

Aus der
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Charakterisierung maternaler und fetaler Monozyten in Bezug auf
inflammatorische und adhäsive
Marker in der Präeklampsie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Julia Sophie van Dorp

aus
München

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Thomas Kolben
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Annika Herlemann-Tilke
Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Roxana Popovici

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung: 08.01.2026

Meiner Mutter
und
In Erinnerung an meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	1
1.2 Präeklampsie	1
1.2.1 Prävention, Diagnostik und Therapie	1
1.3 Pathophysiologie	2
1.3.1 Zwei-Phasen-Modell	2
1.3.2 <i>Early-Onset- und Late-Onset-Präeklampsie</i>	4
1.3.3 Plazentare und maternale Präeklampsie	4
1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	5
1.4.1 Übergewicht und Adipositas	5
1.4.2 Vorbestehende arterielle Hypertonie und SIH	6
1.4.3 Diabetes mellitus Typ 2 und Gestationsdiabetes mellitus	6
1.5 Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie	8
1.5.1 Maternale Risikofaktoren	8
1.5.2 SARS-CoV-2 Infektion	8
1.6 Zusammenfassung der Pathophysiologie und Risikofaktoren	9
1.7 Langfristige Folgen der Präeklampsie auf das kardiovaskuläre Risiko für Mutter und Kind	10
1.8 Monozyten	11
1.8.1 Monozytensubpopulationen	11
1.9 Verhalten von Monozyten	12
1.9.1 Monozyten im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen	12
1.9.2 Monozyten im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion	12

Inhaltsverzeichnis

1.9.3	Monozyten im Rahmen einer Schwangerschaft	13
1.9.4	Monozyten im Rahmen einer Präeklampsie.....	13
1.10	Adhäsion der Monozyten an das Endothel	13
1.10.1	Adhäsionsmoleküle.....	14
1.10.2	Zusammenfassung der verwendeten Marker und ihrer Eigenschaften ...	15
1.10.3	Verhalten der Adhäsionsmoleküle im Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen, einer SARS-CoV-2 Infektion und einer PE	15
1.11	Monozyten im Rahmen der Versuche.....	16
1.11.1	PBMCs und PBMC-Isolation.....	16
1.11.2	Detektion von Erythroblasten bei der PBMC-Isolation.....	16
2	Fragestellung und Zielsetzung	17
2.1	Ziel 1: Analyse des Vollbluts im Hämatologie-Analysator der Firma Sysmex sowie Zellzahl-Analyse der PBMCs	17
2.2	Ziel 2: Typisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen	17
2.3	Ziel 3: Vergleich maternaler und fetaler Monozyten hinsichtlich ihrer Adhäsionsmarker	17
2.4	Ziel 4: Charakterisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen in Bezug auf ihre adhäsiven Marker	17
2.5	Ziel 5: Untersuchung des Einflusses einer SARS-CoV-2 Infektion auf die Monozyten und Adhäsionsmarker sowie der Rolle der Infektion in der Pathophysiologie der PE	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Material.....	19
3.1.1	Geräte und Verbrauchsmaterialien	19
3.1.2	Chemikalien.....	19
3.1.3	Hergestellte Verdünnungen, Puffer und Lösungen.....	20
3.1.4	Antikörper und Farbstoffe	20
3.1.5	Programme und Software	20
3.2	Methoden.....	21
3.2.1	Probengewinnung.....	21

Inhaltsverzeichnis

3.2.2	Patientinnenkollektiv	21
3.2.3	PBMC-Isolation.....	23
3.2.4	Zellzählung	24
3.2.5	Durchflusszytometrie	25
3.2.6	FACS-Kompensation	25
3.2.7	Oberflächenfärbung der PBMCs	26
3.2.8	FACS-Analyse	27
3.2.9	Auswertung der Daten und Gating-Strategie.....	27
3.2.10	Hämatologie-Analysator.....	29
3.2.11	Statistische Analyse.....	30
4	Ergebnisse.....	31
4.1	Patientinnenkollektiv	31
4.2	Monozyten-Zellzahl im EDTA-Blut	31
4.2.1	Vergleich zwischen Kontrolle und PE.....	32
4.2.2	Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid.....	33
4.2.3	Kontamination durch Erythroblasten	34
4.3	Monozyten-Zellzahl nach PBMC-Isolation.....	34
4.3.1	Vergleich zwischen Kontrolle und PE.....	35
4.3.2	Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid.....	36
4.4	Monozytensubpopulationen	37
4.4.1	Vergleich zwischen Kontrolle und PE.....	37
4.4.2	Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid.....	39
4.5	Adhäsionsmarker.....	40
4.5.1	Vergleich zwischen Kontrolle und PE.....	40
4.5.2	Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid.....	43
4.6	Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen	45
4.6.1	Vergleich zwischen Kontrolle und PE.....	45
4.6.2	Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid.....	49
4.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	52

Inhaltsverzeichnis

4.7.1 Ziel 1: Analyse des Vollbluts im Hämatologie-Analysator der Firma Sysmex, sowie Zellzahl-Analyse der PBMCs	52
4.7.2 Ziel 2: Typisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen ..	52
4.7.3 Ziel 3: Vergleich maternaler und fetaler Monozyten hinsichtlich ihrer Adhäsionsmarker	52
4.7.4 Ziel 4: Charakterisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen in Bezug auf ihre adhäsiven Marker	52
4.7.5 Ziel 5: Untersuchung des Einflusses einer SARS-CoV-2 Infektion auf die Monozyten und Adhäsionsmarker sowie der Rolle der Infektion in der Pathophysiologie der PE	53
5 Diskussion	54
5.1 Begründung und Diskussion der Wahl des Kollektivs und der verwendeten Methodik	54
5.2 Diskussion der Ergebnisse	55
5.2.1 Analyse der fetalen und maternalen Monozyten-Zellzahl aus Vollblut und siolierten PBMCs	55
5.2.2 Typisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen	57
5.2.3 Vergleich maternaler und fetaler Monozyten(subpopulationen) hinsichtlich ihrer Adhäsionsmarker	58
5.2.4 Untersuchung des Einflusses einer SARS-CoV-2 Infektion auf die Monozyten und Adhäsionsmarker sowie der Rolle der Infektion in der Pathophysiologie der PE	61
5.2.5 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Forschung und Ausblick	62
5.3 Aussagekraft und Einschränkungen der Studie	63
6 Zusammenfassung	65
Literaturverzeichnis	67
Publikationsliste	85
Danksagung	86
Eidesstattliche Erklärung	88
Übereinstimmungserklärung	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung des Zwei-Phasen-Modells der PE	4
Abbildung 2: Zusammenfassung der Pathophysiologie und der Risikofaktoren der PE .	9
Abbildung 3: Übersicht Adhäsionskaskade	14
Abbildung 4: Grafische Darstellung der PBMC-Isolation	24
Abbildung 5: PBMC-Isolation: Exklusion der NRBCs in der Durchflusszytometrie	24
Abbildung 6: Histogram-Overlay für unstained, FMO, Kompensationsbeads und full-stained (CD15+).	25
Abbildung 7: Basis Gating-Strategie mit FlowJo.....	28
Abbildung 8: Schematische Übersicht der gesamten Gating-Strategie.....	28
Abbildung 9: Beispiel physiologischer WDF- und WNR- Messkanal.....	29
Abbildung 10: Beispiel WDF- und WNR-Messkanal mit NRBCs.....	30
Abbildung 11: Absolute Monozyten-Zellzahl: Kontrolle und PE im Vergleich.....	33
Abbildung 12: Absolute Monozyten-Zellzahl: Kontrolle, PE und Z.n. Covid im Vergleich	34
Abbildung 13: Korrelation der absoluten Anzahl der NRBCs zur SSW	34
Abbildung 14: Absolute Monozyten-Zellzahl nach PBMC-Isolation: Kontrolle und PE im Vergleich.....	36
Abbildung 15: Absolute Monozyten-Zellzahl nach PBMC-Isolation: Kontrolle, PE und Z.n. Covid im Vergleich	37
Abbildung 16: Monozytensubpopulationen: Kontrolle und PE im Vergleich	38
Abbildung 17: Vergleich Kontrolle und PE im CD16/CD14-Gating der Monozytensubpopulationen	39
Abbildung 18: Monozytensubpopulationen: Kontrolle, PE und Z.n. Covid im Vergleich	40
Abbildung 19: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozyten: Kontrolle und PE im Vergleich.....	43
Abbildung 20: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozyten: Kontrolle, PE und Z.n. Covid im Vergleich	45

Inhaltsverzeichnis

Abbildung 21: Vergleich der Amplituden und der Fluoreszenzintensität im Histogram-Overlay für Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen	45
Abbildung 22: Mutter: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen: Kontrolle und PE	47
Abbildung 23: Kind: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen: Kontrolle und PE	48
Abbildung 24: Mutter: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen: Kontrolle, PE und Z.n. Covid	50
Abbildung 25: Kind: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen: Kontrolle, PE und Z.n. Covid	51
Abbildung 26: Übersicht Adhäsionskaskade	59
Abbildung 27: Kaskade des Monozyten-Makrophagen-Systems als Bestandteil der Pathophysiologie der PE.....	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition von Übergewicht und Adipositas abhängig vom BMI	5
Tabelle 2: Auflistung der Risikofaktoren entsprechend ihres relativen Risikos	10
Tabelle 3: Monozytensubpopulationen.....	12
Tabelle 4: Übersicht Integrine und Selektine	14
Tabelle 5: Auflistung der verwendeten Cluster of Differentiation Marker und ihrer Eigenschaften	15
Tabelle 6: Auflistung der verwendeten Geräte und Verbrauchsmaterialien	19
Tabelle 7: Auflistung der verwendeten Chemikalien	19
Tabelle 8: Auflistung der hergestellten Verdünnungen, Puffer und Lösungen	20
Tabelle 9: Auflistung der verwendeten Antikörper und Farbstoffe	20
Tabelle 10: Auflistung der verwendeten Programme und Software	20
Tabelle 11: Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien für das Kollektiv	22
Tabelle 12: Übersicht des verwendeten Mastermixes für die FACS-Analyse	26
Tabelle 13: Kollektivzusammensetzung der Zellzahl-Analyse durch den Hämatologie-Analysator.....	31
Tabelle 14: Kollektivzusammensetzung der PBMC-Isolation und FACS-Analyse.....	31
Tabelle 15: Verteilung der Teilnehmer des Kollektivs in der PBMC-Isolation und FACS-Analyse	63

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
7-AAD	7-Aminoactinomycin-D
A	
APC	Allophycocyanin
B	
B-Zelle	Bursa fabricii-Zelle
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
C	
ca.	Circa
CAM	Cellular Adhesion Molecule
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalivirus
D	
DC	Dendritic Cells
dGDM	diätetisch geführter Gestationsdiabetes mellitus
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
E	
EDTA	Ethylenediamintetraacetat
E-Selektin	Endothel-Selektin
EVT	Extravillöser Trophoblast
F	
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting
Fc-Rezeptor	Fragment crystallizable Rezeptor
FITC	Fluoresciniisothiocyanat
FMO	Fluorescence Minus One
FSC	Forward Scatter
FSC-A	Forward Scatter-Area
FSC-high	hohes Forward Scatter
FSC-W	Forward Scatter-Width
G	
g	Gramm
GBS	Gruppe-B-Streptokokken

Abkürzungsverzeichnis

GDM	Gestationsdiabetes mellitus
H	
h	Stunde
HbA _{1c}	glykosyliertes Hämoglobin
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count
HLA	Humane Leukozytenantigene
I	
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
iGDM	insulinpflichtiger Gestationsdiabetes mellitus
insb.	insbesondere
IUGR	Intrauterine Growth Retardation
IVF	In-vitro-Fertilisation
K	
kg	Kilogramm
kvRF	kardiovaskulärer Risikofaktor
L	
LBP	Lipopolsaccharid-bindendes Protein
LCA	Leucocyte Common Antigen
Log	Logarithmisch
LPS	Lipopolsaccharid
L-Selektin	Lymphozyten-Selektin
M	
m ²	Quadratmeter
Mac-1	Makrophagen-1-Antigen
MFI	Median der Fluoreszenzintensität
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPS	Mononukleäres Phagozytensystem
N	
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NRBC	Nucleated Red Blood Cell
n-Wert	Größe der Stichprobe
O	
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds-Ratio
P	
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PBS	Phosphate-Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction

Abkürzungsverzeichnis

PE	Phycoerythrin
PE	Präeklampsie
PIGF	Placental Growth Factor
PerCP	Peridinin-Chlorophyll Protein
PerCP/Cy5.5	Peridinin Chlorophyll Protein-Cyanine5.5
P-Selektin	Thrombozyten-Selektin
PROM	Premature Rupture Of Membranes
p-Wert	Probabilitas-Wert
R	
rcf	relative centrifugal force
RR	Blutdruck
RT	Raumtemperatur
S	
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2
sFlt-1	soluble Fms-like tyrosinkinase-1
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSC	Side Scatter
SSC-A	Side Scatter-Area
SSW	Schwangerschaftswoche
T	
T-Zelle	Thymus-Zelle
Th1-Zelle	Typ-1-T-Helferzelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
T-Zelle	Thymus-Zelle
U	
u.a.	unter anderem
V	
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLA-4	Very Late Antigen-4
vs.	Versus
W	
WBC	White Blood Cell
WDF	WBC Differential Fluorescence
WNR	WBC and Nucleated Red cells
Z	
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Unter dem Begriff der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen werden die chronische Hypertonie, die Gestationshypertonie, die Gestationsproteinurie, die Präeklampsie sowie ihre schwere Komplikation, die Eklampsie, und schließlich das HELLP-Syndrom (HELLP = *Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count*) zusammengefasst (DGGG 2024b).

1.2 Präeklampsie

Die Präeklampsie (PE) wird definiert als „eine chronische oder Gestationshypertonie mit mindestens einer in der Schwangerschaft neu auf tretenden Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zu geordnet werden kann“ (DGGG 2024b). Sie ist eine multifaktorielle und multisystemische schwangerschaftsassoziierte Erkrankung, die sich typischerweise nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) klinisch bemerkbar macht.

Das am häufigsten von der Multisystemerkrankung betroffene Organ ist die Niere, woraus sich häufig eine Proteinurie ergibt (Peraçoli et al. 2019). Aber auch eine Nierenfunktionsstörung mit Oligurie, Ödemen und erhöhten Kreatininwerten sowie eine Leberbeteiligung mit erhöhten Transaminasen können die klinische Manifestation einer PE sein. Zusätzlich können hämatologische Pathologien wie eine Hämolyse oder Thrombozytopenie und neurologische Symptome wie Kopfschmerzen und Flimmerskotome auftreten (Feige et al. 2013). Ebenfalls häufig betroffen ist die Plazenta, was zu einer utero-plazentaren Störung führt und sich in Form einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR= *Intrauterine Growth Retardation*) äußern kann (Feige et al. 2013; DGGG 2024b). Nach aktuellem Forschungsstand ist die Basis dieser Endorganschädigung eine generalisierte endotheliale Dysfunktion (Roberts und Lain 2002; Possomato-Vieira und Khalil 2016). Diese Dysfunktion soll im Kapitel 1.3 näher beleuchtet werden.

In Europa liegt die Prävalenz der PE bei 2,8-5,2 % aller Schwangerschaften (Umesawa und Kobashi 2017). Die PE und Eklampsie sind in Europa mit 10-15 % aller maternalen Todesfälle assoziiert und gehören damit zu den maßgeblichen Ursachen für die maternale Mortalität in den westlichen Ländern und weltweit (Duley 2009; Say et al. 2014).

1.2.1 Prävention, Diagnostik und Therapie

Die einzige bislang bekannte und effektive Prävention einer PE bei Frauen mit erhöhtem Risiko ist die Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, wenn möglich ab der Frühschwangerschaft (Bujold et al. 2010; Duley et al. 2019). Neben der Blutdruckmessung spielt die organspezifische körperliche Untersuchung und die Labordiagnostik (z.B.

Proteinurie, Hämolyse und angiogene Faktoren) eine wesentliche diagnostische Rolle. Die antihypertensive Medikation stellt den zentralen Bestandteil der Therapie dar (DGGS 2024b). Die einzige kausale Therapie der PE ist die Entbindung (Koopmans et al. 2009).

1.3 Pathophysiologie

Pathophysiologisch spielen mehrere ineinander greifende Aspekte eine Rolle, die im Folgenden erläutert werden. Verschiedene Modelle und Einteilungen versuchen die komplexe multifaktorielle Erkrankung zu beschreiben, berücksichtigen dabei aber nie alle beteiligten Faktoren und Einflussgrößen.

1.3.1 Zwei-Phasen-Modell

Ein gängiges Modell ist das Zwei-Phasen-Modell (*two-stage-model*). Phase 1 dieses Modells beschreibt das plazentare präklinische Stadium, in dem eine gestörte Entwicklung des Gefäßsystems der Plazenta im Vordergrund steht. In Phase 2 dieses Modells werden die Folgen klinisch sichtbar und können auch als maternales Syndrom bezeichnet werden (Redman 1991; Roberts und Redman 1993; Phipps et al. 2019).

In einer gesunden Schwangerschaft finden viele physiologische Anpassungsvorgänge statt. Bei der PE hingegen kommt es zu schrittweisen pathologischen Veränderungen, die zu einer Dekompensation des gesamten Systems führen können und damit zur symptomatischen Erscheinung des Krankheitsbildes (Redman et al. 1999; Staff 2019). Daher werden im Folgenden zunächst die physiologischen Abläufe der Schwangerschaft beschrieben, um darauf aufbauend die Pathophysiologie besser zu verstehen.

Zu Beginn einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft wandert der extravillöse Trophoblast (EVT) invasiv in Richtung maternaler Spiralarterien und führt zu deren Umbau (*Remodeling*) und zu einer maximalen Dilatation der Gefäße. Hierdurch wird eine permanent hohe Perfusion des intervillösen Raumes gewährleistet. Bei der PE geht man von einer fehlerhaften Plazentation durch ein unvollständiges Remodeling der uteroplazentaren Spiralarterien aus, die durch eine mögliche Dysregulation der immunologischen Interaktion zwischen EVT und maternalen Immunzellen verursacht wird (Staff et al. 2010; Moore et al. 2013). Diesen Pathomechanismus beobachtet man allerdings auch bei anderen Erkrankungen wie der isolierten intrauterinen Wachstumsretardierung ohne Bluthochdruck und beim schwangerschaftsinduzierten Bluthochdruck (SIH) ohne weitere organspezifische Symptome (Pijnenborg et al. 2006; Staff et al. 2010). Die IUGR kann dabei ein Symptom einer PE sein, gleichzeitig aber auch unabhängig davon auftreten. In den allermeisten Fällen liegt eine Unterversorgung des Fötus zugrunde (Sankaran und Kyle 2009).

Angiogene Faktoren wie der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF= *Vascular Endothelial Growth Factor*) und der Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF= *Placental Growth Factor*) spielen eine wichtige Rolle während der plazentaren Vaskulogenese und Angiogenese (Chen und Zheng 2014). Antagonisten wie sFlt-1 (*soluble Fms-like tyrosin-kinase-1*) können diese angiogenen Moleküle binden und inaktivieren und tragen dadurch zu einem Gleichgewicht von pro- und antiangiogenen Faktoren bei. Bei Patientinnen mit PE finden sich im Blut niedrigere Werte an freiem VEGF und PIGF sowie erhöhte Mengen an sFlt-1. Dieses Ungleichgewicht wird als eine der Ursachen für eine verminderte und gestörte Vaskularisation der Plazenta angesehen (Maynard et al. 2003). Zusätzlich scheinen die erhöhten sFlt-1-Werte einen wesentlichen Beitrag zur generalisierten endothelialen Dysfunktion zu leisten (Maynard et al. 2008). Die Erhebung des sFlt-1/ PIGF- Quotienten im Labor kann diagnostisch und prognostisch sinnvoll sein (DGGS 2024b).

Während der physiologischen Plazentation exprimiert der EVT verschiedene Humane Leukozytenantigene (HLA). Es scheint als würden insbesondere HLA-G und HLA-C eine wichtige Rolle an der feto-maternalen Grenzzone spielen. Sie interagieren mit maternalen Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und verhindern unter anderem eine Lyse durch diese. Dadurch spielt die HLA-Expression auf der EVT-Oberfläche eine wichtige Rolle bei der maternalen Immunsuppression und ermöglicht die Einnistung des semiallogenen Fötus (Moore et al. 2013). Bei Patientinnen mit PE ist die HLA-G Expression an der feto-maternalen Grenzzone verringert oder nicht nachweisbar (Goldman-Wohl et al. 2000; Tersigni et al. 2020). Weiter wird beobachtet, dass spezielle HLA-C-Subtypen und NK-Zell-Subtypen mit einem höheren PE-Risiko einhergehen. Daher geht man davon aus, dass eine lokale gesteigerte Immunabwehr an der utero-plazentaren Grenzzone eine PE begünstigt (Moffett und Hiby 2007).

Es ist bis jetzt unklar, inwieweit sich diese Mechanismen gegenseitig beeinflussen und/ oder ursächlich für einander sind. Ihnen gemeinsam ist der Beitrag zu einer gestörten Entwicklung des Gefäßsystems innerhalb der feto-maternalen Grenzzone.

Das dysfunktionale utero-plazentare Gefäßsystem führt zu oxidativem Stress (Staff et al. 2013). Daraus folgend wird angenommen, dass die ischämisch-beeinträchtigte Plazenta Mediatoren in den maternalen Blutkreislauf abgibt, die zu einer generalisierten endothelialen Dysfunktion beitragen. Diese generalisierte endotheliale Dysfunktion wird als zentrale Schlüsselrolle in der Pathophysiologie gesehen (Roberts und Redman 1993; Roberts 1998; Tomimatsu et al. 2017). Sie gilt als ursächlich für die verschieden ausgeprägten Organmanifestationen der PE, die auch als maternales Syndrom zusammengefasst werden können (Redman und Sargent 2005). Am Endothel können

morphologische Schädigungen wie eine vermehrte vaskuläre Permeabilität beobachtet werden (Khong et al. 1992; Rana et al. 2019). In der Niere zeigt sich häufig eine Endothelschwellung, die als glomeruläre Endotheliose bezeichnet wird und durch zirkulierende endothelschädigende Moleküle verursacht wird (Roberts 1998; Gärtner et al. 1998; Moghaddas Sani et al. 2019).

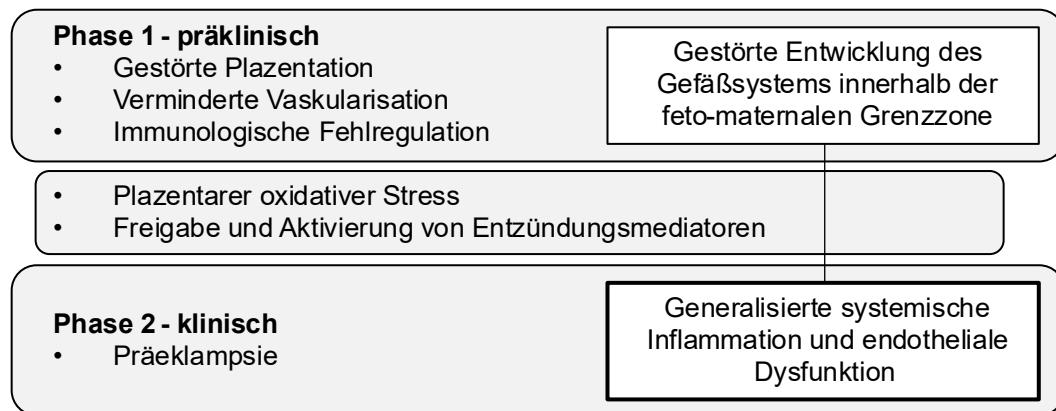


Abbildung 1: Zusammenfassung des Zwei-Phasen-Modells der PE

Eigene Darstellung anlehnd an (Staff 2019)

1.3.2 Early-Onset- und Late-Onset-Präeklampsie

Eine weitere mögliche Einteilung der PE ist die Unterscheidung in eine Early-Onset-PE (Auftreten vor der 34. SSW) und eine Late-Onset-PE (≥ 34 . SSW) (Peraçoli et al. 2019).

Die Early-Onset-PE macht mit ca. 20 % eine kleinere Gruppe an Betroffenen aus und geht mit schwereren Verläufen einher. Tritt diese PE in frühen Schwangerschaftswochen auf, ist die Mortalität bei Müttern höher als bei der Late-Onset-PE (Huppertz 2008; MacKay 2001). Es konnte gezeigt werden, dass bei der frühen Form der PE die Rate an Kindern mit einer IUGR signifikant höher ist als bei der späten Form (Xiong et al. 2002). Auch die fetale Mortalität und Morbidität sind bei der Early-Onset-PE signifikant höher als bei der später auftretenden PE (Lisonkova und Joseph 2013).

Obwohl die Einteilung primär nach dem zeitlichen Auftreten erfolgt, geht man davon aus, dass sich die beiden Formen nicht nur klinisch, sondern auch ätiologisch und pathophysiologisch unterscheiden (Dadelszen et al. 2003). Verschiedene Risikofaktoren, die eine PE begünstigen, scheinen unterschiedlich stark zu einer Early- bzw. einer Late-Onset-PE beizutragen (Lisonkova und Joseph 2013).

1.3.3 Plazentare und maternale Präeklampsie

Eng verknüpft mit der vorangegangenen Einteilung ist eine Unterteilung in eine plazentare und maternale PE. Während bei der plazentaren oder fetal PE primär eine gestörte Plazentation zur generalisierten endothelialen Dysfunktion beiträgt, scheinen bei der maternalen PE die vorbestehenden pro-inflammatorischen Risikofaktoren einen

größeren Einfluss zu haben. Die plazentare Form ist daher eher an die Early-Onset-PE geknüpft, während der maternale Subtyp mit der Late-Onset-PE verbunden zu sein scheint (Huppertz 2008; Staff 2019). In diesem Zusammenhang muss noch einmal betont werden, dass die PE eine multifaktorielle Erkrankung ist. Sowohl eine fehlerhafte Plazentation als auch maternale Risikofaktoren sind nicht alleinige Ursachen einer PE (Ness und Roberts 1996; Redman et al. 1999).

1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Anschließend sollen die wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren (kvRF) beschrieben und ihr Beitrag zu einem erhöhten PE-Risiko aufgezeigt werden. Der genaue pathophysiologische Einfluss ist noch nicht abschließend geklärt. Dennoch sollen mögliche Einflüsse genannt werden. Allen ist gemeinsam, dass sie zu einer Schädigung des Endothels beitragen (Kumar et al. 2010).

1.4.1 Übergewicht und Adipositas

Die folgende Tabelle 1 definiert Übergewicht und Adipositas abhängig vom Body-Mass-Index (BMI) (CDC 2022; Purnell 2023).

Tabelle 1: Definition von Übergewicht und Adipositas abhängig vom BMI

Quelle: (CDC 2022; Purnell 2023)

	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
BMI in kg/m ²	18,5-24,9	25-29,9	≥30

Die weltweite Prävalenz von übergewichtigen und adipösen Schwangeren liegt zwischen 9,8 % und 39,1 % und ist stark abhängig vom Einkommen, der Region und der Bildung. Je geringer das Einkommen, desto höher ist der Anteil an Übergewichtigen und Adipösen. Die Tendenz ist seit Jahren steigend (Chen et al. 2018). Übergewicht und Adipositas gehen mit erhöhtem oxidativem Stress, erhöhten Leveln an inflammatorischen Markern, erhöhter Insulinresistenz und einer geschädigten endothelialen Funktion einher. Diese Faktoren scheinen einen wichtigen Einfluss auf die Entwicklung einer PE zu haben (Walsh 2007).

Mehrere Meta-Analysen zeigen, dass Übergewicht und Adipositas signifikant mit einem erhöhten PE-Risiko assoziiert sind. So haben Patientinnen mit Übergewicht oder Adipositas ein ca. 2,5-fach erhöhtes Risiko, eine PE in der Schwangerschaft zu entwickeln (He et al. 2020). Analysiert man das Risiko für die Entwicklung einer PE abhängig vom BMI ergibt sich für Patientinnen mit einer Adipositas ein höheres Risiko als für jene mit Übergewicht (Bartsch et al. 2016). Einzelne Daten zeigen, dass eine Reduktion des Gewichtes zwischen zwei Schwangerschaften das Risiko für eine erneute PE senkt (Mostello et al. 2010). Zuletzt scheinen auch chirurgische Maßnahmen wie bariatrische Operationen

mit einem zeitlichen Abstand zu einer künftigen Schwangerschaft das Risiko für die Entwicklung einer PE deutlich zu mindern (Johansson et al. 2022). Studien belegen, dass Kinder von übergewichtigen oder adipösen Müttern ein erhöhtes Risiko haben, in Kindheit und Jugend an einem erhöhtem BMI zu leiden (Godfrey et al. 2017).

1.4.2 Vorbestehende arterielle Hypertonie und SIH

Die vorbestehende arterielle Hypertonie ist ein erhöhter Blutdruck, der präkonzeptionell oder im ersten Trimenon diagnostiziert wird. Die Gestationshypertonie oder auch schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) ist ein im Verlauf der Schwangerschaft meist nach der 20.SSW neu auftretender Hypertonus. Bei Blutdruckwerten von >140/90 mmHg spricht man in beiden Fällen von Hypertonus (DGGG 2024b). Die arterielle Hypertonie wird abhängig vom Blutdruck (RR) weiter unterteilt in drei Schweregrade, der SIH in zwei Schweregrade (Williams und Mancia 2018).

Die Prävalenz des präexistenten Hypertonus liegt bei 1-5 % und die der SIH bei 5-10 % (Schaefer C. 2018). Der Bluthochdruck trägt wesentlich zur vaskulären endothelialen Schädigung bei (Kumar et al. 2010).

Sowohl eine arterielle Hypertonie als auch eine SIH gelten als isoliert zu betrachtende Risikofaktoren für die Entstehung einer PE (Catov et al. 2007). Die Hypertonie kann sowohl durch Lebensstilveränderungen als auch medikamentös behandelt werden (Schaefer C. 2018). Dabei dient die medikamentöse antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft primär der Vermeidung maternaler zerebro- und kardiovaskulärer Komplikationen und weniger der Verringerung der fetalen Morbidität. Auf eine Unterversorgung der Plazenta muss hierbei geachtet werden (DGGG 2024b).

Physiologisch kommt es zu Beginn einer Schwangerschaft zu einem Blutdruckabfall. (Magness 1998). Deshalb muss ein vorbestehender, jedoch noch nicht diagnostizierter Hypertonus klinisch zunächst nicht auffallen. Die Entstehung der arteriellen Hypertonie basiert auf einer multifaktoriellen Genese (Seely und Ecker 2011). Die pathophysiologischen Veränderungen der SIH scheinen denen der PE zu ähneln (Granger 2001).

Langfristig haben Mütter mit einem chronischen Hypertonus und einer SIH ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden wie Bluthochdruck, Schlaganfall oder Myokardinfarkt (Wilson et al. 2003; Männistö et al. 2013). Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft an Hypertonie litten, zeigen schon im Jugendalter erhöhte Blutdruckwerte (Miettola et al. 2013).

1.4.3 Diabetes mellitus Typ 2 und Gestationsdiabetes mellitus

Der Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) ist eine Stoffwechselstörung, die durch eine „vorwiegende[n] Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend

sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz“ gekennzeichnet ist (Schaefer-Graf und Kautzky-Willer 2016). Der „Gestationsdiabetes mellitus [(GDM)] [...] ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g-oralen-Glukosetoleranztest (oGTT) [...] diagnostiziert wird.“ Der Diabetes mellitus Typ 1 wird als Autoimmunerkrankung angesehen und wird daher an dieser Stelle nicht weiter besprochen (Schaefer-Graf 2018).

Die Prävalenz des DM2 liegt bei bis zu 0,5 %, die des GDM je nach Einschlusskriterien zwischen 8,5 % und 14,7 %. In den letzten Jahren zeigen beide Diabetesformen eine steigende Tendenz (Schaefer-Graf und Kautzky-Willer 2016; Saeedi et al. 2021).

