

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

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Untersuchung von  
hämodynamischen Parametern und Angiogenesefaktoren  
in physiologischen Schwangerschaften und Schwangerschaften  
mit Gestationsdiabetes

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

vorgelegt von  
Donata-Maximiliane Burgmann  
aus Nürtingen

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Barbara Schiessl
1. Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Annette- G. Ziegler
2. Mitberichterstatter	Prof. Dr. med. Jochen Seißler
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Maximilian Franz
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	24.3.2011

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
1.1. Historischer Überblick.....	8
1.2. Überblick über Glukosestoffwechselstörungen.....	9
1.2.1. Diabetes mellitus Typ I.....	10
1.2.2. Diabetes mellitus Typ II .....	11
1.2.3. Gestationsdiabetes .....	13
1.2.4. Einteilung von Diabetes mellitus in der Schwangerschaft nach White.....	16
1.3. Komplikationen durch Diabetes in der Schwangerschaft.....	16
1.3.1. Embryonal- und Fetalentwicklung bei GDM.....	16
1.3.2. Peripartale und postpartale Komplikationen.....	18
1.4. Management des Diabetes in der Schwangerschaft.....	19
1.4.1. Überwachung schwangerer Frauen mit DM .....	19
1.4.2. Therapieoptionen und –ziele bei GDM.....	19
1.5. Bedeutung von BNP .....	20
1.5.1. Definition und Struktur.....	20
1.5.2. Wirkmechanismus und Rezeptoren .....	21
1.5.3. Funktion.....	22
1.5.4. BNP und seine Bedeutung bei Diabetes .....	24
1.5.5. BNP und seine Bedeutung in der Schwangerschaft.....	24
1.6. Bedeutung von sFlt-1.....	25
1.6.1. Definition und Struktur.....	25
1.6.2. Funktion und Wirkung in der Schwangerschaft .....	26
1.7. Bedeutung von PIGF .....	28
1.7.1. Definition und Struktur.....	28
1.7.2. Rezeptoren .....	29
1.7.3. Funktion und Bedeutung während der Schwangerschaft.....	29
1.8. Der Augmentation Index und die Pulswellengeschwindigkeit.....	30
1.8.1. Definition und Funktion .....	30
1.8.2. AIX und seine Bedeutung bei Diabetes .....	31
1.8.3. AIX und seine Bedeutung in der Schwangerschaft .....	32
1.9. Dopplersonographie in der Schwangerschaft .....	32
<b>II. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>33</b>
<b>III. MATERIALIEN UND METHODEN</b> .....	<b>34</b>
3.1. Patientinnen und klinische Methodik .....	34
3.1.1. Studienprotokoll .....	34
3.1.2. Charakterisierung der untersuchten Patientengruppen.....	36
3.1.3. Diagnosestellung durch Screening.....	37
3.1.3.1. 50g-Glukose-Belastungstest (Glucose-Challenge-Test, GCT).....	37
3.1.3.2. Oraler Glukosetoleranztest.....	37
3.1.4. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien .....	38
3.1.5. Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung.....	38
3.2. Methodik der Messung von NT-proBNP, sFlt1, PIGF .....	39

<b>3.3.</b>	<b>Materialien und Geräte.....</b>	<b>42</b>
3.3.1.	Arteriograph von TensioClinic®, Ungarn .....	42
3.3.2.	Blutdruckmessung .....	43
	Dopplersonographie .....	43
3.3.3.	.....	43
3.3.4.	Urinstix .....	44
<b>3.4.</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>44</b>
 <b>IV. ERGEBNISSE .....</b>		<b>44</b>
<b>4.1.</b>	<b>Morphologische Daten .....</b>	<b>44</b>
<b>4.2.</b>	<b>NT-proBNP .....</b>	<b>47</b>
4.2.1.	NT-proBNP im Verlauf der normalen SS.....	47
4.2.2.	NT-proBNP im Verlauf der SS mit insulinpflichtigem GDM.....	48
4.2.3.	NT-proBNP im Verlauf der SS mit nicht-insulinpflichtigem GDM.....	49
<b>4.2.</b>	<b>sFlt-1 .....</b>	<b>50</b>
4.2.1.	sFlt-1 im Verlauf der normalen SS .....	50
4.2.2.	sFlt-1 im Verlauf der SS mit insulinpflichtigem GDM .....	50
4.3.3.	sFlt-1 im Verlauf der SS mit nicht-insulinpflichtigem GDM.....	51
<b>4.3.</b>	<b>PIGF.....</b>	<b>52</b>
4.3.1.	PIGF im Verlauf der normalen SS.....	52
4.3.2.	PIGF im Verlauf der SS mit insulinpflichtigem GDM .....	52
4.3.3.	PIGF im Verlauf der SS mit nicht-insulinpflichtigem GDM.....	52
<b>4.4.</b>	<b>sFlt-1/PIGF .....</b>	<b>53</b>
4.4.1.	sFlt-1/PIGF im Verlauf der normalen SS.....	53
4.4.2.	sFlt-1/PIGF im Verlauf der SS mit insulinpflichtigem GDM.....	54
4.4.3.	sFlt-1/PIGF im Verlauf der SS mit nicht-insulinpflichtigem GDM.....	54
<b>4.5.</b>	<b>AIX80 im Verlauf der SS mit bzw. ohne GDM.....</b>	<b>55</b>
<b>4.6.</b>	<b>PWV und systolischer Blutdruck im Verlauf der SS mit bzw. ohne GDM.....</b>	<b>56</b>
<b>4.7.</b>	<b>Dopplersonographie der Arteriae uterinae während der SS mit bzw. ohne GDM.....</b>	<b>57</b>
<b>4.8.</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>58</b>
 <b>V. DISKUSSION .....</b>		<b>59</b>
<b>5.1.</b>	<b>NT-proBNP .....</b>	<b>59</b>
<b>5.2.</b>	<b>Angiogenetische Faktoren.....</b>	<b>61</b>
<b>5.3.</b>	<b>Hämodynamischk.....</b>	<b>63</b>
 <b>VI. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>		<b>64</b>
 <b>VII. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>		<b>67</b>
 <b>VIII. ANHANG .....</b>		<b>76</b>
<b>8.1.</b>	<b>Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung .....</b>	<b>76</b>

8.2. CRF .....	80
<b>IX. DANKSAGUNG .....</b>	<b>82</b>
<b>X. LEBENSLAUF .....</b>	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
AIX	Augmentation Index
ANP	Atrionatriuretisches Peptid
AS	Aminosäure
BNP	Brain-type natriuretic peptide
BMI	Body mass Index
BZ	Blutzucker
CTG	Kardiotokographie
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DM I	Diabetes mellitus Typ I
DM II	Diabetes mellitus Typ II
DS	Dopplersonographie
GDM	Gestationsdiabetes
GCT	Glucose challenge test
HAPO-Studie	“Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome”-Studie
HELLP	Haemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets
IGT	Eingeschränkte Glukosetoleranz
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
LADA	late onset diabetes in adults
LGA	large for gestational age infant
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
NT-proBNP	N-terminal brain-type pro-natriuretic peptide
NYAH	New York Heart Association
OGTT	Orales Glukosetoleranztest
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatility Index
PIGF	Placental Growth Factor
pc	post conceptionem
pp	post partum
PWV	pulse wave velocity (Pulswellengeschwindigkeit)
RR <sub>syst</sub>	Blutdruck systolisch

sFlt-1	soluble fms-like tyrosinkinase 1
SGA	small for gestational age
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SS	Schwangerschaft(en)
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
VEGF	vascular endothelial growth factor

# I. EINLEITUNG

## 1.1. Historischer Überblick

### Entdeckung von Diabetes mellitus und Insulin

Seit über 2000 Jahren stellt die Krankheit Diabetes mellitus für Ärzte ein Rätsel dar. Bereits im 2. Jahrhundert vor Christus beschreibt der griechische Arzt Aretaios von Kappadokien die Krankheit als „Harnuhr“ (griechisch: Diabetes) und im Mittelalter war von „honigsüßem Durchfluss“ die Rede.

Erst 1869 definiert Paul Langerhans im Rahmen seiner Dissertation die sogenannten „Inselzellen“ der Bauchspeicheldrüse, deren Funktion ihm aber nicht bekannt ist. Zwanzig Jahre später wird zufällig der medizinische Zusammenhang zwischen Diabetes und Pankreas festgestellt, als 1889 zwei deutsche Internisten, Joseph von Mering und Oskar Minkowski, bei einem Hund nach Exstirpation der Bauchspeicheldrüse Zucker im Urin nachweisen. Verschiedene Forscher versuchen nun erfolglos, durch Zerkleinern des Organs das lebenswichtige, „zuckerabbauende“ Sekret zu gewinnen.

Im Jahre 1921 gelingt es schließlich dem kanadischen Orthopäden Frederick Grant Banting mit seinem Doktoranden Charles Best durch Abklemmen des Pankreasgangs das Hormon „Isletin“ aus den „Inselzellen“ der Bauchspeicheldrüse zu gewinnen. Im darauf folgenden Jahr wird Insulin erstmals einem 13jährigen Jungen appliziert, der dem Tode nahe im diabetischen Koma liegt. Insulin zeigt seine Wirkung und Banting erhält 1923 gemeinsam mit John MacLoad den Nobelpreis für Medizin.

Im selben Jahr wird durch MacLoad das Glukagon entdeckt und gleichzeitig beginnt die industrielle Herstellung von Insulin.(1)

### Bedeutung des Insulins für die Geburtshilfe

Die Einführung des Insulins in der Therapie des Diabetes mellitus stellt auch für die Geburtshilfe einen bahnbrechenden Fortschritt dar. Bis dato war eine Schwangerschaft für Diabetikerinnen ausgeschlossen, denn mit ihr war eine große mütterliche Mortalität, sowie eine perinatale Mortalität des Kindes von 80%

verbunden. Durch die Insulintherapie konnte die perinatale Mortalität in Deutschland auf 2-4% reduziert werden, wobei die mütterliche Sterblichkeit heute praktisch fast nicht mehr vorkommt und sich somit nicht mehr von der gesunder Mütter unterscheidet (2). Trotzdem sind auch heute Komplikationen bei Schwangerschaften mit Diabetes nicht selten.

Der Begriff „Gestationsdiabetes“ wurde erstmals 1951 von Pedersen verwendet (3). Weitere Forscher wie Elliot Joslin, Priscilla White und John O`Sullivan, die in den 1960er Jahren maßgeblich gewirkt haben, gelten als Pioniere in der Erforschung des Gestationsdiabetes.

### Meilensteine der Diabetologie

- 1869 Langerhans entdeckt die Inselzellen
- 1921 Entdeckung des Insulins durch Charles Best
- 1936 Depot-Insulin (NPH-Insulin) kommt auf den Markt
- 1958 F. Sanger entschlüsselt die Struktur von Insulin und erhält den Nobelpreis für Chemie- die Voraussetzung für die künstliche Herstellung des Hormons ist geschaffen
- 1968 Entdeckung des HbA1c durch Samule Rahbar
- 1978 Die genetische Synthese von Humaninsulin aus E. coli-Bakterien gelingt erstmals den Forschern um Goeddel
- 1990er Jahre Kurzwirkende Insulinanaloga erscheinen auf dem Markt
- 1997 Thiazolidindione zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt
- 2000 Langwirkende Insulinanaloga erscheinen auf dem Markt

### **1.2. Überblick über Glukosestoffwechselstörungen**

Diabetes mellitus ist nach Angaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) definiert als „eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels“. Diese kann entweder aus „einer gestörten Insulinsekretion oder verminderter Insulinwirkung oder auch beidem“ resultieren (4).

Nach der Klassifikation der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) von 2007 werden vier Erkrankungstypen verschiedener Genese unterschieden (5).

1. Diabetes mellitus Typ I (DM I): Ursache ist die Zerstörung der  $\beta$ -Zellen, die zu Insulinmangel führt.
2. Diabetes mellitus Typ II (DM II): es liegt eine Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel als Ursache vor.
3. Diabetes mellitus Typ III (DM III): andere spezifische Typen z.B. genetische, endokrine, infektiöse, medikamenteninduzierte oder syndromassoziierte Genese.
4. Gestationsdiabetes (GDM)

Derzeit leiden weltweit 151 Millionen Menschen an Diabetes mellitus. Nach Rechnungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) steigen die Patientenzahlen dramatisch an und verdoppeln sich bis zum Jahr 2025 auf 300 Millionen. Als häufigste Todesursache bei Diabetikern gelten derzeit kardiovaskuläre Ursachen (40%).(6) Dass Diabetes mellitus eine ernstzunehmende Stoffwechselerkrankung ist, die es dringend durch Prävention und adäquate Therapie zu behandeln gilt, wird durch diese Zahlen betont.

### 1.2.1. Diabetes mellitus Typ I

#### Definition

Diabetes mellitus Typ I (früher: IDDM: insulin-dependent diabetes mellitus) ist eine Glukosestoffwechselstörung, die aufgrund der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas zu Hyperglykämie führt. Ätiologisch kann es sich hier um ein autoimmunes (Typ IA) oder idiopathisches (Typ IB) Geschehen handeln. Typische Symptome sind dabei Polyurie, Polydypsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Dieses Syndrom, auch mit dem Begriff Insulinmangelsyndrom bezeichnet, tritt spontan und akut auf und kann verschieden ausgeprägte Manifestationsursachen haben. Diese schließen sowohl die gestörte Glukoseintoleranz, mäßig erhöhte Nüchternblutzuckerwerte, als auch absolute Insulinbedürftigkeit bis hin zur Stoffwechselentgleisung mit Ketoazidose ein. Letztere kann im schlimmsten Fall einen komatösen Zustand

hervorrufen. DM I tritt meist im Kindes- oder Jugendalter auf, seine Manifestation im Erwachsenenalter ist aber nicht vollständig ausgeschlossen. Man spricht in diesem Fall von late onset diabetes in adults (LADA). Dabei kann es sein, dass über Jahre noch eine Restfunktion der Inselzellen besteht, die erst im Erwachsenenalter erlischt und dann zur vollständig ausgeprägten Manifestation der Krankheit führt. DM I-Patienten sind in jedem Fall insulinpflichtig. Die Erstmanifestation des DM I geht meist mit einem Leistungsknick oder gar einem banalen Infekt einher.(4)

### Diagnosestellung

Die Diagnosestellung wird bei klassischer Symptomatik, Glukosurie oder Gelegenheitshyperglykämie durch die Bestimmung einer Gelegenheitsplasmaglukose bestätigt. Ab Glukosewerten  $\geq 200\text{mg/dL}$  ( $11,1\text{mmol/L}$ ) ist DM diagnostiziert, bei Werten  $\geq 100\text{mg/dL}$  ( $5,6\text{mmol/L}$ ) ist die weitere Diagnostik mittels oralem Glukosetoleranztest erforderlich (siehe 3.1.3.2). (4)

### Bedeutung des DM I für die Fertilität

Rohrer et al. berichten in ihrer Studie, dass bei Mädchen mit DM I die Menarche deutlich später eintritt, als bei gesunden Mädchen. Dieser Effekt wird mit zunehmenden HBA1c-Werten verstärkt bzw. durch optimale Stoffwechselkontrolle verringert. Je früher DM I auftritt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Verzögerung der Menarche. Ebenfalls treten häufiger Zyklusunregelmäßigkeiten, verlängerte Zyklen und längere Menstruationszeiten auf. (7) Daraus kann man schließen, dass die Krankheit die Reproduktionsfähigkeit einschränkt.

## 1.2.2. Diabetes mellitus Typ II

### Definition

Als Diabetes mellitus Typ II (DM II) wird eine Glukosestoffwechselstörung bezeichnet, bei der im Gegensatz zu DM I keine Zerstörung der  $\beta$ -Zellen im Pankreas vorliegt und somit kein absoluter Insulinmangel besteht. Durch periphere Insulinresistenz (8) und gestörte Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen (9), die sich als

circulus vitiosus gegenseitig beeinflussen, kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Insulinangebot und -bedarf. Die Insulinresistenz der Erfolgsorgane bewirkt einen intrazellulären Glukosemangel, der zur Steigerung der hepatischen Glukoseproduktion führt. Die Hyperglykämie wird also noch weiter gefördert. Trotzdem sind die betroffenen Patienten meist jahrelang symptomfrei, bis es zu einer zufälligen Diagnose kommt.

Eine Insulintherapie ist bei Patienten mit DM II meist nicht indiziert. Es reichen orale Antidiabetika, Gewichtsreduktion, sowie Ernährungs- und Bewegungstherapie im Rahmen einer angestrebten Lebensstilveränderung aus, um die Blutglukose auf angemessenem Niveau halten zu können. Akute Stoffwechsellentgleisungen wie bei DM I treten im Allgemeinen nicht auf, doch sind gravierende Spätschäden nicht selten.

Dazu gehören Mikro- und Makroangiopathie, die häufig Amputationen nach sich ziehen, Polyneuropathie, Retinopathie, sowie Wundheilungsstörungen (diabetisches Fußsyndrom) und diabetische Glomerulosklerose. 80% der DM II-Patienten entwickeln eine arterielle Hypertonie (10).

Das Manifestationsalter der Krankheit ist das mittlere und höhere Erwachsenenalter, wobei in den letzten Jahren ein Trend zu jüngeren Generationen in den Industriestaaten beobachtet wurde. Als dessen Ursachen werden negativer Lebensstil und falsche Ernährung diskutiert (11).

Häufig wird ein DM II von einem metabolischen Syndrom eingeleitet. Gemäß Angaben der WHO definiert dieses das zusätzliche Auftreten einer Dyslipoproteinämie, arterieller Hypertonie, Adipositas, Hyperurikämie und / oder Albuminurie bei DM II (12).

DM II wird meist als Zufallsbefund im Rahmen einer mikro- bzw. makroangiopathischen Komplikation wie zum Beispiel Infarkt, Thrombose, Retinopathie festgestellt (4).

Als Risikofaktoren gelten besonders sogenannte Umweltfaktoren wie Adipositas, verbunden mit Bewegungsmangel und kalorienreicher Ernährung. Familiäre Prädisposition ist typisch für DM II.

## Pathomechanismus

Die Insulinresistenz ist wahrscheinlich Folge einer Verminderung der intrazellulären Glukosetransporter GLUT 4, die in einem verminderten Glukosetransport auf Post-Rezeptor-Ebene resultiert. Dies hat eine kompensatorische Erhöhung der Insulinproduktion in den  $\beta$ -Zellen und, falls diese nicht ausreicht, Hyperglykämie zur Folge. Durch die ständige Hyperinsulinämie kommt es schließlich zur Down-Regulierung der Insulinrezeptoren, was wiederum die Hyperglykämie noch verstärkt.

Insulinresistenz kann aber auch durch Defekt bzw. Mutation des Rezeptors, Rezeptormangel, blockierende Antikörper oder verminderte Insulinbindung wegen reduzierter Affinität verursacht sein (13).

