen.

Auch wenn das Wachstum Ihres Kindes während der Schwangerschaft wie erwartet völlig normal ist, helfen Sie uns mit Ihrer Teilnahme, mehr darüber zu erfahren. Wir erhoffen uns, mit Hilfe der Ergebnisse der Untersuchung zukünftig ein Risiko für eine drohende Wachstumsstörung während einer Schwangerschaft bereits frühzeitig erkennen zu können.

Ihre Teilnahme an unserer Untersuchung ist freiwillig. Auch nachdem Sie in die Teilnahme eingewilligt haben, können Sie während der laufenden Untersuchung Ihre Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen wieder zurückziehen. Für Rückfragen stehen wir Ihnen unter der oben angegebenen Telefonnummer zur Verfügung. Wir bedanken uns im Voraus für Ihre Teilnahme.

Dr. med. Th. Wygold
Leiter der Forschungsgruppe

9.1.2. Einwilligung

Bitte in der gynäkologischen Praxis/Poliklinik unterschrieben abgeben oder zurückfaxen an 0451-5002950 oder senden an Dr. med. Th. Wygold, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Bitte zutreffendes ankreuzen:



Ich willige in die Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung „*Plazentare Wachstumshormonspiegel in Korrelation zu kindlicher Körperlänge und –gewicht bei Geburt und Wachstum innerhalb der ersten 2 Lebensjahre*“ ein.

Ich bin auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen worden und darauf, dass ich meine Zustimmung jederzeit auch während der laufenden Untersuchung ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann. Ich bin über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt worden und habe zur Zeit keine Fragen mehr. Ich weiß, dass ich mich bei weiteren Fragen jederzeit an den Leiter der Studie, Herrn Dr. med. Th. Wygold, in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, unter der Telefonnummer 0451-5002959 wenden kann.



Ich willige in die Teilnahme nicht ein

Name, Vorname: _____

Unterschrift: _____

(Die folgenden Felder **nicht** mehr ausfüllen, wenn eine Teilnahme **nicht** gewünscht wird)

Straße: _____

PLZ, Wohnort: _____

Telefonnummer: _____

9.1.3. Fragebogen

Fragebogen zur Erhebung von möglichen Risikovariablen für das Wachstum des Kindes während der Schwangerschaft

Vielen Dank für Ihre Bereitschaft, diesen Bogen auszufüllen. Die Beantwortung unserer Fragen dauert nur wenige Minuten. Hier einige kleine Hilfen und Erläuterungen:

- ❖ Wo Kästchen sind, kreuzen Sie bitte die passende Antwort an.
- ❖ Mehrfachnennungen sind bei den einzelnen Fragen erlaubt.
- ❖ In die freien Felder tragen Sie bitte Ihre Antwort ein.
- ❖ Sie können Ihre Antworten gerne zusätzlich erläutern, benützen Sie dafür die Rückseite des Fragebogens.

Ihre Antworten helfen uns, mögliche weitere Risikovariablen für ein verzögertes Wachstum des Kindes während der Schwangerschaft zu erfragen. Dazu können auch soziale Faktoren zählen, daher die Fragen zu Ihrem Beruf.

Ihre Telefonnummer benötigen wir für etwaige Rückfragen und für die Kontaktaufnahme, wenn Ihr Kind 12 und 24 Monate alt sein wird. Ihre Antworten werden von uns umgehend anonymisiert. Unsere Untersuchung hat das Ziel, Daten einer Gesamtgruppe auszuwerten. Man wird also Sie und Ihre Familie anhand Ihrer Antworten als einzelne Personen nicht erkennen können.

Sollten Sie Rückfragen oder Anmerkungen zu dem Fragebogen haben, freuen wir uns auf Ihren Anruf unter der in dem Anschreiben angegebenen Telefonnummer. Sie können Ihre Fragen aber auch auf den Fragebogen aufschreiben, wir setzen uns dann umgehend mit Ihnen in Verbindung.

Code: _____

Fragebogen

Tel.Nr. (für Rückfragen): _____

Ihr Alter (in Jahren) _____

Alter des Kindsvaters _____

Ihre aktuelle Körpergröße: _____ cm

Körpergröße des Kindsvaters: _____ cm

Ihr Körpergewicht vor der Schwangerschaft: _____ kg

Sie sind

erstgebärend

haben Kinder (Anzahl) _____

Anzahl der Schwangerschaften _____

Bitte kreuzen Sie Ihren höchsten Schulabschluss an:

ohne Abschluss

Hauptschulabschluss

Realschulabschluss

Fachabitur

Abitur

Beruf: _____

In der Schwangerschaft sind Sie:

beruflich tätig

arbeitslos

Hausfrau

Berufliche Tätigkeit des Kindsvaters zur Zeit: _____

arbeitslos

Rauchen Sie ?

nein

ja, _____ Zigaretten pro Tag

ich habe zur Schwangerschaft aufgehört zu rauchen

Trinken sie Alkohol ? nein

mäßig

viel

seit der Schwangerschaft trinke ich keinen Alkohol mehr

Leiden Sie an einer chronischen Krankheit (z.B. Asthma, chronische Bronchitis, Herzfehler)?

nein ja _____ (welche)

Seid wann? _____

Wenn Sie bereits Kinder haben:

1. Kind Geburtsdatum: _____

- männlich weiblich
 reif geboren frühgeboren in der ____ SSW
 gesund chronische oder angeborene Erkrankung

(welche _____)

2. Kind Geburtsdatum: _____

- männlich weiblich
 reif geboren frühgeboren in der ____ SSW
 gesund chronische oder angeborene Erkrankung

(welche _____)

3. Kind Geburtsdatum: _____

- männlich weiblich
 reif geboren frühgeboren in der ____ SSW
 gesund chronische oder angeborene Erkrankung

(welche _____)

4. Kind Geburtsdatum: _____

- männlich weiblich
 reif geboren frühgeboren in der ____ SSW
 gesund chronische oder angeborene Erkrankung

(welche _____)

9.1.4. Kurzinformation für gynäkologische Arztpraxen

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihre Patientin nimmt an einer Studie unserer Forschungsgruppe teil, die eine vermutete Beziehung zwischen placentaren Wachstumshormonspiegeln (GH-V) schwangerer Frauen und der Körperlänge und –gewicht deren Kinder bei Geburt überprüft.