Können die angestrebten Stoffwechselziele nicht durch diätetische Maßnahmen und körperliche Aktivität erreicht werden, muss bei beiden Krankheitsbildern eine Insulintherapie in Betracht gezogen werden. Je nach Therapie unterscheidet man den Gestationsdiabetes weiter in den dGDM (diätetisch-geführten GDM) und in den iGDM (insulinpflichtigen GDM) (Schaefer-Graf 2018).

Der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) basiert in vielen Teilen auf der Pathophysiologie des DM2, ist dennoch pathophysiologisch noch nicht vollständig geklärt (Schaefer-Graf 2018). Zu Beginn einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft erhöht sich die Insulinsensitivität, um die Fettspeicher aufzufüllen. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft steigt die periphere Insulinresistenz u.a. durch Hormone wie Östrogen, Progesteron und Kortisol an, um eine ausreichende Versorgung des heranwachsenden Kindes zu gewährleisten. Nach einer Schwangerschaft gehen die Insulinsensitivität und -resistenz innerhalb einiger Tage auf ihre Ausgangswerte zurück (Di Cianni et al. 2003; Plows et al. 2018). Beim GDM scheint bereits eine vorbestehende herabgesetzte Insulinsensitivität vorzuliegen. Genetische Einflüsse, eine unausgewogene, sowie fett- und zuckerreiche Ernährung, Bewegungsmangel und Übergewicht sind wesentliche Risikofaktoren für DM2 und GDM (Schaefer-Graf 2018).

Diabetes mellitus führt, vor allem unbehandelt, langfristig zu mikro- und makrovaskulären Schäden, wobei insb. letztere zu einer endothelialen Dysfunktion führen und dadurch eine PE begünstigen bzw. die Entwicklung vorantreiben können (Kumar et al. 2010).

GDM und DM2 tragen signifikant zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer PE bei (Knight et al. 2012; Nerenberg et al. 2013). Dabei erhöht sich das Risiko mit ansteigendem HbA_{1c}-Wert (Carlsen et al. 2022).

Eine erhöhte Glukoseversorgung während der Schwangerschaft führt beim Kind zu einem erhöhten Insulinspiegel und nachfolgend zu einer höheren Rate an Makrosomie

(Schwartz et al. 1994). Kongenitale Fehlbildungen sind beim DM2 deutlich häufiger als beim GDM, da die Glukosetoleranzstörung beim GDM meist erst nach der Organogenese auftritt (Schaefer-Graf und Kautzky-Willer 2016). Langfristig entwickeln Mütter mit einem GDM und deren Kinder häufiger einen Diabetes und leiden häufiger an Übergewicht und Adipositas sowie an arteriellem Hypertonus (Fetita et al. 2006; Vohr und Boney 2008; Tam et al. 2017).

1.5 Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Präklampsie

1.5.1 Maternale Risikofaktoren

Zusätzlich gelten für die Entwicklung einer PE als gesicherte Risikofaktoren ein maternales Alter von >40 Jahren bei Geburt, Autoimmunerkrankungen und eine vorangegangene PE. Auch eine Erstparität (Nullipara), ein neuer Sexualpartner, ein langes Intervall zwischen zwei Schwangerschaften sowie eine Schwangerschaft nach In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Eizellspende sind als Risikofaktoren für eine PE zu sehen (Dekker und Sibai 2001; Skjaerven et al. 2002; Duckitt und Harrington 2005; Barton und Sibai 2008). Dabei wird beobachtet, dass die zuletzt genannten Einflussgrößen aus ähnlichen immunologischen Gründen zur Entstehung der PE beitragen (Redman und Sargent 2010).

1.5.2 SARS-CoV-2 Infektion

Ein weiterer, neu entdeckter Risikofaktor, der zur Entstehung einer PE beiträgt, ist eine Infektion mit dem neuen beta-Coronavirus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*), welches als Auslöser von Covid-19 identifiziert wurde.

SARS-CoV-2 befällt die Epithelzellen der oberen und unteren Atemwege und kann dort zunächst unspezifische, dann typische lokale Entzündungsreaktionen und Symptome verursachen. Bei einem kleinen Teil der Betroffenen beobachtet man eine systemische Hyperinflammation mit Zytokininsturm (Siddiqi und Mehra 2020). Diese scheint entscheidend zu einer generalisierten Endothelschädigung beizutragen und wird als ursächlich für die weiteren Endothel-assozierten Komplikationen einer Covid-19 Erkrankung angesehen (Teuwen et al. 2020; Libby und Lüscher 2020; Ruhl et al. 2021).

In mehreren Studien wird der Zusammenhang von einer SARS-CoV-2 Infektion und schwangerschaftsassozierten Komplikationen untersucht. Der Vergleich von Schwestern ohne SARS-CoV-2-Infektion mit Patientinnen, die während der Schwangerschaft an SARS-CoV-2 erkranken, zeigt eine positive Assoziation der Infektion mit der PE. Wird der Zusammenhang eines milden und eines schweren Covid-19 Verlaufs in Bezug auf das Auftreten einer PE betrachtet, zeigt sich ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko (Wei et al. 2021). Zudem wird deutlich, dass dieser Zusammenhang auch unter Berücksichtigung

von anderen demografischen, sozioökonomischen und kardiovaskulären Risikofaktoren besteht. Betrachtet und in die Analyse miteinbezogen werden unter anderem der BMI der Mutter, ein präexistierender DM2 sowie ein präexistierender Hypertonus. Die adjustierten Daten weisen auf ein fast verdoppeltes Risiko für das Auftreten einer PE im Rahmen einer Covid-19 Erkrankung im Vergleich zu gesunden Schwangeren (Papageorghiou et al. 2021).

1.6 Zusammenfassung der Pathophysiologie und Risikofaktoren

Verschiedene externe, schwangerschaftsassoziierte und maternale/ anamnestische Faktoren tragen unterschiedlich stark zur Entstehung einer PE bei (DGGS 2024b). In der folgenden Abbildung 2 sollen nur einige für meine Arbeit wichtige Faktoren dargestellt werden. Man geht davon aus, dass diese Faktoren nicht nur einen Einfluss auf die Phase 1 des Zwei-Phasen-Modells haben, sondern auch zur Entwicklung von Phase 2 beitragen (Staff 2019). Als zentraler Pathomechanismus der PE wird die generalisierte endotheliale Dysfunktion gesehen, die sich klinisch als maternales und/ oder fetales Syndrom manifestiert. Tritt die PE vor der 34. SSW auf, spricht man von der Early-Onset-PE. Zeigt sich die PE nach der 34. SSW, bezeichnet man sie als Late-Onset-PE.

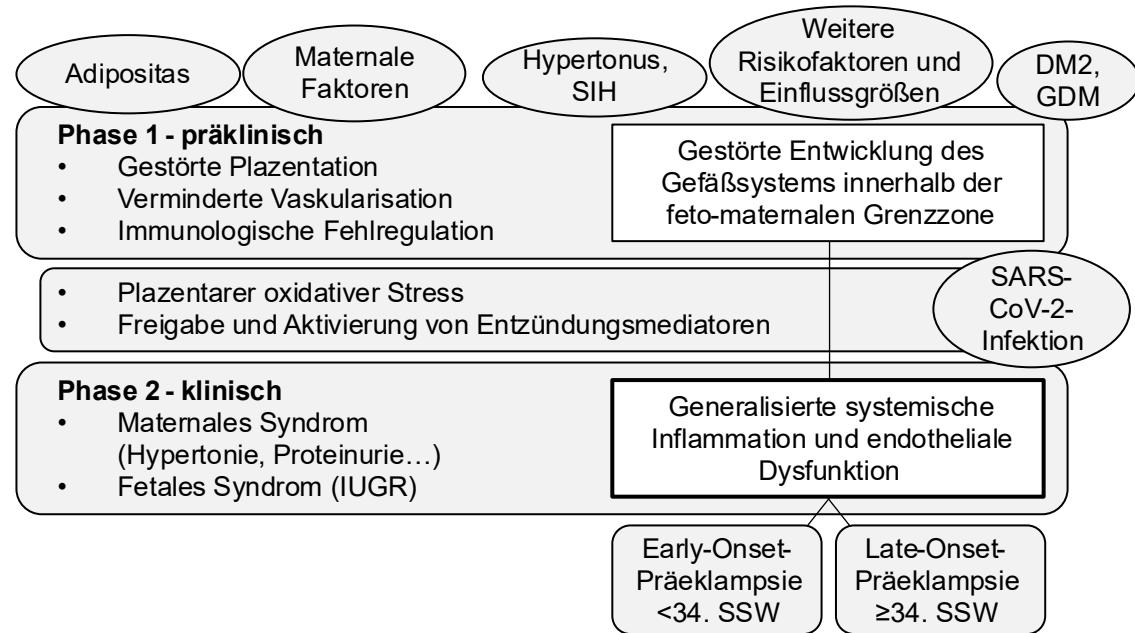


Abbildung 2: Zusammenfassung der Pathophysiologie und der Risikofaktoren der PE

Eigene Darstellung anlehnd an (Bartsch et al. 2016; Staff 2019; Papageorghiou et al. 2021)

In der folgenden Tabelle 2 sollen einige wichtige Risikofaktoren noch einmal zusammengefasst werden. Die Daten stehen immer im Vergleich zu einer gesunden, nicht von dem Risikofaktor betroffenen schwangeren Frau. Die Angaben des relativen Risikos dienen der Verdeutlichung der Einflussgrößen (Bartsch et al. 2016; Papageorghiou et al. 2021).

Tabelle 2: Auflistung der Risikofaktoren entsprechend ihres relativen Risikos

Abgeändert nach (Bartsch et al. 2016; Papageorghiou et al. 2021)

Risikofaktor	Relatives Risiko (95% KI)
SARS-CoV-2 Infektion in der Schwangerschaft	1,33 (1,03-1,73)
Maternales Alter >40 Jahre	1,5 (1,2-2,0)
Übergewicht: BMI > 25 kg/m ²	2,1 (2,0-2,2)
Nulliparität	2,1 (1,9-2,4)
Adipositas: BMI > 30 kg/m ²	2,8 (2,6-3,1)
Diabetes mellitus 2	3,7 (3,1-4,3)
Chronischer Hypertonus	5,1 (4,0-6,5)
Vorangegangene Präekklampsie	8,4 (7,1-9,9)

1.7 Langfristige Folgen der Präekklampsie auf das kardiovaskuläre Risiko für Mutter und Kind

Maternale Faktoren wie Hypertonus, Diabetes und Adipositas erhöhen sowohl das Risiko für die Entstehung einer PE als auch für langfristige kardiovaskuläre Erkrankungen. Daher sind sich die Studien uneinig, inwieweit die PE als ein unabhängiger Risikofaktor gesehen werden kann (Romundstad et al. 2010; Rasmussen et al. 2015). Große Meta-Analysen zeigen die PE jedoch als isoliert zu betrachtenden Faktor auf. So haben Mütter mit einer PE in der Anamnese ein doppelt so hohes Risiko, später an einer ischämischen Herzkrankung zu leiden. Zusätzlich kommt es bei diesen Patientinnen häufiger zu venösen Thromboembolien und Schlaganfällen im Vergleich zu Müttern, die nicht an einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung gelitten haben (Bellamy et al. 2007). Des Weiteren zeigt sich ein signifikantes Risiko für eine später auftretende Nierenerkrankung (Vikse et al. 2008).

Der langfristige Einfluss einer ungünstig verlaufenden Schwangerschaft auf die Gesundheit des Kindes wurde erstmals Ende des 20. Jahrhunderts unter der Bezeichnung Barker Hypothese festgestellt. Säuglinge mit zu geringem Körpergewicht weisen ein erhöhtes isoliertes Risiko auf, im Erwachsenenalter an kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden. Eine genetische Programmierung scheint dabei eine Rolle zu spielen, wie bis heute Studien belegen (Barker 1990, 1992; Rudloff et al. 2021). Die PE hat neben den direkten Folgen einer Frühgeburtlichkeit ebenfalls auch langfristig einen signifikanten Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko des Kindes (Nahum Sacks et al. 2018). So haben Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft eine PE hatten, im Jugend- und Erwachsenenalter einen höheren Blutdruck und einen höheren BMI (Davis et al. 2012; Andraweera und Lassi 2019). Fast doppelt so häufig erleiden sie einen Schlaganfall (Kajantie et al. 2009).

1.8 Monozyten

Monozyten und Makrophagen sind Leukozyten und werden dem Mononukleären Phagozytensystem (MPS) zugeordnet (Adams 1976). Sie sind Teil der unspezifischen Immunantwort (Vollmar et al. 2013). Erstmals wurde 1939 beobachtet, dass Monozyten ins Gewebe migrieren und sich zu Makrophagen entwickeln können (Ebert und Florey 1939). Monozyten werden vom Knochenmark abgegeben und zirkulieren ca. 1-3 Tage im Blut. Einige Monozyten verbleiben im Blut und dienen als Antigen-präsentierende Zellen (Randolph et al. 2008). Die übrigen Monozyten wandern ins Gewebe aus und differenzieren sich zu Makrophagen oder Dendritischen Zellen (DC=*Dendritic Cells*) (Imhof und Aurrand-Lions 2004; Murphy und Weaver 2018). Monozyten und Makrophagen spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung eines Gleichgewichtes zwischen protektiver Immunität und früher Inflammation sowie zwischen Initiierung und Rückbildung der Entzündung. Dafür ist die Fähigkeit der Monozyten, aus den Gefäßen ins Gewebe zu wandern, essentiell (Gerhardt und Ley 2015).

1.8.1 Monozytensubpopulationen

Monozyten zeigen nach ihrer Morphologie, Antigen-Expression und Funktion eine gewisse Heterogenität, sodass sie beim Menschen in drei Subpopulationen unterteilt werden können (Gordon und Taylor 2005). Diese Einteilung ist zum aktuellen Zeitpunkt primär von der Expression der Oberflächenmarker *Cluster of Differentiation* 14 und 16 (CD14 und CD16) abhängig. Studien zeigen aber auch zahlreiche Unterschiede bezüglich der Expression anderer Moleküle, die für die Monozytenpolarisation relevant sind (Passlick et al. 1989; Grage-Griebenow et al. 2001; Gordon und Taylor 2005). Die Verwendung der Begriffe pro- und antiinflammatorische Monozyten wird nicht empfohlen (Ziegler-Heitbrock et al. 2010).

Monozyten können in *Classicals* (CD14⁺⁺/CD16⁻), *Intermediates* (CD14⁺⁺/CD16⁺) und *Non-Classicals* (CD14⁺/CD16⁺⁺) eingeteilt werden (Ziegler-Heitbrock et al. 2010). 90 % der im Blut zirkulierenden Monozyten werden den *Classicals* zugeordnet. Diese besitzen zahlreiche Rezeptoren für Chemokine und Adhäsionsmoleküle, die ihnen die Möglichkeit geben, in das Gewebe einzuwandern. Darüber hinaus exprimieren *Classicals* CD64, ein Oberflächenmarker, der die Phagozytose toxischer Stoffe und Zellen ermöglicht (Murphy und Weaver 2018; Welsch et al. 2018). *Intermediates* scheinen eher einen pro-inflammatorischen Einfluss zu haben (Yang et al. 2014). Es wird beobachtet, dass die *Non-Classicals* eine patrouillierende Funktion ausüben; sie registrieren Verletzungen am Endothel, wandern aber weniger in das Gewebe ein, sondern vermitteln die Immunreaktion z.B. über die Induktion von Typ-1-T-Helferzellen (Th1-Zellen) (Grage-Griebenow et al. 2001; Murphy und Weaver 2018; Welsch et al. 2018). Es wird vermutet, dass Monozyten

sehr plastisch sind und ihren jeweiligen Subtyp durch Weiterentwicklung der Oberflächenmerkmale verändern können. Dadurch kann sich auch der jeweilige Anteil der Subpopulationen verändern. In inflammatorischen Prozessen und Erkrankungen z.B. stellt man eine Zunahme der *Intermediates* fest (Yang et al. 2014).

Tabelle 3: Monozytensubpopulationen

Abgeändert nach (Ziegler-Heitbrock et al. 2010; Yang et al. 2014; Murphy und Weaver 2018)

Classicals	Intermediates	Non-Classicals
CD14 ⁺⁺ /CD16 ⁻	CD14 ⁺⁺ /CD16 ⁺	CD14 ⁺ /CD16 ⁺⁺
Phagozytose	Inflammation	Patrouillieren

1.9 Verhalten von Monozyten

1.9.1 Monozyten im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen

Es ist vielfach belegt, dass chronische Schädigungen am Endothel, eine Akkumulation von Lipiden und die Infiltration von Monozyten in die Gefäßwände die Basis legen für die Entstehung der Atherosklerose (Kumar et al. 2020). Diabetes, Übergewicht, Adipositas und Bluthochdruck tragen zu deren Entstehung signifikant bei. Mit Zunahme der atherosklerotischen Plaques steigt die Adhäsion von inflammatorischen Zellen und die Freisetzung von entzündlichen Mediatoren und bewirkt dadurch die weitere Schädigung des Endothels (Jaipersad et al. 2014; Kumar et al. 2020). In Studien wird eine Zunahme von CD16⁺ Monozyten bei Testpersonen mit kardiovaskulären Risikofaktoren gezeigt (Ziegler-Heitbrock 2007; Oh et al. 2021).

1.9.2 Monozyten im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion

Monozyten scheinen einen wichtigen Einfluss auf die generalisierte Entzündung sowie auf den Zytokinsturm zu haben (Zhou et al. 2020; Liu et al. 2021; Guo et al. 2020). Diesbezüglich zeigt eine Arbeitsgruppe, dass die Infektion von Monozyten mit SARS-CoV-2 zur Pyroptose und damit zum Entzündungsgeschehen beitragen (Junqueira et al. 2022).

Zusätzlich kann beobachtet werden, dass sich die Anteile der Monozytensubpopulationen während einer Infektion verändern. Die Ergebnisse der Studien weichen voneinander ab. Einige zeigen eine Reduktion der *Classicals* bei gleichzeitiger Zunahme der *Intermediates* und *Non-Classicals* (Zhang et al. 2021; Junqueira et al. 2022). Viele andere Studien ergeben einen signifikanten Abfall der *Non-Classicals* bei einem relativen Anstieg der *Classicals* (Schulte-Schrepping et al. 2020; Gatti et al. 2020; Vanderbeke et al. 2021; Chen et al. 2021). Weiterhin deutet eine Studie darauf hin, dass sich unter den Monozyten bei Covid-19 Erkrankten eine Subgruppe (FSC-high; entspricht einer höheren Vorwärtsstreuung) findet, die signifikant mit einem schlechteren *Outcome* und einem höheren Anteil an *Intermediates* und *Non-Classicals* assoziiert ist (Zhang et al. 2021).

1.9.3 Monozyten im Rahmen einer Schwangerschaft

Auch die Schwangerschaft scheint einen Einfluss auf die Monozyten zu haben. Es wird eine Aktivierung und ein signifikantes Wachstum der gesamten Monozytenpopulation beobachtet, mit einem relativen Anstieg der *Classicals* und gleichzeitigem Absinken der CD16⁺ Monozyten. Östrogen scheint dabei einen anti-inflammatorischen Effekt auf die Monozyten zu haben (Vishnyakova et al. 2019; Chen et al. 2022). Andere Studien beobachten ein Absinken der *Classicals* bei einem Anstieg der CD16⁺ Monozyten (Faas et al. 2014).

1.9.4 Monozyten im Rahmen einer Präeklampsie

Bei Müttern und ihren Kindern beobachtet man im Rahmen der PE eine Aktivierung und einen Anstieg der Gesamtanzahl der Monozyten sowie eine Veränderung der Monozytensubpopulationen. Es scheinen weniger *Classicals* und vermehrt *Intermediates* und *Non-Classicals* vorzuliegen (Al-ofi et al. 2012; Vishnyakova et al. 2019; Zhou et al. 2024). Ein vergleichbares Ergebnis wird von einer anderen Forschungsgruppe berichtet, allerdings ausschließlich bei der Unterscheidung zwischen Patientinnen mit einer Late-Onset-PE und gesunder Kontrolle. Bei der Untersuchung der Early-Onset-PE kann hingegen kein signifikanter Unterschied in den Monozytensubpopulationen festgestellt werden (Vishnyakova et al. 2022). Im Gegensatz dazu präsentieren neuere Ergebnisse eine gegensätzliche Beobachtung: eine erhöhte Anzahl *Classicals* und eine reduzierte Anzahl *Non-Classicals* in der PE im Vergleich zur gesunden Kontrolle (Zhou et al. 2024).

1.10 Adhäsion der Monozyten an das Endothel

Die Migration von mononukleären Zellen in das Gewebe erfordert auf molekularer Ebene zahlreiche Interaktionen zwischen den Leukozyten und Endothelzellen. Die Migration wird durch Zelladhäsionsmoleküle, zu denen primär Selektine und Integrine gehören, vermittelt (Murphy und Weaver 2018). Selektine sind membranständige Glykoproteine, die an Glycoprotein-Liganden binden können. Durch diese Interaktion ermöglichen sie den Leukozyten eine lose Bindung und ein Rollen (*Rolling*) an der Endotheloberfläche und initiieren die Zelladhäsionskaskade (Imhof und Aurrand-Lions 2004). Während L-Selektin auf Leukozyten exprimiert wird, sind P- und E-Selektine auf dem Gefäßendothel zu finden und können dort Effektorzellen an entzündetes Gewebe locken. Für die Rekrutierung von Leukozyten folgt eine feste Adhäsion. Diese wird durch verschiedene interzelluläre und vaskuläre Adhäsionsmoleküle (ICAM= *Intercellular Adhesion Molecule* und VCAM= *Vascular Cell Adhesion Molecule*) auf dem Endothel und sogenannte Integrine, die sich auf der Oberfläche von Leukozyten befinden, vermittelt. ICAM und VCAM gehören zur Superfamilie der immunglobulinähnlichen-Proteine (Murphy und Weaver 2018).

Zusätzlich tragen Zytokine wie der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Chemokine (chemotaktische Zytokine) zur Aktivierung der Integrine und zur Diapedese der Immunzellen bei. Unter der Diapedese versteht man die Durchquerung des Endothels, die es Phagozyten ermöglicht, in ein bestimmtes Gewebe zu gelangen (Murphy und Weaver 2018). Der TNF- α spielt dabei eine entscheidende Rolle. Er wird u.a. von aktivierte Makrophagen freigesetzt. Nach Kontakt mit der Endothelzelle führt der TNF- α innerhalb von wenigen Stunden zu einer Expression der wichtigen Adhäsionsmoleküle ICAM, VCAM, E-Selektin und P-Selektin. Darüber hinaus trägt er zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäße bei (Vollmar et al. 2013).

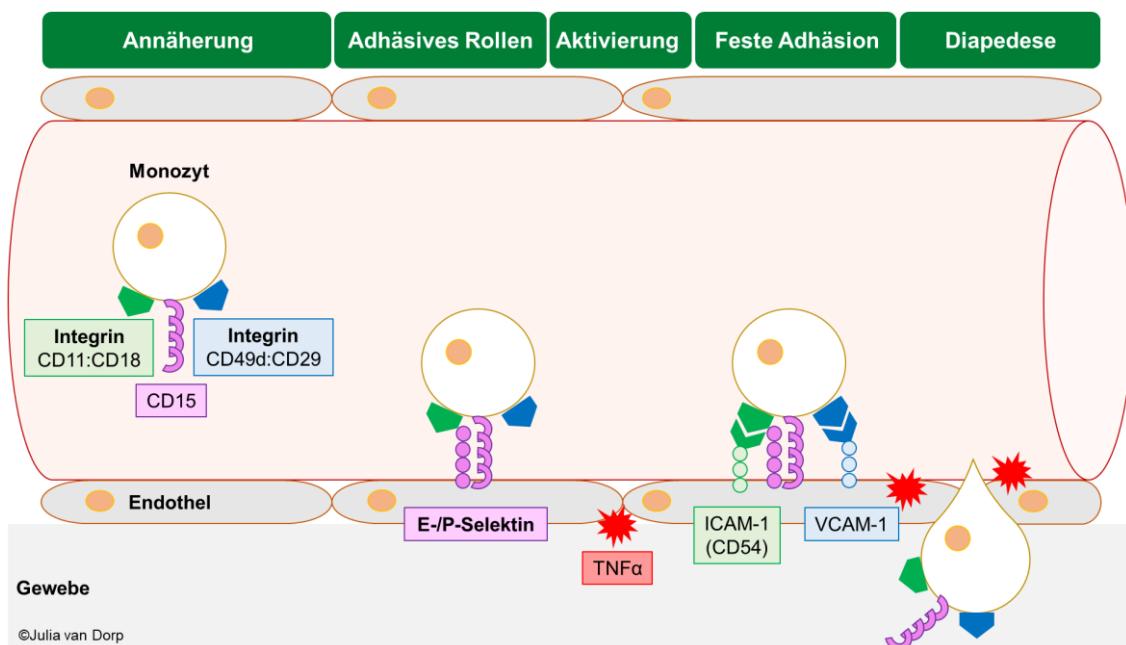


Abbildung 3: Übersicht Adhäsionskaskade

Eigene Darstellung anlehend an (Murphy und Weaver 2018)

1.10.1 Adhäsionsmoleküle

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Selektine und Integrine zusammen mit ihren Liganden auf. Es wird ein Fokus auf die Adhäsionsmoleküle gelegt, die in dieser Arbeit verwendet wurden, sodass die nachstehende Darstellung keine Vollständigkeit garantiert (Zuk et al. 2004; Murphy und Weaver 2018).

Tabelle 4: Übersicht Integreine und Selektine

Abgeändert nach Zuk et al. 2004 und Murphy und Weaver 2018

Adhäsionsmoleküle		Exprimierendes Gewebe	Ligand
Selektin	E-Selektin/ P-Selektin	Aktiviertes Endothel	Lewis ^x = CD15
Integrin	Mac-1 CD11b:CD18	Monozyten, Makrophagen	ICAM-1 = CD54
	VLA-4 = CD49d:CD29	Monozyten, Makrophagen	VCAM-1 = CD106

Immunglobulin-Superfamilie	ICAM-1 = CD54	Aktiviertes Endothel, Leukozyten	Mac-1 = CD11b:CD18
	VCAM-1 = CD106	Aktiviertes Endothel	VLA-4 = CD49d:CD29

1.10.2 Zusammenfassung der verwendeten Marker und ihrer Eigenschaften

CD14 befindet sich auf myelomonozytischen Zellen und gilt als Rezeptor für einen Komplex aus Lipopolysaccharid (LPS) und Lipopolysaccharid-bindendem Protein (LBP) (Murphy und Weaver 2018). LPS ist auf der Oberfläche von gramnegativen Bakterien zu finden und LBP gilt als Akute-Phase-Protein. Als Komplex gebunden können sie mononukleäre Zellen wie Monozyten aktivieren (Gutsmann et al. 2001). Das CD16-Antigen befindet sich auf Monozyten, Makrophagen, NK-Zellen und Neutrophilen Granulozyten und vermittelt über einen niedrig affinen Fc-Rezeptor die Phagozytose und antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität. CD45 gilt als Panleukozytenmarker, da er sich auf allen Leukozyten befindet. Er dient der Signalvermittlung über den Antigenrezeptor von B- und T-Zellen (Murphy und Weaver 2018). Die Rolle der vier verwendeten Adhäsionsmarker wurde schon zuvor geschildert und wird an dieser Stelle nicht erneut beschrieben.

Tabelle 5: Auflistung der verwendeten Cluster of Differentiation Marker und ihrer Eigenschaften

Abgeändert nach (Zuk et al. 2004; Murphy und Weaver 2018)

Antikörper	Andere Bezeichnung	Eigenschaften
CD14	/	Aktivierung der Monozyten
CD15	Lewis ^x / Le ^x	Bindet an E- und P-Selektin → Aktives Rollen
CD16	Fc _Y RIII	Phagozytose und Zytotoxizität
CD18	Mac-1 (Makrophagen-1-Antigen)	Integrin; Bindet an ICAM-1 → Feste Adhäsion
CD45	LCA (Leucocyte Common Antigen)	Panleukozytenmarker, Signalvermittlung von Lymphozyten
CD49d	VLA-4 (Very Late Antigen-4)	Integrin; Bindet an VCAM-1 → Feste Adhäsion
CD54	ICAM-1	Bindet an Mac-1 → Feste Adhäsion

1.10.3 Verhalten der Adhäsionsmoleküle im Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen, einer SARS-CoV-2 Infektion und einer PE

Wie zuvor beschrieben, tragen kardiovaskuläre Risikofaktoren signifikant zur Diapedese von Monozyten und damit zur Entstehung einer Atherosklerose bei. Hierfür spielen Adhäsionsmarker wie ICAM-1 und VCAM-1 eine Schlüsselrolle (Jaipersad et al. 2014).

Studien zeigen bei einer Covid-19 Erkrankung einen Anstieg von VCAM-1 und TNF- α , der zu einer weiteren Aktivierung der Adhäsionsmoleküle führt, sowie einen verminder-ten Anteil an PIGF (Palomo et al. 2022).

Im Rahmen der PE beobachtet man einen signifikanten Anstieg der Adhäsionsmarker wie VCAM-1. Dieser Anstieg ist jedoch geringer als bei einer schweren Covid-19 Erkrankung. Der PIGF ist ebenso reduziert und die sFlt-1 erhöht (Krauss et al. 1997; Palomo et al. 2022). Dieses Ungleichgewicht scheint einen wichtigen Einfluss auf die generalisierte endotheliale Dysfunktion zu haben (Maynard et al. 2008).

1.11 Monozyten im Rahmen der Versuche

1.11.1 PBMCs und PBMC-Isolation

Monozyten werden neben den Lymphozyten (T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen) und den dendritischen Zellen als humane mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs= *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) zusammengefasst. Verschiedene physiologische und pathologische Einflussgrößen können die Anzahl und die Eigenschaften dieser mononukleären Immunzellen beeinflussen. PBMCs können über eine Dichtegradienten-Zentrifugation aus dem Vollblut isoliert werden (Kleiveland 2015). Diese Isolation wird im Kapitel 3.2 näher beschrieben.

1.11.2 Detektion von Erythroblasten bei der PBMC-Isolation

Bei Neugeborenen können sich physiologischerweise im peripheren Blut kernhaltige Erythrozytenvorstufen, sogenannte Erythroblasten (NRBCs= *Nucleated Reed Blood Cells*), finden. Gründe für erhöhte NRBCs-Werte können neben physiologischen Ursachen auch u.a. eine Frühgeburtlichkeit, Wachstumsretardierung, PE oder ein maternaler Diabetes sein. Können Erythroblasten bei Schwangeren im peripheren Blut nachgewiesen werden, stammen die Zellen meist vom Kind und sind dann als physiologisch zu betrachten. NRBCs werden relativ zur Anzahl der weißen Blutzellen (WBC= *White Blood Cells*) angegeben (Green und Mimouni 1990; Hermansen 2001; Mavrou et al. 2007; DGGG 2024a). Da die Größe, der Kern und die Dichte der Erythroblasten denen von Lymphozyten sehr ähneln, können sich bei der PBMC-Isolation auch NRBCs im selben Dichtegradienten befinden (Sysmex 2012). Zur sicheren Differenzierung zwischen NRBCs und Lymphozyten können die Zellen zu einem späteren Zeitpunkt mit dem Antikörper CD45, einem Panleukozytenmarker, angefärbt werden. Dieser ist nur auf Lymphozyten und nicht auf Erythrozyten und ihren Vorstufen exprimiert und ermöglicht so eine Differenzierung und positive Selektion (Lewis et al. 1996).