Durch eine ständige Stimulierung und Beanspruchung der  $\beta$ -Zellen der Langerhansschen Inseln bei Hyperglykämie kommt es schließlich zu deren Dysfunktion und damit zur Reduktion der Insulinproduktion. Dies hat zur Folge, dass die Glukoneogenese in der Leber nicht mehr gehemmt wird und Glukose nicht mehr in Muskel-, Leber- und Fettzellen aufgenommen, verwertet und gespeichert werden kann. Daraus resultiert eine verstärkte Freisetzung freier Fettsäuren aus den Adipozyten (Lipolyse), was ebenfalls die Glukoneogenese steigert. Durch ein erhöhtes Angebot freier Fettsäuren im Blut wird zudem die Produktion von Lipoproteinen gesteigert, die zu vermehrter Fetteinlagerung und damit zu Gewichtszunahme führt.(13)

### 1.2.3. Gestationsdiabetes

#### Definition

Nach den Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft ist Gestationsdiabetes (GDM) definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Mit einer Häufigkeit von 1 bis 5% aller Schwangerschaften stellt sie damit eine der häufigsten Komplikationen während der Schwangerschaft dar.(4)

Verschiedene ethnische Gruppen können dabei stärker betroffen sein (Inzidenz China: 13%) (14).

Es kann sich hierbei um einen DM I, DM II oder eine auf die SS zeitlich begrenzte Glukosestoffwechselstörung handeln. Häufig handelt es sich auch um einen nicht diagnostizierten DM II, der erst in der Schwangerschaft entdeckt wird. Die Schwangerschaft scheint in diesen Fällen also der „günstigste Zeitpunkt“ zur Diagnose zu sein (15).

Eine charakteristische Symptomatik wie bei DM I mit Polyurie, Polydypsie und Gewichtsverlust ist hier nicht stark ausgeprägt. Lediglich postprandiale Hyperglykämien und erhöhte Nüchternwerte sind auffallend.

Meist entspricht der GDM dem DM II, dessen Pathomechanismus auf einer gesteigerten peripheren Insulinresistenz und einer gestörten Insulinsekretion bei intakten Inselzellen beruht. Die Therapie mit oralen Antidiabetika, wie sie bei DM II-Patienten gehandhabt wird, ist während der SS wegen ihrer Plazentagängigkeit jedoch strengstens kontraindiziert, da sie schwere fetale Anomalien sowie neonatale Hypoglykämien verursacht (16).

Mutter und Kind haben bei GDM ein erhöhtes Risiko für einen späteren manifesten DM II (30%-70%) (17), massive Gewichtszunahme und ein erhöhtes Morbiditätsrisiko (18).

Schwangerschaften mit GDM bzw. DM I gelten als Hochrisikoschwangerschaften und bedürfen ausführlicher und sorgfältiger interdisziplinärer Betreuung von Mutter und Kind durch erfahrene Gynäkologen und Internisten.

Die hormonellen Veränderungen während der Schwangerschaft führen zu Stoffwechselveränderungen, die sich vor allem im 2. Trimenon durch eine zunehmende Insulinresistenz bemerkbar machen. Die Insulinproduktion ist also auch in der physiologischen Schwangerschaft gesteigert.

### Diagnosestellung

Bei den Empfehlungen zur besten Diagnosestellung des GDM sind die verschiedenen internationalen Komitees bisher noch auf keine allgemeingültige Übereinstimmung gekommen. Die Amerikanische Gesellschaft für Diabetes (ADA), die Weltgesundheitsorganisation (WHO), sowie unter anderem die Deutsche

Diabetes Gesellschaft (DDG) weichen in ihrer Meinung in einigen Punkten voneinander ab. Aus Gründen der Relevanz und Übersichtlichkeit sind in dieser Arbeit nur die an der I. Universitätsfrauenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität üblichen Methoden dargestellt, die sich an den Richtlinien der DDG orientieren und für diese Studie gelten. Auch wird die noch andauernde Auswertung der „Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO)“-Studie mit neuen Grenzwertempfehlungen erwartet.

Angesichts der Häufigkeit und der bei unbehandeltem GDM vermehrt auftretenden Schwangerschaftskomplikationen und erhöhter kindlicher Mortalität und Morbidität ist bei jeder Schwangeren eine rechtzeitige Diagnosestellung erforderlich.

Das Screening sollte zwischen der 24. und 28. SSW durchgeführt werden, da der Test vor der 20. SSW wenig Aussagekraft (19) und ein Therapiebeginn nach der 32. SSW weniger Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf hat (20). Sind Risikofaktoren bekannt, sollte das Screening allerdings früher stattfinden, ebenso bei Verdacht auf ein Rezidiv, da GDM hier in 5% der Fälle vor der 24. SSW auftritt (21).

Als Methode der Wahl gilt der orale Glukosetoleranztest (75g-Test, OGTT) (siehe 3.1.3.). Auch der 50g-Glucose-Challenge-Test (GCT) wird vereinzelt angewendet, der OGTT jedoch wegen höherer Aussagekraft vorgezogen.

Eine Ermittlung der Uringlukose darf nicht zur Diagnosestellung herangezogen werden, da die Nierenschwelle für Glukose während der Schwangerschaft herabgesetzt ist und es somit bei allen Schwangeren zu einer physiologischen Glukosurie kommen kann. Ebenso ist auch das glykosylierte Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>) nicht zur Diagnosestellung geeignet. Gründe dafür sind, dass keine standardisierten und weltweit verfügbaren Messtechniken bestehen, noch die Sensitivität des Parameters zufrieden stellend ist, da er zusätzlich durch andere Erkrankungen oder Umstände beeinflusst wird (22). Hierzu gehört zum Beispiel auch der erhöhte Umsatz an Erythrozyten während der SS.

### Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM

Faktoren, die für die Entwicklung eines GDM sprechen bzw. diesen begünstigen und dadurch ein Screening mit OGTT erfordern, sind ein bekannter DM bei einem erstgradig Verwandten, GDM, Makrosomie, Fehlgeburt oder Totgeburt in

vorausgegangener SS. Schwangere mit einem BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  sind ebenfalls für die Ermittlung eines GDM privilegiert (23).

#### 1.2.4. Einteilung von Diabetes mellitus in der Schwangerschaft nach White

Diabetes wird in der Schwangerschaft nach bestimmten Kriterien eingeteilt. Diese Klassifikation ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** White-Klassifikation von Diabetes bei schwangeren Frauen (24)

White A	Diabetes-diätetisch eingestellt
White B	Diabetes-Manifestation $\geq 20$ . Lebensjahr oder Dauer $\leq 10$ Jahre; keine Mikroangiopathien
White C	Diabetes-Manifestation 10.– 19. Lebensjahr oder Dauer 10-19 Jahre; keine Mikroangiopathien
White D	Diabetes-Manifestation $\leq 10$ . Lebensjahr oder Dauer $\geq 20$ Jahre, oder Arteriosklerose großer Beingefäße oder Hypertonie oder benigne Retinopathie
White E	Arteriosklerose pelviner Arterien
White F	Nephropathie

### **1.3. Komplikationen durch Diabetes in der Schwangerschaft**

#### 1.3.1. Embryonal- und Fetalentwicklung bei GDM

Das Risiko für fetale Fehlbildungen ist bei Frauen mit bereits vorbestehendem DM im Vergleich zu gesunden Schwangeren 2-bis 5fach erhöht (25-28). Die Ätiologie für derartige Fehlbildungen ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden neben stoffwechselbedingten Störungen die überschüssige Produktion von Insulin Like Growth Factor (IGF) und freien Radikalen, gestörter Lipid- und Proteinstoffwechsel sowie Störungen des Arachidonsäuremetabolismus (29-32).

Auch der negative Effekt des GDM auf die Durchblutung, der vor allem in morphologische Veränderungen an der Arterienwand besteht, könnte eine Rolle für die abnorme Fetalentwicklung spielen (33). Ausschlaggebend für Fehlbildungen und

Schwangerschaftskomplikationen ist besonders die präkonzeptionelle glykämische Stoffwechselsituation (34, 35), die sogar von noch größerer Bedeutung als die Glukoseüberwachung in der Frühschwangerschaft bis zur 12. SSW ist (33, 36).

Fehlbildungen betreffen unter anderem die Niere und den Urogenitaltrakt, das Herz, das Skelettsystem und das zentrale Nervensystem (Neuralrohrdefekte) (36-39).

Maternale Hyperglykämie und dadurch gesteigerte Stimulierung der kindlichen  $\beta$ -Zellen mit daraus resultierender Hyperinsulinämie des Kindes stellt den typischen pathologischen Metabolismus bei GDM dar. Die durch erhöhte Fetteinlagerung bedingte fetale Makrosomie (Gewicht  $\geq 4000$ g, unabhängig von Gestationsalter und Geschlecht (40)) oder large for gestational age infants (LGA) (Kindsgewicht über der 90. Perzentile entsprechend dem Gestationsalter (41)) kann die Folge sein und Geburtstraumata und Kaiserschnittentbindung nach sich ziehen. Aufgrund der gestörten intrauterinen Stoffwechsellage des Kindes besteht postpartal die Gefahr von Hyper- bzw Hypoglykämie, sowie Hyperketon- und Hyperbilirubinämie des Neugeborenen. Ebenfalls ist das Risiko für Diabetes und Adipositas im Jugendalter erhöht. (42, 43)

Obwohl dennoch die Mehrzahl der makrosomen Neugeborenen von Müttern ohne GDM bzw. DM geboren werden (80%), sind deutliche Unterschiede zu makrosomen Kindern von Müttern mit GDM bzw. DM erkennbar. So haben diese mehr Stammfett, breitere Schultern und daraus folgend ein erhöhtes Risiko der Schulterdystokie. (44)

Hyperglykämie ist jedoch nicht die einzige Ursache fetaler Makrosomie. Weitere Faktoren wie Body Mass Index (BMI) der Mutter, Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, ethnische Herkunft, Alter, Para und möglicherweise die transplazentare Insulinpassage sind unabhängig von DM bzw. GDM ausschlaggebend für ein erhöhtes Geburtsgewicht des Kindes (45).

Es konnte unter anderem beobachtet werden, dass Neugeborene von Müttern mit DM I kardiomyopathische Veränderungen in der Echokardiographie aufweisen, die allerdings asymptomatisch verlaufen und meist nach 6 Monaten verschwinden. Trotzdem kann dies auch ein Grund für erhöhte Mortalität und Morbidität sein. (46, 47) Als Gründe hierfür werden die intrauterinen Zustände von Hyperglykämie und Hyperinsulinämie (48), die zeitweise bestehen, diskutiert (49).

### 1.3.2. Peripartale und postpartale Komplikationen

Mütterlicherseits können vorbestehende Komplikationen des DM I und II wie Vaskulopathie, Nephropathie und Retinopathie durch die Schwangerschaft verschlimmert werden (50). Zudem erhöht sich durch GDM das Risiko der Mutter auf 30%- 70% (17, 51), in den nächsten 5 bis 10 Jahren postpartum einen manifesten DM II zu entwickeln (52). Die Kürze des Zeitintervalls bis zur nächsten SS, sowie keine vollständige Reduktion auf das Ausgangsgewicht nach der Entbindung steigern das Rezidivrisiko für GDM (51). Gewichtsabnahme nach der SS und der Zeitabstand zwischen den SS sind demnach modifizierbare Risikofaktoren, die zur Diagnose und Überwachung betroffener Patientinnen herangezogen werden sollten.

Patientinnen, die an GDM erkrankt waren, sollten postpartal jährlich an einem Screening zur Früherkennung eines manifesten DM mittels OGTT teilnehmen (53). Das Risiko für ein metabolisches Syndrom (Hyperinsulinämie bei Insulinresistenz) ist mit 10% gegenüber nichtdiabetischen SS ebenfalls deutlich erhöht (54) und es kommt häufiger zu hypertensiven Entgleisungen wie zum Beispiel Präeklampsie (Inzidenz: 9-20%) (55, 56). Infektionen des Urogenitaltraktes, die gehäuft auftreten, müssen zur Prävention einer Keimaszension und deren möglichen Folgen (z. B. Pyelonephritis) unbedingt antibiotisch behandelt werden.

Bei schlecht eingestelltem GDM bzw. DM I kann Plazentainsuffizienz zu einer vorzeitigen nötigen Entbindung führen (intrauterines Asphyxierisiko: 36% (57)). Laut Angaben der DGGG kommt es in nahezu 20% der Fälle zu einer Entbindung vor der 37. SSW (2). Das Risiko eines Spontanaborts in Schwangerschaften mit DM ist ebenfalls erhöht (58). Neugeborene von diabetischen Müttern sind außerdem stärker gefährdet, postpartal ein Atemnotsyndrom zu entwickeln und verschiedene Organe können in ihrer Reifung verzögert sein. So ist auch das Risiko eines Neugeborenenikterus erhöht.

## **1.4. Management von Diabetes in der Schwangerschaft**

### 1.4.1. Überwachung schwangerer Frauen mit DM

Eine optimale Einstellung und Kontrolle des Glukosestoffwechsels der Schwangeren ist von absoluter Notwendigkeit, um sowohl maternale als auch fetale Komplikationen (s.1.3.) zu vermeiden. Es bedarf ausführlicher Beratung und Begleitung durch einen erfahrenen Gynäkologen in enger Zusammenarbeit mit dem Team der Diabetologie der Inneren Medizin.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass durch strenge Blutzuckerkontrollen vor, während und nach der Schwangerschaft das fetale und maternale Komplikationsrisiko deutlich reduziert wird. (59)

Die Diagnose DM in der SS stellt eine Indikation zur detaillierten sonographischen Betreuung dar. Zusätzlich zu den durch die Mutterschaftsrichtlinien vorgeschriebenen Ultraschalluntersuchungen sind sonographische Kontrollen zum Ausschluss fetaler Fehlbildungen notwendig.

Es sollte nicht gezögert werden, die Patientinnen gegebenenfalls vor der Entbindung rechtzeitig stationär aufzunehmen und zu beobachten (60).

### 1.4.2. Therapieoptionen und –ziele bei GDM

Durch strenge Glukosekontrollen und kontrollierte Nahrungsaufnahme soll ein normoglykämischer Zustand erreicht werden.

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) empfiehlt dafür die in Tabelle 2 angegebenen Sollwerte.

**Tabelle 2:** Sollwerte der Blutglukose der schwangeren Diabetikerin (61)

	mg/L	Mmol/L
<b>Nüchtern</b>	60-90	3,3-5
<b>1 Stunde postprandial</b>	<140	7,7
<b>2 Stunden postprandial</b>	<120	<6,6
<b>Vor dem Schlafen</b>	90-120	5,5-6
<b>2Uhr bis 4Uhr</b>	>60	>3,3

Reichen Ernährungsmaßnahmen und Bewegung nicht aus, die Blutglukose auf angemessenem Niveau zu halten, ist eine erweiterte Therapie mit Insulin indiziert. Orale Antidiabetika sind strengstens kontraindiziert, da sie plazentagängig sind und teratogene Wirkung auf den Fetus haben (16).

Die Entbindung sollte spätestens um den errechneten Termin, 40+0 SSW, stattfinden (2, 61). Aufgrund von Komplikationen wie Makrosomie wird häufig vorzeitig die Geburt eingeleitet, um weitere Geburtskomplikationen zu vermeiden.

## **1.5. Bedeutung von BNP**

### 1.5.1. Definition und Struktur

#### Definition

B-type natriuretic peptide ist ein Peptidhormon, das vorwiegend im linken Ventrikel des Herzens bei dessen Dehnung ausgeschüttet wird. Da es ursprünglich im Gehirngewebe des Schweins entdeckt wurde, ist es als „Brain-type“ natriuretisches Peptid bezeichnet (62).

Die Vermutung, dass das Herz eine endokrine Funktion haben könnte, gewann vor ungefähr 50 Jahren immer stärker an Relevanz. Man hatte entdeckt, dass die Dilatation der Herzvorhöfe Natriuresis hervorruft (63). Weiter konnte man in den atrialen Myozyten intrazelluläre Granula zeigen, die denen endokriner Zellen ähneln. Dies unterstützte die Annahme, dass das Herz ein „endokrines“ Organ ist (64). Die endgültigen Studien, die das atrionatriuretische Peptid (ANP) beschreiben, wurden 1981 von der Forschergruppe um de Bold veröffentlicht (65).

1988 ist es dann der Forschergruppe um Matsuo und Sudoh gelungen, das sogenannte brain natriuretic peptide (BNP) aus dem Gehirngewebe des Schweins zu extrahieren (62). In darauf folgenden Studien wurde gezeigt, dass BNP von den Myozyten der Ventrikel gebildet wird und gemeinsame periphere Rezeptoren mit ANP hat (66).

## Struktur

BNP wird als inaktives Prohormon NT-proBNP (N-Terminal pro-BNP) gebildet, das in seine aktive Form BNP vom inaktiven N-Terminalen Fragment abgespalten wird (67). Es besteht aus 108 Aminosäuren, wobei der aktive Teil nach seiner Abspaltung aus 32 Aminosäuren und das inaktive, N-Terminale Fragment aus 76 Aminosäuren besteht (67). Wie alle natriuretischen Peptide enthält BNP einen 17-Aminosäurering (68).

Wo, wann und wodurch die Abspaltung von BNP geschieht, ist bisher noch nicht geklärt. Als mögliches spaltendes Enzym wird die Protease Furin, die sich im Golgiapparat der Zellen befindet, diskutiert (69). Das humane BNP-Gen befindet sich auf Chromosom 1 und kodiert das inaktive Prohormon NT-proBNP.

Da nur wenig (NT-pro) BNP in den Zellen gespeichert ist, sind diese auf die Aktivierung des Peptidhormons angewiesen, um es bei Bedarf ausschütten zu können (70).

Unter physiologischen Bedingungen sind im gesunden Organismus die Vorhöfe die eigentlichen Sekretionsorte (70). Unter pathologischen Bedingungen aber, wie etwa durch erhöhten Wandstress des Herzens bei chronischen Herzerkrankungen, kommt es zu einer Hochregulierung der BNP-Produktion in den Ventrikeln (71). Wie verschiedene Studien zeigen, ist BNP ein hoch sensitiver und spezifischer Marker für eine linksventrikuläre Dysfunktion (72, 73).

### 1.5.2. Wirkmechanismus und Rezeptoren

Es gibt drei spezifische Rezeptoren (Typ A, B, C) für natriuretische Peptide, die alle über eine durch cGMP ausgelöste Kaskade in den Zellen wirken (74). BNP bindet an die Rezeptoren Typ A und B, die sich auf der Oberfläche der Zielzellen befinden (74)(66) und zu 44% homologe Anteile in ihrer ligandenbindenden (extrazellulären) Region haben (75). Da der Rezeptor A neben BNP auch ANP bindet und für dieses sogar eine höhere Affinität besitzt, hat BNP bei gesteigerter Sekretion verdrängende Wirkung auf das ANP. Von allen drei Rezeptortypen kommt der A-Rezeptor am häufigsten in den großen Blutgefäßen vor, während B-Rezeptoren hier seltener sind. Diese befinden sich vorwiegend im Gehirn. Beide Rezeptortypen A und B sind außerdem in der Niere und Nebenniere vorhanden.(74)

Ungeklärt bleibt aber bislang, ob auch das inaktive Prohormon NT-proBNP an die peripheren Rezeptoren binden kann.