Das Studienprotokoll sieht Blutentnahmen zur Messung der placentaren Wachstumshormonspiegel zu drei verschiedenen Zeitpunkten vor:

- 1.) Übergang 1./2. Trimenon (13.-16. SSW)
- 2.) Übergang 2./3. Trimenon (26.-28. SSW)
- 3.) Spätschwangerschaft (32.-36. SSW)

Benötigt werden von Ihrer Patientin jeweils 3-5 ml Blut. Sie wurde von uns mit den entsprechenden Blutröhrchen versorgt und wird sie zu den jeweils passenden Vorsorgeterminen in Ihre Sprechstunde mitbringen. Wir bitten Sie, falls möglich, die Blutprobe nach Abnahme abzuseren und das Serum Ihrer Patientin mitzugeben. Sie veranlaßt die Rücksendung in unser Labor.

Für Fragen und nähere Informationen zum wissenschaftlichen Hintergrund dieser Studie stehen wir Ihnen unter der oben angegebenen Adresse gerne zur Verfügung.

Wir bedanken uns herzlich für Ihre Unterstützung.
Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Th. Wygold
Oberarzt der Klinik, Leiter der Forschungsgruppe

cand. med. P. Heyer
Doktorandin

9.1.5. Fragebogen zur Geburt

Bitte ergänzen Sie folgende Daten mithilfe Ihres Mutterpasses und dem gelben Vorsorgeheft Ihres Kindes, damit wir unsere Untersuchung vervollständigen können.

Bei Assistierter Reproduktion Methode

IVF

ICSI

Insemination

Schwangerschaft

Ihr erstes Gewicht in der Schwangerschaft:

Rauchgewohnheiten (zutreffendes ankreuzen):

Ich habe nie geraucht

Ich habe in der Schwangerschaft aufgehört

Ich habe in der Schwangerschaft ca. _____ Zigaretten am Tag geraucht.

Ich war in der Schwangerschaft krank nein ja

Wenn, ja welche Erkrankung (en):

Geburt

Am _____

Wo ? _____

Komplikationen (Kaiserschnitt, Saugglocke, Zange):

Ihr Kind

Reif geboren in der _____ Schwangerschaftswoche

Früh geboren in der _____ Schwangerschaftswoche

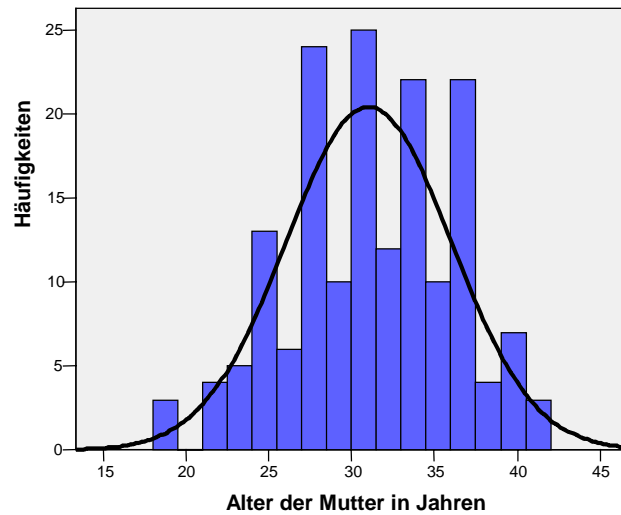
Gewicht _____ g Größe _____ cm Kopfumfang _____ cm

Gesund

Erkrankungen/Fehlbildungen/Geburtsverletzungen (welche):