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Rolle von Monozyten im Rahmen der PE ist noch unzureichend erforscht. Inwieweit sie zur endothelialen Dysfunktion und einem langfristigen Schaden an der Gefäßwand beitragen, ist noch unklar. Mit dieser Arbeit sollen die inflammatorischen und adhäsiven Eigenschaften der Monozyten näher untersucht werden und dabei der Einfluss von kardiovaskulären Erkrankungen, der PE und der SARS-CoV-2 Infektion berücksichtigt werden. Dadurch soll nicht nur zum Verständnis der Erkrankung, sondern auch zur Erklärung der langfristigen Folgen der Erkrankung ein Beitrag geleistet werden.

2.1 Ziel 1: Analyse des Vollbluts im Hämatologie-Analysator der Firma Sysmex sowie Zellzahl-Analyse der PBMCs

Zu Beginn soll eine quantitative Messung der Monozyten im Vollblut erfolgen und ins Verhältnis zur entbundenen SSW gestellt werden. Hierbei sollen die fetalen Erythroblasten eindeutig detektiert und von den Monozyten getrennt betrachtet werden. Neben den Monozyten soll auch die gesamte PBMC-Population quantifiziert und ins Verhältnis zur jeweiligen SSW bei Entbindung und der Kohorte gesetzt werden.

2.2 Ziel 2: Typisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen

Mithilfe der Durchflusszytometrie sollen die maternal und fetal isolierten Monozyten auf Basis der Oberflächenmarker CD14 und CD16 in ihre drei Subpopulationen *Classicals*, *Intermediates* und *Non-Classicals* differenziert werden. Basierend auf der Phänotypisierung soll die Verteilung der Populationen zwischen den Patientinnengruppen untersucht werden.

2.3 Ziel 3: Vergleich maternaler und fetaler Monozyten hinsichtlich ihrer Adhäsionsmarker

Anschließend sollen in der Durchflusszytometrie die adhäsiven Eigenschaften näher betrachtet werden. Hierbei werden die Marker CD15, CD18, CD49d und CD54 verwendet.

2.4 Ziel 4: Charakterisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen in Bezug auf ihre adhäsiven Marker

Sodann sollen die Analysen aus Ziel 2 und 3 kombiniert werden. Um weitere Hinweise über das Adhäsionsverhalten der einzelnen Subpopulationen zu erhalten, werden die einzelnen Adhäsionsmarker auf der Zelloberfläche von *Classicals*, *Intermediates* und *Non-Classicals* näher untersucht.

2.5 Ziel 5: Untersuchung des Einflusses einer SARS-CoV-2 Infektion auf die Monozyten und Adhäsionsmarker sowie der Rolle der Infektion in der Pathophysiologie der PE

Schließlich soll untersucht werden, ob sich im Vergleich zu der Kontrolle und der PE Unterschiede in den adhäsiven und inflammatorischen Eigenschaften in der Z.n. Covid Gruppe zeigen lassen. Insbesondere der Einfluss einer SARS-CoV-2 Infektion auf die Entstehung der PE soll beleuchtet werden.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Tabelle 6: Auflistung der verwendeten Geräte und Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Firma
50 Well Centrifuge Tube Rack Holder	MUHWA Scientific (Shanghai, China)
Alufolie	Carl Roth GmbH (Karlsruhe, Deutschland)
Durchflusszytometer BD FACSCanto™	BD Biosciences (Franklin Lakes, USA)
Eismaschine (AF103)	Scotsman Ice Systems (Milan, Italien)
Eismaschine	Ziegra (Isernhagen, Deutschland)
FACS Tubes (Falcon) 5ml	Corning Life Sciences (Corning, USA)
Falcon 50ml Conical Centrifuge Tubes sterile	Corning Life Sciences (Corning, USA)
Kühl- und Gefrierschrank	Liebherr (Bulle, Schweiz)
Kühlschrank	Robert Bosch GmbH (Gerlingen-Schillerhöhe, Deutschland)
Mikroskop (Axiovert 200)	Zeiss (Oberkochen, Deutschland)
Neubauer-Zählkammer	Marienfeld (Lauda-Königshofen, Deutschland)
Parafilm M	Bemis Company (Wisconsin, USA)
Pipetten; 2,5µl, 10µl, 100µl, 200µl, 1ml	Eppendorf SE (Hamburg, Deutschland)
Pipettenspitzen (epT.I.P.S.); 200µl, 1ml	Eppendorf SE (Hamburg, Deutschland)
Pipettierhelfer (accu-jet pro)	Brand (Wertheim, Deutschland)
Pursept® A Xpress disinfection	Schülke&Mar GmbH (Norderstedt, Deutschland)
Safe-Lock Tubes; 1,5ml, amber	Eppendorf SE (Hamburg, Deutschland)
Safe-Lock Tubes; 1,5ml, durchsichtig	Eppendorf SE (Hamburg, Deutschland)
Schott DURAN® Laborglasflasche 1l mit Schraubverschluss	DVK Life Sciences (Mainz, Deutschland)
S-Monovette® K3 EDTA	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
Stripette; 10ml, 50ml	Corning Life Sciences (Corning, USA)
Sysmex XN-V Series XN-1000	Sysmex (Norderstedt, Deutschland)
Vasco Nitril Untersuchungshandschuhe	B Braun SE (Melsungen, Deutschland)
Vortexer (Vortex Genie 2)	Bender & Hobein (Zürich, Schweiz)
Zentrifuge (5810R)	Eppendorf SE (Hamburg, Deutschland)
Zentrifuge (Rotina 420R)	Hettich GmbH & Co. KG (Tuttlingen, Deutschland)

3.1.2 Chemikalien

Tabelle 7: Auflistung der verwendeten Chemikalien

Bezeichnung	Firma	Bestellnummer
3 % Essigsäure mit Methylenblau	Stemcell Technologies (Vancouver, Kanada)	07060
Albumin Fraktion V	Carl Roth (Karlsruhe, Deutschland)	8076.4

BD™ CompBeads Set Anti-Mouse Ig, κ	BD Biosciences (Franklin Lakes, USA)	552843
EDTA 0,5M	Merck KGaA (Sigma-Aldrich®) (Darmstadt, Deutschland)	03690-100ml
Gibco™ 10xPBS	ThermoFisher Scientific (Waltham, USA)	70011-036
Gibco™ D-PBS	ThermoFisher Scientific (Waltham, USA)	14190144
Gibco™ D-PBS	ThermoFisher Scientific (Waltham, USA)	14190-094
Lymphosep	c-c-pro (Oberdorla, Deutschland)	PL-15-L

3.1.3 Hergestellte Verdünnungen, Puffer und Lösungen

Tabelle 8: Auflistung der hergestellten Verdünnungen, Puffer und Lösungen

Bezeichnung	Herstellung
0,3 % Methylenblau	1ml 3 % Methylenblau in 9ml D-PBS
FACS-Puffer	500ml D-PBS + 2,5g Albumin + 9,95ml EDTA
PBS 1x	100ml D-PBS in 900ml Aqua dest.

3.1.4 Antikörper und Farbstoffe

Tabelle 9: Auflistung der verwendeten Antikörper und Farbstoffe

Anti-körper	Farbe	Firma	Isotyp	Clone	Bestell-nummer	Verwen-dete Kon-zentration
CD14	BV421	Biolegend	Mouse IgG1, κ	HCD14	325616	5x10 ⁻³ µg/µl
CD16	APC	Biolegend	Mouse IgG1, κ	3G8	302011	6x10 ⁻⁴ µg/µl
CD45	FITC	Biolegend	Mouse IgG1, κ	HI30	304006	2x10 ⁻³ µg/µl
CD15	PerCP	Biolegend	Mouse IgG1, κ	W6D3	323018	4x10 ⁻³ µg/µl
CD54	PerCP/ Cy5.5	Biolegend	Mouse IgG1, κ	HA58	353120	4x10 ⁻³ µg/µl
CD18	PerCP/ Cy5.5	Biolegend	Mouse IgG1, κ	CBR LFA-1/2	366316	2x10 ⁻³ µg/µl
CD49d	PerCP/ Cy5.5	Biolegend	Mouse IgG1, κ	9F10	304312	2x10 ⁻³ µg/µl
7AAD	PE	BD Biosciences			51-68981E	5x10 ⁻⁴ µg/µl

3.1.5 Programme und Software

Tabelle 10: Auflistung der verwendeten Programme und Software

Programm oder Software	Version
Citavi	6.18
FACS Diva Software	6.1.3
Flow Jo	10.10
Graph Pad Prism	10.2.2
Microsoft PowerPoint	Microsoft Office Home and Student 2021
SPSS	28

3.2 Methoden

3.2.1 Probengewinnung

Schwangeren Müttern wurden nach eingeholtem Einverständnis vor Entbindung über einen peripheren Venenzugang ca. 9ml Blut in einer EDTA-Monovette abgenommen. Direkt nach der Entbindung wurde aus den Nabelschnurgefäßen ebenfalls Blut entnommen. Dabei wurde versucht, ebenfalls 9ml Blut zu gewinnen, was aufgrund kollaptischer Gefäße und/ oder sehr kleinen kurzen Nabelschnüren in frühen Schwangerschaftswochen und/ oder weiterer klinisch wichtiger Diagnostik nicht immer möglich war. Für die Versuche benötigte man mindestens 2ml Vollblut. Die Blutentnahme wurde von klinischem Personal des Kreissaals des Klinikums der LMU München durchgeführt. Die Proben wurden anschließend direkt verarbeitet oder bis zur Verarbeitung im Kühlschrank für maximal 24h gelagert.

3.2.2 Patientinnenkollektiv

Das schriftliche Einverständnis wurde nach ausführlicher Aufklärung aller Patientinnen eingeholt. Die Möglichkeit, zu jedem Zeitpunkt aus der Studie wieder auszutreten, wurde ebenfalls angeboten. Alle Versuche, an denen Testpersonen beteiligt waren, entsprachen den ethischen Standards der WMA-Deklaration von Helsinki von 1964 und ihren späteren Anpassungen. Ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München lag vor (Referenznummer:19-303).

Maternales und fetales EDTA-Blut aus den Nabelschnurgefäßen wurde für die Verarbeitung und weitere Untersuchung verwendet, die Ergebnisse wurden statistisch analysiert. Von 74 Müttern und 68 Kindern wurde das Vollblut für die hämatologische Analyse der Firma Sysmex verwendet. Von 81 Müttern und 70 Kindern wurden PBMCs gewonnen und in der Durchflusszytometrie analysiert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für das Kollektiv sind in Tabelle 11 aufgelistet. Die statistische Analyse des Kollektivs der Vollblut-Analyse Tabelle 13, sowie der PBMC-Isolation Tabelle 14 sind im Kapitel 4.1 dargestellt. Zur Berechnung wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Im Rahmen der Covid-19 Pandemie wurde beobachtet, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung der PE darstellte. Daher wurde für eine weitere Vergleichsgruppe Blut von Müttern und Kindern entnommen, bei denen eine PCR-gesicherte Covid-19 Erkrankung in der Schwangerschaft aufgetreten war. Diese Gruppe wird als Zustand nach Covid (Z.n. Covid) bezeichnet. Es wurde außerdem Blut von Müttern und ihren Kindern untersucht, die zum Zeitpunkt der Geburt eine PCR gesicherte SARS-CoV-2 Infektion hatten. Da im Labor

höchste Sicherheitsmaßnahmen eingehalten und Teile des Labors für die Isolation und Analyse der Zellen gesperrt werden mussten, konnte bei den Proben von akut infizierten Patientinnen nicht die maximale Lagerungszeit für Proben von 24h eingehalten werden, weshalb diese Proben nicht in die folgende Auswertung eingegangen sind. Weiterhin galten zum damaligen Zeitpunkt der Probensammlung noch äußerste Vorsicht und maximale Kontaktbeschränkungen, weswegen zusätzliche Blutabnahmen und Aufklärungen auf ein Minimum reduziert wurden.

Das Kollektiv der Patientinnen wurde in sechs verschiedene Gruppen unterteilt:

- 1) Gesunde Patientinnen (**Kontrolle**)
- 2) Patientinnen mit einer PE (**PE**)
- 3) Patientinnen mit kvRF (**kvRF**)
- 4) Patientinnen mit einer PE und kvRF (**PE + kvRF**)
- 5) Patientinnen mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der Schwangerschaft (**Z.n. Covid**)
- 6) Patientinnen mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der Schwangerschaft und einer PE (**PE + Z.n. Covid**)

Tabelle 11: Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien für das Kollektiv

Kriterium	Gruppe	Kontrolle	PE	kvRF	PE + kvRF	Z.n. Covid
Allgemeine Einschlusskriterien		Vaginale Entbindung oder Kaiserschnitt				
		Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft				
		Nullipara oder Pluripara				
		Neugeborenes männlich oder weiblich				
		Reifes Neugeborenes $\geq 37+0$				
		Lagerung der Probe im Kühlschrank bei 4°				
		Verarbeitung der Probe <24h nach Geburt				
		Jedes Alter der Mutter				
Allgemeine Ausschlusskriterien		Wassergeburt				
		PROM				
		Antibiotikatherapie unter der Geburt				
		Lagerung der Probe außerhalb des Kühlschranks				
		Verarbeitung der Probe >24h nach Geburt				
		SARS-CoV-2 Infektion während der Geburt				
		CMV+				
		Fehlbildungen, genetische Mutationen und sonstige Erkrankungen des Neugeborenen				
Spezifische						
- Einschlusskriterien: ✓						
- Ausschlusskriterien: X						
Unreifes Neugeborenes $<37+0$		X	✓	X	✓	X
PE		X	✓	X	✓	X

kvRF (Adipositas, Arterielle Hypertonie, SIH, DM2, GDM)	X	X	✓	✓	X
SARS-CoV-2 Infektion in der Schwangerschaft	X	X	X	X	✓
IUGR	X	✓	X	✓	X
Grünes Fruchtwasser	X	✓	X	✓	X
Fieber/ Infektion der Mutter unter der Geburt	X	✓	X	✓	X
GBS+	X	✓	X	✓	X
Poly- oder Oligohydramnion	X	✓	X	✓	X
Intensivpflichtigkeit des Neugeborenen	X	✓	X	✓	X
Autoimmunerkrankungen der Mutter	X	✓	X	✓	X

3.2.3 PBMC-Isolation

Es wurden 5-7ml Blut von schwangeren Patientinnen mittels venöser Punktion oder durch Punktion der Nabelschnurvene postpartal gewonnen. Da aus den Nabelschnüren in einzelnen Fällen weniger Blut entnommen werden konnte, wurde die PBMC-Isolation auch mit geringeren Mengen Blut durchgeführt. Die FACS-Analyse wurde nur durchgeführt, wenn mindestens 500.000 Zellen isoliert werden konnten.

Das entnommene Vollblut wurde im Verhältnis 1:4,45 mit PBS in einem 50ml Falcon gemischt. Das Blut-PBS-Gemisch wurde anschließend auf zwei 50ml Falcons, die mit Lymphosep gefüllt waren, im 1:1 Verhältnis langsam geschichtet. Dabei wurde stets darauf geachtet, dass sich die beiden Schichten nicht vermischen.

Als nächstes wurden die Falcons in der Zentrifuge der Firma Hettich für 20min ohne Bremse bei Raumtemperatur (RT) und 939rcf zentrifugiert. Die Dichte von Lymphosep (1,077 g/ml) ermöglichte eine Auf trennung der Blutbestandteile nach ihrer spezifischen Dichte. Dadurch wurden Erythrozyten und die meisten Granulozyten, die eine höhere Dichte besitzen, auf den Boden abzentrifugiert und sammelten sich im Niederschlag (*Pellet*). Die PBMCs schwammen als milchig trüber Ring (Interphase) zwischen dem Trennmedium und dem Plasma. Die Interphase wurde mit einer 100µl Pipette vorsichtig entnommen und in einem Falcon mit 50ml PBS suspendiert.

Ab diesem Schritt wurde auf Eis gearbeitet. Die Suspension wurde für 10min mit Bremse bei 4°C und 528rcf zentrifugiert. Der Überstand wurde entnommen und die Zellen ein weiteres Mal mit 20ml PBS bei gleicher Einstellung der Zentrifuge von kontaminierenden Zelltrümmern gereinigt. Der Überstand wurde entnommen, die isolierten PBMCs in 1ml FACS-Puffer gelöst, in ein FACS-Tube transferiert und auf Eis gelagert.

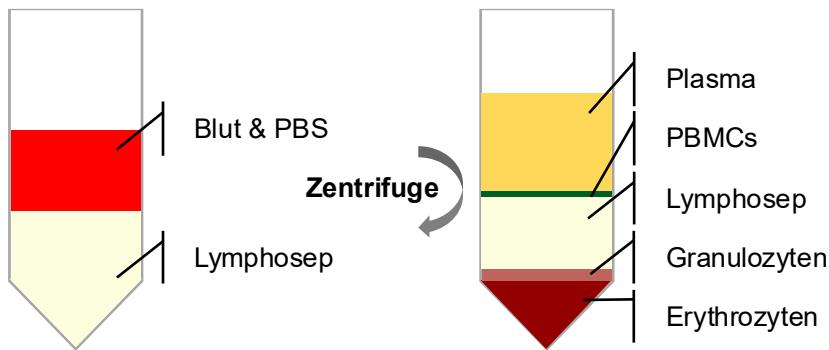


Abbildung 4: Grafische Darstellung der PBMC-Isolation

Eigene Darstellung

Bei der Isolation von PBMCs von Neu- und insb. Frühgeborenen fanden sich zusätzlich NRBCs oberhalb der Lymphosep-Schicht (Abbildung 5A). Diese konnten im FACS mittels des Panleukozytenmarkers CD45, sicher exkludiert werden (Abbildung 5B).

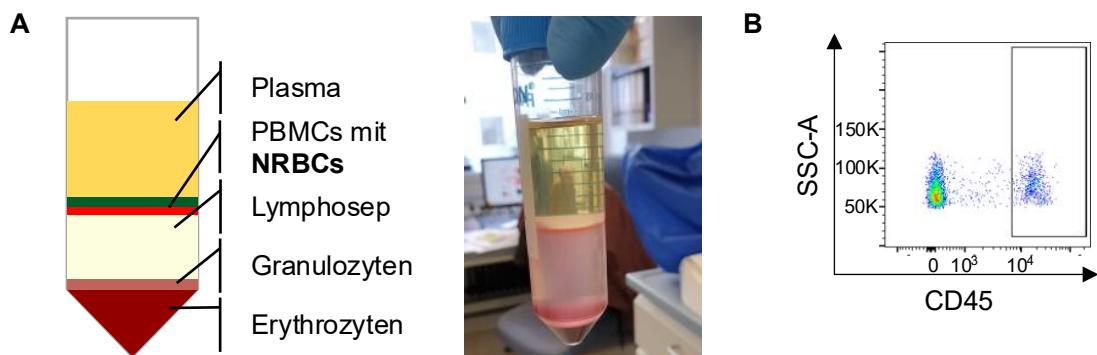


Abbildung 5: PBMC-Isolation: Exklusion der NRBCs in der Durchflusszytometrie

(A) Eigene Darstellung und Foto (B) Exklusion CD45⁻ NRBCs in der Durchflusszytometrie (Entbindung des Kindes (PE) bei 27+5 SSW)

3.2.4 Zellzählung

Zur Zählung der Immunzellen wurden 10 μ l der in FACS-Puffer suspendierten PBMCs im Verhältnis 1:20 in 100 μ l Methylenblau und 90 μ l FACS-Puffer gelöst. Die Zellsuspension wurde langsam in die Neubauer-Zählkammer gegeben. Methylenblau durchdringt nur beschädigte Zellmembranen und färbt daher ausschließlich tote Zellen blau an. Unter dem Mikroskop wurden alle lebenden Zellen der vier Großquadranten ausgezählt und der Mittelwert berechnet.

Die Zellzahl pro ml Suspension berechnet sich aus der Formel:

$$\frac{\text{Zellzahl}}{\text{ml}} = \text{Mittelwert pro Großquadrant} \times \text{Verdünnungsfaktor} \times 10^4$$

3.2.5 Durchflusszytometrie

Die Durchflusszytometrie (FACS = *Fluorescence Activated Cell Sorting*) ermöglicht durch spezifische Fluoreszenz- und Streulichteigenschaften die quantitative Analyse von suspendierten Einzelzellen.

Die zu untersuchenden Zellen werden für die Zellanalyse nach dem Antigen-Antikörper-Prinzip mit monoklonalen Antikörpern inkubiert, an die ein Fluorochrom (fluoreszierender Farbstoff) gebunden ist. Jede Zelle wird in einem Flüssigkeitsstrom an einem Laser einer bestimmten Wellenlänge vorbeigeleitet. Bei spezifischer Anregung der Elektronen des Fluorochroms werden diese auf ein charakteristisches Energieniveau angehoben. Beim anschließenden Abfall auf ihr ursprüngliches Niveau senden die Elektronen Energie in Form von Photonen aus. Diese Emission von Licht wird Fluoreszenz genannt. Ein Photodetektor registriert die emittierte Energie, die proportional zur Menge an gebundenen Antikörpern pro Zelle ist. Zusätzlich können über das Vorwärtsstreulicht (*Forward Scatter* (FSC)) und Seitwärtsstreulicht (*Side Scatter* (SSC)) Aussagen über die Größe und Granularität der Zelle getroffen werden.

Alle Versuche wurden am BD FACSCanto II Durchflusszytometer des Herstellers BD Biosciences in der 7-Farb-Variante mit drei Lasern durchgeführt.

3.2.6 FACS-Kompensation

Für die Kompensation wurde die FACS-Diva-Software des Gerätes verwendet und die Kompensationsmatrix wurde in FlowJo berechnet. Regelmäßig wurden neue Kompensationen durchgeführt. Als Grundlage für die Kompensation diente die Einzelfärbung der Kompensationsbeads. Diese Beads zeigen eine einheitlichere Autofluoreszenz als Zellen. Als Kontrolle zur Unterscheidung von positiven Populationen und Überlappung der Fluoreszenzen wurde das Prinzip der FMO (*fluorescence minus one*) verwendet. Zusätzlich dienten ungefärbte (*unstained*) Kontrollen zur Bestimmung der Autofluoreszenz.

Auf die Verwendung von Isotypen konnte verzichtet werden.

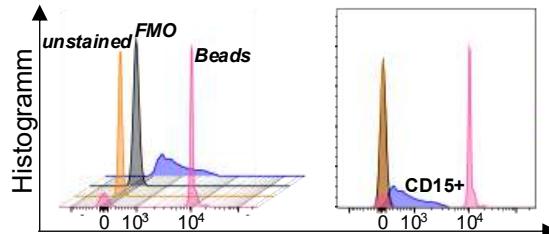


Abbildung 6: Histogram-Overlay für unstained, FMO, Kompensationsbeads und full-stained (CD15+)

CD15+ Zellen können mit Hilfe des Overlays und der „Overton-kumulative Histogramm-Subtraktion“ sicher abgegrenzt werden

Bei der Vorbereitung wurde weitgehend das Protokoll des Herstellers eingehalten. Die Beads wurden vor Verwendung gevortext. Für jedes verwendete Fluorochrom und zusätzlich einer *unstained*-Kontrolle wurde ein FACS-Tube beschriftet und mit je 100µl FACS-Puffer und je einem Tropfen der *Anti-Mouse* und der *Negative Control* Beads befüllt. Daraufhin wurden 0,5µl der später für die Färbung verwendeten Fluorochrome zugegeben. Die Tubes wurden mit Alufolie bedeckt und für 20min bei 4°C im Kühlschrank inkubiert. Nach der Inkubation wurde pro Tube 1ml FACS-Puffer hinzugegeben und die Suspension in der Zentrifuge für 5min mit Bremse bei 4°C und 320rcf von ungebundenen überschüssigen Antikörpern gereinigt. Die Beads wurden mit 500µl FACS-Puffer suspendiert und bis zur Verwendung mit Alufolie bedeckt und auf Eis gelagert. Es wurden je 5000 Zellen (*Events*) aufgenommen.

3.2.7 Oberflächenfärbung der PBMCs

Im Anschluss an die Isolation der PBMCs erfolgte in FACS-Tubes die Oberflächenfärbung. Es wurde stets auf Eis gearbeitet und die Fluorochrome wurden durch Alufolie vor Licht geschützt. Soweit möglich wurde im Dunklen gearbeitet. Für jeden zu untersuchenden Adhäsionsmarker wurde ein eigenes Antikörper-PBS-Gemisch (Mastermix) vorbereitet.

1 Million Zellen wurden auf die vier FACS-Tubes aufgeteilt und mit 1ml FACS-Puffer für 5min mit Bremse bei 4°C und 320rcf gewaschen. Der Überstand wurde entnommen, und zum verbleibenden Volumen wurden 50µl des Mastermixes hinzugegeben. Die Zellen wurden für 20min bei 4°C im Kühlschrank inkubiert. 1ml FACS-Puffer wurde anschließend hinzugeben, die Suspension bei gleichen Einstellungen zentrifugiert und der Überstand verworfen. Die nun gefärbten Zellen wurden bis zur FACS-Analyse im Kühlschrank inkubiert.

Tabelle 12: Übersicht des verwendeten Mastermixes für die FACS-Analyse

Anti-körper	Fluorochrom	Full-stained CD15	Full-stained CD54	Full-stained CD18	Full-stained CD49d
CD14	BV421	0,5µl	0,5µl	0,5µl	0,5µl
CD16	APC	0,2µl	0,2µl	0,2µl	0,2µl
CD45	FITC	0,5µl	0,5µl	0,5µl	0,5µl
CD15	PerCP	0,5µl	/	/	/
CD54	PerCP/Cy5.5	/	0,5µl	/	/
CD18	PerCP/Cy5.5	/	/	0,5µl	/
CD49d	PerCP/Cy5.5	/	/	/	0,5µl
7AAD	PE	0,5µl	0,5µl	0,5µl	0,5µl
FACS-Puffer	/	50µl	50µl	50µl	50µl

3.2.8 FACS-Analyse

Nach Reinigung des Gerätes und Einstellung der spezifischen Spannung (*Voltage*) wurden je 100.000 Einzelzellen gemessen. Die FACS-Analyse erfolgte an aus EDTA-Blut gewonnenen PBMCs.

3.2.9 Auswertung der Daten und Gating-Strategie

Die Datenanalyse erfolgte mit FlowJo, ergänzt durch grafische Nachbearbeitung in Microsoft PowerPoint, falls erforderlich.

Das Gating spielte eine zentrale Rolle, um spezifische Zellpopulationen zu identifizieren und unerwünschte Zelltypen sowie tote Zellen auszuschließen. Ziel war die Fokussierung auf Monozyten innerhalb der isolierten PBMCs.

Im Folgenden wird die verwendete Gating-Strategie anhand des Adhäsionsmarkers CD15, exemplarisch für die anderen drei verwendeten Marker CD54, CD18 und CD49d, dargestellt und erläutert. Die ersten fünf Schritte gelten als Basis-Gating. Dieses visualisiert die in FlowJo erstellte Abbildung 7.

- 1) Größe und Granularität: Die Zellen wurden mittels *Forward Scatter* Fläche (FSC-A) und *Side Scatter* Fläche (SSC-A) aufgetragen, um Zelltrümmer mit niedriger FSC-A und SSC-A auszuschließen. Die Monozytenpopulation wurde selektiert.
- 2) Einzelzellauswahl: Die Zellaggregate wurden mittels FSC-A gegen Breite (FSC-W) exkludiert, um einzelne Zellen (*Single Cells*) zu selektieren.
- 3) Lebende Zellen: Der Lebend-Tod-Marker 7AAD wurde gegen SSC-A aufgetragen. Tote Zellen, die 7AAD aufnehmen, wurden ausgeschlossen, so dass nur 7AAD-negative Zellen in die Analyse einbezogen wurden.
- 4) Reinheit der Leukozyten: Der Panleukozyten-Marker CD45 wurde gegen SSC-A dargestellt, um noch verbliebene Erythrozyten, insb. unreife Vorstufen, zu eliminieren. CD45⁺ Zellen wurden ausgewählt.
- 5) Reinheit der Monozyten: Die Lymphozyten innerhalb der selektierten Monozytenpopulation, erkennbar an CD16⁻/CD14⁺, konnten im nächsten Schritt in der CD16/CD14 Darstellung exkludiert werden.

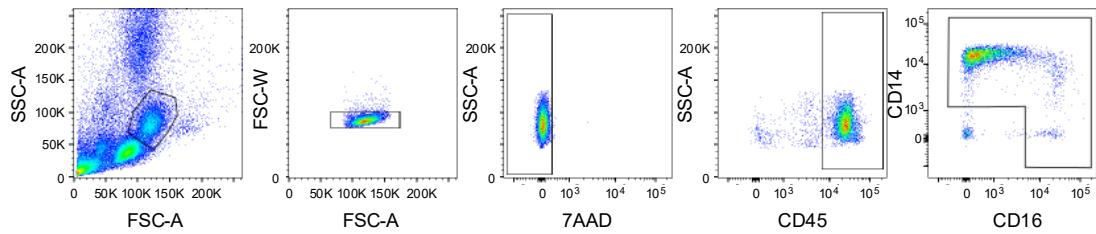


Abbildung 7: Basis Gating-Strategie mit FlowJo

Eigene Darstellung aus Patientinnenkollektiv

Ab diesem Schritt beginnen drei unterschiedliche Gating-Strategien, um drei verschiedene Fragestellungen zu beantworten:

- 1) In der CD16/CD14 Darstellung wurden die ausgewählten Monozyten in ihre Subpopulationen *Classicals*, *Intermediates* und *Non-Classicals* aufgeteilt.
- 2) Der Adhäsionsmarker, in diesem Beispiel CD15, wurde gegen SSC-A aufgetragen, um den prozentualen Anteil der Monozyten zu erfassen, die diesen Marker auf der Oberfläche exprimieren.
- 3) Aus den resultierenden Subpopulationen wurde nun in einem CD15/SSC-A Plot analysiert, wie der Adhäsionsmarker auf *Classicals*, *Intermediates* und *Non-Classicals* exprimiert wird.

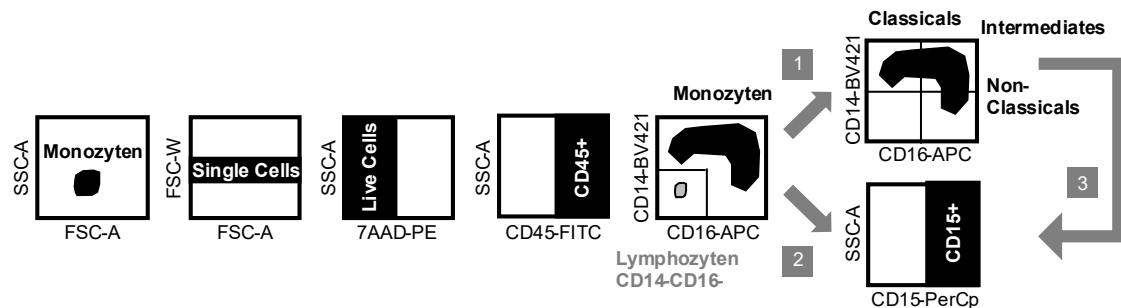


Abbildung 8: Schematische Übersicht der gesamten Gating-Strategie

Eigene Darstellung

Die *Backgating*-Strategie validierte die verwendete Gating-Strategie. Dadurch konnten CD45⁻ NRBCs sowie CD16⁺/CD14⁺ Lymphozyten ihrer Population zugeordnet und sicher exkludiert werden. Zur Darstellung der Fluoreszenzintensität (x-Achse) (Skala: log; -10^3 – 10^5) gegenüber der Anzahl der erfassten Ereignisse (y-Achse) wurde bei den Oberflächenmarkern zusätzlich die Histogramm-Einparameterdarstellung angewandt. Die Zellzahl und damit die Peak-Intensität des Histogramms ist abhängig von der absoluten Monozyten-Zellzahl pro 100.000 analysierter PBMCs. Die Daten wurden anschaulich in der *Histogram-Overlay*-Darstellung visualisiert, während *Contour Plot*, *Density Plot* und *Zebra Plot* die korrekte Populationsabgrenzung in FlowJo unterstützen.