Um wieder vom Rezeptor gelöst zu werden, bindet das natriuretische Peptid an den Rezeptor Typ C, ein homodimeres Protein, sobald dieser auf der Zelloberfläche erscheint. Bindet BNP bzw. ANP an den C-Rezeptor, wird es von diesem aufgenommen und enzymatisch gespalten. Alle drei natriuretischen Peptide werden mit der gleichen Affinität gebunden. Alternativ werden ANP und BNP auch von neutralen Peptidasen gespalten, die in Nierenzellen und Endothelzellen vorkommen.(74)

### 1.5.3. Funktion

Zu den physiologischen Effekten des BNP gehören systemische Einflüsse auf Vasodilatation, Urinausscheidung, Natriumausscheidung, Inhibition des sympathischen Nervensystems und antagonistische Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Da B-Rezeptoren im Gehirn vorwiegend im Hypothalamus und anderen Gehirnregionen vorkommen, wirkt BNP hier inhibitorisch auf Arginin, die Vorstufe des Vasodilatators NO, und Vasopressin. Außerdem stimuliert BNP paradoxerweise den Sympathikotonus. BNP kann jedoch nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden. (74)

Der wichtigste Stimulus für die Ausschüttung des Peptidhormons ist die Dehnung der Myozyten, das heißt erhöhte Wandspannung des Herzens durch erhöhtes intrakardiales Blutvolumen. Das Peptidhormon BNP und sein Prohormon NT-proBNP zirkulieren also im gesunden Organismus im Blutplasma und sind bei chronischen Herzkrankheiten oder ventrikulärer Hypertrophie deutlich gesteigert.(74) In verschiedenen Studien wird BNP sogar als pathologischer Marker der linksventrikulären Dysfunktion bezeichnet, der bereits bei Patienten ohne bisherige Symptome im Frühstadium erhöht ist (67).

Desweiteren konnte in Studien gezeigt werden, dass bei Patienten mit Werten von NT-proBNP >125pg/mL eine kardiale Dysfunktion diagnostiziert werden kann und das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkt, Herzfehler, Herzinsuffizienz, Tod maßgeblich erhöht ist. Die Werte unterscheiden sich geringfügig für Frauen (150pg/mL) und Männer (100pg/mL), wobei

durchschnittlich bei Werten  $<125\text{pg/mL}$  eine kardiale Dysfunktion mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. (67)

Seine wichtigste Bedeutung wird dem BNP als Marker für linksventrikuläre Dysfunktion zugeschrieben. Diese ist besonders aussagekräftig bei der Prognose von Patienten, bei denen kardiale Symptome neu aufgetreten sind, zum Beispiel in Form von Dyspnoe (76). Werte, die  $80\text{pg/mL}$  überschreiten, können mit hoher Sensitivität und Spezifität eine akute Verschlechterung einer chronischen Herzkrankheit voraussagen. Treten bei einem Patienten mit bereits bekannter und beobachteter chronischer Herzerkrankung akute Beschwerden auf, verliert die Aussagekraft allerdings sowohl an Sensitivität als auch an Spezifität. Dennoch gewinnt BNP an prognostischer Relevanz, je höher seine Werte sind, da nur langsame oder geringe BNP-Erhöhung auf Laborfehler oder fortschreitendes Sinken des BNP-Werts hinweisen.(76)

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass NT-proBNP mit der Schwere einer Herzinsuffizienz korreliert. Das heißt, je höher das diagnostizierte Stadium nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) ist, desto höher lässt sich der Wert des NT-proBNP nachweisen (77, 78). Die Werte sind also proportional zum Schweregrad der Herzerkrankung.

BNP leistet auch in der Notfallmedizin wichtige Dienste. So kann man mit Sicherheit darauf schließen, dass Patienten mit BNP-Werten über  $500\text{pg/mL}$  eine schlechte Prognose haben, wohingegen man bei Patienten mit BNP-Werten von  $100\text{pg/mL}$  von einem stabilen Zustand ausgehen kann. Nimmt man einen BNP-Wert von  $200\text{pg/mL}$  als kritischen Wert an, um Entscheidungen zur weiteren Therapie zu treffen, können schwerwiegende Folgen bis hin zum Tod mit intensivmedizinischer Überwachung deutlich reduziert werden (79).

Bereits bei Neugeborenen und Kindern mit kongenitalen Herzfehlern konnten erhöhte BNP-Werte im Plasma entdeckt werden (80, 81), sowie im Nabelschnurblut Neugeborener von Müttern mit DM I und schlechter metabolischer Einstellung (82). BNP etabliert sich also in der Kardiologie als diagnostischer und prognostischer Marker für chronische Herzkrankheiten. Darüber hinaus dient es der Verlaufsbeobachtung und als Therapieindikator in der Notfallmedizin.

Ein definierter oberer Referenzwert, der den physiologischen Bereich des NT-proBNP's begrenzt und damit das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung ausschließt, existiert nach derzeitigen Kenntnissen noch nicht. Verschiedene

Forschungsgruppen publizierten allerdings Werte, die als positiv prädiktiver Wert für deren Studien angenommen werden konnten. Diese betragen  $\geq 62\text{pg/mL}$  (83),  $\geq 75\text{pg/mL}$  (84),  $\geq 80\text{pg/mL}$  (76) bzw.  $\geq 100\text{pg/mL}$  (85).

#### 1.5.4. BNP und seine Bedeutung bei Diabetes

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass das NT-proBNP bei Patienten mit diabetischer Nephropathie bei Diabetes Typ 1 und 2 ein unabhängiger Marker zur Prognose der kardiovaskulären Morbidität ist (86-88). Es wurde außerdem beobachtet, dass Patienten mit Albuminurie bei Diabetes Typ 1 und 2 ebenfalls erhöhte BNP-Werte aufweisen (86, 87).

#### 1.5.5. BNP und seine Bedeutung in der Schwangerschaft

In der gesunden Schwangerschaft bleibt BNP im Verlauf bis zur Entbindung auf einem stabilen Wert von  $< 20\text{pg/mL}$ , der allerdings höher ist, als bei Nichtschwangeren Frauen (89, 90). Bei Schwangeren mit einer pathologischen enddiastolischen und endsystolischen Druckerhöhung im linken Herzen, wie zum Beispiel bei Präeklampsie oder Hypertonie, konnten erhöhte Werte an BNP beobachtet werden. Diese sind bei Patientinnen mit Präeklampsie höher als bei Schwangeren mit Hypertonie. (89, 91)

Bisher gibt es nach unseren Kenntnissen keine Studien über das Verhalten von BNP bzw. NT-proBNP im maternalen Kreislauf während einer Schwangerschaft mit GDM.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, wie sich NT-proBNP in einer solchen Schwangerschaft verhält und welche diagnostische bzw. prognostische Bedeutung dem NT-proBNP im Zusammenhang mit Diabetes in der Schwangerschaft in Zukunft zukommen könnte.

## **1.6. Bedeutung von sFlt-1**

### 1.6.1. Definition und Struktur

#### Definition

Hinweis: Soluble fms-like tyrosine kinase-1 receptor (sFlt-1) ist auch unter dem Namen Vascular endothelial growth factor-receptor 1 (VEGF-R1) bekannt. Zur besseren Übersicht wird in dieser Arbeit ausschließlich die Abkürzung sFlt-1 verwendet.

Angiogenese, also die Entstehung eines neuen Gefäßes durch Sprossung aus einem anderen, und Vaskulogenese (Neubildung von Blutgefäßen aus endothelialen Vorläuferzellen) spielt für die Ovulation, Implantation, Plazentation und Embryogenese eine bedeutende Rolle. Neben physiologischen Funktionen wie Ernährung und Versorgung des Feten, kann die Gefäßsituation entscheidend für die Entwicklung pathologischer Zustände, wie Hypertonie, Präeklampsie, IUGR während der SS sein.

Verschiedene Faktoren, die die Angiogenese nicht nur während der SS maßgeblich beeinflussen, wurden in den letzten Dekaden beschrieben und deren Bedeutung für bestimmte Erkrankungen erforscht. Einen der wichtigsten Angiogenesefaktoren stellt der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), sowie speziell für die SS bedeutend der plazentare Wachstumsfaktor (PlGF) (siehe 1.7.) dar. Weiter konnte gezeigt werden, dass neben den eigentlichen Faktoren auch deren Rezeptoren eine nicht unbedeutende Rolle spielen. So ist der auch in dieser Studie bei schwangeren Diabetikerinnen untersuchte lösliche Rezeptor soluble fms-like tyrosinkinase 1 (sFlt-1) von VEGF und PlGF maßgeblich für die Regulation der beiden Faktoren im Blut verantwortlich (92).

Diese erste lösliche Variante des Flt-1 (insgesamt gibt es drei) wurde 1996 von Kendall und Thomas identifiziert (93).

In einer weiteren Studie von Banks zeigt dieser, dass sFlt-1 als löslicher Rezeptor die beiden Faktoren VEGF und PlGF im Blut bindet und so deren Andocken an

endotheliale Rezeptoren verhindert. Die eigentliche Funktion der beiden Parameter wird auf diese Weise unterbunden, weshalb sFlt-1 in der Literatur auch als deren Antagonist bezeichnet wird.(94, 95)

### Struktur

sFlt-1 hat ein Molekulargewicht von 150kDa, das in vivo als multimerischer Komplex mit einem Gewicht von 400-550kDa vorkommt (95). Die multimerische Struktur scheint die Voraussetzung für die Affinität mehrerer Isoformen des VEGF's (VEGF<sub>165</sub> und VEGF<sub>121</sub>) (95, 96), sowie des zu großen Teilen homologen PlGF's zu sein.

#### 1.6.2. Funktion und Wirkung in der Schwangerschaft

Um die Funktion des Rezeptors sFlt-1 zu verstehen, ist das Wissen über die Bedeutung seines Liganden VEGF in der Schwangerschaft Voraussetzung.

VEGF ist als endothelialer Wachstumsfaktor maßgeblich an der Angiogenese beteiligt und kann über zwei verschiedene Rezeptoren, fms-like tyrosine kinase-1 (Flt-1) und kinase-insert domain region (KDR), wirken. Beide Rezeptoren befinden sich auf der Zelloberfläche des Gefäßendothels. Durch alternatives Splicing jedoch kann ein weiterer Rezeptor-sFlt-1 -entstehen. Dieser stellt die lösliche Variante des Flt-1 dar, die nicht über dessen transmembrane und zytoplasmatische Domäne, wohl aber über die ligandbindende Region verfügt und deshalb ins Blut ausgeschüttet wird und hier zirkuliert (94).

Als Rezeptor des Gefäßwachstumsfaktors VEGF sowie des plazentaren Wachstumsfaktors PlGF ist sFlt-1 in der Schwangerschaft maßgeblich an der Entwicklung der Durchblutungsverhältnisse der Plazenta beteiligt.

Da sFlt-1 als löslicher Rezeptor nicht an die Zellmembran binden kann, wird es ins mütterliche Blut ausgeschüttet (94) und kann somit VEGF und PlGF binden. Dadurch wird deren Bindung an endotheliale Rezeptoren verhindert und ihre Wirkung (Vasodilatation durch NO- und Prostacyclinfreisetzung, Angiogenese) antagonisiert (94).

sFlt-1 scheint besonders in der Schwangerschaft exprimiert zu werden. Dies lässt sich dadurch vermuten, dass der Ligand von sFlt-1, also VEGF, bei Schwangeren weder im Plasma noch im Fruchtwasser zu finden war, wohl aber im Plasma nichtschwangerer Probanden (95). RNA, die für sFlt-1 codiert, wird sowohl in placentarem Gewebe als auch ovariellen Tumorzellen, Endothelzellen der Umbilikalvenen und im menschlichen Chorion beschrieben. Deren Wirkung im Einzelnen sind bislang jedoch unklar (97).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass sFlt-1 in gesunden, normotensiven Schwangerschaften in den beiden Monaten vor der Entbindung erhöht ist, wobei PlGF erniedrigt ist (94). Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass sFlt-1 für die Regulation der Aktivität von PlGF verantwortlich ist (95).

In den Plazenten (98, 99) und im Blut (99, 100) von Patientinnen mit Hypertonie und Präeklampsie wurde sFlt-1 mit erhöhten VEGF- und PlGF-Werten festgestellt (101). Dies deutet darauf hin, dass die angiogenetische Wirkung des VEGF durch dessen Bindung an sFlt-1 verhindert wird und die dadurch resultierende geringere Vaskularisierung der Plazenta für Proteinurie und Hypertonie im Krankheitsbild der Präeklampsie verantwortlich ist (94). Diese antiangiogenetische Wirkung durch gesteigertes Angebot von sFlt-1 wurde von Maynard et al. im in vitro-Modell bestätigt. Im Tierversuch anderer Studien wurde zudem gezeigt, dass Ratten, denen sFlt-1 appliziert wird, Hypertonie, Proteinurie und Glomerulosklerose entwickeln (99).

Binden VEGF und PlGF also an Flt-1, werden die placentare Angiogenese und Vaskulogenese aktiviert. Dagegen führt die Wechselwirkung zwischen sFlt-1 und den beiden Faktoren zu deren Inaktivierung und damit zu pathologischer Angiogenese und endothelialer Dysfunktion.. Dies konnte post partum in den Plazenten von Patientinnen mit Präeklampsie beobachtet werden(101).

Da die sFlt-1-Werte nach der Entbindung sowohl bei der gesunden als auch bei der hypertonen Patientin wieder abfallen (99), kann man davon ausgehen, dass der Parameter während der SS vorwiegend von der Plazenta gebildet wird (94). Interessanterweise konnte von Widmer et al. festgestellt werden, dass sFlt-1-Werte bei primär graviden Frauen höher sind, als dies bei denselben Frauen in der zweiten SS der Fall war (101).

Weiter soll in dieser Arbeit untersucht werden, wie sich sFlt-1 bei Diabetes mellitus in der Schwangerschaft gegenüber Schwangerschaften gesunder Patientinnen verhält.

## **1.7. Bedeutung von PIGF**

### 1.7.1. Definition und Struktur

#### Definition

Die Voraussetzung für die Entwicklung einer gesunden SS ist die Fähigkeit, Gefäße zu bilden und damit einen funktionstüchtigen fetoplazentaren Kreislauf entstehen zu lassen. An der Gefäßbildung der Plazenta, die ca. 21, 22 Tage post conceptionem (p.c.) beginnt, sowie an der Entwicklung der Nabelschnur (ca. 28 Tage p.c.) ist maßgeblich der plazentare Wachstumsfaktor PIGF (Placental Growth Factor) beteiligt. Ab 14 Wochen p.c. kommt es sporadisch zu Vaskularisation.(102)

PIGF gehört zur Familie der endothelialen Wachstumsfaktoren des Gefäßsystems und zeigt strukturell große Homologie zu VEGF, dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor. PIGF wird in der gesunden Schwangerschaft vorwiegend von der Plazenta gebildet (103, 104), vor allem im villösen Zytotrophoblasten und Synzytiotrophoblasten (98). Auch wird er teilweise im Knochenmark, Kapillaren, Endothel der Umbilikalvenen und natürlichen Killerzellen im Uterus gebildet (105). Unter pathologischen Bedingungen kann PIGF von anderen Geweben hochreguliert werden (106), wie zum Beispiel bei Wundheilung von Keratinozyten (107) oder bei Tumorenstehung (108). Außerdem kann PIGF Einfluss auf die Hämatopoese nehmen, indem es entsprechende Stammzellen aus dem Knochenmark anzieht (109).

#### Struktur

PIGF besteht aus einer Sequenz aus 149 Aminosäuren, das aus einer Signalsequenz aus 21 Aminosäuren (AS) und einer zentralen Cysteinstruktur aufgebaut ist (110). Große strukturelle Homologie (42%) besteht zu VEGF (111). PIGF wird von einem

einzigem Gen codiert (103), wobei durch alternatives Splicing 4 Isotypen verschiedener Länge (PlGF 131/152/203 AS) entstehen (111), die sich maßgeblich in der Heparin-bindenden Domäne unterscheiden und somit für ihre Affinität zu Rezeptoren von Bedeutung sind (105).

Obwohl PlGF als Homodimer sezerniert wird, kann es mit VEGF heterodimere Strukturen bilden (112), dessen Funktion bei der Angiogenese bisher allerdings noch nicht geklärt ist.

### 1.7.2. Rezeptoren

Als Homodimer bindet PlGF an den in 1.6. beschriebenen löslichen Rezeptor sFlt-1, obwohl mit niedrigerer Affinität als VEGF, sowie an den Oberflächenrezeptor Flt1.

### 1.7.3. Funktion und Bedeutung während der Schwangerschaft

Der genaue Wirkmechanismus von PlGF ist noch nicht vollständig bekannt (111).

Von der 5. bis 15. SSW wird PlGF mit relativ niedrigen Werten beobachtet, die zwischen der 15. bis 26. SSW drastisch ansteigen und schließlich zwischen der 26. und 30. SSW ihren Peak erreichen. Danach sinken die PlGF-Werte stetig bis zur Entbindung.(113)

Ähnliche Werte werden im Fruchtwasser beobachtet, was darauf hinweist, dass PlGF im mütterlichen und im kindlichen Blutkreislauf vorkommt und somit beide Gefäßsysteme beeinflussen kann (114).

In pathologischen Schwangerschaften, beispielsweise bei Präeklampsie (115) oder bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) (116), wurde eine Down-Regulierung von PlGF im Serum beobachtet, was im Zusammenhang mit veränderter Vaskularisierung und abnormalem Blutfluss stehen muss, die bei diesen Krankheiten typische Erscheinungen sind (115). PlGF könnte also in der Frühschwangerschaft als Screening-Marker herangezogen werden, um Frauen, die ein erhöhtes Präeklampsierisiko haben, herauszufiltern (117). Dabei sollten jedoch die multifaktoriellen Ursachen der Präeklampsie nicht außer Acht gelassen werden.

Da in der Plazenta erhöhte PlGF-Werte beobachtet wurden, kann man davon ausgehen, dass PlGF maßgeblich an der Bildung der Plazenta beteiligt ist (105). Unter anderem binden PlGF und VEGF den gleichen Rezeptor sFlt-1, wobei PlGF

zusätzlich durch Verdrängung des VEGF vom gemeinsamen Rezeptor seine Wirkung verstärken kann (118).

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass PlGF in einzelnen placentaren Gefäßen Vasodilatation hervorruft (119), so dass eine Erhöhung des Wertes eine verbesserte Durchblutung der Plazenta und somit des Feten bewirken könnte (114). Der genaue Zusammenhang zwischen PlGF und dem placentaren Blutfluss ist zurzeit jedoch noch nicht vollständig bekannt.

Ob PlGF in Schwangerschaften mit Diabetes mellitus ebenso wie bei Präeklampsie pathologische Werte annimmt, soll in dieser Studie untersucht werden.

## **1.8. Der Augmentation Index und die Pulswellengeschwindigkeit**

### 1.8.1. Definition und Funktion

Die Beschaffenheit der Blutgefäße, das heißt die Steifigkeit der Gefäßwand, spielt bei der erfolgreichen Behandlung und sicheren Einschätzung des kardiovaskulären Risikos eine wichtige Rolle.

Unabhängig von klassischen Risikofaktoren kann durch Messung des Augmentation Index (AIX) die kardiovaskuläre Mortalität vorausgesagt werden (120).