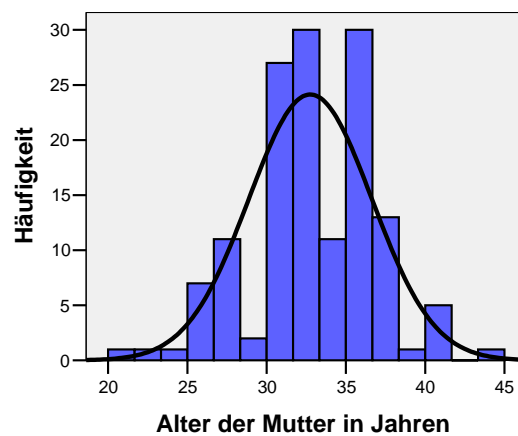
9.1.6. Homogenitätsanalyse

Spontanschwangerschaften



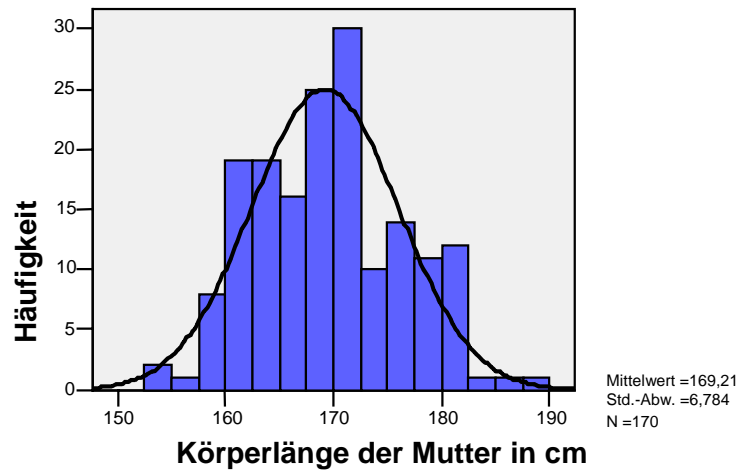
Graphik 5: Alter der Mütter der Gruppe Schwangerschaften nach spontaner Konzeption in Lebensjahren (Häufigkeiten)

Assistierte Reproduktion



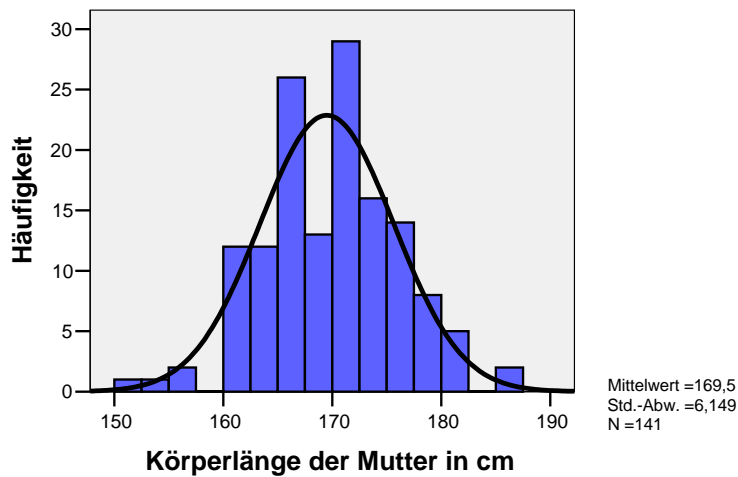
Graphik 6: Alter der Mütter der Gruppe Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion in Lebensjahren (Häufigkeiten)

Spontanschwangerschaften



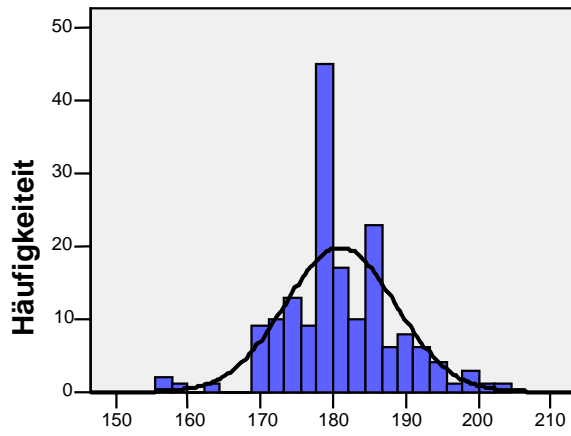
Graphik 7: Körperlänge der Mütter der Gruppe Schwangerschaften nach spontaner Konzeption in cm (Häufigkeiten)

Assistierte Reproduktion



Graphik 8: Körperlänge der Mütter der Gruppe Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion in cm (Häufigkeiten)

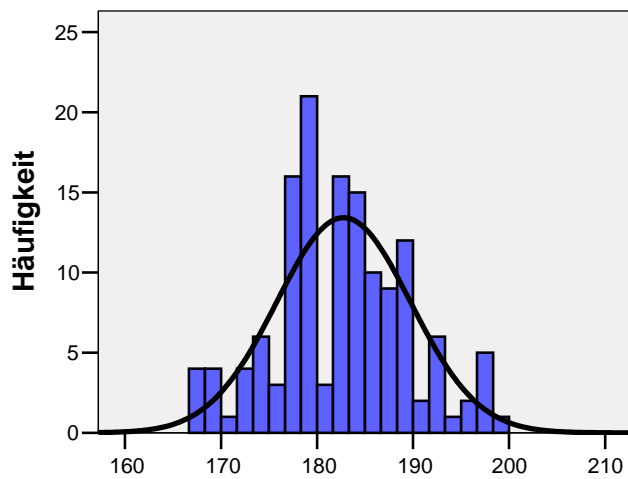
Gruppe Spontanschwangerschaften



Körperlänge des Kindsvaters in cm

Graphik 9: Körperlänge der Kindsväter der Gruppe Schwangerschaften nach spontaner Konzeption in cm (Häufigkeiten)