3.2.10 Hämatologie-Analysator

Die Blutprobe (100 µl) wurde vor der Analyse im Hämatologie-Analysator der Firma Sysmex 10min bei RT erwärmt und durch mehrfaches Wenden der Monovette homogenisiert.

Im Fokus der Analyse stand der absolute Anteil der Monozyten im Vollblut. Als Referenzbereiche wurden humane altersabhängige Werte herangezogen, die die Firma Sysmex veröffentlichte und sich auf (Herklotz et al. 2006) beziehen. Die Werte des verwendeten Kollektivs befanden sich bei maternalen und fetalnen Proben in diesem Referenzbereich.

Der Hämatologie-Analysator analysierte die einzelnen Leukozyten eindeutig. Folgende Darstellung (Abbildung 9) zeigt beispielhaft zwei Messkanäle, die der Analysator ausgab. Das WDF-Scattergramm (*WBC Differential Fluorescence*) diente der Differenzierung der weißen Blutzellen. Im WNR-Scattergramm (*WBC and Nucleated Red cells*) wurden die weißen Blutzellen von den basophilen Granulozyten und den nukleären roten Zellen abgegrenzt.

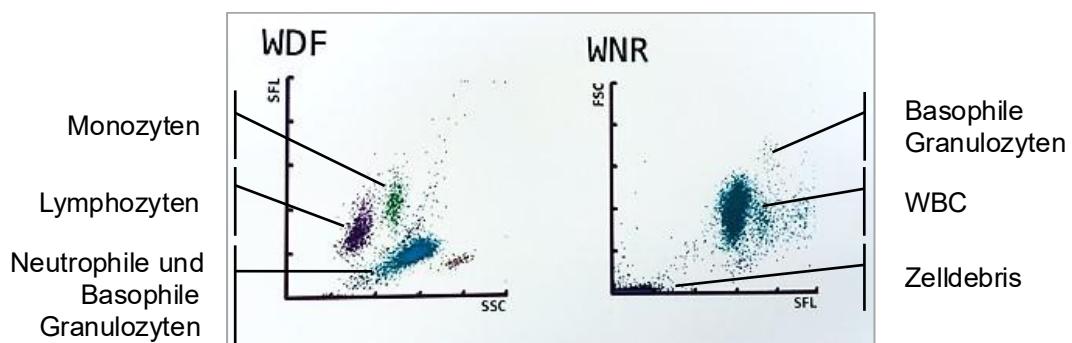


Abbildung 9: Beispiel physiologischer WDF- und WNR- Messkanal

Eigene Darstellung aus Patientinnenkollektiv

Der Hämatologie-Analysator detektierte zusätzlich Erythroblasten präzise (Sysmex 2012). Die folgende Darstellung (Abbildung 10) zeigt exemplarisch ein WDF- und ein WNR-Scattergramm mit NRBCs im Vollblut. Im WDF-Scattergramm finden sich die NRBCs zusammen mit den Lymphozyten. Im WNR-Scattergramm können NRBCs von Leukozyten eindeutig abgegrenzt werden.

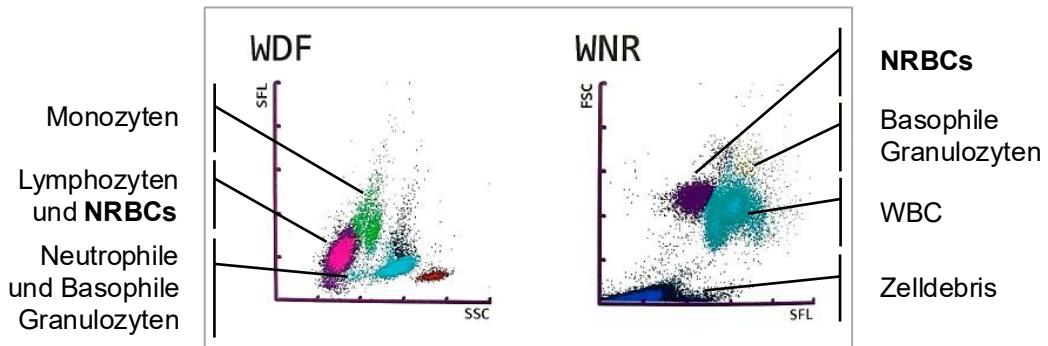


Abbildung 10: Beispiel WDF- und WNR-Messkanal mit NRBCs

Eigene Darstellung aus Patientinnenkollektiv

3.2.11 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS (Version 28) durchgeführt. Zur Testung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk Test durchgeführt. Da es sich bei den Ergebnissen um unabhängige, nicht normalverteilte Variablen handelt, wurde als zweiseitiger nicht-parametrischer Test der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Um die Verteilung der Ergebnisse und die Streuung zu visualisieren, dienten Boxplots, die den Median, das Minimum und das Maximum aufzeigten. Median \pm Standardabweichung wurden zusätzlich bei signifikanten Unterschieden berechnet und angegeben. Um die bivariate, lineare Korrelation zweier Variablen zu untersuchen, wurde die Rangkorrelationsanalyse nach Pearson verwendet. Die Kollektivauswertung wird mit Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zur Signifikanzberechnung wurde $\alpha=0,05$ definiert. Signifikanzen ($p \leq 0,05$) wurden mit einem * markiert. Hoch signifikante ($p \leq 0,01$) Daten wurden mit ** und höchst signifikante ($p \leq 0,001$) mit *** gekennzeichnet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientinnenkollektiv

Die folgenden beiden Tabellen zeigen die Kollektivzusammensetzung der Vollblut-Analyse (Tabelle 13) sowie der PBMC-Isolation (

Tabelle 14). Die fetalen Proben wurden noch einmal genauer untergliedert in die der Reifgeborenen und Frühgeborenen. Für die Gruppen PE + kvRF und PE + Z.n. Covid konnten teilweise $n \leq 2$ gesammelt werden. Diese sind in den Tabellen mit (◊) gekennzeichnet. Hinsichtlich der SSW bei Entbindung ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < 0,001^{***}$).

Tabelle 13: Kollektivzusammensetzung der Zellzahl-Analyse durch den Hämatologie-Analysator

	Kon-trolle	PE	kvRF	PE + kvRF	Z.n. Covid	PE + Z.n. Covid	Total	p-Wert
Mutter	19	16	19	5	14	1 (◊)	74	
Kind	16	15	19	2 (◊)	14	2 (◊)	68	
Reif/<37+0	16/0	7/8	19/0	1/1	14/0	2/0	59/9	
SSW	39,10 ± 1,13	34,02 ± 4,68	39,04 ± 1,40	36,12 ± 3,59	39,26 ± 1,14	37,29 ± 0	37,79 ± 3,29	<0,001 ***
Alter der Mutter	33,63 ± 4,58	34,11 ± 4,84	32,95 ± 5,02	36,17 ± 2,23	33,20 ± 5,49	25,00 ± 0	33,57 ± 4,83	0,377

Tabelle 14: Kollektivzusammensetzung der PBMC-Isolation und FACS-Analyse

	Kon-trolle	PE	kvRF	PE + kvRF	Z.n. Covid	PE + Z.n. Covid	Total	p-Wert
Mutter	30	15	18	6	11	1 (◊)	81	
Kind	21	14	15	3	15	2 (◊)	70	
Reif/<37+0	21/0	8/6	15/0	2/1	15/0	2/0	63/7	
SSW	39,67 ± 1,05	34,97 ± 4,64	39,50 ± 1,00	37,21 ± 3,66	39,25 ± 1,12	37,29 ± 0	38,57 ± 2,83	<0,001 ***
Alter der Mutter	34,06 ± 4,79	35,00 ± 3,95	33,48 ± 4,79	35,75 ± 2,05	31,67 ± 6,57	25,00 ± 0	33,67 ± 4,98	0,243

4.2 Monozyten-Zellzahl im EDTA-Blut

Zunächst wurde ein Teil der Blutprobe für die Analyse im Hämatologie-Analysator der Firma Sysmex verwendet. Die Probe wurde daraufhin untersucht, ob die absolute Monozyten-Zellzahl pro μl Vollblut zwischen den Patientinnengruppen variiert. Anschließend wurde die Kontamination der Proben durch Erythroblasten beleuchtet.

4.2.1 Vergleich zwischen Kontrolle und PE

Hierfür wurden Kontrollen, Patientinnen mit PE, Patientinnen mit kvRF und Patientinnen mit PE + kvRF verglichen. Die Analyse von maternalen Proben ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der absoluten Monozyten-Zellzahl pro μ l Vollblut ($p=0,340$). Insgesamt schien es zu einer Zunahme der Monozyten-Zellzahl bei den Gruppen mit PE im Vergleich zur entsprechenden Kontrolle zu geben (Abbildung 11A). Für die Zellzahl im fetalen Blut ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit PE ($1,02 \cdot 10^3 \pm 0,79$) und der Gruppe mit kvRF ($1,61 \cdot 10^3 \pm 0,68$) ($p=0,036^*$) (Abbildung 11D). Exkludierte man in der Berechnung die Daten der Frühgeborenen, fand sich kein signifikanter Unterschied mehr ($p=0,295$). Jedoch zeigte sich weiterhin die Tendenz zu einer vermehrten Zellzahl bei der Gruppe mit PE (Abbildung 11B). Setze man beim Kind die Monozyten-Zellzahl mit der entsprechenden SSW in eine Pearson-Korrelationsanalyse, ergab sich ein höchst signifikanter Zusammenhang (Abbildung 11C). So korrelierte die absolute Monozyten-Zellzahl stark positiv mit der entsprechenden SSW ($r=0,514$, $p<0,001^{***}$). Die Analyse der maternalen Daten ergab keine Korrelation zwischen der absoluten Zellzahl und der SSW ($r=-0,004$, $p=0,978$) (hier graphisch nicht dargestellt).

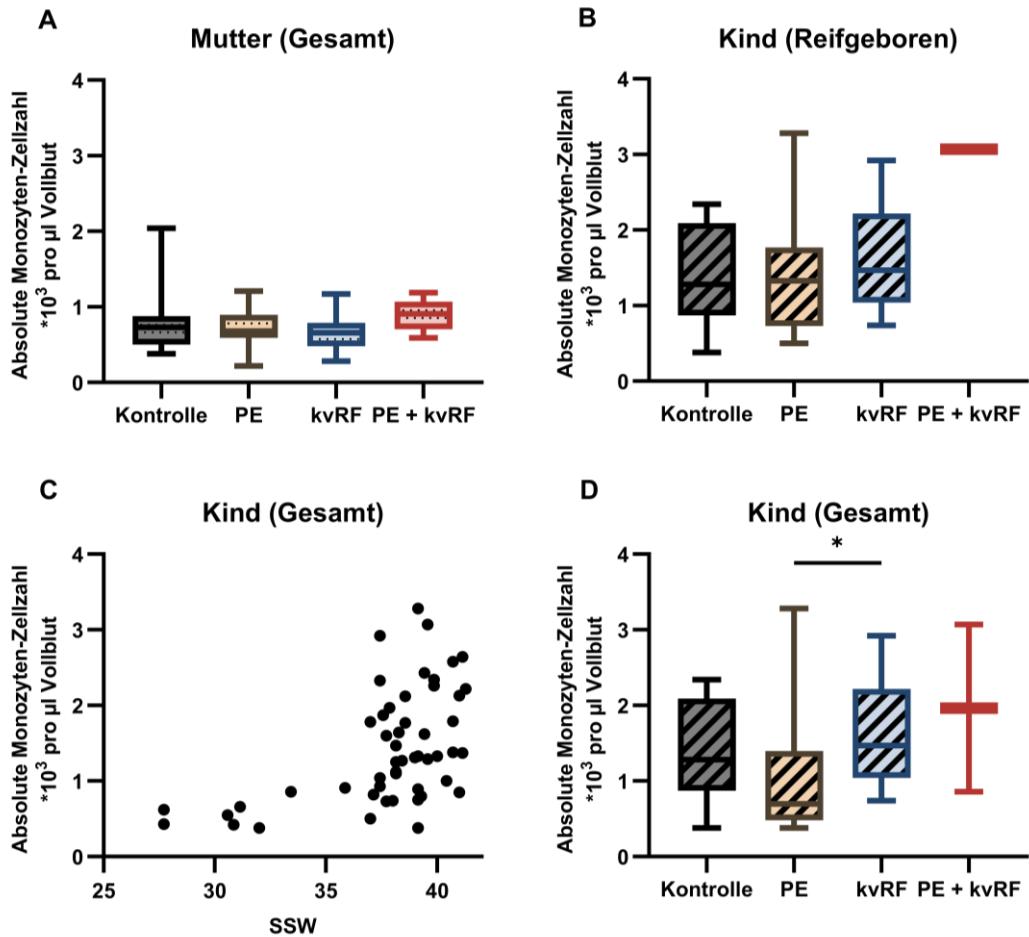


Abbildung 11: Absolute Monozyten-Zellzahl: Kontrolle und PE im Vergleich

Kruskal-Wallis-Test (A, B, D) mit Boxplots und Pearson-Korrelationsanalyse (C) • $n_{(\text{Mutter})} = 59$ (A) • $n_{(\text{Kind Gesamt})} = 51$ (C, D) bzw. $n_{(\text{Kind-Reifgeboren})} = 49$ (B)

4.2.2 Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid

Anschließend wurden Kontrollen, Patientinnen mit einer PE, Patientinnen mit Z.n. Covid und Patientinnen mit einer PE + Z.n. Covid verglichen. Die vergleichende Analyse von maternalen Proben zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der absoluten Monozyten-Zellzahl pro μl Vollblut ($p=0,810$) (Abbildung 12A). Die fetalen Proben unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant ($p=0,110$) (Abbildung 12B) (Abschnitt 4.2.1). Bei beiden befanden sich die Daten der Gruppe Z.n. Covid und PE + Z.n. Covid auf dem Niveau der Kontrollen.

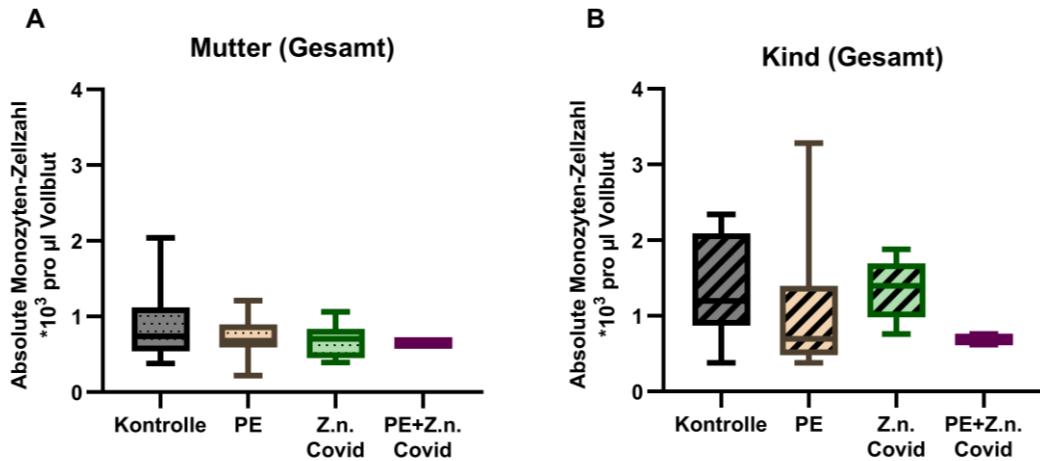


Abbildung 12: Absolute Monozyten-Zellzahl: Kontrolle, PE und Z.n. Covid im Vergleich

Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • (A) $n_{(\text{Mutter Gesamt})} = 50$ bzw. (B) $n_{(\text{Kind Gesamt})} = 46$

4.2.3 Kontamination durch Erythroblasten

Zusätzlich detektierte der Hämatologie-Analysator NRBCs und wertete diese quantitativ aus. Es konnte ein hoch signifikantes Absinken der NRBCs mit zunehmender SSW in unseren Daten mithilfe der Korrelationsanalyse gezeigt werden. So korrelierte die absolute Anzahl der NRBCs negativ mit der entsprechenden SSW ($r=-0,378$, $p=0,006^{**}$) (Abbildung 13).

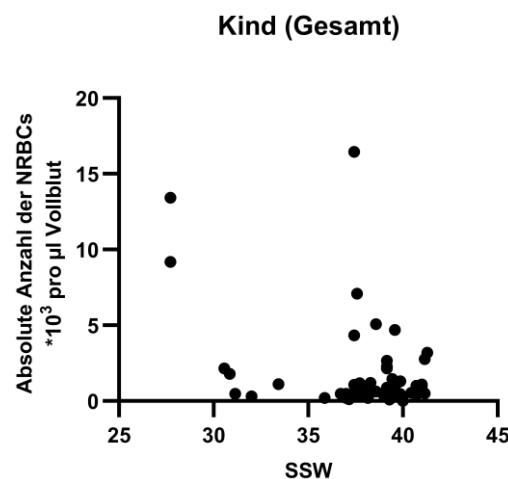


Abbildung 13: Korrelation der absoluten Anzahl der NRBCs zur SSW

Pearson-Korrelationsanalyse • $n_{(\text{Kind Gesamt})} = 52$

4.3 Monozyten-Zellzahl nach PBMC-Isolation

Die Blutprobe wurde ebenfalls zur PBMC-Isolation verwendet. Im Anschluss an die PBMC-Isolation, die Oberflächenfärbung und das Basis-Gating in FlowJo wurde die absolute Anzahl der Monozyten ausgewertet und bezogen auf die einzelnen

Patientinnengruppen verglichen. Eine Kontamination durch NRBCs konnte durch Exklusion sicher umgangen werden.

4.3.1 Vergleich zwischen Kontrolle und PE

Bei den maternalen Proben zeigte sich im paarweisen Vergleich ein signifikanter Unterschied der absoluten Monozyten-Zellzahl zwischen der Gruppe mit kvRF und der Gruppe mit PE + kvRF ($p=0,048^*$) (Abbildung 14A). Der signifikante Unterschied war nicht mehr vorhanden, sobald nur die maternalen Proben Reifgeborener eingeschlossen wurden ($p=0,483$) (Abbildung 14C). Da die SSW und/ oder die Schwere der PE und die damit verbundene frühe Entbindung einen Einfluss auf die Monozyten-Zellzahl zu haben scheint, wurde eine Korrelationsanalyse angeschlossen. Abbildung 14E zeigt die Korrelation zwischen der absoluten Monozyten-Zellzahl maternaler Proben und der SSW. Diese zeigte einen signifikanten gegensinnigen Zusammenhang beider Variablen ($r=-0,300$, $p=0,012^*$).

Bei den fetalen Proben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, weder bei Betrachtung der gesamten Population ($p=0,233$) (Abbildung 14B), noch bei isolierter Analyse der Reifgeborenen ($p=0,331$) (Abbildung 14D). Jedoch bestätigte sich wie in Abschnitt 4.2.1 die Tendenz einer Zunahme der Zellzahl in den Gruppen der PE in Relation zur Kontrolle. Ebenso korrelierte die absolute Monozyten-Zellzahl fetaler Proben positiv mit der entsprechenden SSW ($r=0,325$, $p=0,018^*$) (Abbildung 14F).

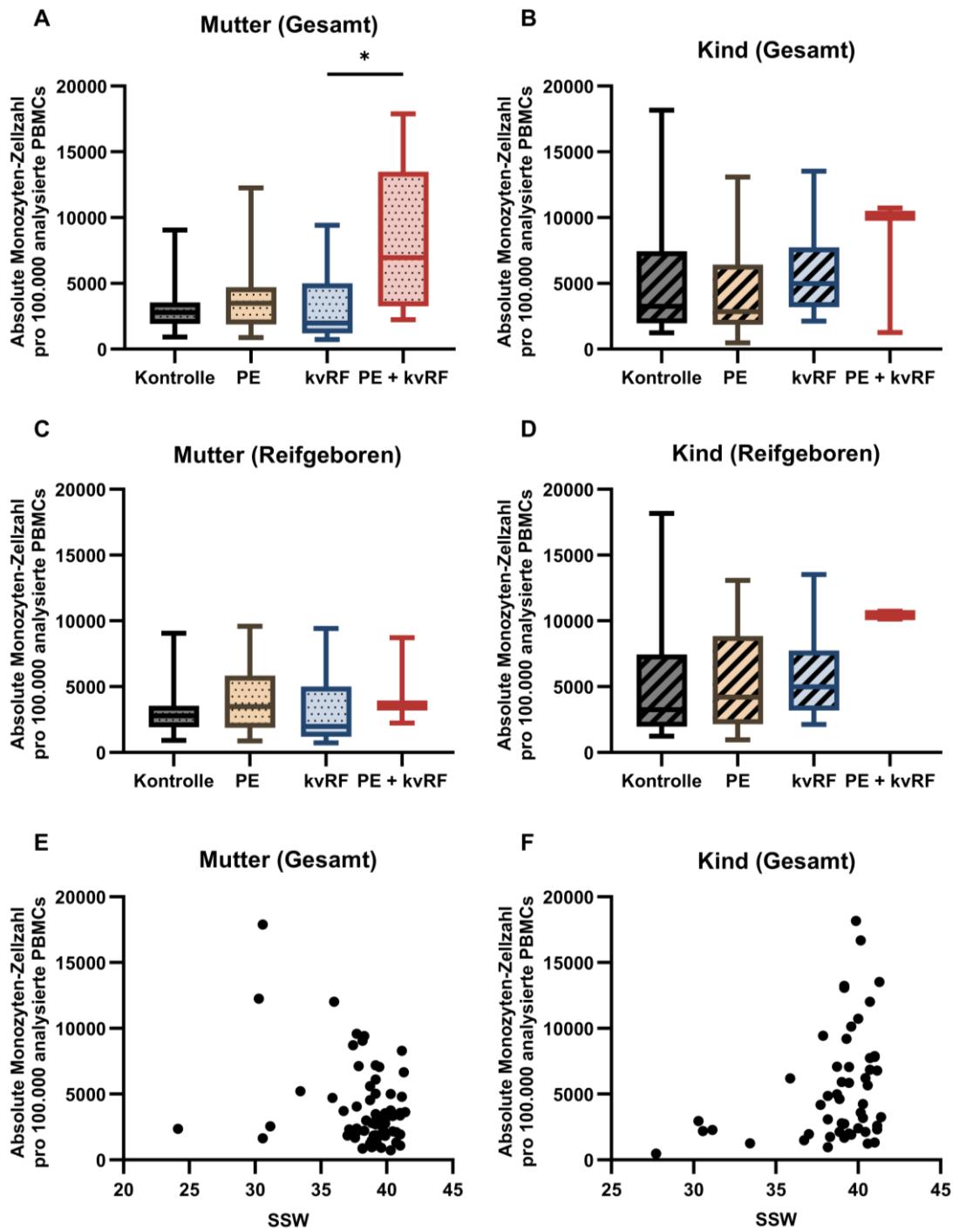


Abbildung 14: Absolute Monozyten-Zellzahl nach PBMC-Isolation: Kontrolle und PE im Vergleich

Kruskal-Wallis-Test (A, B, C, D) mit Boxplots und Pearson-Korrelationsanalyse (E, F) • (A, E) $n_{(\text{Mutter Gesamt})} = 69$ bzw. (C) $n_{(\text{Mutter Reifgeboren})} = 60$ • (B, F) $n_{(\text{Kind Gesamt})} = 53$ bzw. (D) $n_{(\text{Kind Reifgeboren})} = 46$

4.3.2 Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid

Die absolute Monozyten-Zellzahl pro 100.000 analysierte PBMCs unterschied sich bei maternalen ($p=0,728$) und fetalen ($p=0,296$) Proben zwischen den Gruppen nicht signifikant (Abbildung 15A, Abbildung 15B).

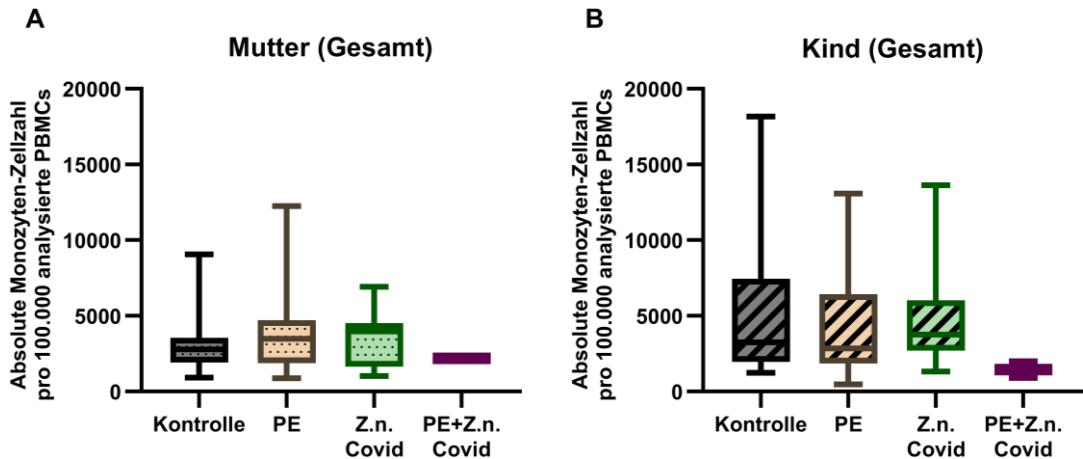


Abbildung 15: Absolute Monozyten-Zellzahl nach PBMC-Isolation: Kontrolle, PE und Z.n. Covid im Vergleich

Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • (A) $n_{(\text{Mutter Gesamt})} = 57$ bzw. (B) $n_{(\text{Kind Gesamt})} = 52$

4.4 Monozytensubpopulationen

Nach der PBMC-Isolation wurden die Zellen mittels FACS-Analyse in ihre Subpopulationen aufgeteilt. *Classicals*, *Intermediates* und *Non-Classicals* wurden in % anteilig an der gesamten Monozytenpopulation aufgetragen und zwischen den Patientinnengruppen verglichen.

4.4.1 Vergleich zwischen Kontrolle und PE

Insgesamt zeigte sich, dass ein Großteil der Monozyten zur Gruppe der *Classicals* gehört, gefolgt von der Gruppe der *Intermediates*. Nur ein geringer Teil der Monozyten ließ sich den *Non-Classicals* zuordnen.

Bei der vergleichenden Analyse der maternalen Proben wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Es zeigten sich signifikant mehr *Classicals* in der Gruppe PE + kvRF ($80,20 \% \pm 4,59$) im Vergleich zur PE ($65,87 \% \pm 10,17$) ($p=0,007^{**}$). Darüber hinaus ergaben sich tendenziell weniger *Classicals* in der PE in Relation zur Kontrolle. Weiterhin wurden signifikant mehr *Intermediates* in der PE ($28,45 \pm 7,45$) gefunden im Vergleich zur Gruppe PE + kvRF ($17,22 \pm 5,31$) ($p=0,010^{**}$). Der prozentuale Anteil der *Non-Classicals* unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,498$) (Abbildung 16A).

Bei der Betrachtung der fetalnen Proben zeigten sich teils übereinstimmende, teils gegenteilige Ergebnisse. Im paarweisen Vergleich wurden signifikant weniger *Classicals* in der PE ($65,63 \pm 11,89$) ($p=0,001^{**}$) und in der Gruppe PE + kvRF ($62,03 \pm 10,19$) ($p=0,046^*$) im Vergleich zur Kontrolle ($79,4 \pm 5,32$) festgestellt. Gleichzeitig fanden sich signifikant mehr *Intermediates* in der PE ($31,55 \pm 11,98$) ($p=0,002^{**}$) im Vergleich zur Kontrolle

($18,42 \pm 5,27$) und in der PE ($p=0,033^*$) im Vergleich zur Gruppe mit kvRF ($19,41 \pm 6,14$). Ebenso zeigten sich bei Patientinnen mit einer PE + kvRF ($34,25 \pm 9,08$) signifikant mehr *Intermediates* ($p=0,049^*$) als bei der Kontrolle. Bei den *Non-Classicals* ergaben sich wie bei den maternalen Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,353$). Tendenziell waren mehr *Non-Classicals* in den Gruppen der PE im Vergleich zur Kontrolle ersichtlich (Abbildung 16B).

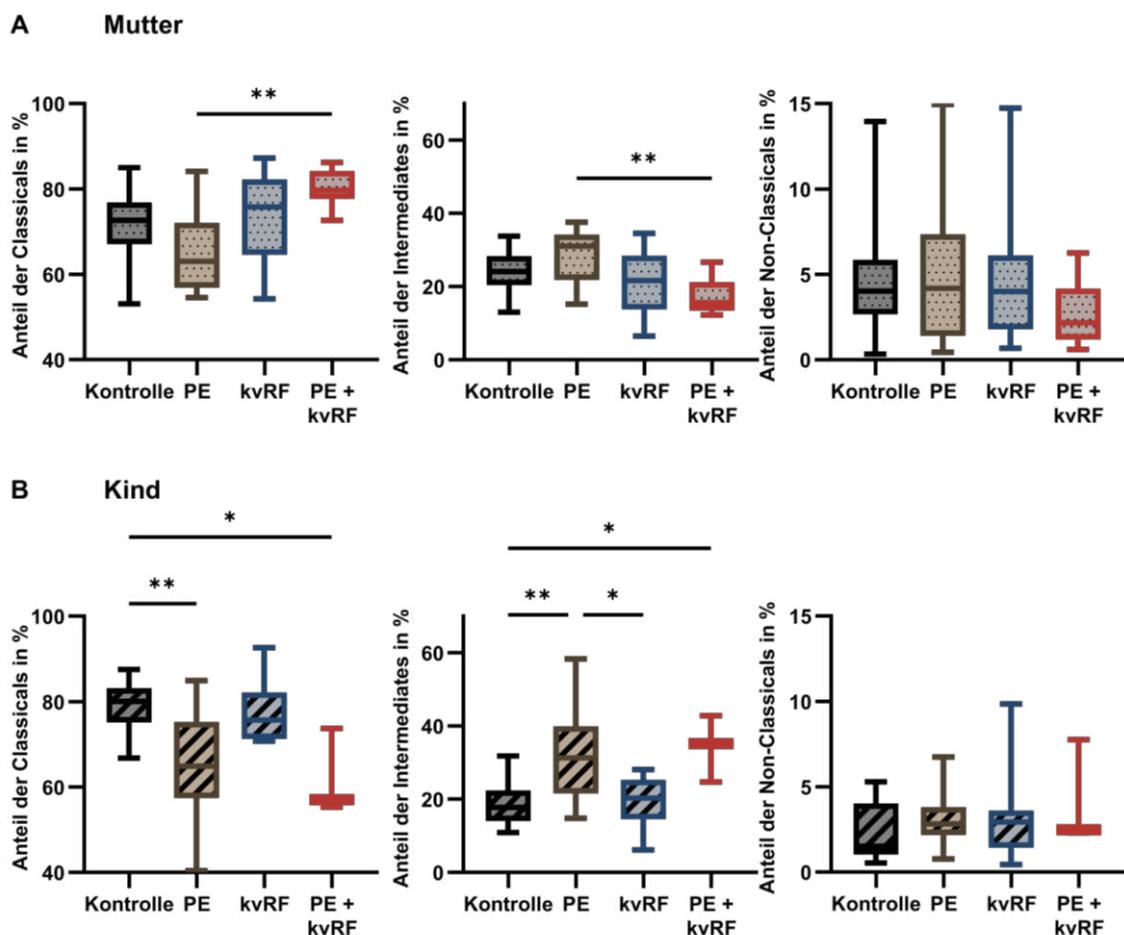


Abbildung 16: Monozytensubpopulationen: Kontrolle und PE im Vergleich

Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • (A) $n_{(\text{Mutter})}=69$ • (B) $n_{(\text{Kind})}=53$

Es konnten in den Daten weniger *Classicals* und mehr *Intermediates* in der PE im Vergleich zur Kontrolle gezeigt werden. Die folgende FlowJo-Grafik Abbildung 17 mit CD16/CD14-Gating dient der Visualisierung der Verschiebung der Subpopulationen zu weniger *Classicals* und mehr *Intermediates* bzw *Non-Classicals* in der PE (Abbildung 17B) im Vergleich zur Kontrolle (Abbildung 17A).