Der aortale AIX ist ein Parameter, der die Summe der abgesendeten und reflektierten Pulswellen wiedergibt. Er wird von Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Herzrhythmus, peripherer Pulswellenreflexion und Pumpaktivität des Ventrikels beeinflusst (121). Auch individuelle Faktoren wie Alter, Körpergröße, Herzrate, Geschlecht, BMI und eventuell Insulinresistenz spielen eine Rolle (122, 123). Bei Hypertonie (124) und auch bei Präeklampsie (124) wurden erhöhte Werte beobachtet. Der AIX wird bei allen Patientinnen auf eine genormte Pulsfrequenz von 80/min berechnet (AIX80).

Die Pulswellengeschwindigkeit ist ein direkter Parameter für die Elastizität und Steifigkeit der Gefäßwände und ein wichtiger Indikator zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos (125). Die PWV kann gemessen werden über die Strecke der Pulswelle zwischen Aorta und A. femoralis, dividiert durch die Zeitverzögerung zwischen den aufgezeichneten Pulswellen.(126)

### 1.8.2. AIX und seine Bedeutung bei Diabetes

Diabetes mellitus ist neben Hypertonie, Nikotinabusus, Adipositas und Hyperlipoproteinämie ein bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Als häufigste Todesursache bei Diabetikern gelten derzeit kardiovaskuläre Ursachen (40%) (10). Erhöhte arterielle Steifigkeit ist ein bekanntes Charakteristikum von Diabetes Typ I und Typ II, das schon frühzeitig auftritt, ohne vorherige Anzeichen für Atherome (127, 128). Trotz engmaschiger Kontrollen und Therapie des Diabetes konnten Morbidität und Mortalität nicht dem Niveau gesunder Patienten angeglichen werden (129, 130), weshalb ein Marker entwickelt werden sollte, der das kardiovaskuläre Risiko voraussagen kann.

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ist ein aussagekräftiger und unabhängiger Marker für kardiovaskuläre Mortalität und wurde bei Patienten mit Diabetes mit erhöhten Werten beobachtet (131).

In Studien, die sich mit der Untersuchung der Korrelation von AIX und Diabetes beschäftigt haben, konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Männern Hyperglykämie zu erhöhten AIX-Werten führt (132). Die männlichen DM I-Patienten zeigen steifere Arterienwände als gesunde Vergleichsgruppen (133), was sich in erhöhten AIX-Werten bei normaler aortaler und brachialer PWV äußert (134). Kommt es zu akuter Hyperglykämie, erhöht sich zeitweise die brachiale PWV unabhängig von anderen Komplikationen des Diabetes, wobei die aortale PWV keinerlei Veränderungen zeigt (134). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass bisher keine strukturellen Veränderungen an der Gefäßwand stattgefunden haben, diese jedoch mit zunehmender Dauer des Diabetes und steigendem Alter der Patienten auftreten *werden*. Die erhöhten AIX-Werte sind demnach Folge eines erhöhten Gefäßtonus aufgrund funktionaler Wandveränderungen durch Hyperglykämie (134). Dies lässt sich wiederum mit der geringeren Verfügbarkeit von NO durch akute Hyperglykämie erklären (135).

### 1.8.3. AIX und seine Bedeutung in der Schwangerschaft

Bisher liegen keine Studien vor, wie sich der Augmentation Index in Schwangerschaften mit Diabetes mellitus verhält. Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung dieses Zusammenhangs.

### **1.9. Dopplersonographie in der Schwangerschaft**

Als nicht-invasive und kostengünstige Untersuchungsmöglichkeit spielt die Dopplersonographie (DS) während der Schwangerschaft bei der intrauterinen Diagnostik eine wichtige Rolle. Sie ermöglicht es, die Blutströmung von Gefäßen zu messen, die für die Versorgung des Feten von hoher Bedeutung ist und bedingt dadurch eine signifikante Reduktion der fetalen Morbidität und Mortalität. Hierbei sind Insonationswinkel, Sendefrequenz und Dopplerfenster für die Messgenauigkeit von Bedeutung (136).

Durch die Entwicklung und das Wachstum der Plazenta unterliegt diese ständigen Veränderungen der Durchblutungsbedingungen.

Der Blutfluss in den uterinen Arterien entwickelt sich von geringer Strömungsgeschwindigkeit und hohem Gefäßwiderstand zu hoher Strömungsgeschwindigkeit und niedrigem Gefäßwiderstand. Uteroplazentare Komplikationen wie sie bei Präeklampsie oder IUGR auftreten, können wahrscheinlich der fehlerhaften Trophoblasteninvasion der Spiralarterien zugeschrieben werden (137), wofür die Gründe derzeit noch nicht geklärt sind. Mithilfe von Doppleruntersuchungen können derartige Veränderungen der Durchblutung und fehlerhafte Widerstandserhöhungen bereits vor dem Auftreten von Komplikationen erkannt und beobachtet werden. Die Doppleruntersuchung ist vor allem im zweiten Trimenon von Bedeutung.

Zu wichtigen Gefäßen, deren Beurteilung zur Früherkennung von Komplikationen relevant ist, zählen die Aa. uterinae, die fetale Aorta, Ductus venosus, Aa. cerebri mediae und die Nabelschnurgefäße. Um die Versorgung des Feten beurteilen zu können, wird der Doppler der A. umbilicalis durchgeführt. Physiologischerweise kann ein Notch in den Aa. uterinae bis zur 22. SSW auftreten (138). Tritt er später noch auf, bzw. persistiert er über diesen Zeitpunkt hinaus, stellt dies ein klares

Anzeichen für die Gefahr einer fetalen Minderversorgung und Entwicklung einer Präeklampsie dar (139).

### Indikationen

Die DS ist vorwiegend indiziert bei Verdacht auf intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz, Verdacht auf fetale Fehlbildung, Mehrlingsschwangerschaften mit diskordantem Wachstum, Verdacht auf Herzfehler oder Auftreten all jener Erkrankungen in vorausgegangenen Schwangerschaften. Zu weiteren Indikationen gehören Autoimmunerkrankungen, Gerinnungsstörungen, vorbestehende Erkrankungen des kardiovaskulären Systems (Hypertonie, Thrombose), sowie Nephropathie. (138)

Da bei DM durch eventuelle hyperglykämische Zustände über ein erhöhtes Thromboxan/Prostazyklin-Verhältnis die pathophysiologische Voraussetzung für erhöhten placentaren Gefäßwiderstand gegeben ist, ist in betroffenen SS ebenfalls eine Doppleruntersuchung indiziert.

Besonders in Hochrisikoschwangerschaften ist die Doppleruntersuchung der Umbilikalarterie von Bedeutung für die Überwachung und Beobachtung der Entwicklung des Feten, wobei deren Aussagekraft für diabetische SS umstritten ist (140-142). Weiter wurde berichtet, dass perinatale Komplikationen in SS mit GDM häufiger bei Patientinnen mit veränderten placentaren und fetalen Dopplerwerten auftreten (143).

## **II. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG**

Gestationsdiabetes stellt eine endokrine Schwangerschaftserkrankung dar, die für Mutter und Kind schwerwiegende Folgen haben kann.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Rahmen einer longitudinalen und prospektiven klinisch-experimentellen Studie mit hämodynamischen und kardiovaskulären Parametern in Schwangerschaften mit insulinpflichtigem, sowie nicht-insulinpflichtigem GDM im Vergleich zu gesunden Schwangeren.

Untersucht wurde hierbei das in der inneren Medizin bereits zur Risikoabschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen etablierte NT-proBNP. Da DM zu den Risikofaktoren in der SS gehört und dieser Faktor in hypertensiven Schwangerschaften ebenfalls erhöht ist, sollte sein Verhalten bei GDM untersucht werden.

Die kardiovaskuläre Belastung durch GDM sollte ebenfalls durch die nicht-invasive Messung des Gefäßwiderstandes durch den AIX80, sowie der PWV und des Blutdrucks beurteilt werden.

Entsprechend klinischer Studien über PlGF und seinen antagonistisch wirkenden löslichen Rezeptor sFlt-1 bei Präeklampsie (PE) und intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), in denen das Missverhältnis der beiden Faktoren vor Auftreten der ersten Symptome festgestellt werden konnte (113), sollte auch durch diese Arbeit beobachtet werden, wie sich die beiden Parameter in SS mit pathologischem Glukosestoffwechsel verhalten.

Über die Auswirkung einer Präeklampsie auf die oben beschriebenen Parameter und umgekehrt wurden bereits einige Studien publiziert. Nach unseren Kenntnissen existiert bisher jedoch keine vergleichbare Studie, die das Verhalten der beschriebenen Parameter im Zusammenhang mit Glukosestoffwechselstörungen während der Schwangerschaft beschreibt. Dies sollte durch die vorliegende Arbeit erstmals untersucht werden.

### **III. MATERIALIEN UND METHODEN**

#### **3.1. Patientinnen und klinische Methodik**

##### 3.1.1. Studienprotokoll

In einer prospektiven longitudinalen klinischen Kohortenstudie wurden insgesamt 87 Patientinnen (n=87) ab Studieneinschluss in vierwöchigen Abständen bis zu ihrer Entbindung untersucht. Hierfür wurden bestimmte Zeiträume während der Schwangerschaft definiert (siehe Abbildung 1).

Dies ergab für gesunde Patientinnen insgesamt 7 Untersuchungstermine während der Schwangerschaft, für Patientinnen mit GDM entsprechend weniger. Der zeitliche Ablauf der Studie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Bei Einschluss in die Studie wurde eine detaillierte gynäkologische Anamnese, einschließlich Familienanamnese der Patientin selbst und ihres Ehemanns durchgeführt. Fokussiert wurde nach schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen wie Präeklampsie, HELLP, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie sowie vorbestehenden Erkrankungen gefragt. Medikamentenanamnese und Nikotinverhalten wurden ebenfalls dokumentiert.

Bei jedem weiteren Termin wurde erneut eine genaue Anamnese nach dem aktuellen gesundheitlichen Befinden, Gewichtszunahme, Ödemen, Auffälligkeiten der Schwangerschaft, eventuelle Neuerkrankungen erhoben und dokumentiert.

Desweiteren wurde eine Urinprobe erbeten, um mittels Teststreifen eine Proteinurie (0,3g/L, 2+Dipstic) auszuschließen (siehe 3.3.4).

Jeder Termin umfasste daneben eine Sonographie inklusive fetaler Biometrie, sowie dopplersonographische Messungen der A. umbilicalis ab der 18+0SSW. Um arterielles Notching auszuschließen, wurden ab der 18+0 SSW dopplersonographische Messungen der A. uterina dextra et sinistra erhoben. (siehe 3.3.3).

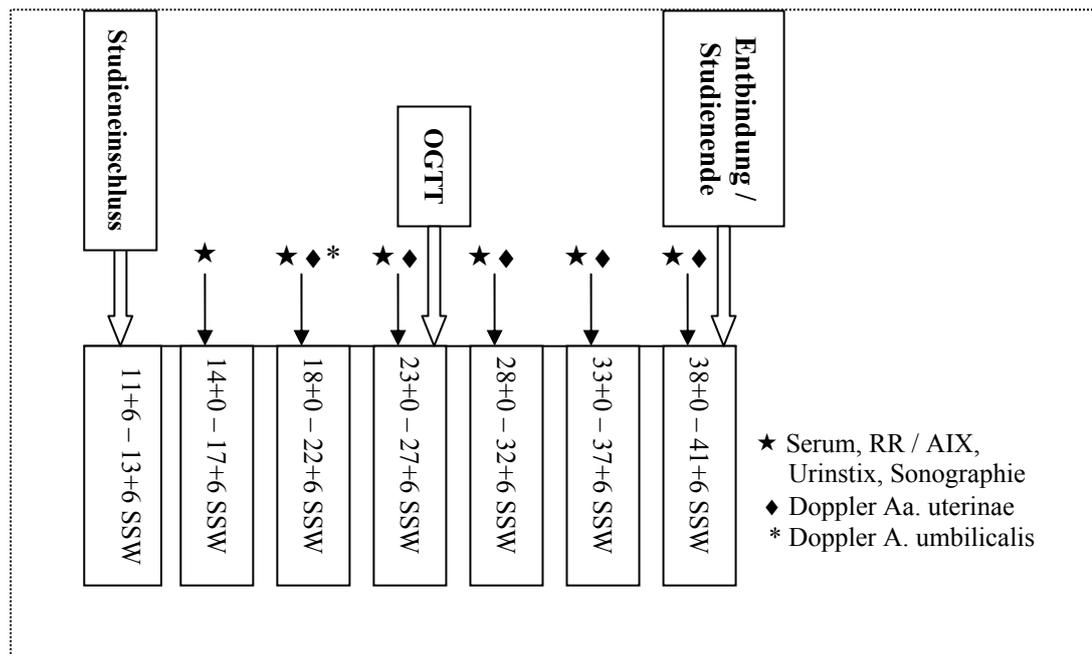
Die Durchführung dieser Studie wurde durch ein positives Votum der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität für ethisch-rechtlich unbedenklich erklärt und genehmigt (Protokoll-Nr. 183-05, 2005).

Die Patientinnen wurden nach schriftlicher Einverständniserklärung (siehe 8.1.) und unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 3.1.4) in die Studie eingeschlossen.

### Bedingungen der Blutentnahme

Jede Untersuchung schloss eine standardisierte Blutentnahme von 7,5ml mit einer Serummonovette aus der Oberarmvene der Patientin ein. Diese erfolgte im Liegen nach einer Ruhephase von 10 Minuten. Das Serum wurde anschließend bei 4°C in der Zentrifuge bei einer Geschwindigkeit von 3000 x g für 30 Minuten von der korpuskulären Phase getrennt. Bis zur weiteren Analyse wurden die Serumaliquots bei einer Temperatur von -80°C für maximal einen Monat konserviert.

**Abbildung 1:** Studiendesign und Messzeitpunkte



### 3.1.2. Charakterisierung der untersuchten Patientengruppen

#### Schwangere mit DM

Für die Studie wurden insgesamt 27 Patientinnen mit GDM (n=27) ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, sowie 60 gesunde Schwangere, die als Vergleichsgruppe dienten, rekrutiert.

In die Gruppe mit GDM wurden Patientinnen eingeschlossen, bei denen während ihrer Gravität mittels oralem Glukosetoleranztest (OGTT) bzw. 50g-Glukosetest zwischen der 23+0 und 27+6 SSW erstmals eine pathologische Glukosetoleranz festgestellt wurde.

#### Vergleichskollektiv gesunder Schwangerer / Normkollektiv

In die Gruppe der gesunden Schwangeren wurden ab der 11+0 bis 14+6 SSW insgesamt 60 Patientinnen (n=60) aufgenommen, auf die keines der unter 3.1.4. aufgeführten Ausschlusskriterien zutraf.

### 3.1.3. Diagnosestellung durch Screening

#### 3.1.3.1. 50g-Glukose-Belastungstest (Glucose-Challenge-Test, GCT)

50g Glukose auf 200ml Wasser wird zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit von der Patientin getrunken. Wird der in Tabelle 3 angegebene Wert erreicht oder überschritten, besteht Verdacht auf Gestationsdiabetes, der durch einen anschließenden oralen Glukosetoleranztest bestätigt oder widerlegt werden muss. (144)

**Tabelle 3:** Grenzwerte gemäß Angaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft

	kapilläres Vollblut		venöses Vollblut	
	mg/dl	mmol / L	mg/dl	Mmol / L
<b>Nach 1 Stunde</b>	≥140	≥7,8	≥125	≥6,9

#### 3.1.3.2. Oraler Glukosetoleranztest

Der Test wird nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz mit 75g Glukose in 200ml Wasser durchgeführt. Die Testlösung muss innerhalb von 3 bis 5 Minuten getrunken werden und die Patientin soll während der Durchführung ruhig sitzen und nicht rauchen.

Gestationsdiabetes ist diagnostiziert, wenn mindestens zwei der drei Werte die definierten Grenzwerte aus Tabelle 4 erreichen oder überschreiten.(144)

**Tabelle 4:** Grenzwerte gemäß Angaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft (23)

	kapilläres Vollblut		venöses Vollblut	
	mg/dl	mmol / L	mg/dl	mmol / L
<b>Nüchtern</b>	≥90	≥5,0	≥90	≥5,0
<b>Nach 1 Stunde</b>	≥180	≥10	≥165	≥9,2
<b>Nach 2 Stunden</b>	≥155	≥8,6	≥140	≥7,8

Ist nur einer der drei Grenzwerte erreicht oder überschritten, liegt eine eingeschränkte Glukoseintoleranz (IGT) vor. Die entsprechenden Patientinnen wurden in dieser Studie einer gesonderten Gruppe zugeordnet.

#### 3.1.4. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien waren definiert

- Alter >18 Jahre bzw. <45 Jahre
- intakte Einlingsschwangerschaft
- Zustimmungsfähigkeit und Einverständniserklärung in schriftlicher Form
- Mächtigkeit der deutschen Sprache: aus rechtlichen Gründen durften die Aufklärung der Studie sowie die Anamnese nur direkt, nicht über Dritte (zum Beispiel Ehemann, Dolmetscher) erfolgen.

Als Ausschlusskriterien galten Faktoren, die sich falsch-positiv auf die Studienergebnisse auswirken konnten. Hierzu gehören

- vorbestehende oder anamnestische Erkrankungen des kardiovaskulären Systems (Hypertonie, Thrombose, Embolie, Präeklampsie, Eklampsie)
- Nierenerkrankungen
- Blutgerinnungsstörungen
- Hypercholesterinämie (67)
- Adipositas III (BMI >40)
- Lebererkrankungen (67)
- Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis, etc.)
- Medikamenteneinnahme im Zeitraum der Studienteilnahme
- andere schwerwiegende vorbestehende Erkrankungen.

#### 3.1.5. Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

Vor Beginn der ersten Untersuchung wurden die Patientinnen ausgiebig über Durchführung und Verlauf der Studie informiert sowie ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich dokumentiert. Ein Exemplar des Aufklärungsbogens ist dieser Arbeit unter 7.1. beigefügt.

### **3.2. Methodik der Messung von NT-proBNP, sFlt1, PIGF**

#### Hinweis:

Die Durchführung der Test und Messung der Laborparameter wurde von der Firma Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim vorgenommen.

#### **Messung von NT-proBNP (67)**

#### Verwendete Reagenzien:

- Serum (siehe 3.1.1)
- R1: Biotinylierter Anti-NT-proBNP-Antikörper (Schaf) 1,5µg/ml; Phosphatpuffer 40mmol/L; pH 7,4; Konservierungsstoffe.
- R2: Polyklonale anti-NT-proBNP Antikörper (Schaf) an Rutheniumkomplex gebunden 1,7µg/gmL; Phosphatpuffer 40mmol/L; pH 7,4.
- M: streptavidin-gebundene Mikropartikel 0,72mg/L; Bindungskapazität: 480ng Biotin/mg Mikropartikel; Konservierungsstoffe.

#### Testprinzip:

Der Vorgang dauert insgesamt 18 Minuten und funktioniert nach dem „Sandwich“-Prinzip. Da die Halbwertszeit von BNP sehr kurz ist (20min) im Gegensatz zu der des NT-proBNP's (120min), wurde letzteres zur Messung ausgewählt.