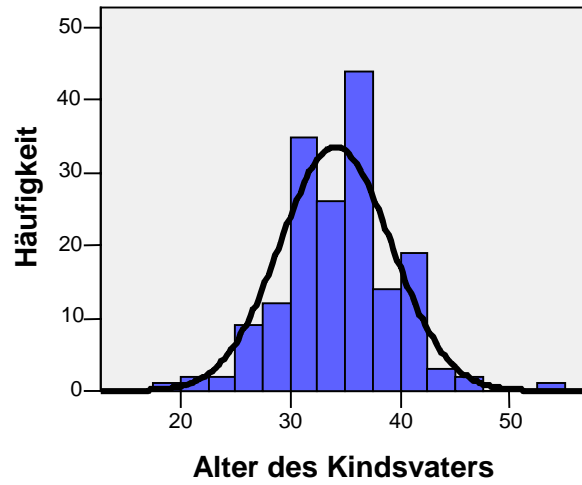
Gruppe Assistierte Reproduktion



Körperlänge des Kindsvaters in cm

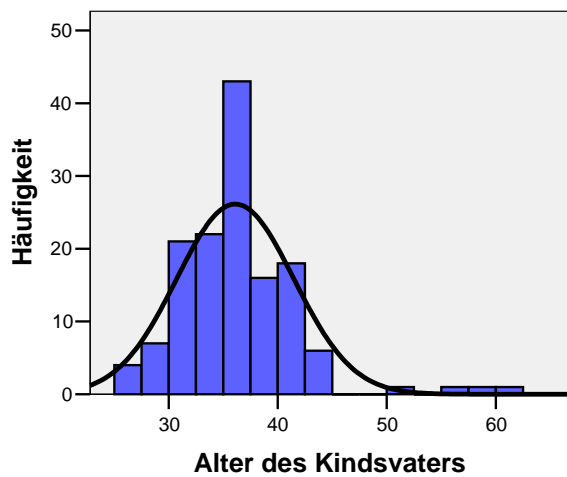
Graphik 10: Körperlänge der Kindsväter der Gruppe Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion in cm (Häufigkeiten)

Gruppe Spontanschwangerschaften



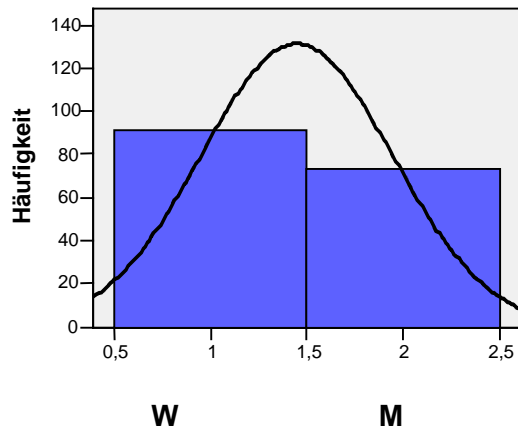
Graphik 11: Alter der Kindsväter der Gruppe Schwangerschaften nach spontaner Konzeption in Lebensjahren (Häufigkeiten)

Gruppe Assistierte Reproduktion



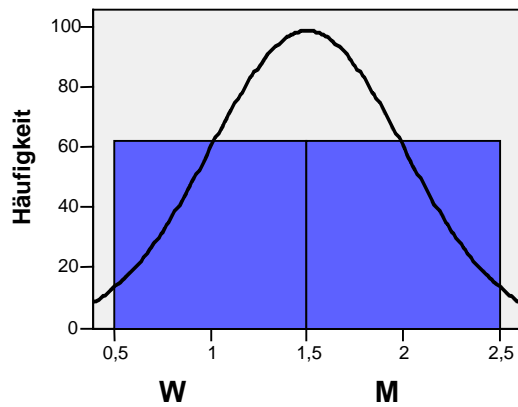
Graphik 12: Alter der Kindsväter der Gruppe Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion in Lebensjahren (Häufigkeiten)

Gruppe Spontanschwangerschaften
Geschlecht des Neugeborenen



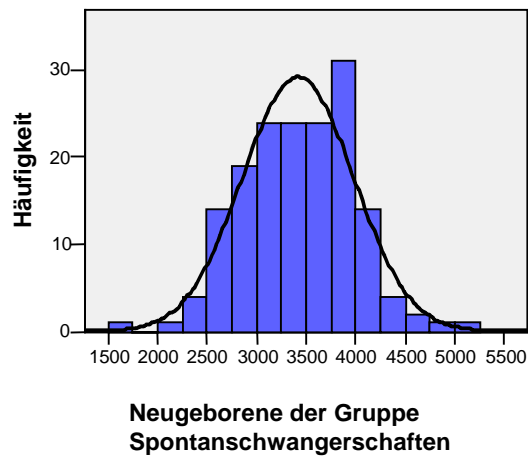
Graphik 13: Geschlecht der Neugeborenen der Gruppe Schwangerschaften nach spontaner Konzeption (Häufigkeiten)

Gruppe Assistierte Reproduktion
Geschlecht des Neugeborenen



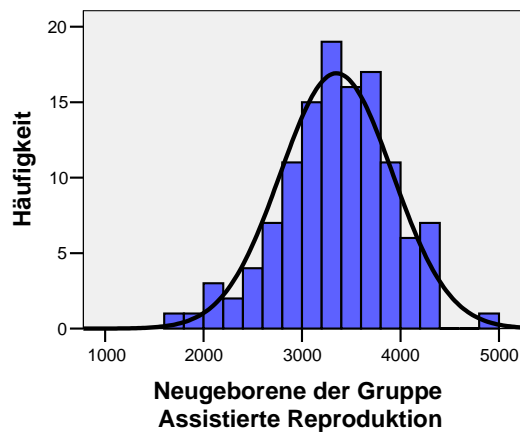
Graphik 14: Geschlecht der Neugeborenen der Gruppe Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion (Häufigkeiten)