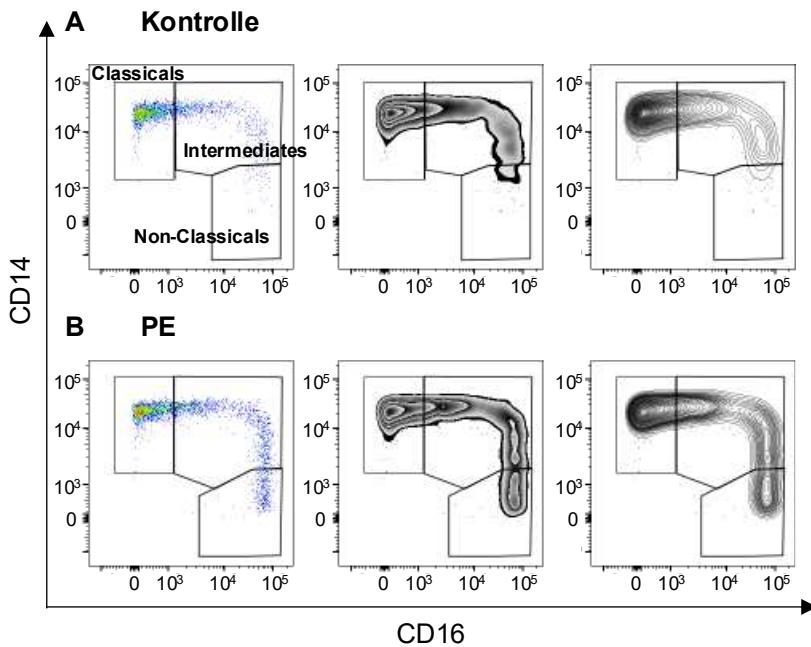


Abbildung 17: Vergleich Kontrolle und PE im CD16/CD14-Gating der Monozytensubpopulationen
FlowJo-Grafiken in *Pseudocolor*, *Zebra Plot* und *Contour Plot*

4.4.2 Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid

Zusätzlich wurden die Kontrollen in Relation zur PE, Patientinnen mit Z.n. Covid und Patientinnen mit PE + Z.n. Covid gesetzt. Bei Betrachtung der maternalen Proben zeichnete sich eine verringerte, nicht signifikante Anzahl an *Classicals* bei der Gruppe mit PE + Z.n. Covid ($p=0,305$) im Vergleich zur Gruppe mit Z.n. Covid ab. Bei den *Intermediates* ergaben sich ebenso keine signifikanten Unterschiede ($p=0,059$). Jedoch schienen die *Intermediates* bei Patientinnen mit PE + Z.n. Covid erhöht zu sein in Relation zu Patientinnen mit Z.n. Covid. Der prozentuale Anteil der *Non-Classicals* unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,428$) (Abbildung 18A).

Der paarweise Vergleich der fetalen Daten ergab neben dem bereits in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen signifikanten Unterschied der *Classicals* und *Intermediates* zwischen Kontrolle und PE weitere relevante Unterschiede. Proben mit Z.n. Covid ($78,48 \pm 7,15$) hatten signifikant mehr *Classicals* ($p=0,011^*$) als die mit einer PE ($65,63 \pm 11,89$). Gleichzeitig wiesen sie bei Z.n. Covid ($18,28 \pm 5,98$) weniger *Intermediates* auf als in der PE ($p=0,005^{**}$). Zusätzlich wies die Gruppe PE + Z.n. Covid die Tendenz auf, weniger *Classicals* und mehr *Intermediates* zu haben als die Gruppe mit Z.n. Covid (Abbildung 18B).

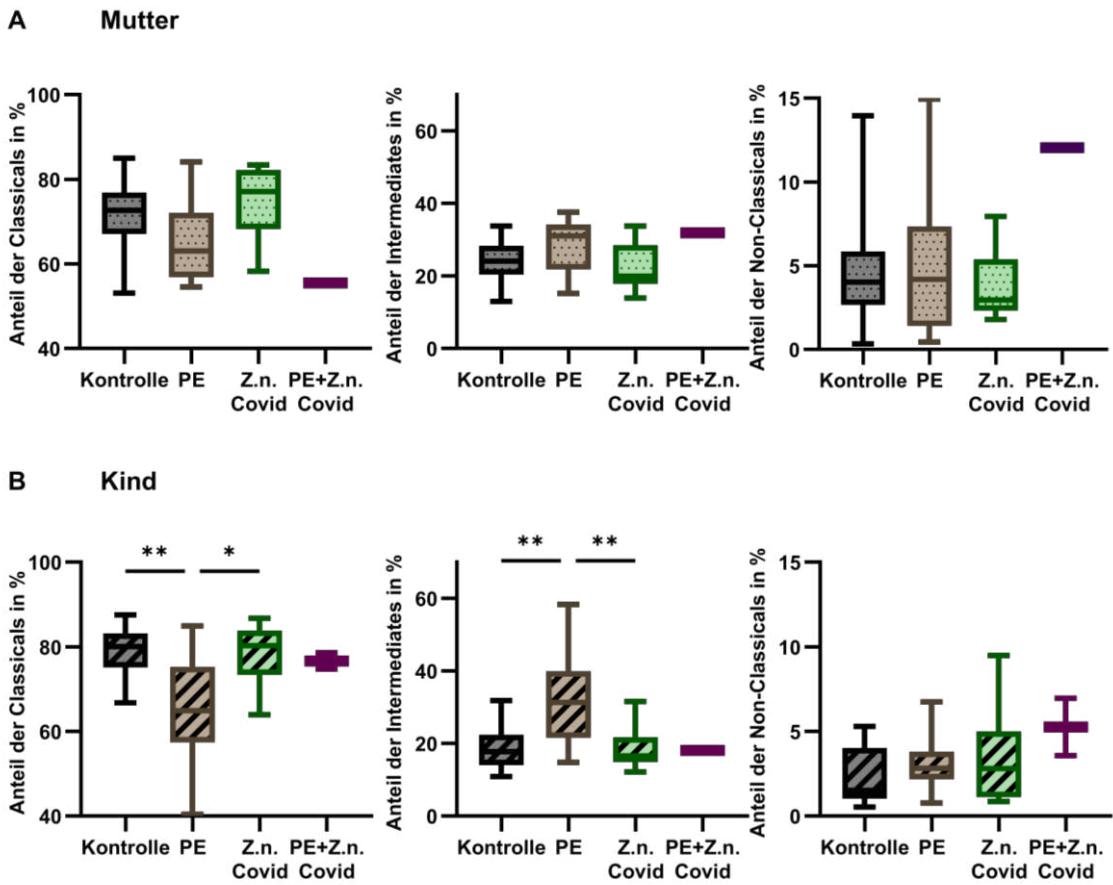


Abbildung 18: Monozytensubpopulationen: Kontrolle, PE und Z.n. Covid im Vergleich

Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • (A) $n_{(Mutter)} = 57$ • (B) $n_{(Kind)} = 52$

4.5 Adhäsionsmarker

In einem weiteren Schritt wurden die vier Adhäsionsmarker (CD15, CD18, CD49d und CD54) maternaler und fetaler Monozyten näher beleuchtet und zwischen den Gruppen verglichen. Hier erfolgte keine Auf trennung in die einzelnen Subpopulationen.

4.5.1 Vergleich zwischen Kontrolle und PE

Die prozentuale Expression der Adhäsionsmarker auf der Zelloberfläche der Monozyten wurde genauer untersucht und verglichen. Die folgende Abbildung 19 zeigt die Ergebnisse der Analyse für Mutter und Kind.

Maternale Monozyten exprimierten annähernd signifikant mehr CD15 in der PE ($11,05 \pm 11,57$) im Vergleich zur Kontrolle ($4,03 \pm 4,98$) ($p=0,053$) und im Vergleich zu kvRF ($2,25 \pm 1,73$) ($p=0,067$) (Abbildung 19A). Hinsichtlich CD18 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,109$) (Abbildung 19C). So lag die Expression bei allen Gruppen bei annähernd 100 %. Der Marker CD49d unterschied sich zwischen den Gruppen ebenfalls nicht signifikant. Tendenziell war die Expression der PE-Gruppe im Vergleich zur

entsprechenden Kontrolle erhöht ($p=0,152$) (Abbildung 19E). CD54 war auf den Monozyten aller Gruppen annährend gleich exprimiert ($p=0,977$) (Abbildung 19G).

Fetale Monozyten zeigten ähnliche Tendenzen ohne signifikante Unterschiede. CD15 ($p=0,396$) und CD49d ($p=0,508$) schienen tendenziell in der PE stärker exprimiert zu sein als in der Kontrolle (Abbildung 19B, Abbildung 19F). CD18 ($p=0,568$) und CD54 ($p=0,399$) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Abbildung 19D, Abbildung 19H). Beide Marker waren auf fast allen Zellen exprimiert.

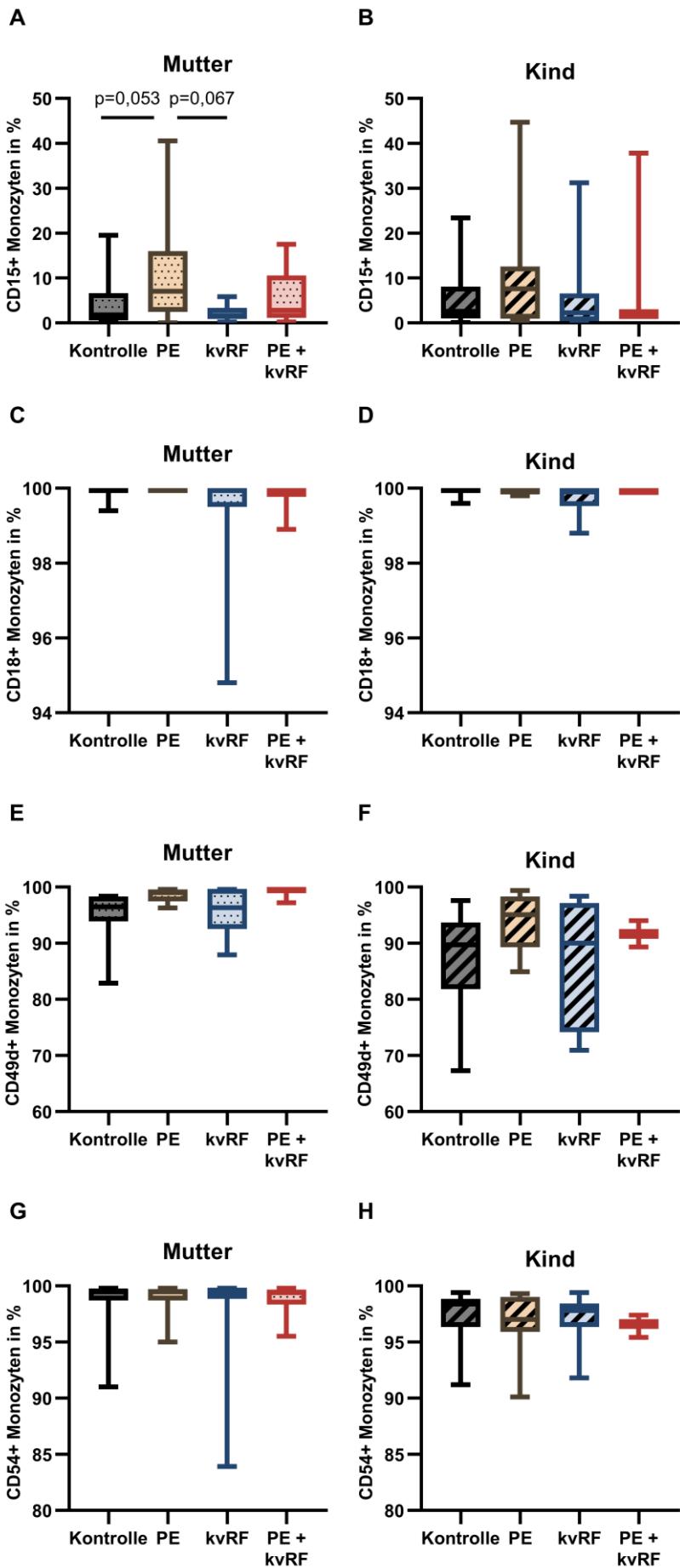


Abbildung 19: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozyten: Kontrolle und PE im Vergleich

Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • (A, G) $n_{(Mutter)}= 68$, (C) $n_{(Mutter)}= 31$, (E) $n_{(Mutter)}= 32$ • (B, H) $n_{(Kind)}= 51$, (D, F) $n_{(Kind)}= 26$

4.5.2 Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid

Die vergleichende Analyse für maternale und fetale Daten lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die prozentuale Expression der Adhäsionsmarker auf der Zelloberfläche der Monozyten.

Die Berechnung der maternalen Proben ergab für CD15 neben dem annährend signifikanten Unterschied zwischen der PE und Kontrolle keine Unterschiede (Abbildung 20A). Ebenso zeigten sich für die Adhäsionsmarker CD18 ($p=0,622$) (Abbildung 20C) und CD54 ($p=0,701$) (Abbildung 20G) keine Tendenzen zwischen den untersuchten Gruppen. CD49d ($p=0,152$) (Abbildung 20E) schien in der PE + Z.n. Covid im Vergleich zur Kontrolle und Z.n. Covid leicht vermehrt exprimiert zu sein, ohne Signifikanzen aufzuweisen.

Hinsichtlich der Analyse der fetalen Daten präsentierten sich für die Marker CD15 ($p=0,396$) (Abbildung 20B) und CD49d ($p=0,432$) (Abbildung 20F) neben der tendenziell vermehrten Expression in der PE im Vergleich zur Kontrolle (Abschnitt 4.2.1) weitere Tendenzen. So konnte eine tendenzielle, nicht-signifikante vermehrte Expression bei der Gruppe mit Z.n. Covid im Vergleich zur Kontrolle, sowie bei PE + Z.n. Covid im Vergleich zu Z.n. Covid festgestellt werden. Die Untersuchung von CD18 ($p=0,104$) (Abbildung 20D) und CD54 ($p=0,700$) (Abbildung 20H) wies keine Tendenzen oder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

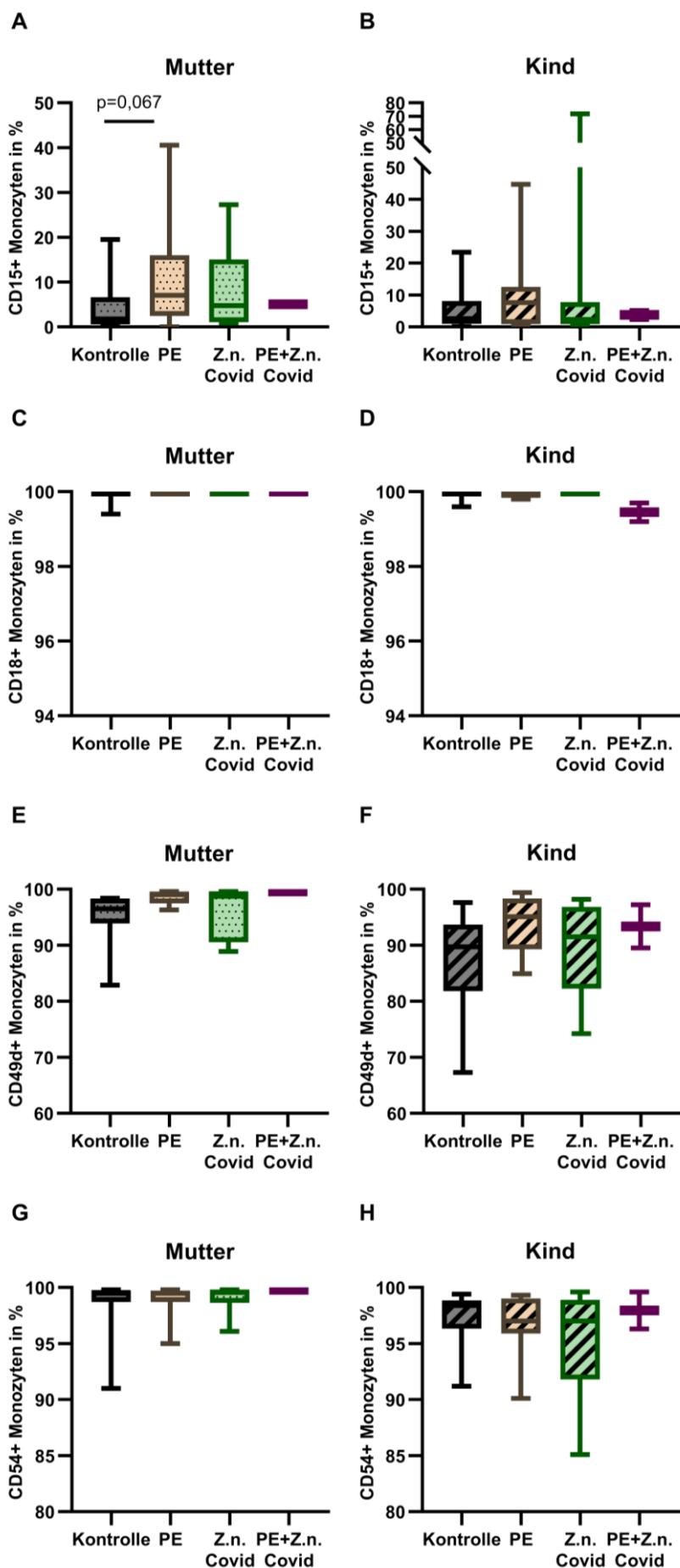


Abbildung 20: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozyten: Kontrolle, PE und Z.n. Covid im Vergleich

Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • (A, G) $n_{(\text{Mutter})} = 56$, (C) $n_{(\text{Mutter})} = 24$, (E) $n_{(\text{Mutter})} = 25$ • (B, D) $n_{(\text{Kind})} = 49$, (F, H) $n_{(\text{Kind})} = 23$

4.6 Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen

Zuletzt wurden die einzelnen Subpopulationen maternaler und fetaler Monozyten auf die Expression der Adhäsionsmarker hin untersucht und miteinander verglichen.

Wie in Abschnitt 4.4 bereits gezeigt wurde, gehört ein Großteil der Monozyten zur Gruppe der *Classicals*, gefolgt von der Gruppe der *Intermediates*. Nur ein geringer Prozentsatz der Monozyten entspricht den *Non-Classicals*. Dies zeigt sich auch in der Abbildung 21 durch die Amplitude des Histogramms, die für *Classicals* (blau) am höchsten und für *Non-Classicals* (türkis) am geringsten ist. Die Expression variierte zwischen den Subpopulationen marginal.

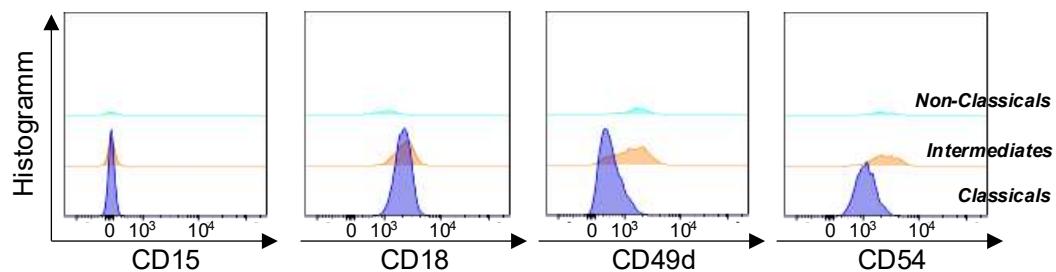


Abbildung 21: Vergleich der Amplituden und der Fluoreszenzintensität im Histogram-Overlay für Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen

Histogram-Overlay für die Expression der Marker CD15, CD18, CD49d und CD54 auf der Oberfläche von *Classicals*, *Intermediates* und *Non-Classicals*

4.6.1 Vergleich zwischen Kontrolle und PE

Die vergleichende Analyse maternaler (Abbildung 22) und fetaler (Abbildung 23) Proben ergab außer für den Marker CD54 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Einige Tendenzen ließen sich dennoch herausarbeiten.

Maternale Daten zeigten für den Adhäsionsmarker CD15 bei den *Classicals* ($p=0,250$) und *Intermediates* ($p=0,222$) tendenziell eine vermehrte Expression in der Gruppe PE im Vergleich zur entsprechenden Kontrolle. Die *Non-Classicals* ($p=0,606$) unterschieden sich hinsichtlich ihrer Oberflächenexpression nicht (Abbildung 22A). Die Expression von CD18 wichen bei den *Classicals* ($p=0,227$), *Intermediates* ($p=0,552$) und *Non-Classicals* ($p=0,862$) nicht zwischen den Gruppen ab und lag bei nahezu 100 % (Abbildung 22B). Der Marker CD49d (Abbildung 22C) schien bei den *Classicals* ($p=0,360$) leicht vermehrt in der Gruppe PE im Vergleich zur entsprechenden Kontrolle exprimiert zu sein. Bei den *Intermediates* ($p=0,892$) und *Non-Classicals* ($p=0,116$) ergaben sich keine

Unterschiede. Der Marker CD54 (Abbildung 22D) zeigte bei den *Classicals* in der Gruppe PE + kvRF eine geringe Expression im Vergleich zu den anderen Gruppen ($p=0,078$), bei ausbleibender Differenzierung bei den *Intermediates* ($p=0,364$) und *Non-Classicals* ($p=0,891$).

Bei den fetalen Proben zeichnete sich für CD15 (Abbildung 23A) bei den *Classicals* ($p=314$) und *Non-Classicals* ($p=0,371$) eine leicht verstärkte Expression in der PE im Vergleich zur Kontrolle ab. Die Expression war bei den *Intermediates* ($p=0,872$) annähernd gleich. CD18 (Abbildung 23B) war bei den *Classicals* ($p=0,585$), *Intermediates* ($p=0,883$) und *Non-Classicals* ($p=0,232$) beinahe konstant exprimiert. Der Adhäsionsmarker CD49d (Abbildung 23C) zeigte bei den *Classicals* ($p=0,114$), *Intermediates* ($p=0,328$) und *Non-Classicals* ($p=0,386$) eine tendenziell vermehrte Expression in der PE im Vergleich zur entsprechenden Kontrolle. CD54 (Abbildung 23D) schien bei den *Classicals* ($p=0,889$) und den *Intermediates* ($p=0,323$) nahezu gleich exprimiert zu sein, während hingegen bei den *Non-Classicals* sich signifikante Unterschiede zeigten. So stellte sich eine signifikant erhöhte Expression in der Gruppe PE + kvRF ($95,73 \% \pm 3,20$) im Vergleich zur Kontrolle ($62,91 \% \pm 22,23$) ($p=0,046^*$) und zur Gruppe mit kvRF ($59,97 \% \pm 24,21$) ($p=0,036^*$) heraus.

Mutter

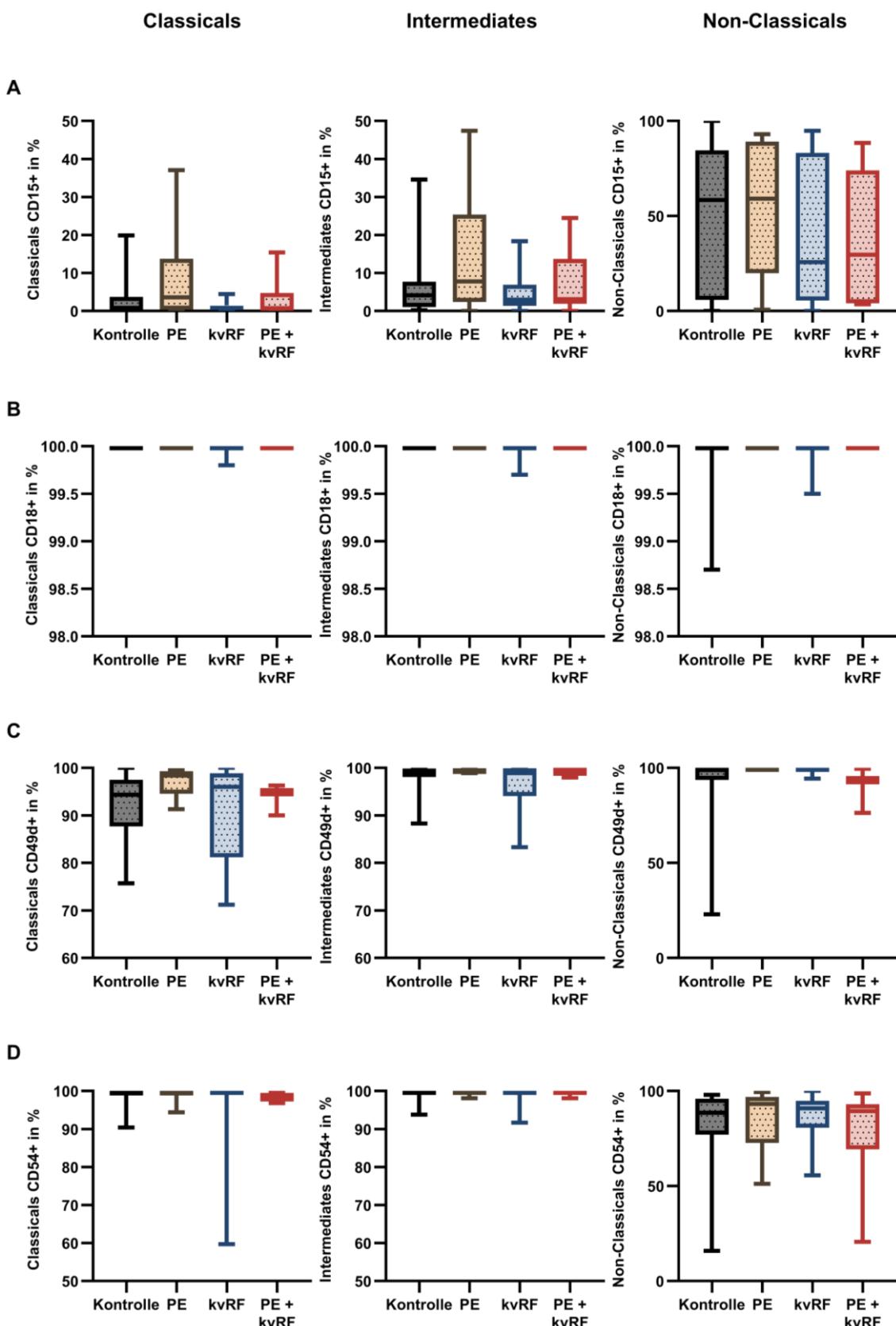


Abbildung 22: Mutter: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen: Kontrolle und PE

Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • Mutter • (A) n= 68, (B) n= 31, (C) n= 32, (D) n=68

Kind

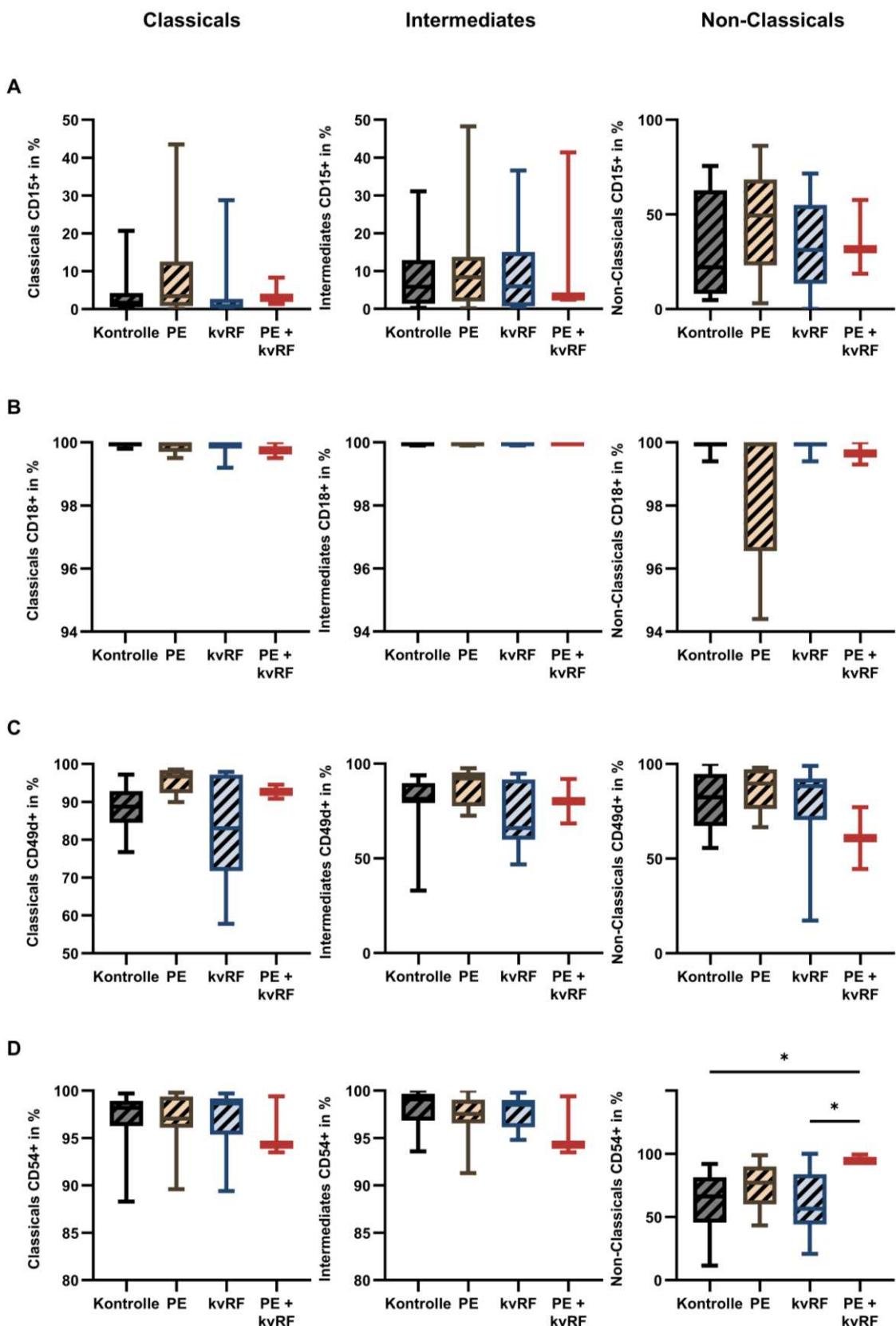


Abbildung 23: Kind: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen: Kontrolle und PE
Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • Kind • (A) n= 51, (B) n= 26, (C) n= 26, (D) n=51

4.6.2 Vergleich zwischen Kontrolle, PE und Z.n. Covid

Die statistische Untersuchung zeigte für maternale (Abbildung 24) und fetale Daten (Abbildung 25) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Einzelne Tendenzen konnten herausgearbeitet werden.

Bei der Mutter präsentierte sich bei den *Classicals* ($p=0,120$) und den *Intermediates* ($p=0,166$) eine leicht erhöhte Expression für CD15 (Abbildung 24A) in der PE, bei der Gruppe mit Z.n. Covid und PE + Z.n. Covid im Vergleich zur Kontrolle. Bei den *Non-Classicals* konnten keine Differenzen gezeigt werden ($p=0,813$). Der Marker CD18 war bei allen drei Subpopulationen nahezu immer exprimiert ($p=0,838$) (Abbildung 24B). Für CD49d (Abbildung 24C) schienen neben der bereits in Abschnitt 4.6.1 erwähnten Tendenz bei den *Classicals* ($p=0,319$) keine weiteren Unterschiede zwischen den Gruppen vorzuliegen ($p=0,694$ bzw. $p=0,213$). Ebenso ergaben sich auch für den Adhäsionsmarker CD54 (Abbildung 24D) innerhalb der drei Subpopulationen keine Tendenzen oder Signifikanzen ($p=0,265$ bzw. $p=0,876$ bzw. $p=0,336$).