#### Erste Inkubation:

Im Reagenzglas bilden 20µl Antigen, ein biotinylierter polyklonaler NT-proBNP spezifischer Antikörper (R1) ein polyklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper, der mit einem Rutheniumkomplex versehen ist (R2) einen Sandwich-Komplex.

#### Zweite Inkubation:

Nach Zugabe von streptavidin-gebundenen Mikropartikeln (M) bindet der Komplex durch Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin an die feste Phase.

Das Reaktionsgemisch wird nun in die Messzelle aspiriert, wo die Mikropartikel durch einen Magneten auf die Elektrode gezogen werden. Ungebundene Substanzen werden entfernt. Spannung an der Elektrode induziert chemilumineszente Emissionen, die mittels Photomultiplier gemessen werden.

Die Ergebnisse werden auf einer Kalibrierungskurve berechnet und dokumentiert.

#### Durchführung der Analyse:

Die Konzentrationsbestimmung von NT-proBNP wird mit den Systemen Modular Analytics E170, Elecsys 2010 Analyzer und Elecsys 1010 Analyzer durchgeführt, die jeweils firmeneigene Handelsmarken von Roche sind.

Der Vorgang erfolgt bei Temperaturen von 20-25°C. Die analysierten Werte von NT-proBNP werden in pmol/L oder pg/mL angegeben und können mit folgenden Umkehrfaktoren berechnet werden:

$$\text{pmol/L} \times 8.457 = \text{pg/mL}$$

$$\text{pg/L} \times 0,118 = \text{pmol/L}$$

#### Messung von sFlt-1 (145)

##### Verwendete Reagenzien:

- Serum (siehe 3.1.1.)  
20µL Serum wird nun zur weiteren Analyse mit 380µL Calibrator Diluent RD6-10-Lösung 20fach verdünnt
- VEGF R1 Mikrotiterplatte (96 well), beschichtet mit monoklonalem VEGF R1-Antikörper der Maus
- VEGF R1 Konjugat: 21mL eines polyklonalen VEGF R1-Antikörpers, konjugiert mit Meerrettichperoxidase und Konservierungsstoffen
- VEGF R1 Standard: 3 Ampullen (20ng/Ampulle) rekombinantes humanes VEGF R1 in einer Pufferlösung, gefrieretrocknet
- Cell Lysis Buffer 2: 21mL einer Pufferlösung mit Konservierungsstoffen
- Calibrator Diluent: 2 Ampullen (21mL/Ampulle) Proteinbasenpuffer mit Natriumazid
- Wash Buffer Concentrate: 21mL einer 25fach konzentriertes gepuffertes Tensid

- Farbreagenz A und B: 12,5mL stabilisiertes Wasserstoffperoxid und 12,5mL stabilisiertes Chromogen
- Stop Solution: 6mL Dinitrogen-Schwefelsäure

### Testprinzip

Durch einen ELISA-Test wird die Konzentration von VEGF R1 im Serum gemessen. Es handelt sich um einen quantitativen Immunoassay nach dem „Sandwich“-Prinzip. Der Vorgang dauert 4,5 Stunden und wird bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Analyse darf bisher nur zu Forschungszwecken, nicht aber zur Diagnose angewendet werden. Das angewendete Gerät ist Quantikine VEGF R1 (Hersteller: R&D Systems, Inc; Minneapolis/USA).

Auf der Mikrotiterplatte gebundener monoklonaler VEGF R1-spezifischer Antikörper bindet das im Serum enthaltene VEGF R1. Ungebundene Substanzen werden durch Waschen entfernt und enzymgebundener polyklonaler VEGF R1-spezifischer Antikörper wird hinzugefügt. Ungebundene Substanzen werden erneut entfernt und das Farbreagenz dazugegeben. Es erfolgt nun eine Farbentwicklung, deren Intensität nach Stoppen der Reaktion bei 450nm photometrisch bestimmt wird. Anhand der optischen Dichte kann die Konzentration von PIGF auf Standardkurven ermittelt und dokumentiert werden.(145)

### **Messung von PIGF (146)**

#### Verwendete Reagenzien:

- Serum (siehe 3.1.1.)
- PIGF Mikrotiterplatte (96 well), beschichtet mit monoklonalem PIGF-spezifischen Antikörper der Maus
- PIGF Konjugat: 21mL polyklonaler PIGF-spezifischer Antikörper, mit Meerrettichperoxidase konjugiert
- PIGF Standard: 3 Ampullen (1ng/Ampulle) rekombinantes Human-PIGF in Proteinbasenpuffer, gefriergetrocknet
- Calibrator Diluent: 21mL Proteinbasenpuffer

- Wash Buffer Concentrate: 21mL 25fach konzentriertes gepuffertes Tensid
- Farbreagenz A und B: 12,5mL stabilisiertes Wasserstoffperoxid und 12,5mL stabilisiertes Chromogen
- Stop Solution: 6mL Dinitrogen-Schwefelsäure

### Testprinzip

Die Analyse wird mit einem ELISA-Test nach dem „Sandwich“-Prinzip durchgeführt. Das angewendete Gerät ist Quantikine Human PIGF Immunoassay (Hersteller: R&D Systems, Inc; Minneapolis / USA). Die Dauer beträgt 3,5 bis 4,5 Stunden.

Auf der Mikrotiterplatte gebundener monoklonaler PIGF-spezifischer Antikörper bindet das im Serum verfügbare PIGF.

Ungebundene Substanzen werden durch Waschen entfernt und ein enzymgebundener monoklonaler PIGF-spezifischer Antikörper dazugegeben. Dieser bildet mit dem bereits gebundenen PIGF einen Sandwichkomplex.

Ungebundene Substanzen werden erneut entfernt und das Farbreagenz hinzugefügt. Es entsteht eine Farbentwicklung, die proportional zur Konzentration des vorhandenen PIGF ist. Die Farbintensität kann nach Stoppen der Reaktion bei 450nm photometrisch gemessen werden. Anhand der optischen Dichte kann die Konzentration von PIGF auf Standardkurven ermittelt und dokumentiert werden.(146)

### **3.3. Materialien und Geräte**

#### 3.3.1. Arteriograph von TensioClinic ®, Ungarn

#### Verwendetes Gerät

Arteriograph Typ TL1 ®

Software: TensioClinic®

Hersteller für beide: TensioMed Ltd. ® / Ungarn

## Testprinzip

Der Arteriograph ermöglicht eine nicht-invasive oszillometrische Methode, die eigens zur Messung des AIX und der PWV entwickelt wurde. Es handelt sich hier um ein computerassoziiertes System, das mittels einer Oberarmmanschette automatisch die Druckveränderungen registriert, die vom linken Ventrikel über die Aorta fortgeleitet werden. Diese werden über Infrarot an das PC-Programm TensioClinic® übermittelt. Druckkurven werden während der Untersuchung direkt an TensioClinic® übermittelt und können zeitgleich auf dem Bildschirm vom Untersucher beurteilt werden. Messgerät und Manschette müssen während der Untersuchung auf einer Höhe sein, um eine exakte Datenerfassung zu ermöglichen und Messfehler bzw. Messunsicherheiten zu verhindern.

Es erfolgt nun eine exakte Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, dessen Kurven direkt in TensioClinic® aufgezeichnet werden. Der Druck wird anschließend auf den vorher gemessenen diastolischen Wert erhöht und die entsprechende Pulscurve aufgezeichnet. Anschließend wird der Druck auf 35mmHg oberhalb des vorher erhobenen systolischen Drucks angehoben und ebenfalls die entstehende Druckkurve aufgezeichnet. Nach Beenden der Messung werden die erfassten Werte im Display angezeigt: systolischer und diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Druck (MAP), Pulsdruck und die aufgezeichneten Druckkurven. (147)

### 3.3.2. Blutdruckmessung

Die Ermittlung des Blutdrucks erfolgte in üblicher Methode nach Riva-Rocci mit Hilfe einer Oberarmmanschette. An Manschetten standen 3 Größen zur Verfügung, die entsprechend dem Armumfang der Patientin verwendet wurden.

### 3.3.3. Dopplersonographie

Die Dopplersonographie (DS) wird unter maternalen Ruhebedingungen in Halbseitenlage der Mutter durchgeführt. Der Insonationswinkel beträgt  $<60^\circ$ , wobei das Ergebnis aus mehreren Zyklen ermittelt wird (136, 138, 148). Verwendet wurden Geräte der Firma GE, Solingen / Deutschland (Logic 400, Voluson Expert), die täglich kalibriert wurden.

### 3.3.4. Urinstix

Zum Ausschluss einer Proteinurie wurde bei allen Patientinnen vor jeder Untersuchung der Proteingehalt im Urin mit einem Standard-Teststreifen gemessen und dokumentiert.

### 3.4. Statistik

Die Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel erfasst. Die statistische Auswertung wurde mit dem Softwareprogramm StatView (SAS Institute Inc., Version 5.0) durchgeführt. Es wurden je nach Fragestellung deskriptive Tests, sowie Kruskal Wallis- und Mann-Whitney-U-Tests angewendet.

Als signifikant wurde ein p-Wert  $<0,05$  angenommen.

## IV. ERGEBNISSE

### 4.1. Morphologische Daten

In die Studie wurden insgesamt 87 Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 32,7 Jahren eingeschlossen. 27 Patientinnen hatten GDM, davon waren 18 insulinpflichtig und 9 nicht-insulinpflichtig. Für das Kontrollkollektiv wurden 60 gesunde Patientinnen (NORM) gemessen.

Bei einer durchschnittlichen Größe von 1,67m lag der BMI vor der SS im gesamten Kollektiv bei  $23,9 \pm 5$ , wobei er bei gesunden Schwangeren im Mittel  $22,0 \pm 3$  und bei Schwangeren mit insulinpflichtigem GDM  $29,5 \pm 7$  betrug. Hier konnte eine signifikante Differenz zwischen den Patientenkollektiven festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Bei Patientinnen ohne Insulinpflicht betrug der BMI vor SS  $25,9 \pm 6$ , was keine Signifikanz im Vergleich zu gesunden bzw. insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen darstellte.

Die Gewichtszunahme während der SS betrug im Mittel  $14,9 \pm 5$ . Bei gesunden Schwangeren lag die Zunahme bei  $15,2 \pm 4$ , bei insulinpflichtigem GDM  $12,9 \pm 8$  und bei nicht-insulinpflichtigem GDM bei  $16,3 \pm 5$ . Die Unterschiede waren nicht signifikant (siehe Tab. 5).

Die Dauer der Schwangerschaften betrug im Durchschnitt 38,8 SSW. Im Gesamten wurden 43 Kinder spontan, 12 vaginal-operativ (Vakuumentraktion oder Forzeps) und 29 durch eine Sectio caesarea geboren (siehe Tab. 6). 3 Frauen wurden außerhalb des Studienzentrums entbunden und konnten nicht mehr ermittelt werden, weshalb uns hier keine Informationen über den Geburtsvorgang vorliegen.

Die Frauen der Kontrollgruppe waren im Mittel  $39,1 \pm 1$  Wochen schwanger. Die Entbindung erfolgte in 28 Fällen spontan, in 10 vaginal-operativ und in 20 durch Schnittentbindung.

Die insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen waren im Mittel  $37,3 \pm 1$  Wochen schwanger, was eine signifikant kürzere Schwangerschaftsdauer darstellt ( $p=0,003$ ). In dieser Patientengruppe wurden 10 Frauen spontan, 1 vaginal-operativ und 7 durch eine Sectio caesarea entbunden.

Bei Patientinnen mit nicht-insulinpflichtigem GDM dauerte die SS  $38,9 \pm 1$  SSW und es kam zu 5 Spontangeburt, einer vaginal-operativen Geburt und 2 Sectiones.

Das kindliche Gewicht betrug im Mittel  $3387 \pm 447$ g, was im Einzelnen  $3369 \pm 412$ g bei gesunden Frauen und  $3232 \pm 363$ g bei insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen sind. Ein gegenüber diesen beiden Patientengruppen erhöhtes Geburtsgewicht konnte für nicht-insulinpflichtige Gestationsdiabetikerinnen ermittelt werden. Die Neugeborenen hatten hier ein durchschnittliches Gewicht von  $3868 \pm 581$ g.

Tabelle 5, 6 und 7 zeigen eine detaillierte Aufstellung der morphologischen Daten getrennt nach Gruppe bezüglich Schwangerschaft, Geburt mit maternalen und fetalen Werten, sowie Diagnosestellung- bzw. Ausschluss eines GDM.

**Tabelle 5:** Maternale Daten im Vergleich von gesunden SS (Norm), insulinpflichtigem GDM und nicht-insulinpflichtigem GDM.

	NORM <sup>1</sup>	GDM <sup>1</sup>	
	(n=60)	Insulinpflichtig (n=18)	Nicht-insulinpflichtig (n=9)
Alter (Jahre)	33,1±5	31,7±5	31,7±5
Körpergröße (cm)	168±7	166±6	169±5
Gewichtszunahme (kg)	15,2±4	12,9±8	16,3±5
BMI vor SS (kg/m <sup>2</sup> )	22,0±3	29,5±8*	25,8±7

<sup>1</sup>Dargestellt sind die Mittelwerte ± SD

<sup>2</sup>kennzeichnet den signifikanten Unterschied (p<0,05) gegenüber dem Norm-Kollektiv

**Tabelle 6:** Morphologische Daten bezüglich der Geburt in den verglichenen Gruppen: gesunde Schwangere (NORM), insulinpflichtiger GDM, nicht-insulinpflichtiger GDM.

	NORM <sup>1</sup>	GDM <sup>1</sup>	
	(n=60)	Insulinpflichtig (n=18)	Nicht-insulinpflichtig (n=9)
SS-Dauer (Wochen)	39,1±1	37,7±1*	38,9±1
Geburtsgewicht (g)	3448±396	3212±363	3868±580
Geburtsgröße (cm)	51,7±2	50,3±2	53±3
Geburtsmodus <sup>2</sup>			
Vaginal	28	10	5
Vaginal-operativ <sup>3</sup>	10	1	1
Sectio caesarea	20	7	2

<sup>1</sup>Dargestellt sind die Mittelwerte ± SD

<sup>2</sup>Hier ist n<sub>Gesamt</sub>=84, da 3 Patientinnen außerhalb des Studienzentrums entbunden wurden und keine Informationen bezüglich der Geburt bekannt sind.

<sup>3</sup>Vaginale Entbindung durch Vakuumextraktion bzw. Forzeps

\*kennzeichnet den signifikanten Unterschied (p<0,05) gegenüber dem Norm-Kollektiv

Zur Diagnosestellung GDM, bzw. zum Ausschluss eines GDM, wurde ein OGTT durchgeführt, der signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen aufwies.

Der Mittelwert der maximalen Tagesdosis der Gestationsdiabetikerinnen an Insulin betrug  $51,4 \pm 48$  IE.

**Tabelle 7:** Oraler Glukosetoleranztest in den einzelnen Vergleichskollektiven

	NORM <sup>1</sup>	GDM <sup>1</sup>	
	(n=60)	Insulinpflichtig (n=18)	Nicht-insulinpflichtig (n=9)
Glukose (mg/dL)			
Nüchtern	78±9	94±10*	85±11
60 min postprandial	140±29	193±33*	184±27*
120 min postprandial	106±21	145±25*	116±24

<sup>1</sup>Dargestellt sind die Mittelwerte ± SD

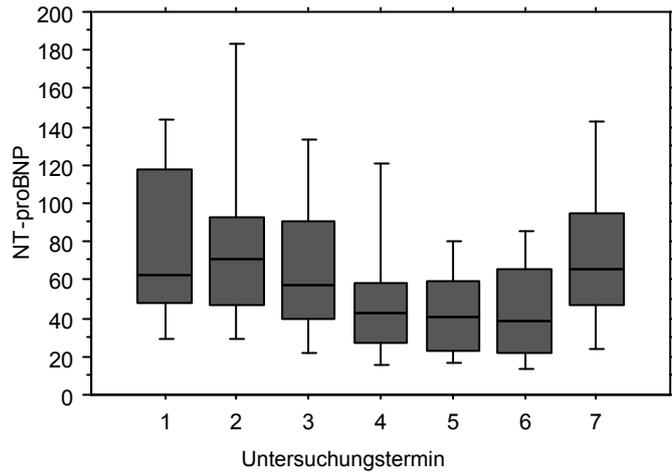
\*kennzeichnet den signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) gegenüber dem Norm-Kollektiv

## 4.2. NT-proBNP

Der Verlauf des NT-proBNP' s ist in Tabelle 8 für die einzelnen Gruppen dargestellt.

### 4.2.1. NT-proBNP im Verlauf der normalen SS

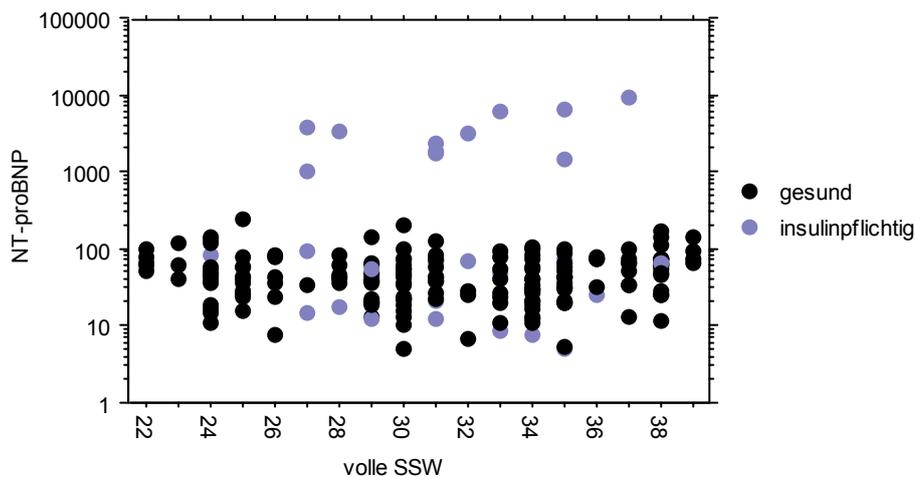
Deskriptiv konnten im Verlauf der SS beim gesunden Kollektiv konstante Werte zwischen 47pg/mL und 84pg/mL festgestellt werden, die sich auch gegen Ende der SS nicht erhöhten. In der Schwangerschaftsmittle werden allerdings erniedrigte Werte des NT-proBNP' s vermerkt (siehe Tab.8).



**Abbildung 2:** NT-proBNP im Verlauf der normalen SS, in 7 Zeiträume eingeteilt

#### 4.2.2. NT-proBNP im Verlauf der SS mit insulinpflichtigem GDM

In der Gruppe der insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen stiegen die Werte von 11+0 SSW (Untersuchungstermin 1) bis zu 37+6 SSW (Untersuchungstermin 6) an. Zwischen 11+0 SSW und 13+6 SSW wurde ein BNP-Mittelwert von  $34\text{pg/mL} \pm 12$  gemessen, der zwischen 33+0 SSW und 37+6 SSW seinen Peak von durchschnittlich  $2192\text{pg/mL} \pm 3528$  erreichte. Der individuell bei einer Patientin ermittelte höchste Wert dieses Zeitraums betrug  $9693\text{pg/mL}$ . Im Zeitraum der letzten Messung ab 38+0 SSW konnte ein einzelner Wert von  $65\text{pg/mL}$  vermerkt werden.