Kindliches Körpergewicht bei Geburt



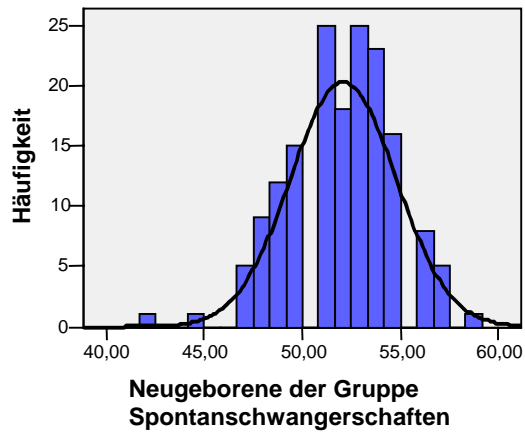
Graphik 15: Körpergewicht der Neugeborenen bei Geburt der Gruppe Schwangerschaften nach spontaner Konzeption in g (Häufigkeiten)

Kindliches Körpergewicht bei Geburt



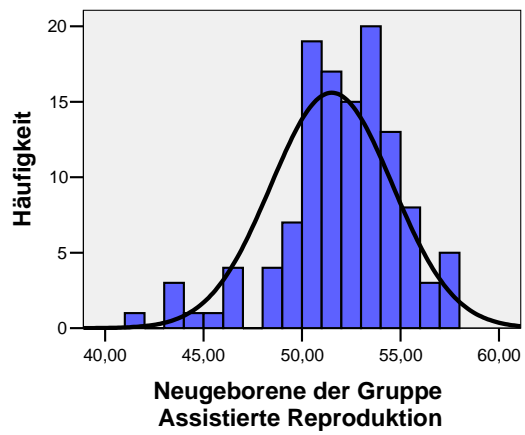
Graphik 16: Körpergewicht der Neugeborenen bei Geburt der Gruppe Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion in g (Häufigkeiten)

Kindliche Körperlänge bei Geburt



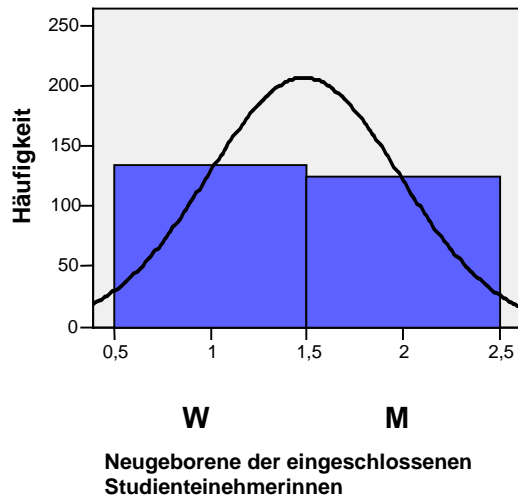
Graphik 17: Körperlänge der Neugeborenen bei Geburt der Gruppe Schwangerschaften nach spontaner Konzeption in cm (Häufigkeiten)

Kindliche Körperlänge bei Geburt



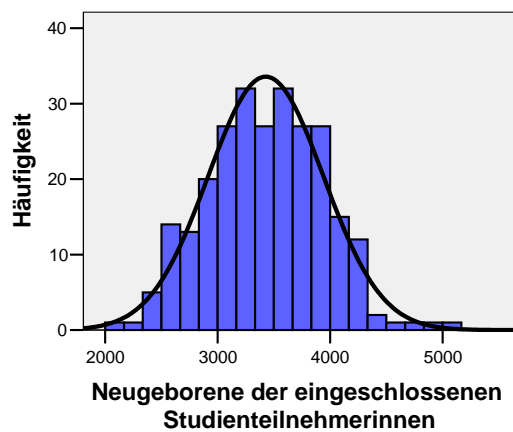
Graphik 18: Körperlänge der Neugeborenen bei Geburt der Gruppe Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion in cm (Häufigkeiten)

Geschlecht des Neugeborenen



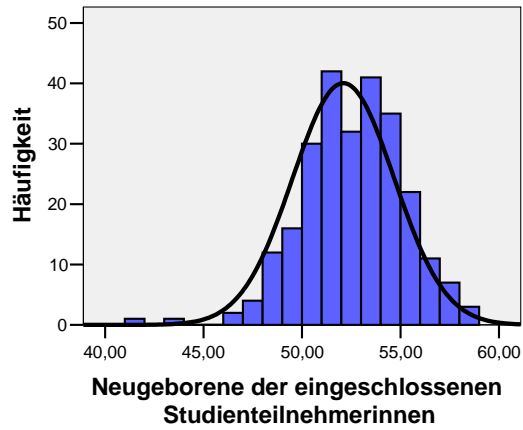
Graphik 19: Geschlecht der Neugeborenen aller eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen (Häufigkeiten)

Kindliches Körpergewicht bei Geburt



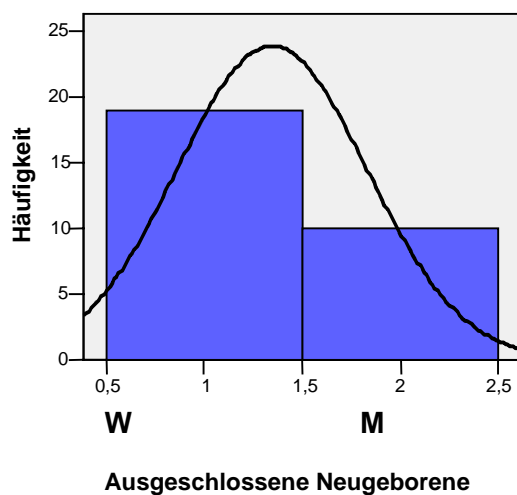
Graphik 20: Körpergewicht bei Geburt in g der Neugeborenen aller eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen (Häufigkeiten)