Fetale Proben zeigten für CD15 (Abbildung 25A) neben den in Abschnitt 4.6.1 erwähnten Auffälligkeiten keine weitere Differenzierung zwischen den Patientinnengruppen ($p=0,861$ bzw. $p=0,695$ bzw. $p=0,309$). Die Oberflächenexpression von CD18 (Abbildung 25B) wies in allen drei Subpopulationen ($p=0,688$ bzw. $p=0,703$ bzw. $p=0,364$) keine Unterschiede auf und lag bei annähernd 100 %. Der Adhäsionsmarker CD49d (Abbildung 25C) schien bei den *Classicals* ($p=0,081$) in der PE und in der Gruppe Z.n. Covid tendenziell vermehrt exprimiert zu sein, als bei der Kontrolle. Bei den *Intermediates* ($p=0,127$) und *Non-Classicals* ($p=0,794$) ergaben sich diesbezüglich keine Unterschiede. CD54 (Abbildung 25D) präsentierte bei den *Classicals* ($p=0,530$), *Intermediates* ($p=0,671$) und *Non-Classicals* ($p=0,309$) eine annähernd konstante Expression. In der Gruppe PE + Z.n. Covid stellte sich die Expression insb. von CD49d und CD54 abweichend von den allgemeinen Tendenzen dar.

Mutter

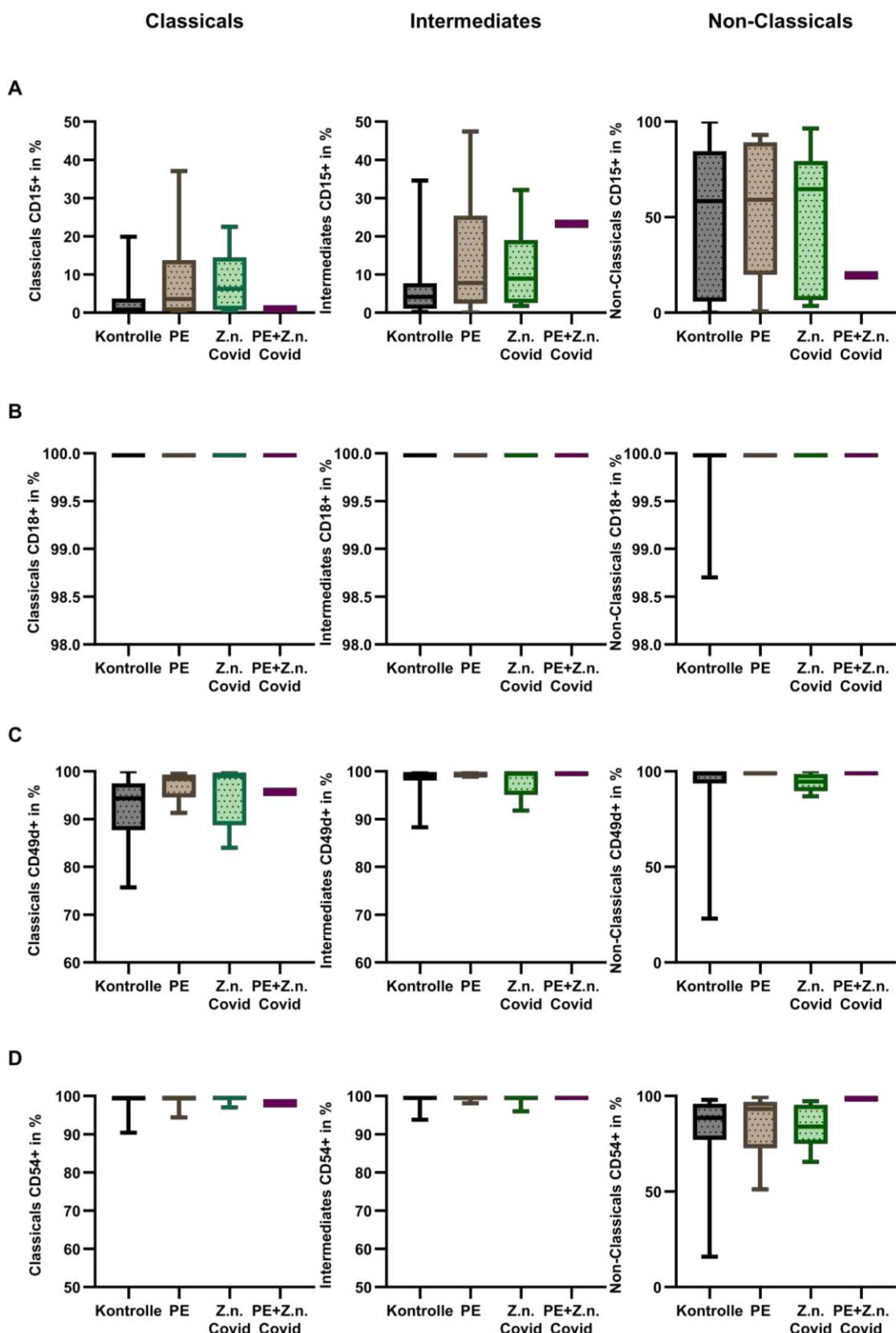


Abbildung 24: Mutter: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen: Kontrolle, PE und Z.n. Covid

Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • Mutter • (A) n= 56, (B) n= 24, (C) n= 25, (D) n=56

Kind

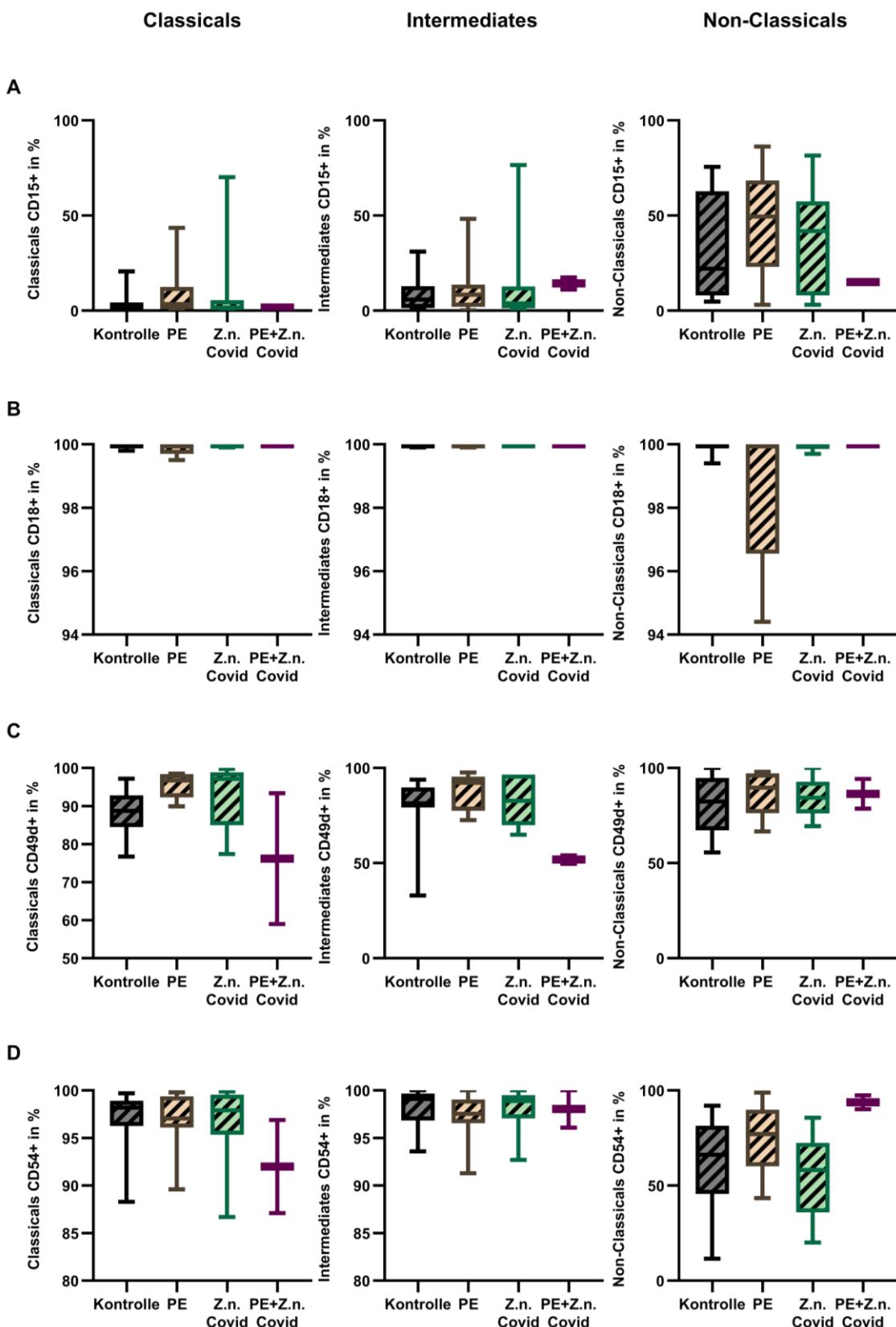


Abbildung 25: Kind: Adhäsionsmarker-exprimierende Monozytensubpopulationen: Kontrolle, PE und Z.n. Covid

Kruskal-Wallis-Test mit Boxplots • Mutter • (A) n= 49, (B) n= 23, (C) n= 23, (D) n=49

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.7.1 Ziel 1: Analyse des Vollbluts im Hämatologie-Analysator der Firma Sysmex, sowie Zellzahl-Analyse der PBMCs

Die Auswertung im Hämatologie-Analysator der Firma Sysmex zeigte eine stark positive Korrelation zwischen der absoluten Monozyten-Zellzahl des Neugeborenen und der entbundenen SSW. Je früher die SSW, desto geringer war die Zellzahl. Exkludierte man die Proben der Frühgeborenen, schien bei der Mutter und beim Kind die Tendenz vorzuliegen, dass die Anzahl der Monozyten in der PE leicht erhöht ist im Vergleich zur entsprechenden Kontrolle, ohne Signifikanzen aufzuweisen. Die absolute Anzahl der NRBCs korrelierte hoch signifikant mit der SSW. Je früher die SSW bei Entbindung lag, desto höher war die Anzahl an NRBCs.

Die Anzahl der Monozyten pro 100.000 isolierte PBMCs ergab eine signifikante Korrelation mit der SSW. Bei der Mutter zeigte sich ein gegenläufiger Zusammenhang, während die fetalen Proben positiv mit der SSW korrelierten. Auch hier zeigte sich die Tendenz einer erhöhten Zellzahl in der PE in Relation zur entsprechenden Kontrolle, die auch nach Exklusion der Daten von Frühgeborenen bestand.

4.7.2 Ziel 2: Typisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen

Maternale und fetale Proben zeigten signifikant weniger *Classicals* und signifikant mehr pro-inflammatorische *Intermediates* in der PE im Vergleich zur Kontrolle. Beim Kind verdeutlichte sich dies auch durch signifikant weniger *Classicals* und mehr *Intermediates* in der Gruppe PE + kvRF im Vergleich zur Kontrolle. Gegenläufig dazu ergaben sich bei der Mutter signifikant mehr *Classicals* und weniger *Intermediates* in der Gruppe PE + kvRF in Relation zur PE. Bei den Non-Classicals zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.7.3 Ziel 3: Vergleich maternaler und fetaler Monozyten hinsichtlich ihrer Adhäsionsmarker

Die Adhäsionsmarker CD15 und CD49d schienen bei der Mutter und beim Kind tendenziell in der PE stärker exprimiert zu sein, als in der entsprechenden Kontrolle. CD18 und CD54 waren auf den Monozyten annährend gleich exprimiert.

4.7.4 Ziel 4: Charakterisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen in Bezug auf ihre adhäsiven Marker

Es bestätigte sich die im Abschnitt 4.7.3 beschriebene Tendenz von CD15 und CD49d bei den *Classicals* und *Intermediates*. CD18 und CD54 waren innerhalb der Subpopulationen beinahe konstant exprimiert. Bei der Auswertung der fetalen Daten präsentierte

sich für den Adhäsionsmarker CD54 ein signifikanter Anstieg der CD54⁺-*Non-Classicals* in der Gruppe PE + kvRF im Vergleich zur Kontrolle und zur Gruppe mit kvRF.

4.7.5 Ziel 5: Untersuchung des Einflusses einer SARS-CoV-2 Infektion auf die Monozyten und Adhäsionsmarker sowie der Rolle der Infektion in der Pathophysiologie der PE

Es konnte kein bis zur Geburt persistierender Einfluss einer SARS-CoV-2 Infektion auf die Monozyten in Bezug auf inflammatorische und adhäsive Marker gezeigt werden. Die alleinige Infektion in der Schwangerschaft hatte zum Zeitpunkt der Entbindung keinen signifikanten Einfluss auf die Monozyten-Zellzahl, die Verteilung der Subpopulationen oder die Expression von Adhäsionsmarkern.

5 Diskussion

5.1 Begründung und Diskussion der Wahl des Kollektivs und der verwendeten Methodik

Im Abschnitt 3.2.2 wurde das Kollektiv ausführlich beschrieben. Es wurden neben der Kontrolle und der PE zwei Gruppen gebildet, die vermutlich mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Risikofaktoren für eine PE (kvRF, sowie Z.n. Covid) darstellen. In die Gruppen kvRF, sowie PE + kvRF wurden Patientinnen mit DM2/ GDM, Hypertonus/ SIH und/ oder Adipositas eingeschlossen. Die Einbeziehung von Patientinnen mit einer zurückliegenden SARS-CoV-2 Infektion - einem durch die Pandemie neu identifizierten hoch wahrscheinlichen Risikofaktor für die Entwicklung der PE – ist von zentraler Bedeutung für ein besseres Verständnis der Pathophysiologie. Diese Art der Kollektivzusammensetzung ist in der Literatur noch nicht beschrieben; daher war es Ziel dieser Arbeit, Unterschiede zwischen den Gruppen herauszuarbeiten, um das noch unvollständige Bild der Pathophysiologie der PE zu ergänzen.

Die statistische Analyse des Kollektivs ergab signifikante Unterschiede bzgl. der SSW bei Entbindung zwischen den verschiedenen Gruppen. Dies lässt sich durch die häufig notwendige frühzeitige Schwangerschaftsbeendigung bei einer PE erklären. Hingegen lag das Alter der Mütter bei Entbindung auf einem äquivalenten Niveau zwischen den Gruppen (Tabelle 13, Tabelle 14).

Die Probenlagerung bei 4°C wurde zeitlich auf <24h nach Entnahmepunkt begrenzt, da es bei einer längeren präanalytischen Phase zu einem signifikanten Absinken der absoluten PBMC-Zellzahl kommt (Palmirotta et al. 2012). Außerdem kommt es zu einer vermehrten Kontamination der PBMCs durch Granulozyten nach längerer Lagerung bei RT (McKenna et al. 2009). Die Analyse des Vollbluts im Hämatologie-Analysator der Firma Sysmex ermöglichte eine akkurate und annähernd fehlerresistente sowie bedienunabhängige Messung der Blutproben. Die PBMC-Isolation ist eine etablierte Methode, um ex vivo Monozyten in vitro näher zu untersuchen.

In das Kollektiv Z.n. Covid wurden Patientinnen eingeschlossen, die in jeweils einem der drei Trimena infiziert wurden, jedoch wurde aufgrund der geringen Probenzahl keine statistische Unterscheidung zwischen den Infektionszeitpunkten vorgenommen. Eine relevante Patientinnengruppe, die akut an einer Covid-19 Erkrankung litt, konnte aufgrund der Sicherheitsvorkehrungen und langen Lagerungszeiten, insb. in Zeiten unsicherer Studienlagen, nicht untersucht bzw. eingeschlossen werden (Abschnitt 3.2.2). Für die Gruppen PE + kvRF und PE + Z.n. Covid konnten aufgrund von zügigen bzw.

notfallmäßigen Entbindungen und einer zeitlich sehr intensiven Probensammlung teilweise $n \leq 2$ gesammelt werden (Tabelle 15). Daher wurde im Kollektiv auch nicht zwischen einer Early- und einer Late-Onset-PE unterschieden. Dies führt zu einer eingeschränkten Interpretationsfähigkeiten der Daten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Bedeutung der Erforschung inflammatorischer und adhäsiver Marker auf den Monozyten in der PE basiert auf der Annahme, dass die Aktivierung des Immunsystems (Lamarca 2010), die untersuchten Immunzellen (Faas et al. 2010; Faas und Vos 2017) und deren Adhäsion am Gefäßendothel einen relevanten Beitrag zur Entstehung der endothelialen Dysfunktion (Rusterholz et al. 2007; Maynard et al. 2008) und damit zur PE leisten (Roberts et al. 1989; Roberts und Redman 1993). Zusätzlich wird angenommen, dass diese Faktoren auch Auswirkungen auf die kardiovaskulären Folgeerscheinungen der PE bei Mutter und Kind haben (Bellamy et al. 2007; Nahum Sacks et al. 2018). Auch eine erhöhte Makrophagenzahl in der Plazenta bei PE wurde bereits mehrfach beschrieben (Faas et al. 2014; Vishnyakova et al. 2019; Deer et al. 2023). Vollständig ungeklärt ist jedoch, ob eine Monozyten-Extravasation, insbesondere auf fetaler Seite, ursächlich ist.

Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle von Monozyten, deren Aktivierung und das Extravasationspotential in der PE zu charakterisieren. Insbesondere die Unterscheidung zwischen fetalen und maternalen Monozyten sowie ein möglicher Einfluss bereits vorbestehender Risikofaktoren für eine PE, wie ein arterieller Hypertonus, Diabetes oder die Infektion mit SARS-CoV-2, stand hier im Vordergrund.

5.2.1 Analyse der fetalen und maternalen Monozyten-Zellzahl aus Vollblut und siolierten PBMCs

Im maternalen Vollblut (Abbildung 11) zeigte sich eine tendenzielle Zunahme der Monozyten-Zellzahl und nach der PBMC-Isolation (Abbildung 14) eine signifikante Zunahme der Monozyten in der Gruppe PE + kvRF im Vergleich zu der Gruppe mit kvRF. Die Exklusion der Ergebnisse von Frühgeborenen führte zur Bestätigung der beobachteten Tendenz. Dies könnte auf einen pro-inflammatorischen und aktivierenden Einfluss der PE schließen lassen. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Auswertung von (Vishnyakova et al. 2019), die im Hinblick auf eine PE eine Zunahme der maternalen Monozyten-Zellzahl zeigte. Ebenso stellte (Zhou et al. 2024) eine durch die PE hervorgerufene Dysregulation des (angeborenen) Immunsystems fest, die wiederum eine Aktivierung und einen Anstieg der Monozyten-Zellzahl im peripheren Blut mit sich bringt. Möglicherweise aufgrund der geringen Patientinnenzahl konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit kvRF und der gesunden Kontrolle gezeigt werden. Hingegen

verdeutlichte bereits (Lassale et al. 2018), dass nicht-schwangere Patientinnen mit kvRF signifikant mehr Monozyten im Blut hatten als die entsprechende Kontrollgruppe und dass vice versa auch eine erhöhte Monozyten-Zellzahl mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht (Waterhouse et al. 2008). Weiterhin ließ die Untersuchung einer anderen Arbeitsgruppe erkennen, dass Schwangere mit einem SIH in der zurückliegenden Schwangerschaft signifikant mehr Monozyten haben als die gesunde Kontrollgruppe (Castleman et al. 2022). Somit untermauern die hier gewonnenen Daten bereits vorhandene Erkenntnisse der Literatur, wobei in diesem Kollektiv vor allem bei Patientinnen mit PE + kvRF ein Anstieg der peripheren Monozyten-Zellzahl bemerkbar wurde. Dies könnte darauf hindeuten, dass Monozyten in der Pathophysiologie der PE mit bereits vorbestehenden kvRF eine entscheidende Rolle spielen.

Die Analyse der fetalen Resultate ergab hingegen weniger eindeutige Ergebnisse. So zeigte sich im Hämatologie-Analysator (Abbildung 11) eine signifikant verringerte Monozyten-Zellzahl in der PE sowie in der PBMC-Isolation (Abbildung 14) eine tendenzielle Verringerung der Zellzahl im Vergleich zur entsprechenden Kontrolle. Da in den Gruppen mit PE signifikant mehr Frühgeborene waren als in den Kontrollgruppen (Kapitel 4.1), wurde in einem zweiten Schritt nur das Blut Reifgeborener analysiert. Nach Exklusion der Proben von Frühgeborenen zeigte sich tatsächlich ein Anstieg der absoluten Monozyten-Zellzahl in der PE im Vergleich zur entsprechenden Kontrolle. Für die richtige Tendenz meiner Auswertungen sprechen die Daten von (Arce-López et al. 2022), die bei Kindern, deren Mütter an einem SIH litten, ebenfalls eine relative Vermehrung der Monozyten-Zellzahl demonstrierten.

Da die SSW bei Entbindung und/ oder die Schwere der PE und die damit verbundene frühe Entbindung einen Einfluss auf die Monozyten-Zellzahl zu haben scheinen, wurde eine Korrelationsanalyse für die Werte des Hämatologie-Analysators und die der PBMC-Isolation angeschlossen.

Maternale Daten zeigten bei der PBMC-Isolation eine signifikant negative Korrelation zwischen der absoluten Monozyten-Zellzahl und der jeweiligen SSW der Entbindung (Abbildung 11, Abbildung 14). Diese Beobachtung zeigte sowohl Übereinstimmungen (Chandra et al. 2012; Morton 2021), aber auch Abweichungen, im Vergleich zu der bestehenden Literatur. So beschrieb (Thomas 2024) eine Zunahme der Monozyten mit fortlaufendem Trimenon im Nachschlagewerk „Labor und Diagnose“. Fetale Proben ergaben nach beiden Messmethoden eine signifikant positive Korrelation zwischen der Zellzahl und der SSW der Entbindung. Je früher die SSW bei Entbindung lag, desto geringer war die Zellzahl (Abbildung 11, Abbildung 14). Diese Ergebnisse bestätigten (Waele et al. 1988; Carr und Modi 1997; Christensen et al. 2010), die für fetale Proben

ebenfalls mit zunehmender SSW einen Anstieg der Monozytenkonzentration nachwiesen.

Die beobachtete tendenzielle Zunahme der maternalen und fetal Monozyten-Zellzahl in der PE, die insb. nach der Exklusion der Daten von Frühgeborenen nachweisbar war, lässt einen pro-inflammatorischen Einfluss der PE auf die Monozyten vermuten. Diese besondere Veränderung wurde zuvor in der Literatur noch nicht beschrieben. Bei Müttern könnte die hohe Monozyten-Zellzahl - und damit die signifikant negative Korrelation - in frühen SSW primär mit einer besonderen Schwere der PE und weniger mit dem frühen Entbindungszeitpunkt erklärt werden. Bei Kindern, die in einer frühen SSW geboren werden, scheint die Unreife des Immunsystems dazu zu führen, dass eine quantitativ-messbare Aktivierung der Immunzellen kaum festzustellen ist. Dies könnte zu der Annahme führen, dass in der Early-Onset-PE fetale Monozyten und deren Aktivierung eher keinen Einfluss auf die Pathogenese der PE haben. Diese unterschiedliche Beeinflussung der Monozyten-Zellzahl wurde in anderen Studien bislang nicht so differenziert betrachtet und bedarf weiterer Analysen.

Die Untersuchung der fetal Proben auf NRBCs erfolgte mithilfe des Hämatologie-Analysators und zeigte einen hoch signifikant negativen Zusammenhang in der Korrelationsanalyse. Je früher die SSW bei der Entbindung lag, desto höher war die Anzahl von NRBCs (Abbildung 13). Diese Beobachtung untermauert das Bild, dass das physiologische Vorhandensein von Erythroblasten bei Frühgeborenen und/oder im Zusammenhang mit einer PE (Abschnitt 1.11.2) eine bekannte Erscheinung ist, zu dem auch andere Arbeitsgruppen beigetragen haben (Christensen et al. 2011; Sysmex 2012).

5.2.2 Typisierung maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen

Die Resultate der dieser Arbeit zugrundeliegenden Analysen maternaler und fetaler Monozytensubpopulationen zeigten weniger phagozytierende *Classicals* und mehr inflammatorische *Intermediates* in der PE im Vergleich zur Kontrolle (Abbildung 16). Die mit den eigenen Daten erzielten Befunde deckten sich weitgehend mit den Veränderungen, die in der Literatur beschrieben wurden (Abschnitt 1.9), jedoch bei weitem nicht in der Eindeutigkeit, von der andere Arbeitsgruppen berichteten (Melgert et al. 2012; Alahakoon et al. 2018; Vishnyakova et al. 2019; Vishnyakova et al. 2022).

Hingegen zeigten sich bei der Gruppe PE + kvRF tendenziell mehr maternale *Classicals* und weniger *Intermediates* im Vergleich zur gesunden Kontrolle. Darüber hinaus ergaben sich sogar hoch signifikant mehr *Classicals* und weniger *Intermediates* in der Gruppe PE + kvRF in Relation zur PE (Abbildung 16). In anderen Studien deutete sich zwar eine Zunahme von CD16⁺ Monozyten bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren an (Ziegler-Heitbrock 2007; Oh et al. 2021), jedoch wurden bisher keine spezifischen

Erhebungen zur Verteilung der Monozytensubpopulationen in der Gruppe PE + KvRF veröffentlicht, so dass die Datenlage bisher keine präzisen Aussagen ermöglichte.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit zur maternalen Monozytenpolarisation, ist vor allem der Anstieg der *Classicals* im peripheren Blut von Schwangeren mit PE + KvRF interessant. Die Dominanz der *Intermediates* in der PE ohne KvRF konnte in dieser Gruppe nicht nachgewiesen werden. Die Prozesse der Polarisation bei Patientinnen mit KvRF scheinen in der PE keine Verschiebung zu CD16⁺ Monozyten zu durchlaufen. Vielmehr steigen die bereits dominierenden *Classicals* weiter an. Dies ist bisher noch nie beschrieben worden und ist eine neue Erkenntnis zur Beteiligung von Monozyten in der Pathophysiologie der PE + KvRF. Um klare Aussagen über die Unterschiede des inflammatorischen Potenzials in der Gruppe PE + KvRF im Vergleich zur PE ohne KvRF zu treffen, ist eine Zytokinanalyse sowohl im peripheren Blut als auch in den Monozyten in zukünftigen Forschungsprojekten notwendig.

Bei der Betrachtung der fetalen Resultate schienen KvRF zusätzlich zur PE einen verstärkenden pro-inflammatorischen Einfluss auf die Subpopulationen zu haben. Dafür spricht eine hoch signifikante Verschiebung der Subtypen mit dem Vorliegen von signifikant weniger *Classicals* und mehr *Intermediates* in der Gruppe PE + KvRF im Vergleich zur entsprechenden Kontrolle. Bislang wurden noch keine vergleichbaren Daten zu dieser spezifischen Unterscheidung zwischen der Kontrolle und der Gruppe PE + KvRF veröffentlicht.

Die Diskrepanz zwischen fetalen und maternalen Veränderungen der Monozytensubpopulationen in der Gruppe PE + KvRF könnte mit einer stärkeren pro-inflammatorischen Reaktion fetaler Immunzellen auf das maternale kardiovaskuläre Risikoprofil erklärt werden, während bei Müttern verschiedene Mechanismen der Adaptation an die chronische Inflammation eine Rolle spielen könnten. Eine weitere Erklärung wäre, dass bei Müttern vermehrt reaktionäre *Classicals* gebildet werden, mit der Folge, dass eine erhöhte Anzahl zügiger ins Gewebe einwandert, um sich dort zu Makrophagen weiterzuentwickeln. KvRF tragen dabei signifikant zur Diapedese bei. Insgesamt lässt sich vermuten, dass die Regulation und Differenzierung von fetalen und maternalen Monozyten komplexer ist als bisher angenommen und dass sich deren Differenzierung multikausaler darstellt.

5.2.3 Vergleich maternaler und fetaler Monozyten(subpopulationen) hinsichtlich ihrer Adhäsionsmarker

Ausgehend von der Annahme, dass Monozyten durch Adhäsion und Diapedese zur endothelialen Dysfunktion und somit zur Pathophysiologie der PE beitragen sowie vor dem Hintergrund der noch sehr begrenzten Datenlage wurden die Adhäsionsmarker genauer analysiert. Die folgende, bereits bekannte Abbildung 26 zeigt die verwendeten

Adhäsionsmarker CD15, CD18, CD49d und CD54 und das Prinzip der Adhäsion und Diapedese.

In der Literatur konnte bereits gezeigt werden, dass freigesetzte Zytokine zu einer Expression der Adhäsionsmoleküle führen (Xiao et al. 1997; Vollmar et al. 2013). Weiterhin ergaben Daten, dass CD15 primär dem aktiven Rollen am Endothel dient, während die anderen untersuchten Marker für die feste Adhäsion entscheidend sind (Zuk et al. 2004; Murphy und Weaver 2018).

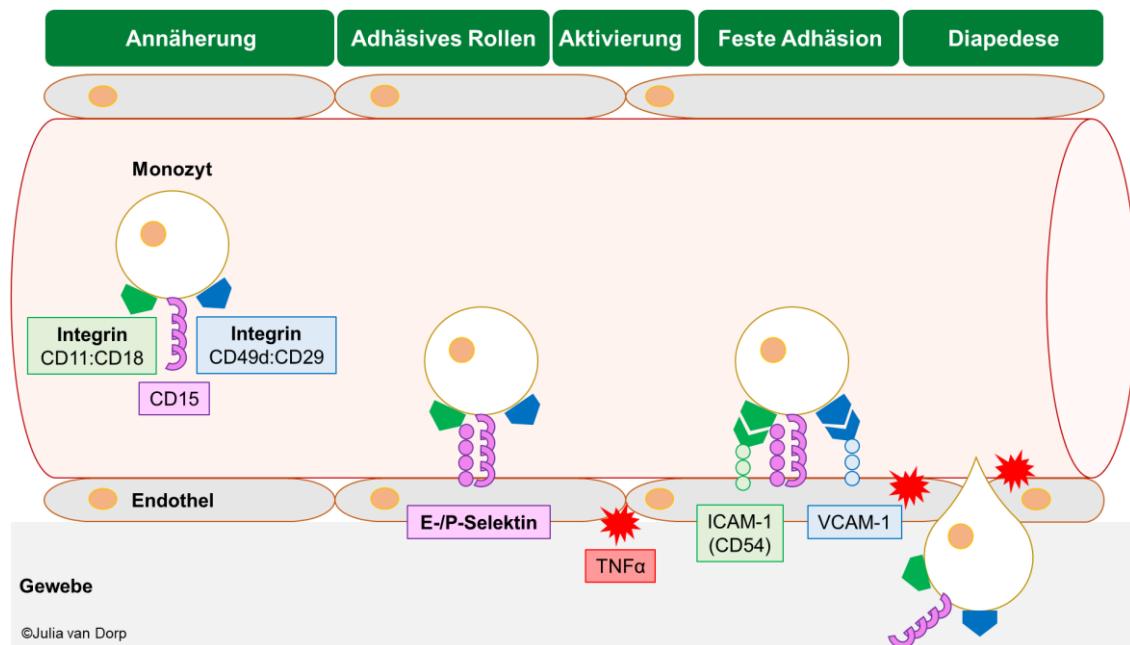


Abbildung 26: Übersicht Adhäsionskaskade

Eigene Darstellung anlehend an (Murphy und Weaver 2018)

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen für eine Veränderung der Monozytenoberfläche hinsichtlich ihres Adhäsionsverhaltens, jedoch nicht in der Klarheit, wie ursprünglich angenommen oder wie es andere Arbeitsgruppen beschreiben. Insgesamt muss hervorgehoben werden, dass die Analyse der jeweiligen Adhäsionsmarker innerhalb der Subpopulationen (Abschnitt 4.6) in dieser Form neuartig war und zuvor nicht diskutiert wurde.