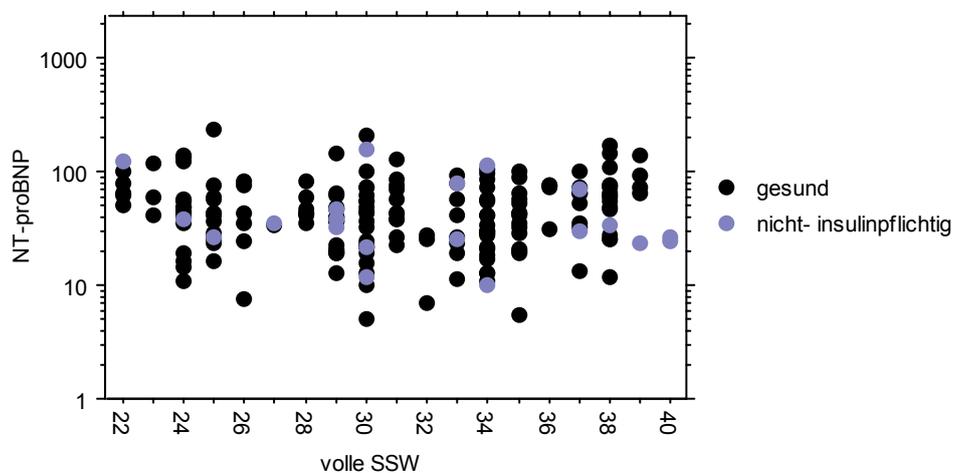


**Abbildung 3:** NT-proBNP im Verlauf der SS bei gesunden im Vergleich zu insulinpflichtigen Schwangeren

#### 4.2.3. NT-proBNP im Verlauf der SS mit nicht-insulinpflichtigem GDM

Bei nicht-insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen wurden NT-proBNP-Werte ähnlich der Vergleichsgruppe gemessen. Diese lagen hier im Verlauf der SS durchschnittlich im Bereich von 95pg/mL bis maximal 109pg/mL.

Eine detaillierte deskriptive Darstellung kann Tabelle 8 und Abbildung 4 entnommen werden.



**Abbildung 4:** NT-proBNP (pg/mL) im Vergleich bei gesunden und Nicht-insulinpflichtigen Schwangeren

**Tabelle 8:** NT-proBNP(pg/mL) im Verlauf der Schwangerschaft getrennt nach den einzelnen Gruppen

Zeitraum (SSW)	11+0-13+6	14+0-17+6	18+0-22+6	23+0-27+6	28+0-32+6	33+0-37+6	38+0-41+6
Normale SS	82,4±54	83,8±60	71,4±53	54,5±45	46,7±35	44,9±27	71,9 ±42
GDM, insulinpflichtig	34,0±12 <sup>1</sup>	94,3±110 <sup>1</sup>	81,2±30 <sup>1</sup>	993,4±1599	997,7±1351	2192,0±3528 <sup>2</sup>	65,3
GDM, nicht-insulinpflichtig	94,8 <sup>1</sup>	109,0±63 <sup>1</sup>	95,5±42 <sup>1</sup>	33,4±6 <sup>1</sup>	51,3±53	57,0±48	39,6±21

<sup>1</sup>wegen des späteren Diagnosezeitraums ist hier n<5

<sup>2</sup>die hohe Standardabweichung reduziert die Aussagekraft der Daten dieser Patientengruppe an diesem Zeitpunkt

## 4.2. sFlt-1

### 4.2.1. sFlt-1 im Verlauf der normalen SS

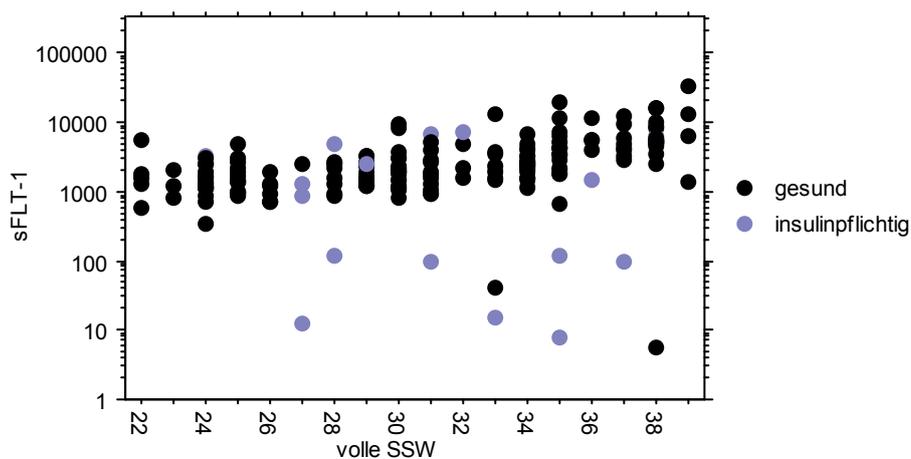
sFlt-1 steigt von Beginn der Schwangerschaft bis zu deren Ende an. Es handelt sich um Anfangswerte von 1872pg/mL mit einem Peak von 7841pg/mL im Zeitraum von 38+0 SSW bis zur Entbindung. Weitere Details sind in Tabelle 9 dargestellt.

### 4.2.2. sFlt-1 im Verlauf der SS mit insulinpflichtigem GDM

Bei Schwangeren mit insulinpflichtigem GDM liegt wie im Normkollektiv eine Steigerung des Parameters bis zum Schwangerschaftsende vor. Zu Beginn der SS mit 1774pg/mL gemessen, wird für sFlt-1 ab 38+0 SSW ein Mittelwert von 6432pg/mL registriert, der gleichzeitig dem Maximalwert in diesem Kollektiv entspricht.

Vorher, während 33+0 SSW und 37+6 SSW, kommt es bei insulinpflichtigem GDM zu einem deutlichen Abfall des sFlt-1 auf  $1749\text{pg/mL} \pm 1687$ . Für diesen Wert konnte ein signifikanter Unterschied zu gesunden Frauen berechnet werden ( $p=0,0049$ ).

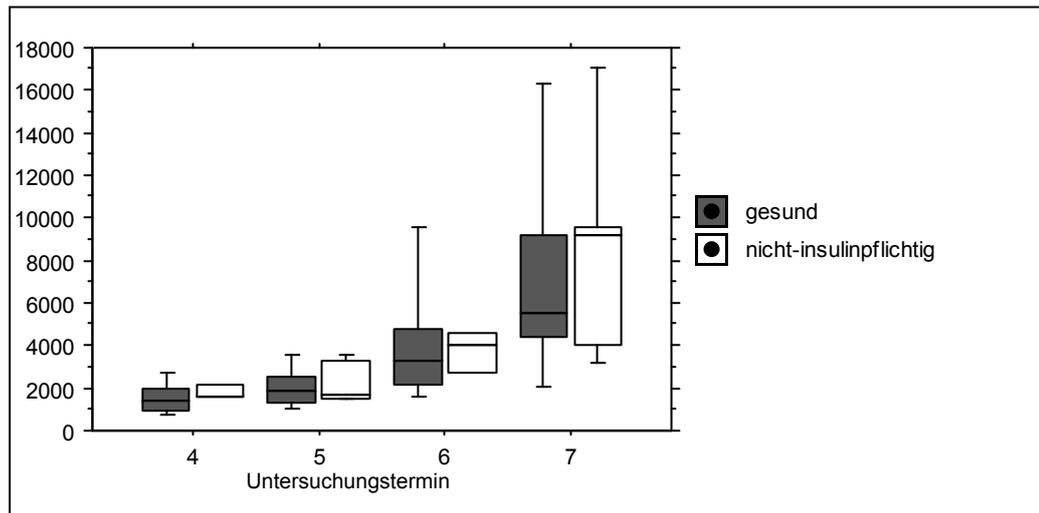
Longitudinal betrachtet wird für sFlt-1 ab 28+0 SSW bis zum Schwangerschaftsende ein signifikanter Unterschied zwischen gesunden und insulinpflichtigen Schwangeren vermerkt ( $p=0,037$ ).



**Abbildung 5:** sFlt-1 (pg/mL) im Verlauf der SS bei gesunden im Vergleich zu insulinpflichtigen Schwangeren

### 4.3.3. sFlt-1 im Verlauf der SS mit nicht-insulinpflichtigem GDM

Auch für diätetisch eingestellten GDM ergab sich in der longitudinalen Betrachtung ein signifikantes Ergebnis im Vergleich zum Normkollektiv. Es resultierte  $p=0,025$ . sFlt-1 wird hier mit einem anfänglichen Mittelwert von 1669pg/mL vermerkt, der am Ende der SS 9309pg/mL beträgt.



**Abbildung 6:** sFlt-1 (pg/mL) im Verlauf der SS bei gesunden im Vergleich von gesunden zu nicht-insulinpflichtigen Schwangeren

**Tabelle 9:** sFlt-1 (pg/mL) im Verlauf der Schwangerschaft

Zeitraum	11+0-	14+0-	18+0-	23+0-27+6	28+0-	33+0-	38+0-
SSW	13+6	17+6	22+6		32+6	37+6*	41+6
Normale SS	1872±855	1782±1058	1736±1045	1591±868	2260±1574	4293±3636	7841±7237
GDM, insulinpflichtig	1774±109	1453±506	1816±1196	1631±1383	2757±2492	1749±1687*	6423
GDM, nicht-insulinpflichtig	1690	1141±79	2404±1950	2404±1950	1831±407	3624±1487	9309±4976

\* kennzeichnet Signifikanz zwischen den Gruppen ( $p=0,01$ )

\*kennzeichnet Signifikanz gegenüber dem Normkollektiv ( $p<0,02$ )

### 4.3. PIGF

Tabelle 10 zeigt deskriptiv den Verlauf des Parameters in den einzelnen Gruppen.

#### 4.3.1. PIGF im Verlauf der normalen SS

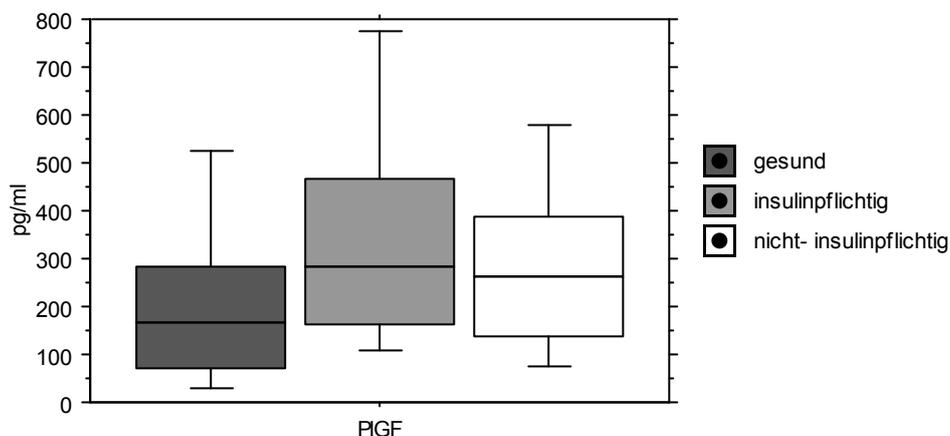
Zu Beginn der SS lag PIGF im Mittel bei 34pg/mL Untersuchungstermin und stieg zwischen der 33+0 SSW und 37+6 SSW auf sein Maximum mit 303pg/mL±211.

#### 4.3.2. PIGF im Verlauf der SS mit insulinpflichtigem GDM

Bei insulinpflichtigen Diabetikerinnen lagen die Werte beim ersten Untersuchungstermin (11+0 SSW bis 13+6SSW) bei 43pg/mL±28 und erreichten zwischen 23+0 SSW und 27+6 SSW einen Peak von 539pg/mL±174. In longitudinaler Betrachtung waren diese Werte signifikant höher als im Vergleichskollektiv (Abbildung 7).

#### 4.3.3. PIGF im Verlauf der SS mit nicht-insulinpflichtigem GDM

Diätetisch eingestellte Gestationsdiabetikerinnen wiesen ebenfalls leicht erhöhte Werte von PIGF auf. Diese befanden sich zwischen 47pg/mL (11+0 und 13+6 SSW) und maximal 422pg/mL±176 während 33+0 SSW und 37+6 SSW.



**Abbildung 7:** PIGF (pg/mL) im Vergleich bei den verschiedenen Patientengruppen, bezogen auf die gesamte Schwangerschaft

**Tabelle 10:** PlGF (pg/mL) im Verlauf der Schwangerschaft

Zeitraum	11+0-	14+0-	18+0-	23+0-	28+0-	33+0-	38+0-
SSW	13+6	17+6	22+6	27+6	32+6	37+6	41+6
Normale SS	31,5±17	68,6±36	160,2±68	343,5±208	418,5±271	303,0±211	190,6±92
GDM, insulinpflichtig	43,0±28	103,6±53	242,2±71	539,5±17*	422±217	375,9±288	229,7
GDM, nicht- insulinpflichtig	46,8	139,4±78	283,1±304	359,6±149	422,0±176	190,3±161	278,5±302

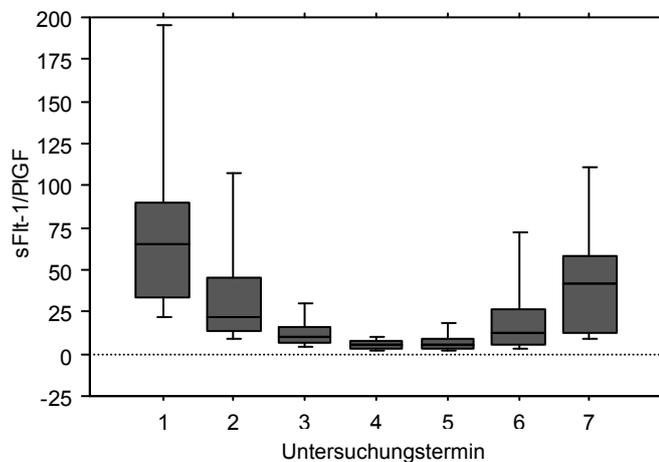
\*kennzeichnet signifikante Werte ( $p < 0,05$ ) verglichen mit dem Normkollektiv

#### 4.4. sFlt-1/PlGF

Da sFlt-1 der lösliche Rezeptor des PlGF ist und in gebundener Form im Serum vorliegt, wurde der Quotient sFlt-1/PlGF berechnet, um das Verhalten des an seinen Rezeptor gebundenen PlGF' s anzugeben.

##### 4.4.1. sFlt-1/PlGF im Verlauf der normalen SS

In der physiologischen Schwangerschaft fällt das gebundene Verhältnis des Parameters und seines Rezeptors von anfangs hohen Werten ( $94 \text{ pg/mL} \pm 114$ ) bis zu  $6 \text{ pg/mL} \pm 7$  um die 25. SSW, um sich dann bis SS-Ende wieder leicht zu erhöhen ( $50 \text{ pg/mL} \pm 46$ ).



**Abbildung 8:** sFlt-1/PlGF im Verlauf der physiologischen SS

#### 4.4.2. sFlt-1/PIGF im Verlauf der SS mit insulinpflichtigem GDM

Bei insulinpflichtigem GDM verhält sich der Quotient im Verlauf der SS dementsprechend, allerdings mit signifikant erniedrigten Werten im letzten Trimenon ( $p=0,0051$ ). Es wurden Anfangswerte von  $54\text{pg/mL}\pm 38$ , ein Tiefstwert von  $3\text{pg/mL}\pm 3$  zwischen  $23+0$  SSW und  $27+6$  SSW und im letzten Trimenon Werte von  $28\text{pg/mL}$  gemessen.

#### 4.4.3. sFlt-1/PIGF im Verlauf der SS mit nicht-insulinpflichtigem GDM

Für Nicht-insulinpflichtige ergaben sich Werte von  $36\text{pg/mL}$  beim ersten Untersuchungstermin, Tiefstwerte von  $6\text{pg/mL}\pm 3$  zwischen  $23+0$  SSW und  $27+6$  SSW, die ab  $33+0$  SSW massiv auf  $280\text{pg/mL}\pm 458$  anstiegen. In den letzten beiden SSW fällt der Wert wieder ab ( $62\text{pg/mL}\pm 45$ ).

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven mit GDM im letzten Trimenon festgestellt werden ( $p=0,005$ ).

Im Vergleich der diätetisch eingestellten GDM-Patientinnen mit Gesunden zeigt sich (anders als bei insulinpflichtigen) jedoch kein signifikantes Ergebnis.

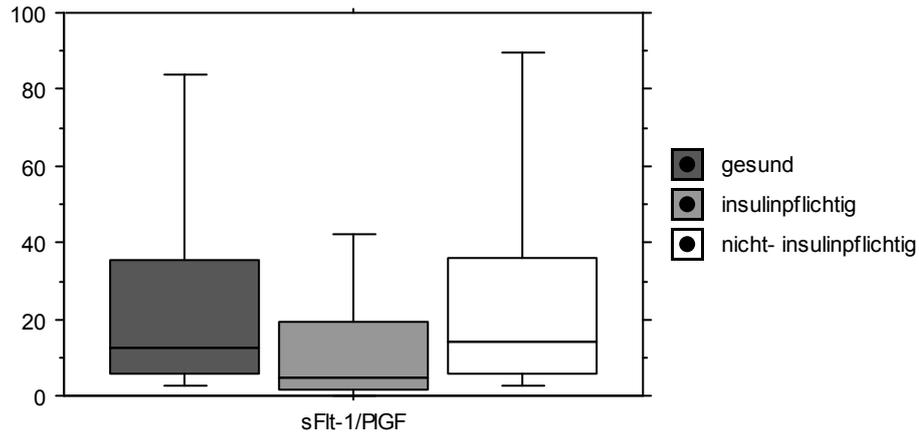
Eine Übersicht der erhobenen Daten ist Tabelle 11 sowie in Abbildung 9 dargestellt.