Kindliche Körperlänge bei Geburt



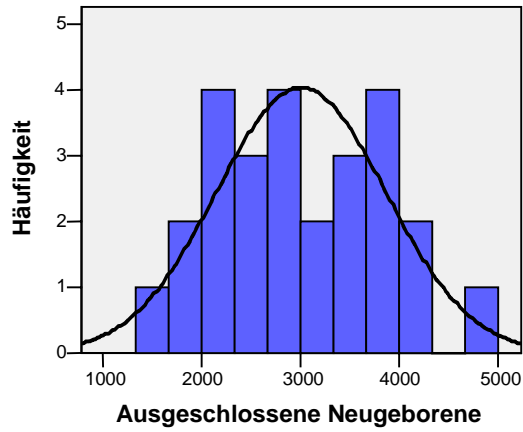
Graphik 21: Körperlänge bei Geburt in cm aller eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen (Häufigkeiten)

Geschlecht des Neugeborenen



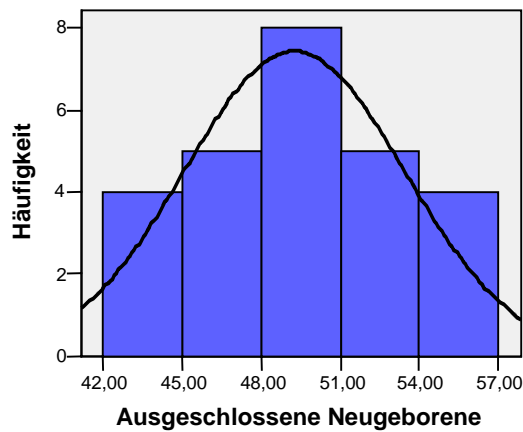
Graphik 22: Geschlecht der Neugeborenen aller ausgeschlossenen Studienteilnehmerinnen (Häufigkeiten)

Kindliches Körpergewicht bei Geburt



Graphik 23: Körpergewicht in g bei Geburt der Neugeborenen aller ausgeschlossenen Studienteilnehmerinnen (Häufigkeiten)

Kindliche Körperlänge bei Geburt



Graphik 24: Körperlänge in cm bei Geburt der Neugeborenen aller ausgeschlossenen Studienteilnehmerinnen (Häufigkeiten)

Tabelle 16:

Parität

Erstgebärend

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Assistierte Reproduktion	Gültig	erstgebärend	110	72,8	79,1	79,1
		mehrfachgebärend	29	19,2	20,9	100,0
		Gesamt	139	92,1	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	12	7,9		
		Gesamt	151	100,0		
Spontanschwangere	Gültig	erstgebärend	79	43,2	46,5	46,5
		mehrfachgebärend	91	49,7	53,5	100,0
		Gesamt	170	92,9	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	13	7,1		
		Gesamt	183	100,0		

Tabelle 17: Gravität

Anzahl Schwangerschaften

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Assistierte Reproduktion	Gültig	0	91	60,3	64,5	64,5
		1	21	13,9	14,9	79,4
		2	16	10,6	11,3	90,8
		3	6	4,0	4,3	95,0
		4	6	4,0	4,3	99,3
		5	1	,7	,7	100,0
		Gesamt	141	93,4	100,0	
	Fehlend	Keine Angabe	10	6,6		
Gesamt			151	100,0		
Spontanschwangere	Gültig	0	74	40,4	43,5	43,5
		1	25	13,7	14,7	58,2
		2	40	21,9	23,5	81,8
		3	20	10,9	11,8	93,5
		4	6	3,3	3,5	97,1
		5	3	1,6	1,8	98,8
		6	1	,5	,6	99,4
		8	1	,5	,6	100,0
		Gesamt	170	92,9	100,0	
	Fehlend	Keine Angabe	13	7,1		
Gesamt			183	100,0		

Tabelle 18:

Anzahl Kinder bei Mehrfachgebärender

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Assistierte Reproduktion	Gültig	0	113	74,8	80,1	80,1
		1	23	15,2	16,3	96,5
		2	4	2,6	2,8	99,3
		4	1	,7	,7	100,0
		Gesamt	141	93,4	100,0	
	Fehlend	Keine Angabe	10	6,6		
	Gesamt		151	100,0		
Spontanschwangere	Gültig	0	78	42,6	45,9	45,9
		1	66	36,1	38,8	84,7
		2	24	13,1	14,1	98,8
		3	1	,5	,6	99,4
		4	1	,5	,6	100,0
	Gesamt	170	92,9	100,0		
	Fehlend	Keine Angabe	13	7,1		
Gesamt		183	100,0			

Tabelle 19:

Höchster Schulabschluss der Mutter

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Assistierte Reproduktion	Gültig	Hauptschulabschluss	20	13,2	14,2	14,2
		Realschulabschluss	60	39,7	42,6	56,7
		Fachabitur	22	14,6	15,6	72,3
		Abitur	39	25,8	27,7	100,0
		Gesamt	141	93,4	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	10	6,6		
	Gesamt		151	100,0		
Spontanschwangere	Gültig	Hauptschulabschluss	29	15,8	17,5	17,5
		Realschulabschluss	51	27,9	30,7	48,2
		Fachabitur	15	8,2	9,0	57,2
		Abitur	71	38,8	42,8	100,0
		Gesamt	166	90,7	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	17	9,3		
	Gesamt		183	100,0		

Tabelle 20:

Berufliche Tätigkeit während der Schwangerschaft

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	beruflich tätig	109	72,2
	arbeitslos	11	7,3
	Hausfrau	20	13,2
	Gesamt	140	92,7
Fehlend	keine Angabe	11	7,3
Gesamt		151	100,0

a. Falleinteilung = Assistierte Reproduktion

Tabelle 21:

Berufliche Tätigkeit während der Schwangerschaft

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	beruflich tätig	111	60,7
	arbeitslos	6	3,3
	Hausfrau	50	27,3
	Gesamt	167	91,3
Fehlend	keine Angabe	16	8,7
Gesamt		183	100,0

a. Falleinteilung = Spontanschwangerschaft

Tabelle 22:

Rauchgewohnheiten vor der Schwangerschaft

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Assistierte Reproduktion	Gültig	nein	109	72,2	82,0	82,0
		ja	3	2,0	2,3	84,2
		aufgehört	21	13,9	15,8	100,0
		Gesamt	133	88,1	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	18	11,9		
Gesamt			151	100,0		
Spontanschwangere	Gültig	nein	128	69,9	76,2	76,2
		ja	12	6,6	7,1	83,3
		aufgehört	28	15,3	16,7	100,0
		Gesamt	168	91,8	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	15	8,2		
Gesamt			183	100,0		

Tabelle 23:

Rauchgewohnheiten der Mutter während der Schwangerschaft

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Assistierte Reproduktion	Gültig	nein	110	72,8	78,0	78,0
		ja	13	8,6	9,2	87,2
		aufgehört	18	11,9	12,8	100,0
		Gesamt	141	93,4	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	10	6,6		
Gesamt			151	100,0		
Spontanschwangere	Gültig	nein	129	70,5	76,8	76,8
		ja	23	12,6	13,7	90,5
		aufgehört	16	8,7	9,5	100,0
		Gesamt	168	91,8	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	15	8,2		
Gesamt			183	100,0		

Tabelle 24: Gestationsalter der Neugeborenen bei Geburt

Geboren in der SSW

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
Assistierte Reproduktion	Gültig	31	2	1,3	1,6	1,6	
		32	1	,7	,8	2,4	
		33	1	,7	,8	3,2	
		34	1	,7	,8	4,0	
		35	1	,7	,8	4,8	
		36	1	,7	,8	5,6	
		37	16	10,6	12,7	18,3	
		38	20	13,2	15,9	34,1	
		39	21	13,9	16,7	50,8	
		40	35	23,2	27,8	78,6	
		41	22	14,6	17,5	96,0	
		42	4	2,6	3,2	99,2	
		43	1	,7	,8	100,0	
		Gesamt		126	83,4	100,0	
			Fehlend	Keine Angabe	25	16,6	
Gesamt			151	100,0			
Spontanschwangere	Gültig	30	1	,5	,6	,6	
		33	1	,5	,6	1,2	
		35	1	,5	,6	1,8	
		37	12	6,6	7,3	9,1	
		38	32	17,5	19,5	28,7	
		39	33	18,0	20,1	48,8	
		40	57	31,1	34,8	83,5	
		41	24	13,1	14,6	98,2	
		42	3	1,6	1,8	100,0	
		Gesamt		164	89,6	100,0	
			Fehlend	Keine Angabe	19	10,4	
Gesamt			183	100,0			

Tabelle 25: Früh geboren ≤ 37 .SSW; Reif geboren ≥ 37 .SSW

Reif/Früh geboren

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Assistierte Reproduktion	Gültig	reif	119	78,8	94,4	94,4
		frühgeboren	7	4,6	5,6	100,0
		Gesamt	126	83,4	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	25	16,6		
		Gesamt	151	100,0		
Spontanschwangere	Gültig	reif	161	88,0	98,2	98,2
		frühgeboren	3	1,6	1,8	100,0
		Gesamt	164	89,6	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	19	10,4		
		Gesamt	183	100,0		

Tabelle 26:

Geschlecht-Neugeborene

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Assistierte Reproduktion	Gültig	männlich	62	41,1	50,0	50,0
		weiblich	62	41,1	50,0	100,0
		Gesamt	124	82,1	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	27	17,9		
		Gesamt	151	100,0		
Spontanschwangere	Gültig	männlich	91	49,7	55,5	55,5
		weiblich	73	39,9	44,5	100,0
		Gesamt	164	89,6	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	19	10,4		
		Gesamt	183	100,0		

Tabelle 27:

Berufliche Tätigkeit des Kindsvaters

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Assistierte Reproduktion	Gültig	arbeitslos	1	,7	,7	,7
		ja	138	91,4	99,3	100,0
		Gesamt	139	92,1	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	12	7,9		
	Gesamt		151	100,0		
Spontanschwangere	Gültig	arbeitslos	3	1,6	1,9	1,9
		ja	155	84,7	98,1	100,0
		Gesamt	158	86,3	100,0	
	Fehlend	keine Angabe	25	13,7		
	Gesamt		183	100,0		

10. CURRICULUM VITAE

PERSÖNLICHE ANGABEN

Geburtsdatum: 05.02.1979
Geburtsort: Köln
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Dr. med. Eleonore Heyer-Wirths,
Dipl. Verw. Hermann J. Heyer,

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1985-1989 Gemeinschaftsgrundschule Windeck
1989-1994 Hollenberg Gymnasium Waldbröl
1994-1998 Gymnasium Nordenham
1998 Allgemeine Hochschulreife

BERFUSAUSBILDUNG

1998 - 1999 Landwirtschaftliche Ausbildung einschl.
Zwischenprüfung,
Landwirtsch. Ausbildungsbetrieb L.Cornelius,
Butjadingen