CD15 zeigte auf maternalen und fetal Monozyten in der PE eine annähernd signifikant erhöhte Expression im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe. Eine tendenziell höhere Expression in der PE war auch bei den *Classicals* und *Intermediates* erkennbar. Insgesamt lag der Median jedoch unter 10 %, was eine geringe Expression vermuten lässt. Von ähnlich niedrigen Expressionswerten auf der Monozytenoberfläche ohne signifikante Unterschiede berichtete auch die Arbeitsgruppe von (Gervasi et al. 2001). Hingegen dokumentierte die Arbeit von (Mellembakken et al. 2001) einen signifikanten Anstieg von CD15s. Dieser Unterschied könnte durch die Sialylierung von CD15s erklärt werden, die im Vergleich zu CD15 eine spezifischere Bindung an E-Selektine ermöglicht

(Wahn 2024). Dies könnte darauf hindeuten, dass CD15s ein sensitiverer Marker für die pathologische Monozytenaktivität in der PE ist als der in dieser Arbeit verwendete Adhäsionsmarker CD15.

Die Expression des Integrins CD18 war sowohl auf maternalen als auch auf fetalen Monozyten zu annähernd 100 % exprimiert, ohne Unterschiede aufzuweisen. Während (Gervasi et al. 2001) auf maternalen Monozyten ebenfalls keine Unterschiede feststellen konnte, zeigte sich bei (Saini et al. 2004) eine signifikante Erhöhung der CD18-Expression auf fetalen Monozyten in der PE im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe. Die nahezu konstant hohe Expression von CD18 in unseren Daten könnte darauf hindeuten, dass dieses Integrin eine grundlegende Rolle bei Monozyten spielt, und dies unabhängig von einer PE.

Hinsichtlich CD49d wurde auf maternalen und fetalen Monozyten insgesamt eine hohe Expression des Integrins festgestellt mit einer tendenziell erhöhten Expression in der PE im Vergleich zur Kontrolle. Diese Tendenz zeigte sich ebenfalls bei den *Classicals* und *Intermediates*. Die Arbeitsgruppen von (Mellembakken et al. 2001; Gervasi et al. 2001) berichteten ebenfalls über fehlende signifikante Unterschiede in der PE im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe.

Das Zelladhäsionsmolekül CD54 zeigte als Bindungspartner von CD18 ebenfalls eine insgesamt hohe Expression auf maternalen und fetalen Monozyten. Interessanterweise illustrierten fetale Daten in der Gruppe der *Non-Classicals* hinsichtlich des Markers CD54 signifikante Unterschiede. So schien die Gruppe PE + kvRF signifikant mehr Non-Classicals zu haben als die Kontrolle und die Gruppe mit kvRF. Die fetalen signifikanten Unterschiede für den Adhäsionsmarker CD54 könnten ein wichtiger Hinweis darauf sein, dass insb. dieser Marker bei fetalen Monozyten im Rahmen der patrouillierenden Funktion eine wichtige Rolle spielt. Alternativ wäre auch ein Erklärungsversuch, der dahin geht, dass bei einer geringen absoluten Zellzahl, wie es bei den *Non-Classicals* der Fall ist, leichter falsch-positive Signifikanzen entstehen. Dieser Erklärungsversuch würde auch dadurch untermauert werden, dass CD54 auf der gesamten Monozytenpopulation annähernd gleich exprimiert ist. Schließlich sind bei den maternalen und fetalen Daten keine ähnlichen Tendenzen in der Gruppe der *Non-Classicals* zu finden. Gegensätzlich dazu zeigte (Mellembakken et al. 2001) einen signifikanten Anstieg von CD54 auf fetalen Monozyten in der PE im Vergleich zur entsprechenden Kontrolle.

Die Ergebnisse dieser Arbeit in Zusammenschau mit den bereits veröffentlichten Studien lassen vermuten, dass Unterschiede in der Expression auf eine komplexe und interagierende Rolle der Adhäsionsmoleküle in der PE hindeuten. Während einige Marker wie CD18 und CD54 eine konstant hohe und wenig variable Expression aufwiesen, schien

es für CD15 spezifischere Unterschiede zu geben. Die uneinheitliche Forschungslage unterstreicht jedoch die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um die funktionelle Relevanz der jeweiligen Marker zu klären.

Von dem Umstand, dass die untersuchten Marker auf maternalen und fetal Monozyten sehr ähnliche Tendenzen zeigen, lässt sich ableiten, dass die PE sowohl maternale als auch fetale Immunzellen hinsichtlich der Expression der untersuchten Adhäsionsmarker gleichermaßen beeinflusst. Gleichzeitig scheint die Monozytenadhäsion sowohl auf maternaler als auch auf fetaler Seite einen vergleichbar wichtigen Beitrag zur Entstehung der PE zu leisten. Dies könnte ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie der PE sowie des langfristigen kardiovaskulären Risikos von Mutter und Kind bilden (Abschnitt 1.7).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass derzeit nur wenige einschlägige wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen, die die untersuchten Marker im Rahmen der PE auf maternalen und fetal Monozyten untersuchten. Keine Arbeitsgruppe betrachtete bislang diese Adhäsionsmarker innerhalb der Subpopulationen. Somit liefert diese Arbeit neue wichtige Daten zum Verständnis der Adhäsion von Monozyten im Rahmen der PE auf maternaler und fetaler Seite sowie bei Patientinnen mit PE ohne kvRF bzw. mit PE + kvRF. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen ein ähnliches Adhäsionsverhalten der verschiedenen Monozytensubpopulationen vermuten, was jedoch noch genauer in funktionellen Testverfahren untersucht werden muss.

5.2.4 Untersuchung des Einflusses einer SARS-CoV-2 Infektion auf die Monozyten und Adhäsionsmarker sowie der Rolle der Infektion in der Pathophysiologie der PE

Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein bis zur Geburt persistierender Einfluss einer maternalen SARS-CoV-2 Infektion auf die Monozyten in Bezug auf inflammatorische und adhäsive Marker gezeigt werden. Zum Zeitpunkt der Entbindung hatte die ausschließliche Infektion der Mutter mit SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft keinen signifikanten Einfluss auf die maternale und fetale Monozyten-Zellzahl, die Verteilung der Subpopulationen oder die Expression von Adhäsionsmarkern.

Zur Covid-19 Erkrankung in der Schwangerschaft und deren Auswirkungen wurde intensiv geforscht. Die Interpretation bereits vorliegender Daten lassen den Schluss zu, dass selten eine vertikale Transmission der Infektion mit SARS-CoV-2 auf das Kind erfolgt (Kotlyar et al. 2021). Mehrere Publikationen stellen fest, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer PE mit sich bringt (Abschnitt 1.5.2) (Papageorghiou et al. 2021; Wei et al. 2021). Es wurde gezeigt, dass eine akute Infektion mit SARS-CoV-2 der Mutter zu maternalen und fetal Veränderungen der

Monozytensubpopulationen (Abschnitt 1.9.2), erhöhten Interleukin-Leveln und zur Aktivierung sowie zur Dysregulation der Immunzellen führt (Kostopoulos et al. 2021; Garcia-Flores et al. 2022; Du et al. 2023). Gleichzeitig beobachteten (Zhao et al. 2021; Kostopoulos et al. 2021), dass sich die durch eine SARS-CoV-2 Infektion veränderten Blutwerte in Bezug auf die Immunzellen und insb. auch die Monozyten nach einigen Monaten ihrem jeweils ursprünglichen Niveau annäherten. Darüber hinaus gab es auch Hinweise darauf, dass es bei einer SARS-CoV-2 Infektion während der Schwangerschaft in fetalen Monozyten zu einer Up-Regulation Interferon-stimulierter und Zytokin-produzierender Gene kommt und dass die SARS-CoV-2 Infektion damit jedoch auch langfristig zu Veränderungen führt (Matute et al. 2022).

Eine Covid-19 Erkrankung scheint demnach auf maternaler und fetaler Seite akut zu zahlreichen immunologischen Modifikationen zu führen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können in Zusammenschau mit den bisherigen Veröffentlichungen so interpretiert werden, dass sich die veränderten Werte nach einer gewissen Zeit größtenteils normalisieren, weshalb sie in den Messungen für diese Arbeit zu keinem messbaren Unterschied geführt haben. Daher können sie mit den bereits bekannten Beobachtungen als übereinstimmend interpretiert werden. Einen klaren Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einer SARS-CoV-2 Infektion und der Entstehung der PE in Bezug auf maternale oder fetale Monozyten konnte diese Arbeit nicht liefern. Verschiedene Up- und Down-Regulationen auf Genomebene sowie Veränderungen an der Gefäßwand könnten dennoch zu den beschriebenen und bekannten Endothel-assoziierten Komplikationen der SARS-CoV-2 Infektion führen.

5.2.5 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Forschung und Ausblick

Das genaue Zusammenspiel des Monozyten-Makrophagen-Systems mit dem Endothel und dessen Beitrag zur Pathophysiologie der PE ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Die verwendeten Methoden dienten der näheren Untersuchung der ersten Schritte der noch unklaren Monozyten-Makrophagen-Kaskade (Abbildung 27).

Auf Grundlage dieser Arbeit könnte ein methodisches Folgeprojekt darin bestehen, eine Simulation des Leukozyten-Rollings am Endothel und eine nähere histologische Beobachtung der Endotheloberfläche sowie eine durchflusszytometrische Untersuchung von Endothelzellen für das weitere Verständnis der PE durchzuführen (Abbildung 27). Darüber hinaus wäre es möglich, eine intrazelluläre Färbung für Zytokine durchzuführen, um die funktionellen Eigenschaften der isolierten Monozyten und der Endothelzellen zu untersuchen. Die Veränderungen der Plazenta und die Rolle der Makrophagen in der PE wurden in der Arbeitsgruppe näher beleuchtet.



Abbildung 27: Kaskade des Monozyten-Makrophagen-Systems als Bestandteil der Pathophysiologie der PE

Eigene Darstellung

5.3 Aussagekraft und Einschränkungen der Studie

Die vorliegende Arbeit trägt zum Verständnis der immunologischen Einflussgrößen im Rahmen der PE bei. Untersuchungen zu den Monozytensubpopulationen und ihrem Einfluss in der PE zeigten in Vorarbeiten auf maternaler und fetaler Seite charakteristische Veränderungen (Abschnitt 1.9.4). In dieser Arbeit sollten Monozyten in drei Populationen differenziert werden, gefolgt von einer Charakterisierung hinsichtlich des Adhäsionsverhaltens. Maternale und fetale PBMCs wurden diesbezüglich näher untersucht und verglichen und dies in verschiedenen Risikoprofilen.

Positiv erscheint die große Probengröße (Tabelle 15) in den Gruppen Kontrolle, PE, kvRF und Z.n. Covid, die eine gute Aussage über das Verhalten der Monozyten treffen lässt. Weiterhin wurden vier verschiedene Adhäsionsmarker, die unterschiedliche Ansatzpunkte der Adhäsionskaskade repräsentieren, genauer beleuchtet. Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Analysen ergänzen damit die noch ungenügende Datenlage zum Adhäsionsverhalten der untersuchten Immunzellen. Ein weiterer Vorteil dieses Projektes besteht in der dynamischen Erweiterung des Ursprungskollektivs durch die Gruppe Z.n. Covid. Im Zeitraum der Probensammlung (08/2020-07/2021) kam relativ zügig die Annahme auf, dass die Infektion ein erhöhtes PE-Risiko mit sich bringt, ein Ergebnis das einen sehr aktuellen und wichtigen Bestandteil in der PE- und Covid-19-Forschung einnimmt.

Tabelle 15: Verteilung der Teilnehmer des Kollektivs in der PBMC-Isolation und FACS-Analyse

	Kontrolle	PE	kvRF	PE + kvRF	Z.n. Covid	PE + Z.n. Covid	Total
Mutter	30	15	18	6	11	1	81
Kind	21	14	15	3	15	2	70
Reif/<37+0	21/0	8/6	15/0	2/1	15/0	2/0	63/7

Das Studiendesign einer Fall-Kontroll-Studie, wie sie auch Gegenstadt dieser Arbeit war, bringt sowohl Vor- als auch Nachteile mit sich. Positiv zu bewerten ist die Möglichkeit, mehrere Einflussgrößen zu beleuchten und gezielt seltene Erkrankungen zu analysieren. Negativ erscheint die Selektionsbias, die ich versucht habe, durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien zu beschränken. Weiterhin können in diesem Studiendesign Kauzusammenhänge nicht sicher von Korrelationszusammenhängen unterschieden werden.

werden. Nachteilig erscheint zusätzlich die bereits erwähnte geringe Patientinnenzahl (Tabelle 15) in den Gruppen PE + kvRF sowie PE + Z.n. Covid. Außerdem wurde in dieser Arbeit die endotheliale Komponente nicht beleuchtet. Für künftige Untersuchen würde sich eine multizentrisch angelegte Studie anbieten sowie eine Verblindung bei Aufbereitung der Proben.

6 Zusammenfassung

Die PE wird als Multisystemerkrankung verstanden und gehört zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen mit einer Prävalenz von 2,8-5,2 % in Europa. Die Entbindung des Kindes stellt die einzige kausale Therapie dar, wobei die maternale und fetale Morbidität weiterhin verhältnismäßig hoch ist (Umesawa und Kobashi 2017; DGGG 2024b). Risikofaktoren sind neben kardiovaskulären Erkrankungen auch SARS-CoV-2 Infektionen. Gleichzeitig haben betroffene Mütter und ihre Kinder langfristig ein signifikant erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen (Papageorghiou et al. 2021; DGGG 2024b). Die Pathophysiologie der PE ist nur teilweise verstanden. Maternale und plazentare Faktoren sowie Fehlregulationen tragen zusammen mit weiteren Einflüssen zur Entstehung der PE und einer generalisierten endothelialen Dysfunktion bei, an der Immunzellen und Entzündungsmediatoren beteiligt sind (Roberts und Lain 2002; Staff et al. 2010; Possomato-Vieira und Khalil 2016).

In dieser Arbeit konnten in maternalen und fetalnen Proben signifikante Veränderungen der Monozyten-Zellzahl in Relation zur SSW sowie eine erhöhte Anzahl in der PE gefunden werden. Auch zeigten sich in der PE signifikant mehr CD14⁺/CD16⁺ Monozyten, welche ein besonders hohes Extravasationspotential aufweisen. In der Gruppe PE + kvRF stieg die Zahl maternaler CD14⁺CD16⁻ Monozyten, die mit Gewebeschäden und Atherosklerose assoziiert sind. Dies deutet auf einen Unterschied in der Monozytenbeteiligung bei bestehender kardiovaskulärer Belastung hin. Ein solcher Unterschied wurde jedoch nicht bei fetalnen Monozyten nachgewiesen, was ein Priming durch kardiovaskuläre Risiken in der PE eher ausschließt.

Entgegen der dieser Arbeit zugrundeliegenden Vermutung sind die Unterschiede in der Expression von Adhäsionsmarkern nicht eindeutig. So schien die Expression von CD15 und CD49d in der PE tendenziell erhöht. Dagegen ergab sich für die Bindungspartner CD18 und CD54 eine konstant hohe und wenig variable Expression, was eine unspezifische Rolle der beiden Marker bei der Adhäsionskaskade vermuten lässt. Besonders hervorzuheben ist die in dieser Arbeit neuartige Untersuchung der Adhäsionsmarker-exprimierenden Subpopulationen, die keine klaren Unterschiede ergab.

Eine weitere Erkenntnis dieser Arbeit ist der Nachweis, dass sich Monozyten hinsichtlich ihrer inflammatorischen und adhäsiven Veränderungen von einer akuten Covid-19 Infektion erholen können. Dies erweitert die bisherige Datenlage und liefert wertvolle Erkenntnisse zu den immunologischen Folgen einer Covid-19 Infektion in der Schwangerschaft.

Zusammenfassend wurden erstmals fetale und maternale Monozyten in Patientinnen mit PE und zwar mit bzw. ohne kvRF in Hinblick auf Polarisation und Adhäsionsverhalten

verglichen. Dies stellt einen Fortschritt im Verständnis der Pathophysiologie der PE dar. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um ursachenspezifische Therapien dieser weiterhin relevanten Schwangerschaftskomplikation zu entwickeln, um die maternale und die fetale Morbidität zu reduzieren.

Literaturverzeichnis

- Adams, D. O. (1976): The granulomatous inflammatory response. A review. In: *The American Journal of Pathology* 84 (1), S. 164–192.
- Alahakoon, Thushari I.; Medbury, Heather; Williams, Helen; Fewings, Nicole; Wang, Xin M.; Lee, Vincent W. (2018): Distribution of monocyte subsets and polarization in preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction. In: *The journal of obstetrics and gynaecology research* 44 (12), S. 2135–2148. DOI: 10.1111/jog.13770.
- Al-ofi, Ebtisam; Coffelt, Seth B.; Anumba, Dilly O. (2012): Monocyte subpopulations from pre-eclamptic patients are abnormally skewed and exhibit exaggerated responses to Toll-like receptor ligands. In: *PLoS one* 7 (7), e42217. DOI: 10.1371/journal.pone.0042217.
- Andraweera, Prabha H.; Lassi, Zohra S. (2019): Cardiovascular Risk Factors in Offspring of Preeclamptic Pregnancies-Systematic Review and Meta-Analysis. In: *The Journal of pediatrics* 208, 104-113.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.12.008.
- Arce-López, Karina L.; Iglesias-Leboreiro, José; Bernárdez-Zapata, Isabel; Rendón-Macías, Mario E.; Miranda Madrazo, María R. (2022): Alteraciones hematológicas en recién nacidos pretérmino de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo. In: *Boletín medico del Hospital Infantil de Mexico* 79 (6), S. 363–368. DOI: 10.24875/BMHIM.22000069.
- Barker, D. J. (1990): The fetal and infant origins of adult disease. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 301 (6761), S. 1111. DOI: 10.1136/bmj.301.6761.1111.
- Barker, D. J. (1992): Fetal growth and adult disease. In: *British journal of obstetrics and gynaecology* 99 (4), S. 275–276. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13719.x.
- Barton, John R.; Sibai, Baha M. (2008): Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. In: *Obstetrics and gynecology* 112 (2 Pt 1), S. 359–372. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181801d56.
- Bartsch, Emily; Medcalf, Karyn E.; Park, Alison L.; Ray, Joel G. (2016): Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 353, i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753.
- Bellamy, Leanne; Casas, Juan-Pablo; Hingorani, Aroon D.; Williams, David J. (2007): Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life:

systematic review and meta-analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 335 (7627), S. 974. DOI: 10.1136/bmj.39335.385301.BE.

Bujold, Emmanuel; Roberge, Stéphanie; Lacasse, Yves; Bureau, Marc; Audibert, François; Marcoux, Sylvie et al. (2010): Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. In: *Obstetrics and gynecology* 116 (2 Pt 1), S. 402–414. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.

Carlsen, Ellen Ø.; Harmon, Quaker; Magnus, Maria C.; Meltzer, Helle M.; Erlund, Iris; Stene, Lars C. et al. (2022): Glycated haemoglobin (HbA1c) in mid-pregnancy and perinatal outcomes. In: *International journal of epidemiology*. DOI: 10.1093/ije/dyab270.

Carr, R.; Modi, N. (1997): Haemopoietic colony stimulating factors for preterm neonates. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 76 (2), F128-33. DOI: 10.1136/fn.76.2.f128.

Castleman, James S.; Lip, Gregory Y. H.; Shantsila, Eduard (2022): Monocytes are increased in pregnancy after gestational hypertensive disease. In: *Scientific reports* 12 (1), S. 10358. DOI: 10.1038/s41598-022-13606-2.

Catov, Janet M.; Ness, Roberta B.; Kip, Kevin E.; Olsen, Jorn (2007): Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. In: *International journal of epidemiology* 36 (2), S. 412–419. DOI: 10.1093/ije/dyl271.

CDC (2022): All About Adult BMI. Online verfügbar unter https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html, zuletzt aktualisiert am 03.07.2024, zuletzt geprüft am 03.07.2024.

Chandra, Surabhi; Tripathi, Anil Kumar; Mishra, Sanjay; Amzarul, Mohammad; Vaish, Arvind Kumar (2012): Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. In: *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion* 28 (3), S. 144–146. DOI: 10.1007/s12288-012-0175-6.

Chen, Cheng; Xu, Xianglong; Yan, Yan (2018): Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. In: *PLoS one* 13 (8), e0202183. DOI: 10.1371/journal.pone.0202183.

Chen, Dong-bao; Zheng, Jing (2014): Regulation of placental angiogenesis. In: *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)* 21 (1), S. 15–25. DOI: 10.1111/micc.12093.

Chen, Dongsheng; Wang, Wei; Wu, Linlin; Liang, Langchao; Wang, Shiyu; Cheng, Yunfeng et al. (2022): Single-cell atlas of peripheral blood mononuclear cells from

pregnant women. In: *Clinical and translational medicine* 12 (5), e821. DOI: 10.1002/ctm2.821.

Chen, Ge; Zhang, Yiming; Zhang, Yaoyao; Ai, Jihui; Yang, Bin; Cui, Mengge et al. (2021): Differential immune responses in pregnant patients recovered from COVID-19. In: *Sig Transduct Target Ther* 6 (1), S. 289. DOI: 10.1038/s41392-021-00703-3.

Christensen, R. D.; Jensen, J.; Maheshwari, A.; Henry, E. (2010): Reference ranges for blood concentrations of eosinophils and monocytes during the neonatal period defined from over 63 000 records in a multihospital health-care system. In: *J Perinatol* 30 (8), S. 540–545. DOI: 10.1038/jp.2009.196.

Christensen, Robert D.; Henry, Erick; Andres, Robert L.; Bennett, Sterling T. (2011): Reference ranges for blood concentrations of nucleated red blood cells in neonates. In: *Neonatology* 99 (4), S. 289–294. DOI: 10.1159/000320148.

Dadelszen, Peter von; Magee, Laura A.; Roberts, James M. (2003): Subclassification of preeclampsia. In: *Hypertension in pregnancy* 22 (2), S. 143–148. DOI: 10.1081/PRG-120021060.

Davis, Esther Frances; Lazdam, Merzaka; Lewandowski, Adam James; Worton, Stephanie Anne; Kelly, Brenda; Kenworthy, Yvonne et al. (2012): Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. In: *Pediatrics* 129 (6), e1552-61. DOI: 10.1542/peds.2011-3093.

Deer, Evangeline; Herrock, Owen; Campbell, Nathan; Cornelius, Denise; Fitzgerald, Sarah; Amaral, Lorena M.; LaMarca, Babbette (2023): The role of immune cells and mediators in preeclampsia. In: *Nat Rev Nephrol* 19 (4), S. 257–270. DOI: 10.1038/s41581-022-00670-0.

Dekker, Gus; Sibai, Baha (2001): Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. In: *Lancet (London, England)* 357 (9251), S. 209–215. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03599-6.

DGGG (2024a): Fetal growth restriction. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG. S2k-Level, AWMF Registry No. 015/ 080. Hg. v. DGGG, OEGGG, SGGG. Online verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-080I_S2k_Fetale-Wachstumsrestriktion_2024-10_1.pdf, zuletzt geprüft am 07.01.2025.

DGGG (2024b): Hypertensive Disorders in Pregnancy: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics. S2k-Level, AWMF Registry No. 015/018. Hg. v. DGGG, OEGGG, SGGG. AWMF. Online verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-018I_S2k_Hypertensive-

Erkrankungen-Schwangerschaft-HES-Diagnostik-Therapie_2024-07.pdf, zuletzt geprüft am 07.01.2025.

- Di Cianni, G.; Miccoli, R.; Volpe, L.; Lencioni, C.; Del Prato, S. (2003): Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. In: *Diabetes/metabolism research and reviews* 19 (4), S. 259–270. DOI: 10.1002/dmrr.390.
- Du, Lili; Liang, Yingyu; Wang, Xiaoyi; Huang, Lijun; Pan, Xingfei; Chen, Jingsi; Chen, Dunjin (2023): Cellular and Molecular Atlas of Peripheral Blood Mononuclear Cells from a Pregnant Woman After Recovery from COVID-19. In: *Maternal Fetal Med* 5 (2), S. 88–96. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000190.
- Duckitt, Kirsten; Harrington, Deborah (2005): Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 330 (7491), S. 565. DOI: 10.1136/bmj.38380.674340.E0.
- Duley, Lelia (2009): The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. In: *Seminars in perinatology* 33 (3), S. 130–137. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
- Duley, Lelia; Meher, Shireen; Hunter, Kylie E.; Seidler, Anna Lene; Askie, Lisa M. (2019): Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2019 (10). DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
- Ebert, R. H.; Florey, H. W. (1939): The Extravascular Development of the Monocyte Observed In vivo. In: *British Journal of Experimental Pathology* 20 (4), S. 342–356.
- Faas, M. M.; Vos, P. de (2017): Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. In: *Journal of Reproductive Immunology* 119, S. 91–97. DOI: 10.1016/j.jri.2016.06.009.
- Faas, Marijke M.; Spaans, Floor; Vos, Paul de (2014): Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. In: *Frontiers in immunology* 5, S. 298. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00298.
- Faas, Marijke M.; van Pampus, Maria G.; Anninga, Zwanine A.; Salomons, Jet; Westra, Inge M.; Donker, Rogier B. et al. (2010): Plasma from preeclamptic women activates endothelial cells via monocyte activation in vitro. In: *Journal of Reproductive Immunology* 87 (1-2), S. 28–38. DOI: 10.1016/j.jri.2010.07.005.
- Feige, Axel; Rath, Werner; Schmidt, Stephan; Grab, Dieter (Hg.) (2013): Kreißsaal-Kompendium. Das Praxisbuch für die Geburtshilfe ; [inklusive DVD. Stuttgart: Thieme.

Fetita, Lila-Sabrina; Sobngwi, Eugène; Serradas, Patricia; Calvo, Fabien; Gautier, Jean-François (2006): Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (10), S. 3718–3724. DOI: 10.1210/jc.2006-0624.

Garcia-Flores, Valeria; Romero, Roberto; Xu, Yi; Theis, Kevin R.; Arenas-Hernandez, Marcia; Miller, Derek et al. (2022): Maternal-fetal immune responses in pregnant women infected with SARS-CoV-2. In: *Nat Commun* 13 (1), S. 320. DOI: 10.1038/s41467-021-27745-z.

Gärtner, H. V.; Sammoun, A.; Wehrmann, M.; Grossmann, T.; Junghans, R.; Weihing, C. (1998): Preeclamptic nephropathy -- an endothelial lesion. A morphological study with a review of the literature. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 77 (1), S. 11–27. DOI: 10.1016/s0301-2115(97)00219-4.

Gatti, Arianna; Radrizzani, Danilo; Viganò, Paolo; Mazzone, Antonino; Brando, Bruno (2020): Decrease of Non-Classical and Intermediate Monocyte Subsets in Severe Acute SARS-CoV-2 Infection. In: *Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology* 97 (9), S. 887–890. DOI: 10.1002/cyto.a.24188.

Gerhardt, Teresa; Ley, Klaus (2015): Monocyte trafficking across the vessel wall. In: *Cardiovascular research* 107 (3), S. 321–330. DOI: 10.1093/cvr/cvv147.

Gervasi, M. T.; Chaiworapongsa, T.; Pacora, P.; Naccasha, N.; Yoon, B. H.; Maymon, E.; Romero, R. (2001): Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 185 (4), S. 792–797. DOI: 10.1067/mob.2001.117311.

Godfrey, Keith M.; Reynolds, Rebecca M.; Prescott, Susan L.; Nyirenda, Moffat; Jaddoe, Vincent W. V.; Eriksson, Johan G.; Broekman, Birit F. P. (2017): Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. In: *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5 (1), S. 53–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3.

Goldman-Wohl, D. S.; Ariel, I.; Greenfield, C.; Hochner-Celnikier, D.; Cross, J.; Fisher, S.; Yagel, S. (2000): Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. In: *Mol Hum Reprod* 6 (1), S. 88–95. DOI: 10.1093/molehr/6.1.88.

Gordon, Siamon; Taylor, Philip R. (2005): Monocyte and macrophage heterogeneity. In: *Nature reviews. Immunology* 5 (12), S. 953–964. DOI: 10.1038/nri1733.

Grage-Griebenow, E.; Flad, H.-D.; Ernst, M. (2001): Heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets. In: *Journal of Leukocyte Biology* 69 (1), S. 11–20. DOI: 10.1189/jlb.69.1.11.

Granger, J. (2001): Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. In: *American Journal of Hypertension* 14 (11), S178-S185. DOI: 10.1016/S0895-7061(01)02086-6.

Green, David W.; Mimouni, Francis (1990): Nucleated erythrocytes in healthy infants and in infants of diabetic mothers. In: *The Journal of pediatrics* 116 (1), S. 129–131. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)81662-2.

Guo, Chuang; Li, Bin; Ma, Huan; Wang, Xiaofang; Cai, Pengfei; Yu, Qiaoni et al. (2020): Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. In: *Nature communications* 11 (1), S. 3924. DOI: 10.1038/s41467-020-17834-w.

Gutsmann, T.; Müller, M.; Carroll, S. F.; MacKenzie, R. C.; Wiese, A.; Seydel, U. (2001): Dual role of lipopolysaccharide (LPS)-binding protein in neutralization of LPS and enhancement of LPS-induced activation of mononuclear cells. In: *Infection and Immunity* 69 (11), S. 6942–6950. DOI: 10.1128/IAI.69.11.6942-6950.2001.

He, Xiu-Jie; Dai, Rui-Xue; Hu, Chuan-Lai (2020): Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies. In: *Obesity research & clinical practice* 14 (1), S. 27–33. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.01.004.

Herklotz, R.; Lüthi, U.; Ottiger, C.; Huber, A. R. (2006): Referenzbereiche in der Hämatologie. In: *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique* 63 (1), S. 5–24. DOI: 10.1024/0040-5930.63.1.5.

Hermansen, M. C. (2001): Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 84 (3), F211-5. DOI: 10.1136/fn.84.3.f211.

Huppertz, Berthold (2008): Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 51 (4), S. 970–975. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607.

Imhof, Beat A.; Aurrand-Lions, Michel (2004): Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. In: *Nature reviews. Immunology* 4 (6), S. 432–444. DOI: 10.1038/nri1375.

Jaipersad, Anthony S.; Lip, Gregory Y. H.; Silverman, Stanley; Shantsila, Eduard (2014): The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (1), S. 1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.019.

Johansson, K.; Wikström, A-K; Söderling, J.; Näslund, I.; Ottosson, J.; Neovius, M.; Stephansson, O. (2022): Risk of pre-eclampsia after gastric bypass: a matched

- cohort study. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 129 (3), S. 461–471. DOI: 10.1111/1471-0528.16871.
- Junqueira, Caroline; Crespo, Ângela; Ranjbar, Shahin; Lacerda, Luna B. de; Lewandrowski, Mercedes; Ingber, Jacob et al. (2022): FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. In: *Nature* 606 (7914), S. 576–584. DOI: 10.1038/s41586-022-04702-4.
- Kajantie, Eero; Eriksson, Johan G.; Osmond, Clive; Thornburg, Kent; Barker, David J. P. (2009): Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. In: *Stroke* 40 (4), S. 1176–1180. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.538025.
- Khong, T. Y.; Sawyer, I. H.; Heryet, A. R. (1992): An immunohistologic study of endothelialization of uteroplacental vessels in human pregnancy--evidence that endothelium is focally disrupted by trophoblast in preeclampsia. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 167 (3), S. 751–756. DOI: 10.1016/s0002-9378(11)91583-x.
- Kleiveland, Charlotte R. (2015): The Impact of Food Bioactives on Health: In Vitro and Ex Vivo Models. Peripheral Blood Mononuclear Cells. Hg. v. Dominika Swiatecka, Alan Mackie, Kitty Verhoeckx, Paul Cotter, Iván López-Expósito, Charlotte Kleiveland, et al. s.l.: Springer.
- Knight, Kristin M.; Pressman, Eva K.; Hackney, David N.; Thornburg, Loralei L. (2012): Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 25 (6), S. 611–615. DOI: 10.3109/14767058.2011.587059.
- Koopmans, Corine M.; Bijlenga, Denise; Groen, Henk; Vijgen, Sylvia M. C.; Aarnoudse, Jan G.; Bekedam, Dick J. et al. (2009): Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. In: *Lancet (London, England)* 374 (9694), S. 979–988. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60736-4.
- Kostopoulos, Ioannis V.; Orologas-Stavrou, Nikolaos; Rousakis, Pantelis; Panteli, Chrysanthi; Ntanasis-Stathopoulos, Ioannis; Charitaki, Ioanna et al. (2021): Recovery of Innate Immune Cells and Persisting Alterations in Adaptive Immunity in the Peripheral Blood of Convalescent Plasma Donors at Eight Months Post SARS-CoV-2 Infection. In: *Microorganisms* 9 (3). DOI: 10.3390/microorganisms9030546.