**Tabelle 11:** sFlt-1/PIGF Verlauf der Schwangerschaft

Zeitraum	11+0-	14+0-	18+0-	23+0-	28+0-	33+0-	38+0-
SSW	13+6	17+6	22+6	27+6	32+6	37+6 <sup>♦</sup>	41+6
Normale SS	94,2 $\pm$ 114	53,0 $\pm$ 99	18,7 $\pm$ 42	6,4 $\pm$ 7	9,7 $\pm$ 12	27,1 $\pm$ 38	49,8 $\pm$ 46
GDM, insulinpflichtig	53,6 $\pm$ 38	20,5 $\pm$ 19	7,6 $\pm$ 4	3,0 $\pm$ 4	13,9 $\pm$ 19	6,7 $\pm$ 9*	28,0
GDM, nicht-insulinpflichtig	36,1	9,9 $\pm$ 6	14,8 $\pm$ 18	5,7 $\pm$ 3	6,7 $\pm$ 4	280 $\pm$ 458	61,7 $\pm$ 45

<sup>♦</sup> kennzeichnet Signifikanz zwischen den Gruppen ( $p=0,006$ )

\*kennzeichnet Signifikanz gegenüber der Vergleichsgruppe ( $p=0,03$ )

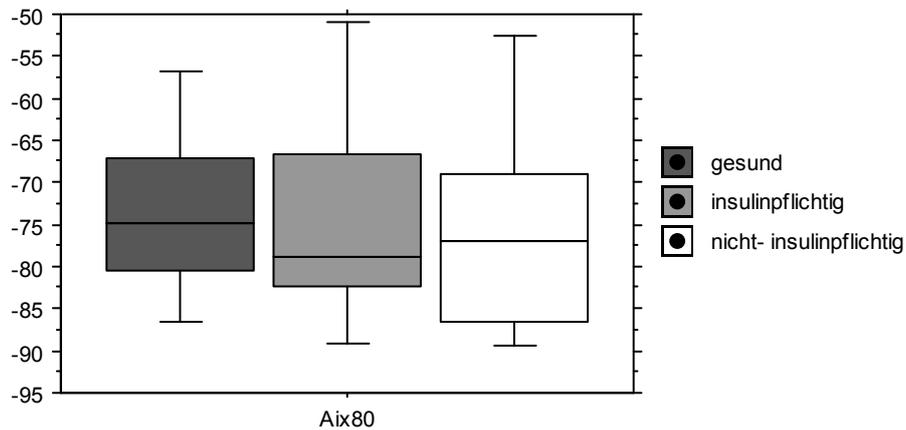


**Abbildung 9:** sFlt-1/PlGF im Vergleich der verschiedenen Patientengruppen

#### 4.5. AIX80 im Verlauf der SS mit bzw. ohne GDM

Der AIX80 wurde bei gesunden sowie bei Schwangeren mit GDM auf einem nahezu konstanten Niveau zwischen  $-62 \pm 28$  als tiefstem und  $-79 \pm 9$  als höchstem Wert vermerkt. Die genauere statistische Betrachtung ergab keine signifikanten p-Werte.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 sowie in Abbildung 10 dargestellt.



**Abbildung 10:** Boxplot für AIX80 im Vergleich der verschiedenen Patientengruppen

**Tabelle 12:** AIX80 im Verlauf der Schwangerschaft

Zeitraum	11+0-	14+0-	18+0-	23+0-	28+0-	33+0-	38+0-
SSW	13+6	17+6	22+6	27+6	32+6	37+6	41+6
Normale SS	-64,0±29	-72,7±14	-75,3±9	-79,2±9	-76,0±9	-70,4±12	-62,9±21
GDM, insulinpflichtig	-68,3±23	-88,9±6,0	-79,2±2	-71,1±19	-72,4±14	-72,3±12	-
GDM, nicht- insulinpflichtig	-51,3	-75,4±13	-87,4±1	-82,6±12	-74,4±15	-84,6±7,0	-60,5±10

#### 4.6. PWV und systolischer Blutdruck im Verlauf der SS mit bzw. ohne GDM

Mit Werten zwischen  $6,8 \pm 0,08 \text{ m/s}$  und  $7,9 \pm 1 \text{ m/s}$  blieb die PWV in SS gesunder Patientinnen auf konstantem Wert.

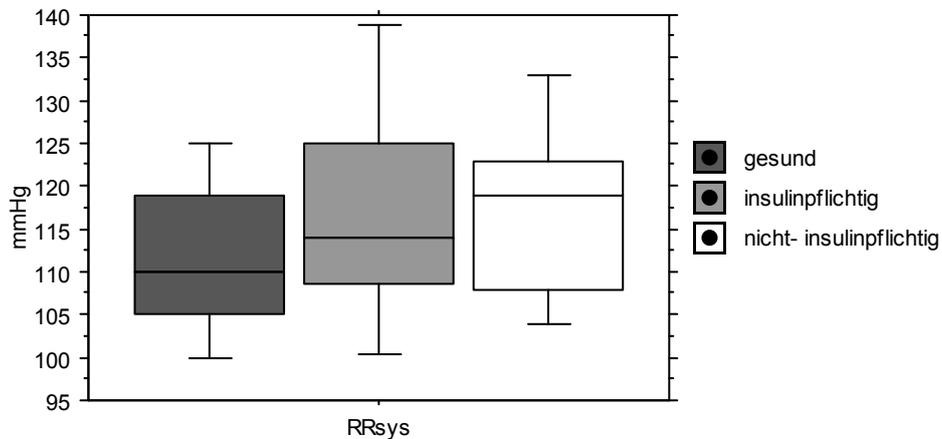
Bei Schwangeren mit GDM wurden höhere Werte gemessen. In diesem Patientenkollektiv erreichte die PWV mittlere Maximalwerte von  $8,7 \text{ m/s}$  bei Insulinpflichtigen bzw.  $8,4 \text{ m/s}$  bei Nicht-insulinpflichtigen.

In der longitudinalen Betrachtung wurde für die PWV  $p=0,001$  vermerkt. Tabelle 13 zeigt eine Übersicht der PWV in den verglichenen Gruppen.

Ebenso verhielten sich die Blutdruckwerte in allen drei Patientenkollektiven. Die systolischen Blutdruckwerte ( $RR_{\text{syst}}$ ) lagen im Verlauf der Schwangerschaft im Mittel zwischen  $109 \text{ mmHg}$  und  $118 \text{ mmHg}$ , sowie diastolisch im Mittel zwischen  $63 \text{ mmHg}$  und  $72 \text{ mmHg}$ . P erwies sich bezüglich des systolischen Blutdrucks in longitudinaler Betrachtung ab  $20+0$  SSW als signifikant für Patientinnen mit GDM gegenüber Gesunden. (siehe Tabelle 14 und Abbildung 11).

**Tabelle 13:** PWV (m/s) im Verlauf der Schwangerschaft

Zeitraum	11+0-	14+0-	18+0-	23+0-	28+0-	33+0-	38+0-
SSW	13+6	17+6	22+6	27+6	32+6	37+6	41+6
Normale SS	$6,9 \pm 0,8$	$7,0 \pm 1,0$	$6,8 \pm 1,0$	$7,0 \pm 1,5$	$7,6 \pm 1,9$	$7,9 \pm 1,0$	$7,8 \pm 1,5$
GDM, insulinpflichtig	$6,7 \pm 1,1$	$7,0 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,2$	$8,7 \pm 0,9$	$8,1 \pm 1,0$	$8,4 \pm 1,8$	-
GDM, nicht- insulinpflichtig	8,4	$8,4 \pm 1,5$	$7,2 \pm 2,0$	$7,7 \pm 1,9$	$8,0 \pm 2,3$	$7,9 \pm 0,7$	$7,9 \pm 1,8$



**Abbildung 11:** systolische Blutdruckwerte (mmHg) im Vergleich der verschiedenen Patientengruppen

**Tabelle 14:** RR<sub>sys</sub> (mmHg) im Verlauf der Schwangerschaft

Zeitraum (SSW)	11+0- 13+6	14+0- 17+6	18+0- 22+6	23+0- 27+6	28+0- 32+6	33+0- 37+6	38+0- 41+6
Normale SS	110±9	109±10	112±10	113±15	113±12	113±9	115±11
GDM, insulinpflichtig	122±18	112±10	121±4	125±18	118±13	115±13	125 <sup>1</sup>
GDM, nicht-insulinpflichtig	115 <sup>1</sup>	110±12	116±8	118±10	116±16	116±6	129±10*

<sup>1</sup> nur ein Fall gemessen

\*kennzeichnet p <0,5 im Vergleich zum Normkollektiv

#### 4.7. Dopplersonographie der Arteriae uterinae während der SS mit bzw. ohne GDM

Die Untersuchungen des pulsatility Index der Aa. uterinae ergaben keinerlei Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen. Aus Gründen der Überschaubarkeit und Relevanz werden hier nur die Werte der placentaren A. uterina beschrieben.

Die gemessenen Werte befanden sich in der normalen SS zwischen maximal 1,5 zum Schwangerschaftsbeginn und 0,52 im letzten Trimenon. Bei GDM sind dies 1,3 (insulinpflichtig) bzw. 0,8 (nicht-insulinpflichtig) im ersten Trimenon und 0,7 bzw. 0,9 im letzten Trimenon.

**Tabelle 15:** Dopplersonographie der placentaren A. uterina im Verlauf der SS

Zeitraum	11+0-	14+0-	18+0-	23+0-	28+0-	33+0-	38+0-
SSW	13+6	17+6	22+6	27+6	32+6	37+6	41+6
Normale SS	1,49±0,66	1,1±0,49	0,81±0,4	0,83±0,55	0,65±0,15	0,64±0,19	0,52±0,16
GDM, insulinpflichtig	1,27	0,99±0,4	0,58±0,02	0,87±0,2	0,88±0,6	0,55±0,13	0,72
GDM, nicht- insulinpflichtig	0,8±0,1	0,8±0,1	0,77±0,08	0,99±0,49	0,69±0,21	0,61±0,03	0,95±0,42

#### 4.8. Zusammenfassung der Ergebnisse

Frauen, die einen insulinpflichtigen Gestationsdiabetes während der SS entwickeln, haben vor der SS einen signifikant höheren BMI. Die Schwangerschaftsdauer ist aufgrund der früheren Geburtseinleitung kürzer und das kindliche Gewicht im Vergleich zu Neugeborenen gesunder Mütter leicht erniedrigt.

- Der BMI vor der SS ist bei Frauen, deren GDM diätetisch eingestellt wird, ebenso erhöht, wie das Geburtsgewicht ihrer Neugeborenen.
- NT-proBNP-Werte sind bei insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen mit massiv erhöhten Werten ab 23+0 SSW beobachtet.
- Im letzten Trimenon sinkt sFlt-1 in SS mit insulinpflichtigem GDM unter physiologische Vergleichswerte.
- PIGF wird ab 23+0 SSW mit signifikanten Werten beobachtet.
- Für sFlt-1/PIGF resultieren signifikante Werte im letzten Trimenon.
- Die PWV und der systolische Blutdruck sind in Schwangerschaften mit GDM erhöht.
- Sowohl der AIX80 als auch die Dopplersonographie der Aa. uterinae zeigen bei GDM keine statistisch signifikanten Unterschiede.

## V. DISKUSSION

### 5.1. NT-proBNP

Die durch erhöhte Wandspannung des linken Ventrikels stimulierte Sekretion von NT-proBNP wird in der inneren Medizin sowie in der Notfallbehandlung für prognostische Zwecke genutzt. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass sich die Schwere einer Herzinsuffizienz gemäß NYAH proportional zur Höhe des NT-proBNP's verhält (77, 78). Außerdem geht die akute Verschlechterung kardialer Symptome mit dem massiven Anstieg von NT-proBNP einher (76). Werte unter 80pg/mL können mit großer Wahrscheinlichkeit eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems ausschließen (76).

Da dieser Wert in unserem Normkollektiv nicht überschritten wird und im Verlauf der gesamten SS zwischen 40pg/mL und 80pg/mL liegt, kann hier von kardiovaskulärer Unbedenklichkeit ausgegangen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie widersprechen denen von Resnik et al., der BNP-Werte von bis zu lediglich <20pg/mL als physiologisch während der SS beschrieben hat (89).

Im physiologischen, bzw. kardiovaskulär unbedenklichen Bereich befinden sich ebenfalls die für nicht-insulinpflichtige GDM-Patientinnen erhobenen Werte, die sich ähnlich denen von gesunden Schwangeren verhalten. NT-proBNP wird hier mit leicht höheren Werten bis 109pg/mL gemessen.

In diesen beiden Patientenkollektiven wurde eine sinkende Tendenz des NT-proBNP's in der Schwangerschaftsmittle beobachtet. Die Werte der diätetisch eingestellten GDM-Patienten lagen hier allerdings, anders als zum Schwangerschaftsbeginn, wo höhere Werte als im Normkollektiv vermerkt wurden, niedriger als im Normkollektiv. Die geringe Fallzahl an nicht-insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen ist bei der Beurteilung dieser Messergebnisse jedoch zu beachten und lässt keine konkrete Schlussfolgerung ziehen.

Interessanterweise konnten für insulinpflichtige Gestationsdiabetikerinnen stark erhöhte NT-proBNP-Werte festgestellt werden, die vor allem ab 23 SSW den kritischen Wert von 500pg/mL (76) weit überstiegen. Als in der inneren Medizin zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos vor allem bei linksventrikulärer Dysfunktion verwendeter Parameter konnte in der Vergangenheit bereits eine leichte Erhöhung des NT-proBNP's bei Patienten mit DM festgestellt werden, auch ohne dass bereits ein akutes oder chronisches kardiales Problem vorlag (149). Da es sich

in unserer Studie um Einzelwerte von bis zu 9693pg/mL handelt, während gleichzeitig die systolischen Blutdruckwerte im Normbereich liegen, muss von massiver NT-proBNP-Erhöhung gesprochen werden. Diese machte sich klinisch allerdings in keiner Weise bemerkbar. Zudem lag der als weiterer kardiovaskulärer Parameter gemessene AIX80, sowie die PWV und der systolische Blutdruck ausnahmslos im physiologischen Bereich (Details siehe Tabelle 12, 13 und 14). Ob diese Erhöhung des BNP's temporär begrenzt ist, also nach der SS wieder auf Werte unter 80pg/mL absinkt, wird derzeit weiter untersucht.

Mit individuellen Maximalwerten von 9693pg/mL und niedrigsten Werten von 5,0pg/mL zum gleichen Messzeitpunkt konnte außerdem eine große Spannbreite an Werten beobachtet werden, die sicher auch für das nicht-signifikante Ergebnis mitverantwortlich ist.

Da das NT-proBNP nur bei insulinpflichtigem GDM als erhöht festgestellt wurde, nicht aber bei diätetisch eingestelltem, ist anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen der aktuellen Stoffwechsellage, also Glukosewerten und Insulinangebot in der mütterlichen Blutbahn, zu NT-proBNP besteht. Der Zeitraum des massiven NT-proBNP-Anstiegs fällt außerdem mit dem Zeitraum der häufigsten Manifestation eines GDM zusammen. Dieser wird durch einen OGTT meist zwischen der 23. und 28. SSW diagnostiziert. Patientinnen, die bereits vorher mit der Diagnose GDM in die Studie eingeschlossen und untersucht wurden, erhielten aufgrund eines insulinpflichtigen GDM in vorheriger SS dieselbe Therapie ab dem frühesten möglichen Zeitpunkt der aktuellen SS. Allerdings handelt es sich hier um nur 3 Patientinnen, bei denen es jedoch interessanterweise nicht zu einem Anstieg des NT-proBNP's ab 23 SSW kam. Die Insulintherapie, insbesondere der Zeitpunkt des Therapiebeginns könnten also positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Compliance nehmen, was sich anhand eines niedrigeren NT-proBNP's zeigt. Diese Vermutung muss aufgrund der geringen Fallzahl weiter geprüft werden.

Die Erhöhung des NT-proBNP's bei insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen könnte auch auf eine größere Wahrscheinlichkeit einer baldigen DM II-Manifestation postpartal hinweisen, für die der GDM als erstes Anzeichen gilt. Die SS stellt eine Stoffwechselbelastung dar, die nach der Entbindung wieder verschwindet. Die Prognose, dass sich bei GDM-Patientinnen postpartal ein DM II manifestiert, wird dadurch bestärkt, dass bereits ein kurzweiliges und voraussichtlich temporär begrenztes Abweichen des Glukosestoffwechsels von der

Norm - wie es bei GDM der Fall ist - intensive Auswirkungen auf einen kardiovaskulären Parameter hat, der sonst nur bei nicht-schwangeren DM I- oder kardial belasteten Patienten erhöht ist.

Ob sich dies bestätigt, wird in einer weiterführenden Studie, in denen prä- und postpartale Messungen durchgeführt werden, derzeit analysiert, und unsere Patientinnen werden weiter beobachtet.

Da das NT-proBNP bei Schwangeren mit insulinpflichtigem GDM in der Mitte der Schwangerschaft massiv ansteigt, während es bei Gesunden tendenziell sinkt, könnte dem Parameter analog zum OGTT prognostische Aussagekraft zukommen. Inwiefern sich die Messung des NT-proBNP' s als Screening für GDM verwenden lässt, muss weiter erforscht werden.

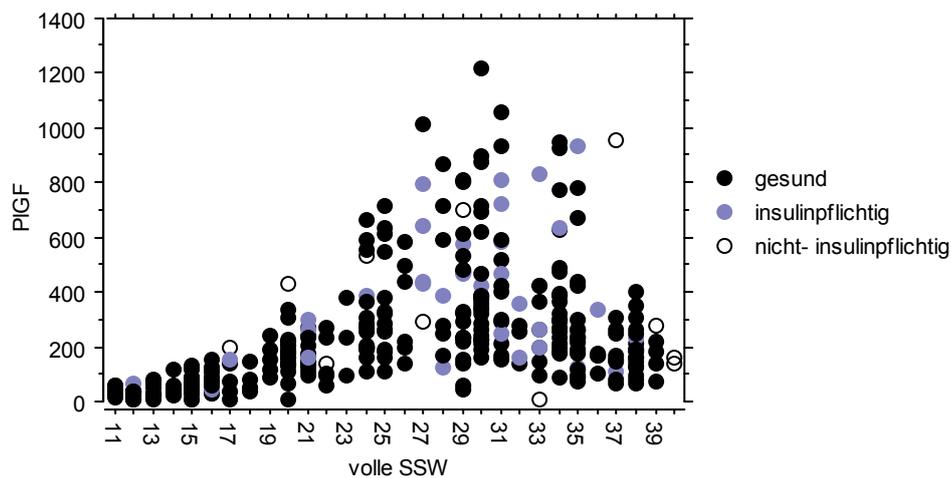
Das vorliegende Ergebnis stellt außerdem einen kardiovaskulären Hinweis dar, der postpartal individuelle Kontrolluntersuchungen der Patientinnen erfordert, um so Risiken abzuwägen und kardiovaskuläre Erkrankungen frühzeitig diagnostizieren zu können.

Die Erhöhung des NT-proBNP' s, die in unserer Studie bei insulinpflichtigem GDM beobachtet wurde, ist demnach als Folge der Summation mehrerer Stress-, bzw. Risikofaktoren (BMI, Diabetes, Schwangerschaft, erhöhtes Blutvolumen) anzusehen, die gemeinsam ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität ergeben und die in der weiteren Krankengeschichte der Patientinnen von Bedeutung sein kann.

## 5.2. Angiogenetische Faktoren

Wie bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, gilt das Verhältnis von PlGF und seinem Rezeptor sFlt-1, also dem Angebot an angiogenetischen und anti-angiogenetischen Faktoren als ausschlaggebend für die adäquate Vaskularisierung des fetoplazentaren Systems. In Schwangerschaften mit Präeklampsie bzw. IUGR konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Erkrankung und dem Abweichen der beiden Faktoren von der Norm festgestellt werden. Die Erhöhung des sFlt-1 geht der Erkrankung voraus (94, 101). So kommt es zu einer pathologischen Angiogenese, die Hypertonie und Proteinurie nach sich zieht. Äquivalente Studien bezüglich GDM existieren nach unseren Kenntnissen bisher noch nicht.