2001-2002 Ausbildung zur Rettungssanitäterin,
Medicent GmbH Hamburg und Rettungsdienst des
Landkreises Wesermarsch, Prüfung: 03.05.2002

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

1999-2006	Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
März 2002	Ärztliche Vorprüfung
März 2003	1. Teil der Ärztlichen Prüfung
März 2005	2. Teil der Ärztlichen Prüfung
Mai 2006	3. Teil der Ärztlichen Prüfung
15. Mai 2006	Approbation

KLINISCHE AUSBILDUNG

Pflegepraktikum

Mai-Jul 1999	Unfallchirurgie, St. Johannes Hospital Varel
Aug-Sept 1999	Häusliche Kranken- und Altenpflege Bremer, Nordenham

Famulaturen

Aug-Sept 2002	Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie, Wesermarschlinik Nordenham, Dr. med. J. Diermann
Sept-Okt 2002	Innere Medizin, Wesermarschlinik Nordenham, Dr. med. J. Schmeck-Lindenau
Jul-Aug 2003	Allgemeinmedizin/Hausarztpraxis, Dr. med. E. Heyer-Wirths, Butjadingen
Aug-Sept 2003	Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienkrankenhaus Lübeck, Dr. med. R. Lettau
Sept-Okt 2003	Allgemeinmedizin/Hausarztpraxis Dr. med. E. Heyer-Wirths, Butjadingen

Mär 2004	Pädiatrische Infektiologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Komm. Direktorin PD Dr. med. U. Thyen
Auslandsfamulatur	
Sept-Okt 2004	Allgemein- und Plastische Chirurgie, Universität Tartu, Estland
Praktisches Jahr	
Apr-Aug 2005	Wahlfach Kinder- und Jugendpsychiatrie- und psychotherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Hochschulambulanz für Kinder- und Jugendpsychiatrie- und Psychotherapie, Direktor: Prof. Dr. med. U. Knölker
Aug-Nov 2005	Medizinische Klinik III Pneumologie/Infektiologie/Allergologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Direktor: Prof. Dr. med. P. Zabel
Nov-Jan 2006	Klinik für Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Direktor: Prof. Dr. med. L. Wessel

Jan-Mär 2006

Allgemein-und Visceralchirurgie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck,
Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Bruch

KLINISCHE TÄTIGKEIT

Seit 1. Juli 2006

Assistenzärztin, Medizinische Klinik III,
Pneumologie/Infektiologie/Allergologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck,
Direktor: Prof. Dr. med. P.Zabel

11. Danksagungen

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Herting, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck für die Unterstützung dieses Dissertationsvorhabens.

Das Thema der Dissertation wurde durch Herrn Dr. med. Th. Wygold, ehemals Oberarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, jetzt Chefarzt des Ambulanz- und Aufnahmezentrums des Kinderkrankenhauses Auf der Bult, Hannover, überlassen.

Für die engagierte Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen bedanke ich mich bei den Kolleginnen und Kollegen der Frauenheilkunde und Geburtshilfe:

Sterilitäts- und Hormonsprechstunde, Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck:

Frau Dr. med. Ch. Diedrich, Dr. med. G. Griesinger und Dr. med. A. Schultze-Mosgau

Endokrinologikum Hamburg:

Frau Dr. med. E. Ruttmann, PD Dr. med. M. Ludwig, PD Dr. med. F. Nawroth

Belegärztinnen und -ärzte des Marienkrankenhauses Lübeck:

Frau Dr. med. R. Felshart, Frau Dr. med. S. Wulff, Dr. med. R. Lettau,

Dr. med. M. Zimmermann und Dr. med. U. Holtkamp

Den in Lübeck niedergelassenen Kolleginnen:

Frau Dr. med. Hiltrut Trautwein und Frau Dr. med. A. Uebe

Herrn Dr. med. G. Griesinger danke ich für seine besondere Unterstützung während der Rekrutierungsphase und für die unendliche Geduld bei der Beantwortung unzähliger Fachfragen.

Für die Messung der mütterlichen plazentaren Wachstumshormonkonzentrationen bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. M. Bidlingmaier und seinem Laborteam, Ludwig-Maximilian-Universität, München.

Für die ausführliche statistische Beratung bedanke ich mich bei Frau Dr. rer. nat. I. König, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS) der Universität Lübeck.

Ohne die umfassende Beratung und beherztes Einschreiten in allen Fragen der EDV wäre diese Dissertation nie vollendet worden: Ein ganz besonderer Dank für die engagierte Hilfe an Sabine Brehm, medizinische Dokumentation, Klinik- für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

Für ihre Unterstützung und Herzlichkeit bedanke ich mich bei den Sekretärinnen I. Dickau und B. Quirder, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein, Campus Lübeck.

Ein besonderer Dank geht an die Frauenbeauftragten der Universität zu Lübeck, Frau Dr. phil S. Voigt und S. Simowitsch für schnelles Handeln und umfassende Hilfe.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei allen Eltern und deren Neugeborene, die an dieser Studie teilgenommen und diese so zunächst ermöglicht haben.

Ein ganz persönlicher Dank geht an meine Eltern, Frau Dr. med. Eleonore Heyer-Wirths und Herrn Dipl. Verw. Hermann Joseph Heyer, ohne deren Hilfe und immerwährenden seelischen Beistand ich die besonders belastenden Ereignisse, die diese Dissertation begleiteten, nie durchgestanden hätte. Darum möchte ich meinen Eltern diese Promotionsarbeit widmen.