Kotlyar, Alexander M.; Grechukhina, Olga; Chen, Alice; Popkhadze, Shota; Grimshaw, Alyssa; Tal, Oded et al. (2021): Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 224 (1), 35-53.e3. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.049.

Krauss, Thomas; Kuhn, Walther; Lakoma, Cathleen; Augustin, Hellmut G. (1997): Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177 (2), S. 443–449. DOI: 10.1016/S0002-9378(97)70213-8.

Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Aster, Jon C. (2020): Robbins & Cotran pathologic basis of disease. Tenth edition. Amsterdam: Elsevier (Robbins Pathology).

Kumar, Vinay; Robbins, Stanley Leonard; Cotran, Ramzi S. (Hg.) (2010): Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Expertconsult, searchable full text online. 8. ed., professional ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders.

Lamarca, B. (2010): The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. In: *Minerva ginecologica* 62 (2), S. 105–120.

Lassale, Camille; Curtis, Alyscia; Abete, Itziar; van der Schouw, Yvonne T.; Verschuren, W. M. Monique; Lu, Yunxia; Bueno-de-Mesquita, H. B. As (2018): Elements of the complete blood count associated with cardiovascular disease incidence: Findings from the EPIC-NL cohort study. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 3290. DOI: 10.1038/s41598-018-21661-x.

Lewis, Dorothy E.; Schober, Wendy; Murrell, Sarah; Nguyen, Dianne; Scott, Jeffrey; Boinoff, Jessica et al. (1996): Rare event selection of fetal nucleated erythrocytes in maternal blood by flow cytometry. In: *Cytometry* 23 (3), S. 218–227. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0320(19960301)23:3<218::AID-CYTO5>3.0.CO;2-E.

Libby, Peter; Lüscher, Thomas (2020): COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. In: *Eur Heart J* 41 (32), S. 3038–3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.

Lisonkova, Sarka; Joseph, K. S. (2013): Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 209 (6), 544.e1-544.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019.

Liu, Nianping; Jiang, Chen; Cai, Pengfei; Shen, Zhuoqiao; Sun, Wujianan; Xu, Hao et al. (2021): Single-cell analysis of COVID-19, sepsis, and HIV infection reveals

hyperinflammatory and immunosuppressive signatures in monocytes. In: *Cell Reports* 37 (1), S. 109793. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109793.

MacKay, A. (2001): Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. In: *Obstetrics & Gynecology* 97 (4), S. 533–538. DOI: 10.1016/S0029-7844(00)01223-0.

Magness, Ronald R. (1998): Maternal Cardiovascular and Other Physiologic Responses to the Endocrinology of Pregnancy. In: Fuller W. Bazer (Hg.): *Endocrinology of Pregnancy*. Totowa, NJ: Humana Press (Contemporary Endocrinology, 9), S. 507–539. Online verfügbar unter https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-1804-3_18.

Männistö, Tuija; Mendola, Pauline; Vääräsmäki, Marja; Järvelin, Marjo-Riitta; Hartikainen, Anna-Liisa; Pouta, Anneli; Suvanto, Eila (2013): Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. In: *Circulation* 127 (6), S. 681–690. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128751.

Matute, Juan D.; Finander, Benjamin; Pepin, David; Ai, Xingbin; Smith, Neal P.; Li, Jonathan Z. et al. (2022): Single-cell immunophenotyping of the fetal immune response to maternal SARS-CoV-2 infection in late gestation. In: *Pediatr Res* 91 (5), S. 1090–1098. DOI: 10.1038/s41390-021-01793-z.

Mavrou, A.; Kouvidi, E.; Antsaklis, A.; Souka, A.; Kitsiou Tzeli, S.; Kolialexi, A. (2007): Identification of nucleated red blood cells in maternal circulation: a second step in screening for fetal aneuploidies and pregnancy complications. In: *Prenatal diagnosis* 27 (2), S. 150–153. DOI: 10.1002/pd.1640.

Maynard, Sharon; Epstein, Franklin H.; Karumanchi, S. Ananth (2008): Preeclampsia and angiogenic imbalance. In: *Annual review of medicine* 59, S. 61–78. DOI: 10.1146/annurev.med.59.110106.214058.

Maynard, Sharon E.; Min, Jiang-Yong; Merchan, Jaime; Lim, Kee-Hak; Li, Jianyi; Mondal, Susanta et al. (2003): Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. In: *Journal of Clinical Investigation* 111 (5), S. 649–658. DOI: 10.1172/JCI200317189.

McKenna, Kyle C.; Beatty, Kelly M.; Vicetti Miguel, Rodolfo; Bilonick, Richard A. (2009): Delayed processing of blood increases the frequency of activated CD11b+ CD15+ granulocytes which inhibit T cell function. In: *Journal of Immunological Methods* 341 (1-2), S. 68–75. DOI: 10.1016/j.jim.2008.10.019.

- Melgert, Barbro N.; Spaans, Floor; Borghuis, Theo; Klok, Pieter A.; Groen, Bart; Bolt, Annemarie et al. (2012): Pregnancy and preeclampsia affect monocyte subsets in humans and rats. In: *PLoS one* 7 (9), e45229. DOI: 10.1371/journal.pone.0045229.
- Mellembakken, J. R.; Aukrust, P.; Hestdal, K.; Ueland, T.; Abyholm, T.; Videm, V. (2001): Chemokines and leukocyte activation in the fetal circulation during preeclampsia. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 38 (3), S. 394–398. DOI: 10.1161/01.hyp.38.3.394.
- Miettola, Satu; Hartikainen, Anna-Liisa; Vääräsmäki, Marja; Bloigu, Aini; Ruokonen, Aimo; Järvelin, Marjo-Riitta; Pouta, Anneli (2013): Offspring's blood pressure and metabolic phenotype after exposure to gestational hypertension in utero. In: *European journal of epidemiology* 28 (1), S. 87–98. DOI: 10.1007/s10654-013-9763-5.
- Moffett, A.; Hiby, S. E. (2007): How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? In: *Placenta* 28 Suppl A, S51-6. DOI: 10.1016/j.placenta.2006.11.008.
- Moghaddas Sani, Hakimeh; Zununi Vahed, Sepideh; Ardalan, Mohammadreza (2019): Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. In: *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 109, S. 408–416. DOI: 10.1016/j.biopharm.2018.10.082.
- Moore, Keith L.; Persaud, Trivedi V. N.; Torchia, Mark G. (2013): Embryologie. Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik. 6. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Morton, Adam (2021): Hematological Normal Ranges in Pregnancy. In: *GLOWM*. DOI: 10.3843/GLOWM.413403.
- Mostello, Dorothea; Jen Chang, Jen; Allen, Judy; Luehr, Laura; Shyken, Jaye; Leet, Terry (2010): Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. In: *Obstetrics and gynecology* 116 (3), S. 667–672. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ed74ea.
- Murphy, Kenneth; Weaver, Casey (2018): Janeway Immunologie. 9. Aufl. 2018. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Nahum Sacks, Kira; Friger, Michael; Shoham-Vardi, Ilana; Spiegel, Efrat; Sergienko, Ruslan; Landau, Daniella; Sheiner, Eyal (2018): Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term cardiovascular morbidity of the offspring. In: *Pregnancy hypertension* 13, S. 181–186. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.06.013.

- Nerenberg, Kara A.; Johnson, Jeffrey A.; Leung, Becky; Savu, Anamaria; Ryan, Edmond A.; Chik, Constance L.; Kaul, Padma (2013): Risks of Gestational Diabetes and Preeclampsia Over the Last Decade in a Cohort of Alberta Women. In: *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC* 35 (11), S. 986–994. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30786-6.
- Ness, Roberta B.; Roberts, James M. (1996): Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 175 (5), S. 1365–1370. DOI: 10.1016/S0002-9378(96)70056-X.
- Oh, Ester S.; Na, Muzi; Rogers, Connie J. (2021): The Association Between Monocyte Subsets and Cardiometabolic Disorders/Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Frontiers in cardiovascular medicine* 8, S. 640124. DOI: 10.3389/fcvm.2021.640124.
- Palmirotta, Raffaele; Marchis, Maria Laura de; Ludovici, Giorgia; Leone, Barbara; Savonarola, Annalisa; Ialongo, Cristiano et al. (2012): Impact of preanalytical handling and timing for peripheral blood mononuclear cells isolation and RNA studies: the experience of the Interinstitutional Multidisciplinary BioBank (BioBIM). In: *The International journal of biological markers* 27 (2), e90-8. DOI: 10.5301/JBM.2012.9235.
- Palomo, Marta; Youssef, Lina; Ramos, Alex; Torramade-Moix, Sergi; Moreno-Castaño, Ana Belen; Martinez-Sanchez, Julia et al. (2022): Differences and similarities in endothelial and angiogenic profiles of preeclampsia and COVID-19 in pregnancy. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.03.048.
- Papageorghiou, Aris T.; Deruelle, Philippe; Gunier, Robert B.; Rauch, Stephen; García-May, Perla K.; Mhatre, Mohak et al. (2021): Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 225 (3), 289.e1-289.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.014.
- Passlick, B.; Flieger, D.; Ziegler-Heitbrock, H. W. (1989): Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. In: *Blood* 74 (7), S. 2527–2534. DOI: 10.1182/blood.V74.7.2527.2527.
- Peraçoli, José Carlos; Borges, Vera Therezinha Medeiros; Ramos, José Geraldo Lopes; Cavalli, Ricardo de Carvalho; Costa, Sérgio Hofmeister de Almeida Martins; Oliveira, Leandro Gustavo de et al. (2019): Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia. In: *Revista*

brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia 41 (5), S. 318–332. DOI: 10.1055/s-0039-1687859.

Phipps, Elizabeth A.; Thadhani, Ravi; Benzing, Thomas; Karumanchi, S. Ananth (2019): Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. In: *Nat Rev Nephrol* 15 (5), S. 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.

Pijnenborg, R.; Vercruyse, L.; Hanssens, M. (2006): The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. In: *Placenta* 27 (9-10), S. 939–958. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.12.006.

Plows, Jasmine F.; Stanley, Joanna L.; Baker, Philip N.; Reynolds, Clare M.; Vickers, Mark H. (2018): The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. In: *International Journal of Molecular Sciences* 19 (11). DOI: 10.3390/ijms19113342.

Possomato-Vieira, J. S.; Khalil, R. A. (2016): Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. In: *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)* 77, S. 361–431. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.008.

Purnell, Jonathan Q. (Hg.) (2023): Endotext [Internet]: MDText.com, Inc.

Rana, Sarosh; Lemoine, Elizabeth; Granger, Joey P.; Karumanchi, S. Ananth (2019): Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. In: *Circulation research* 124 (7), S. 1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

Randolph, Gwendalyn J.; Jakubzick, Claudia; Qu, Chunfeng (2008): Antigen presentation by monocytes and monocyte-derived cells. In: *Current opinion in immunology* 20 (1), S. 52–60. DOI: 10.1016/j.coi.2007.10.010.

Rasmussen, Lene G.; Lykke, Jacob A.; Staff, Anne C. (2015): Angiogenic biomarkers in pregnancy: defining maternal and fetal health. In: *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 94 (8), S. 820–832. DOI: 10.1111/aogs.12629.

Redman, C.W.G. (1991): Pre-eclampsia and the placenta. In: *Placenta* 12 (4), S. 301–308. DOI: 10.1016/0143-4004(91)90339-H.

Redman, Christopher W.; Sargent, Ian L. (2005): Latest advances in understanding preeclampsia. In: *Science (New York, N.Y.)* 308 (5728), S. 1592–1594. DOI: 10.1126/science.1111726.

Redman, Christopher W. G.; Sargent, Ian L. (2010): Immunology of pre-eclampsia. In: *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* 63 (6), S. 534–543. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x.

- Redman, Christopher W.G.; Sacks, Gavin P.; Sargent, Ian L. (1999): Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180 (2), S. 499–506. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70239-5.
- Roberts, J. M. (1998): Endothelial dysfunction in preeclampsia. In: *Seminars in reproductive endocrinology* 16 (1), S. 5–15. DOI: 10.1055/s-2007-1016248.
- Roberts, J. M.; Lain, K. Y. (2002): Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. In: *Placenta* 23 (5), S. 359–372. DOI: 10.1053/plac.2002.0819.
- Roberts, J. M.; Redman, C. W. (1993): Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. In: *Lancet (London, England)* 341 (8858), S. 1447–1451. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90889-o.
- Roberts, J. M.; Taylor, R. N.; Musci, T. J.; Rodgers, G. M.; Hubel, C. A.; McLaughlin, M. K. (1989): Preeclampsia: an endothelial cell disorder. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 161 (5), S. 1200–1204. DOI: 10.1016/0002-9378(89)90665-0.
- Romundstad, Pål R.; Magnussen, Elisabeth B.; Smith, George Davey; Vatten, Lars J. (2010): Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? In: *Circulation* 122 (6), S. 579–584. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943407.
- Rudloff, Stefan; Janot, Mathilde; Rodriguez, Stephane; Dessalle, Kevin; Jahnenn-Decent, Willi; Huynh-Do, Uyen (2021): Fetuin-A is a HIF target that safeguards tissue integrity during hypoxic stress. In: *Nature communications* 12 (1), S. 549. DOI: 10.1038/s41467-020-20832-7.
- Ruhl, Louisa; Pink, Isabell; Kühne, Jenny F.; Beushausen, Kerstin; Keil, Jana; Christoph, Stella et al. (2021): Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks. In: *Sig Transduct Target Ther* 6 (1), S. 418. DOI: 10.1038/s41392-021-00819-6.
- Rusterholz, Corinne; Hahn, Sinuhe; Holzgreve, Wolfgang (2007): Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. In: *Seminars in immunopathology* 29 (2), S. 151–162. DOI: 10.1007/s00281-007-0071-6.
- Saeedi, Maryam; Cao, Yang; Fadl, Helena; Gustafson, Hanne; Simmons, David (2021): Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when implementing the IADPSG criteria: A systematic review and meta-analysis. In: *Diabetes Research and Clinical Practice* 172, S. 108642. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108642.

- Saini, Hemant; Puppala, Bhagya L.; Angst, Denise; Gilman-Sachs, Alice; Costello, Michael (2004): Upregulation of neutrophil surface adhesion molecules in infants of pre-eclamptic women. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 24 (4), S. 208–212. DOI: 10.1038/sj.jp.7211056.
- Sankaran, Srividhya; Kyle, Phillipa M. (2009): Aetiology and pathogenesis of IUGR. In: *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 23 (6), S. 765–777. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2009.05.003.
- Say, Lale; Chou, Doris; Gemmill, Alison; Tunçalp, Özge; Moller, Ann-Beth; Daniels, Jane et al. (2014): Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. In: *The Lancet Global Health* 2 (6), e323-e333. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- Schaefer C. (2018): Sicherheit von Antihypertensiva in der Schwangerschaft. Sachbericht für das Bundesministerium für Gesundheit. Online verfügbar unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/20181015_Sachbericht_Antihypertensiva_Stand_11_6_2019.pdf.
- Schaefer-Graf, Ute; Kautzky-Willer, Alexandra (2016): Diabetes mellitus und Schwangerschaft. In: *Die Geburtshilfe*: Springer, Berlin, Heidelberg, S. 589–614. Online verfügbar unter https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45064-2_26.
- Schaefer-Graf, Ute et al. (2018): S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 2. Auflage.
- Schulte-Schrepping, Jonas; Reusch, Nico; Paclik, Daniela; Baßler, Kevin; Schlickeiser, Stephan; Zhang, Bowen et al. (2020): Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. In: *Cell* 182 (6), 1419-1440.e23. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.001.
- Schwartz, R.; Gruppuso, P. A.; Petzold, K.; Brambilla, D.; Hiilesmaa, V.; Teramo, K. A. (1994): Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. In: *Diabetes care* 17 (7), S. 640–648. DOI: 10.2337/diacare.17.7.640.
- Seely, Ellen W.; Ecker, Jeffrey (2011): Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. In: *The New England journal of medicine* 365 (5), S. 439–446. DOI: 10.1056/NEJMcp0804872.
- Siddiqi, Hasan K.; Mehra, Mandeep R. (2020): COVID-19 illness in native and immuno-suppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 39 (5), S. 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

- Skjaerven, Rolv; Wilcox, Allen J.; Lie, Rolv T. (2002): The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. In: *The New England journal of medicine* 346 (1), S. 33–38. DOI: 10.1056/NEJMoa011379.
- Staff, A. C.; Dechend, R.; Redman, C. W. G. (2013): Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. In: *Placenta* 34 Suppl, S73-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.11.022.
- Staff, Anne Cathrine (2019): The two-stage placental model of preeclampsia: An update. In: *Journal of Reproductive Immunology* 134-135, S. 1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004.
- Staff, Anne Cathrine; Dechend, Ralf; Pijnenborg, Robert (2010): Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 56 (6), S. 1026–1034. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157743.
- Sysmex (2012): Die klinische Relevanz der Bestimmung von NRBC im kleinen Blutbild durch die XN-Serie (Vol. 15.2 Nr. 8).
- Tam, Wing Hung; Ma, Ronald Ching Wan; Ozaki, Risa; Li, Albert Martin; Chan, Michael Ho Ming; Yuen, Lai Yuk et al. (2017): In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. In: *Diabetes care* 40 (5), S. 679–686. DOI: 10.2337/dc16-2397.
- Tersigni, Chiara; Meli, Federica; Neri, Caterina; Iacoangeli, Azzurra; Franco, Rita; Lanzone, Antonio et al. (2020): Role of Human Leukocyte Antigens at the Feto-Maternal Interface in Normal and Pathological Pregnancy: An Update. In: *International Journal of Molecular Sciences* 21 (13). DOI: 10.3390/ijms21134756.
- Teuwen, Laure-Anne; Geldhof, Vincent; Pasut, Alessandra; Carmeliet, Peter (2020): COVID-19: the vasculature unleashed. In: *Nat Rev Immunol* 20 (7), S. 389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
- Thomas, Lothar (2024): Labor und Diagnose. Prof. Lothar Thomas. Online verfügbar unter <https://www.labor-und-diagnose.de/index.html>, zuletzt aktualisiert am 07.05.2024, zuletzt geprüft am 24.05.2024.
- Tomimatsu, Takuji; Mimura, Kazuya; Endo, Masayuki; Kumasawa, Keiichi; Kimura, Tadashi (2017): Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. In: *Hypertens Res* 40 (4), S. 305–310. DOI: 10.1038/hr.2016.152.

Umesawa, Mitsumasa; Kobashi, Gen (2017): Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. In: *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 40 (3), S. 213–220. DOI: 10.1038/hr.2016.126.

Vanderbeke, L.; van Mol, P.; van Herck, Y.; Smet, F. de; Humbert-Baron, S.; Martinod, K. et al. (2021): Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. In: *Nature communications* 12 (1), S. 4117. DOI: 10.1038/s41467-021-24360-w.

Vikse, Bjørn Egil; Irgens, Lorentz M.; Leivestad, Torbjørn; Skjaerven, Rolv; Iversen, Bjarne M. (2008): Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. In: *The New England journal of medicine* 359 (8), S. 800–809. DOI: 10.1056/NEJMoa0706790.

Vishnyakova, Polina; Elchaninov, Andrey; Fatkhudinov, Timur; Sukhikh, Gennady (2019): Role of the Monocyte-Macrophage System in Normal Pregnancy and Preeclampsia. In: *International Journal of Molecular Sciences* 20 (15). DOI: 10.3390/ijms20153695.

Vishnyakova, Polina; Kuznetsova, Maria; Poltavets, Anastasiya; Fomina, Mariia; Kiseleva, Viktoriia; Muminova, Kamilla et al. (2022): Distinct gene expression patterns for CD14++ and CD16++ monocytes in preeclampsia. In: *Scientific reports* 12 (1), S. 15469. DOI: 10.1038/s41598-022-19847-5.

Vohr, Betty R.; Boney, Charlotte M. (2008): Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 21 (3), S. 149–157. DOI: 10.1080/14767050801929430.

Vollmar, Angelika; Zündorf, Ilse; Dingermann, Theodor (2013): Immunologie. Grundlagen und Wirkstoffe ; mit 216 Tabellen. 2. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Online verfügbar unter <https://elibrary.hirzel.de/textbook/99.105015/9783804731172>.

Waele, M. de; Foulon, W.; Renmans, W.; Segers, E.; Smet, L.; Jochmans, K.; van Camp, B. (1988): Hematologic values and lymphocyte subsets in fetal blood. In: *American journal of clinical pathology* 89 (6), S. 742–746. DOI: 10.1093/ajcp/89.6.742.

Wahn, Volker (2024): Immunologische Tabellen. Online verfügbar unter <https://www.immundefekt.de/immunologische-tabellen>, zuletzt geprüft am 17.01.2025.

- Walsh, Scott W. (2007): Obesity: a risk factor for preeclampsia. In: *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 18 (10), S. 365–370. DOI: 10.1016/j.tem.2007.09.003.
- Waterhouse, Deirdre F.; Cahill, Ronan A.; Sheehan, Frances; McCreery, Cj (2008): Prediction of calculated future cardiovascular disease by monocyte count in an asymptomatic population. In: *Vascular health and risk management* 4 (1), S. 177–187. DOI: 10.2147/vhrm.2008.04.01.177.
- Wei, Shu Qin; Bilodeau-Bertrand, Marianne; Liu, Shiliang; Auger, Nathalie (2021): The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 193 (16), E540-E548. DOI: 10.1503/cmaj.202604.
- Welsch, Ulrich; Kummer, Wolfgang; Deller, Thomas (Hg.) (2018): Histologie. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie : das Lehrbuch. Unter Mitarbeit von Stefan Elsberger. Urban-&-Fischer-Verlag. 5. Auflage. München: Elsevier.
- Williams, Bryan; Mancia, Giuseppe et al (2018): ESC/ESH Pocket Guidelines. Management der arteriellen Hypertonie. Online verfügbar unter https://leitlinien.dgk.org/files/28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie_aktualisiert.pdf, zuletzt geprüft am 03.07.2024.
- Wilson, Brenda J.; Watson, M. Stuart; Prescott, Gordon J.; Sunderland, Sarah; Campbell, Doris M.; Hannaford, Philip; Smith, W. Cairns S. (2003): Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 326 (7394), S. 845. DOI: 10.1136/bmj.326.7394.845.
- Xiao, J.; Garcia-Lloret, M.; Winkler-Lowen, B.; Miller, R.; Simpson, K.; Guilbert, L. J. (1997): ICAM-1-mediated adhesion of peripheral blood monocytes to the maternal surface of placental syncytiotrophoblasts: implications for placental villitis. In: *The American Journal of Pathology* 150 (5), S. 1845–1860.
- Xiong, Xu; Demianczuk, Nestor N.; Saunders, L. Duncan; Wang, Fu-Lin; Fraser, William D. (2002): Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. In: *American journal of epidemiology* 155 (3), S. 203–209. DOI: 10.1093/aje/155.3.203.
- Yang, Jiyeon; Zhang, Lixiao; Yu, Caijia; Yang, Xiao-Feng; Wang, Hong (2014): Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. In: *Biomark Res* 2 (1), S. 1. DOI: 10.1186/2050-7771-2-1.

- Zhang, Dan; Guo, Rui; Lei, Lei; Liu, Hongjuan; Wang, Yawen; Wang, Yili et al. (2021): Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. In: *Journal of Leukocyte Biology* 109 (1), S. 13–22. DOI: 10.1002/JLB.4HI0720-470R.
- Zhao, Sijia; Xie, Ting; Shen, Li; Liu, Hong; Wang, Liling; Ma, Xixiang et al. (2021): An Immunological Perspective: What Happened to Pregnant Women After Recovering From COVID-19? In: *Frontiers in immunology* 12, S. 631044. DOI: 10.3389/fimmu.2021.631044.
- Zhou, Wenwen; Chen, Yixuan; Zheng, Yuhui; Bai, Yong; Yin, Jianhua; Wu, Xiao-Xia et al. (2024): Characterizing immune variation and diagnostic indicators of preeclampsia by single-cell RNA sequencing and machine learning. In: *Communications biology* 7 (1), S. 32. DOI: 10.1038/s42003-023-05669-2.
- Zhou, Yonggang; Fu, Binqing; Zheng, Xiaohu; Wang, Dongsheng; Zhao, Changcheng; Qi, Yingjie et al. (2020): Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. In: *National Science Review* 7 (6), S. 998–1002. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041.
- Ziegler-Heitbrock, Loems (2007): The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. In: *Journal of Leukocyte Biology* 81 (3), S. 584–592. DOI: 10.1189/jlb.0806510.
- Ziegler-Heitbrock, Loems; Ancuta, Petronela; Crowe, Suzanne; Dalod, Marc; Grau, Veronika; Hart, Derek N. et al. (2010): Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. In: *Blood* 116 (16), e74-80. DOI: 10.1182/blood-2010-02-258558.
- Zuk, Patricia A.; Benhaim, Prosper; Hedrick, Marc H. (2004): 40 - Stem Cells from Adipose Tissue. In: Robert Lanza, John Gearhart, Brigid Hogan, Douglas Melton, Roger Pedersen, James Thomson und Michael West (Hg.): *Handbook of stem cells*. Amsterdam: Elsevier Acad. Press, S. 425–447. Online verfügbar unter <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124366435501309>.

Publikationsliste

- 1) **05/2022:** Lasch M, Sudan K, Paul C, Schulz C, Kolben T, **Dorp JV**, Eren S, Beyer S, Siniscalchi L, Mahner S, Jeschke U, Meister S. Isolation of Decidual Macrophages and Hofbauer Cells from Term Placenta-Comparison of the Expression of CD163 and CD80. International Journal of Molecular Sciences.
- 2) **01/2022:** Yang H, Kolben T, Kessler M, Meister S, Paul C, **van Dorp J**, Eren S, Kuhn C, Rahmeh M, Herbst C, Fink SG, Weimer G, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V. FAM111A Is a Novel Molecular Marker for Oocyte Aging. Biomedicines.
- 3) **12/2021:** Yang H, Kolben T, Meister S, Paul C, **van Dorp J**, Eren S, Kuhn C, Rahmeh M, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V. Factors Influencing the In Vitro Maturation (IVM) of Human Oocyte. Biomedicines.

Danksagung

An erster Stelle danke ich dem ärztlichen Direktor Herrn Prof. Dr. med. Sven Mahner, dass ich an seiner Klinik meine Promotion absolvieren durfte. Ebenso danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Kolben für sein Vertrauen und die Möglichkeit mein Wissen in diesem Fachgebiet erweitern zu können. Ich habe mich während der gesamten Zeit uneingeschränkt unterstützt gefühlt.

An zweiter Stelle bedanke ich mich sehr herzlich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Sarah Meister. Vielen Dank für das entgegengebrachte Vertrauen, das gemeinsame und kollegiale Hinterfragen aller aufkommenden Fragen und insbesondere für die enge Betreuung in den intensiven Monaten im Labor. Danke für alles, was ich lernen durfte; danke für die zahlreichen Ideen, Ratschläge und detaillierten Korrekturen. Danke, dass du mir ein ehrgeiziges Vorbild warst und dieses interdisziplinäre Projekt initiiert hast. Diese Arbeit hat mich darin bestärkt, die Gynäkologie und Geburtshilfe als meine Wunschfachrichtung zu wählen, in der ich nun mit Überzeugung und Freude tätig bin.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LMU-Klinikums für die gute Zusammenarbeit. Im Besonderen dem Hebammen- und Assistententeam für die Probenammlung und Aufklärung. Hervorzuheben sind im Speziellen Frau Madlen Bendig, Frau Dr. med. Charlotte Deppe und Frau Dr. med. Teresa Starrach, die sich außerordentlich für das Gelingen einsetzen.

Ein großer Dank geht an all meine Mitdoktoranden unserer Arbeitsgruppe für die kollegiale Zusammenarbeit. Besonders hervorheben möchte ich hier Frau Corinna Paul. Du warst vom ersten Tag im Labor bis zum letzten Wort in dieser Arbeit immer eine treue, hilfreiche, mitfühlende, wohlwollende und vorausschauende Stütze. Liebe Corinna, ich danke dir für die gemeinsame Zeit und die außerordentlich gute Zusammenarbeit!

Allen Kooperationspartnern danke ich für die Bereitstellung aller materiellen und inhaltlichen Ressourcen und damit das Möglichmachen dieser Arbeit. Insbesondere hervorheben möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Christian Schulz und Frau Dr. rer. nat. Kritika Sudan, die sich während meiner Zeit als Doktorandin jederzeit für Fragen, Hilfestellungen und kritische Gespräche bereit erklärte und mir beiseite stand. Ein außerordentlicher Dank geht auch an die Technische Assistenten Frau Elisabeth Raatz und Herrn Michael Lorenz. Ihr beiden habt mich mit Leidenschaft und konstruktiven Gedanken bei allen Fragen und aufkommenden Problemen unterstützt und mich in einige Versuche eingebracht. Gleichermaßen danke ich Frau Zeljka Sisic, die sich immer wieder ausgiebig Zeit nahm, um uns in die Durchflusszytometrie einzuarbeiten und uns bei aufkommenden Problemen lösungsorientiert beiseite stand.

Danksagung

Ebenso danke ich allen Mitwirkenden des Forschungslabors der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LMU-Klinikums für die gute Zusammenarbeit, das Möglichmachen, sowie jegliche Hilfestellung bei Fragen. Frau Dr. rer. nat. Mirjana Kessler danke ich für die kritischen Gespräche und Analysen meiner Daten.

Genauso danke ich allen weiteren Mitwirkenden, die hier nicht namentlich aufgelistet sind und auf unterschiedlichsten Arten zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Hervorzuheben sind ebenso alle Eltern, die die Proben der Forschung zur Verfügung gestellt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinem Vater und meinem Onkel Ollo sowie meinen Freunden. Ich bin traurig, dass mein Vater die Fertigstellung dieser Arbeit nicht mehr erleben durfte, aber ich weiß, er schaut von oben zu und ist sehr stolz. Danke für eure Motivation, eure Kraft, euer Verständnis, euren technischen Support, das intensive Korrekturlesen und alle inhaltlichen Auseinandersetzungen. Ein herzlicher Dank an meine engsten Freundinnen und nun auch Kolleginnen Nadine, Ruth und Sofia. Ihr drei habt mich auf vielfältige, kreative, weitbringende und besondere Art und Weise in diesem Projekt unterstützt. Ich danke euch sehr!

Meinen Eltern danke ich vom ganzen Herzen für die Ermöglichung des Medizinstudiums und ihre immerwährende Unterstützung. Nur dadurch war es mir möglich, so viel Zeit in meine Promotion zu investieren. Ihr habt immer an mich und an die Fertigstellung dieser Arbeit geglaubt!

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Julia Sophie van Dorp, an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel
**„Charakterisierung maternaler und fetaler Monozyten in Bezug auf inflammatori-
sche und adhäsive Marker in der Präeklampsie“**
selbstständig verfasst, mich außer den angegebenen keiner weiterer Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind,
als solche kenntlich und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln
nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades ein-
gereicht wurde.

München, den 08.01.2026

Julia Sophie van Dorp

Übereinstimmungserklärung

Hiermit erkläre ich, Julia Sophie van Dorp, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

„Charakterisierung maternaler und fetaler Monozyten in Bezug auf inflammatorische und adhäsive Marker in der Präeklampsie“

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt

München, den 08.01.2026

Julia Sophie van Dorp