In der gesunden und normotensiven SS ist die Sekretion von PIGF im ersten Trimenon sehr gering, wird bis zur 26+0 SSW massiv gesteigert, um bis zu 30+0 SSW ihren Peak zu erreichen. Ab 31+0 SSW sinken die Werte bis zur Entbindung stetig ab (113). Die Ergebnisse der Messungen in unserem Normkollektiv konnten diese Angaben bestätigen.



**Abbildung 12:** PIGF im Verlauf der SS

Anders als in SS mit Präeklampsie (PE) oder IUGR, in denen erniedrigte PIGF-Werte beobachtet werden (113), zeigt sich in Schwangerschaften mit GDM von Anfang an ein deutlich erhöhtes PIGF. Dies gilt sowohl für insulinpflichtige als auch für diätetisch eingestellte Patientinnen. Der Peak des Faktors lässt sich bei insulinpflichtigen Schwangeren bereits um die 25. SSW beobachten und tritt damit deutlich früher als in gesunden SS ein. Das physiologische Nachlassen der PIGF-Produktion ab 31 SSW durch die Plazenta beginnt also bei Schwangeren mit insulinpflichtigem GDM ca. 6 Wochen früher. Da die Plazenta, die während der SS Hauptbildungsort des PIGF's ist, bei GDM von SS-Beginn an vermehrt PIGF bildet, ist die Fähigkeit der Produktion dieses Faktors offensichtlich früher erschöpft, als dies in normalen SS der Fall ist.

Gleichzeitig wurden bei insulinpflichtigem GDM ab 33 SSW signifikant erniedrigte sFlt-1-Werte vermerkt, was eine signifikante Erniedrigung der Ratio aus sFlt-1 und PIGF, also dem Anteil an gebundenem Faktor an seinen löslichen Rezeptor zur Folge hat. Ein kontinuierliches Ansteigen des sFlt-1 bis zum SS-Ende wie bei gesunden und diätetisch eingestellten Schwangeren konnte in diesem Patientenkollektiv nicht festgestellt werden.

Werden bei nicht-insulinpflichtigem GDM ebenfalls erhöhte PlGF-Werte vermerkt, ist der Zeitraum des Peaks in diesem Kollektiv jedoch äquivalent zu normalen Schwangerschaften. Der Parameter bleibt jedoch bis zum SS-Ende weiterhin erhöht. Interessanterweise liegt das sFlt-1 in diesem Patientenkollektiv zwar höher als in normalen SS, nimmt aber wie in diesen bis zum Ende der SS zu.

### 5.3. Hämodynamik

Der Augmentation Index dient der Beurteilung des Gefäßwiderstandes und gibt Auskunft über die Steifigkeit der Gefäßwand. Er wird vor allem in der inneren Medizin zur Prognoseabschätzung bei kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt.

Die Untersuchungen der vorliegenden Studie ergaben in allen drei Patientenkollektiven nahezu ausschließlich physiologische Werte im Verlauf der SS. Entgegen in der Literatur von Mullan et al. beschriebener Studienergebnisse über Patienten mit Diabetes mellitus Typ I (132) konnte in unserem Patientenkollektiv mit GDM keine Erhöhung des Augmentation Index 80 festgestellt werden. Da es sich in unserer Studie ausschließlich um Patienten mit erstmals während der Schwangerschaft diagnostiziertem Diabetes mellitus handelt, muss hier streng differenziert werden zu Untersuchungen von Diabetikern vom Typ I aus anderweitigen Studien.

Auch die uterine Perfusion ist offensichtlich durch GDM nicht beeinträchtigt, da die Messungen des PI der Dopplersonographie unserer Studienpatientinnen ausschließlich physiologische Werte ergaben und sich von denen gesunder Schwangerer nicht unterscheiden.

Bei Patientinnen mit GDM liegt nach unseren Ergebnissen also erwartungsgemäß noch keine strukturelle Veränderung der Gefäßwand vor, da sowohl diätetisch als auch mit Insulin eingestellte Patientinnen physiologische AIX80-Werte aufweisen und somit gegen ein solches Phänomen sprechen (Abbildung 10). Daraus folgt, dass durch Diabetes mellitus, der ja bekannterweise vaskuläre Langzeitschäden verursachen kann, kurzfristig nach Diagnosestellung in der SS jedoch noch keine strukturellen Anzeichen in Form erhöhter Steifigkeit der Gefäßwand feststellbar sind.

Bestätigt werden konnten allerdings Beobachtungen einer erhöhten PWV bei Patienten mit GDM (131). Wie bereits durch Cruickshank et al. beschrieben (131), erwies sich auch in unserer Studie die PWV mit signifikant erhöhten Werten bei Schwangeren mit neu aufgetretenem Diabetes. Daraus lässt sich schließen, dass bereits durch kurzfristiges Abweichen des Blutzuckers von der Norm eine Erhöhung des Gefäßtonus resultiert, was einen ersten Hinweis für eine kardiovaskuläre Belastung darstellt.

Dafür spricht auch der systolische Blutdruck ( $RR_{syst}$ ), der ab 20 SSW in beiden diabetischen Gruppen gegenüber gesunden Patientinnen signifikant höher ist (siehe Tab.14). Diesem kommt allerdings klinisch keine akute bzw. behandlungsbedürftige Bedeutung zu, da die individuellen Maximalwerte aller Patientinnen den oberen Referenzwert von 160mmHg in keinem Fall überschreiten. Der leicht aber dennoch signifikant erhöhte  $RR_{syst}$  ist also lediglich als erstes Anzeichen einer möglichen Entwicklung einer Hypertonie anzusehen, die in der weiteren Krankengeschichte der entsprechenden Patientinnen von Bedeutung sein kann. Aufgrund des erhöhten Risikos für Präeklampsie und metabolisches Syndrom bei GDM sollte der Blutdruck in diesen SS trotzdem nicht außer Acht gelassen werden.

Als Grund für das Phänomen der erhöhten PWV und des tendenziell höheren  $RR_{syst}$  muss außerdem der BMI in Betracht gezogen werden, der bei Patientinnen mit GDM bereits vor der SS massiv erhöht ist (29,5 bei insulinpflichtigen) und damit an Adipositas Grad I ( $BMI > 30$ , (22) grenzt. Da Adipositas bzw. Übergewicht zu den Hauptursachen des kardiovaskulären Risikos gehört, zeigt der BMI bei diesen Patientinnen sicher auch hier bereits seinen ersten Einfluss auf die beiden gemessenen Parameter.

## **VI. ZUSAMMENFASSUNG**

Der Gestationsdiabetes stellt eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen während der SS dar. Die Diagnose eines GDM wird meist zwischen der 24+0 und 28+0 SSW mittels OGTT gestellt und betrifft ca. 1-5% aller Schwangerschaften (4). Trotz engmaschiger Betreuung und guter Therapiemöglichkeiten besteht die Gefahr fetaler Fehlbildungen (36-39), intrauteriner „Fehlprogrammierung“, Schwangerschaftskomplikationen wie PE (55, 56) und Geburtskomplikationen

(sekundäre Sectio caesarea, Schulterdystokie) sowie ein postpartal erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom (54). 50% der betroffenen Patientinnen bzw. deren Kinder entwickeln innerhalb der folgenden 10 Jahre nach der Entbindung einen manifesten DM II (17, 51).

Die vorgelegte Arbeit ist nach unseren Kenntnissen die erste Studie, die sich mit dem Zusammenhang von GDM und kardiovaskulären bzw. angiogenetischen Parametern befasst.

Hierfür wurden insgesamt 87 Patientinnen rekrutiert, die zu 7 definierten Zeiträumen während der SS untersucht wurden. Entsprechend ihrer Diagnose wurden die Schwangeren einem von 3 Patientenkollektiven zugeordnet. Dabei wurde zwischen insulinpflichtigem GDM, nicht-insulinpflichtigem GDM und gesunder Schwangerschaft differenziert.

Bei jedem Untersuchungstermin fand eine Blutentnahme zur Messung von NT-proBNP als kardiovaskulärem Parameter, sowie des angiogenetischen Faktors PlGF und seinem Rezeptor sFlt-1 statt. Desweiteren wurde ein Urinstix, Blutdruck- und AIX80-Messung, sowie eine dopplersonographische Messung der Aa. uterinae durchgeführt. Wichtige anamnestische Daten sowie der Geburtsverlauf wurden ebenfalls dokumentiert.

Die Untersuchung der hämodynamischen Parameter ergab ein bei insulinpflichtigen Schwangeren massiv erhöhtes NT-proBNP, das als Hinweis kardiovaskulärer Belastung gewertet werden kann. Da AIX80, PWV und RR im physiologischen Bereich gemessen wurden und es zudem bei allen Studienpatientinnen zu einem erfolgreichen Schwangerschaftsausgang ohne schwerwiegende Komplikationen kam, hat dieses Ergebnis aktuell keine behandlungsbedürftige Bedeutung. Auch wurden keine von der Norm abweichenden Werte des PI in der Dopplersonographie gemessen.

Langfristig kann das NT-proBNP für die weitere Krankengeschichte der Patientinnen jedoch prognostische Aussagekraft haben, da bereits die kurzfristige Stoffwechselbelastung zu einer massiven Erhöhung des Parameters führt und so auf eventuelle Langzeitschäden hindeutet. Deshalb sind regelmäßige internistische, d.h. kardiologische und endokrinologische Untersuchungen notwendig.

Das Angebot an angiogenetisch wirksamem PlGF und seinem Antagonist und Rezeptor sFlt-1 wurde im pathologischen Bereich gemessen. Schwangere mit insulinpflichtigem GDM weisen deutlich mehr PlGF auf als gesunde Schwangere. Der Peak des Parameters ist in diesen Schwangerschaften zudem früher zu verzeichnen. Als Ursache für dieses Überangebot an PlGF könnte man eine vergrößerte Plazenta vermuten, die in SS mit DM bzw. GDM typisch ist.

Sein Rezeptor sFlt-1 ist jedoch erniedrigt, was als Hinweis für eine negative Auswirkung der gestörten Stoffwechsellage auf das Gefäßendothel angesehen werden könnte.

Die Fallzahl der präsentierten Studie ist zu gering, um eine endgültige Aussage machen zu können. Auch ist noch nicht bekannt, wie sich die gemessenen Parameter nach der Entbindung entwickeln.

Die berichteten Daten geben einen Einblick in die Komplexität der kardiovaskulären und angiogenetischen Veränderungen in Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes. Insbesondere im Hinblick auf mittel- und langfristige maternale und kindliche Morbidität sollte Forschung weitergeführt und intensiviert werden.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Geschichte des Diabetes mellitus. Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH.
2. Die ärztliche Betreuung der schwangeren Diabetikerin. Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eV 2006.
3. Hadden DR. A historical perspective on gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B3-4.
4. Evidenzbasierte Leitlinie- Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2004.
5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30 2007:S42-7.
6. Lindner TH. New Approaches in Diabetes Care. Roche Media Roundtable 2002.
7. Rohrer T, Stierkorb E, Grabert M, et al. Delayed menarche in young German women with type 1 diabetes mellitus: recent results from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Pediatr* 2007.
8. Banerji MA, Lebovitz HE. Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. *Diabetes* 1989;38(6):784-92.
9. Cederholm J, Wibell L. Evaluation of insulin release and relative peripheral resistance with use of the oral glucose tolerance test: a study in subjects with normoglycaemia, glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45(8):741-51.
10. Lindner TH. New Approaches in Diabetes Care. Roche Media Roundtable 19-20092002 2002.
11. Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997;100(1):84-91.
12. WHO: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part I Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organisation, non- communicable disease surveillance; 1999.
13. Neue Ansätze zur Diabetesbekämpfung. Roche Media Roundtable 2002.
14. Lao TT, Tam KF. Gestational diabetes diagnosed in third trimester pregnancy and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(11):1003-8.
15. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Gestational diabetes: a field of controversy. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58(11):759-69.
16. ADA. Gestational Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21 1998:60- 1.
17. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(4):659-62.
18. Pettitt D. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long- term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 34 1985:119- 22.
19. Jovanovic L, Peterson CM. Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes* 1985;34 Suppl 2:21-3.
20. Lin CC, River J, River P, Blix PM, Moawad AH. Good diabetic control early in pregnancy and favorable fetal outcome. *Obstet Gynecol* 1986;67(1):51-6.

21. Wein P, Dong ZG, Beischer NA, Sheedy MT. Factors predictive of recurrent gestational diabetes diagnosed before 24 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1995;12(5):352-6.
22. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus- Evidenzbasierte Leitlinien. Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG 2004.
23. Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eV 2006.
24. White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 130 1978:228-30.
25. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43(1):79-82.
26. White P. Diabetes complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 33 1937:380- 5.
27. Gabbe S. Congenital malformations in infants of diabetic mothers. *Obstet Gynecol Surv* 32 1977:125- 31.
28. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 1):925-30.
29. Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ. Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):426-31.
30. Hod M. Clinical and experimental advances in diabetic embryopathy. *Diabetes* 6 1997:10- 4.
31. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304(22):1331-4.
32. Goto MP, Goldman AS. Diabetic embryopathy. *Curr Opin Pediatr* 1994;6(4):486-91.
33. Wender-Ozegowska E, Wroblewska K, Zawiejska A, Pietryga M, Szczapa J, Biczysko R. Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy--prediction of fetal malformations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(1):17-25.
34. Towner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18(11):1446-51.
35. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004;27(12):2819-23.
36. Ylinen K, Aula P, Stenman UH, Kesaniemi-Kuokkanen T, Teramo K. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289(6441):345-6.
37. Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med* 2005;22(6):693-6.
38. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990;85(1):1-9.
39. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, et al. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 1988;318(11):671-6.

40. Kitzmiller JL, Cloherty JP, Younger MD, et al. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131(5):560-80.
41. Schwartz R, Teramo KA. What is the significance of macrosomia? *Diabetes Care* 1999;22(7):1201-5.
42. Mulholland C, Njoroge T, Mersereau P, Williams J. Comparison of guidelines available in the United States for diagnosis and management of diabetes before, during, and after pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16(6):790-801.
43. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007;30(9):2287-92.
44. Neiger R. Fetal macrosomia in the diabetic patient. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35(1):138-50.
45. Boyd ME, Usher RH, McLean FH. Fetal macrosomia: prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol* 1983;61(6):715-22.
46. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol* 2004;25(2):137-40.
47. Sardesai MG, Gray AA, McGrath MM, Ford SE. Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98(5 Pt 2):925-7.
48. Sheehan PQ, Rowland TW, Shah BL, McGravey VJ, Reiter EO. Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1986;25(5):266-71.
49. Reller MD, Kaplan S. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers: an update. *Am J Perinatol* 1988;5(4):353-8.
50. Galerneau F, Inzucchi SE. Diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(4):907-33, xi-xii.
51. Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):1038-42.
52. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25(10):1862-8.
53. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(2):125-36.
54. Bartha JL, Gonzalez-Bugatto F, Fernandez-Macias R, Gonzalez-Gonzalez NL, Comino-Delgado R, Hervias-Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007.
55. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *Jama* 1996;275(15):1165-70.
56. Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000;17(4):281-6.
57. Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K, Sotowska A. [Pregnancy and delivery course in patients with gestational diabetes mellitus]. *Ginekol Pol* 2003;74(10):1200-7.
58. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(5):1385-9.

59. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996;19(5):514-41.
60. Watkins PJ. ABC of Diabetes: Pregnancy. *British Medical Journal* 1982;285:717- 9.
61. Diabetes und Schwangerschaft- Evidenzbasierte Leitlinie. Deutsche Diabetes- Gesellschaft 2008.
62. T. Sudoh KK, N. Minamino and H. Matsuo. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332 1988:pp. 78- 81.
63. J.P. Henry OHGaJLR. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 4 1956:pp.85-90.
64. Kirsch B. Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 14 1956:pp 99-112.
65. A.J. de Bold HBB, A.T. Veress and H. Sonnenberg. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Science* 28 1982:pp. 89- 94.
66. S. Suga KN, K. Hosoda, M. Mukoyama, Y. Ogawa, G. Shirakami et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C- type natriuretic peptide. *Endocrinology* 130 1992:pp.229- 39.
67. proBNP. COBAS© 2005 Roche Diagnostics.
68. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides--relevance in cardiovascular disease. *Jama* 1998;280(23):1983-4.
69. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem* 1997;272(33):20545-54.
70. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):257-60.
71. Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, et al. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001;171(4):395-403.
72. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998;274(5 Pt 2):H1684-9.
73. Yamamoto K, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28(6):988-94.
74. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339(5):321-8.
75. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86(4):1081-8.
76. Cardarelli R, Lumicao TG, Jr. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(4):327-33.
77. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(3):287-96.

78. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161-7.
79. Richards M. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *European Journal of Heart Failure* 2004.
80. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003;57(4):191-7.
81. Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, et al. Brain natriuretic peptide levels in the umbilical venous plasma are elevated in fetal distress. *Biol Neonate* 1993;64(1):18-25.
82. Halse KG, Lindegaard ML, Goetze JP, Damm P, Mathiesen ER, Nielsen LB. Increased plasma pro-B-type natriuretic peptide in infants of women with type 1 diabetes. *Clin Chem* 2005;51(12):2296-302.
83. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105(5):595-601.
84. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for Screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141(3):367-74.
85. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and therapeutic potential. *Cardiovasc Toxicol* 2001;1(2):159-64.
86. Tarnow L, Hildebrandt P, Hansen BV, Borch-Johnsen K, Parving HH. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2005;48(1):149-55.
87. Tarnow L, Gall MA, Hansen BV, Hovind P, Parving HH. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49(10):2256-62.
88. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, Parving HH, Pedersen O. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 2005;48(1):156-63.
89. Resnik JL, Hong C, Resnik R, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(2):450-4.
90. Franz MB, Andreas M, Schiessl B, et al. NT-proBNP is increased in healthy pregnancies compared to non-pregnant controls. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008:1-4.
91. Tihtonen KM, Koobi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(4):328 e1-7.
92. Schiessl B, Innes BA, Bulmer JN, et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. *Placenta* 2009;30(1):79-87.
93. Kendall RL, Wang G, Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226(2):324-8.
94. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):372-86.

95. Banks RE, Forbes MA, Searles J, et al. Evidence for the existence of a novel pregnancy-associated soluble variant of the vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1. *Mol Hum Reprod* 1998;4(4):377-86.
96. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1240-6.
97. Boocock CA, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors flt and KDR in ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(7):506-16.
98. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160(4):1405-23.
99. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111(5):649-58.
100. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5555-63.
101. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):168-80.
102. Demir R, Kaufmann P, Castellucci M, Erben T, Kotowski A. Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Acta Anat (Basel)* 1989;136(3):190-203.
103. Cao Y, Ji WR, Qi P, Rosin A, Cao Y. Placenta growth factor: identification and characterization of a novel isoform generated by RNA alternative splicing. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235(3):493-8.
104. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(20):9267-71.
105. Torry DS, Mukherjea D, Arroyo J, Torry RJ. Expression and function of placenta growth factor: implications for abnormal placentation. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10(4):178-88.
106. Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res* 1994;54(15):4233-7.
107. Failla CM, Odorisio T, Cianfarani F, Schietroma C, Puddu P, Zambruno G. Placenta growth factor is induced in human keratinocytes during wound healing. *J Invest Dermatol* 2000;115(3):388-95.
108. Chen CN, Hsieh FJ, Cheng YM, et al. The significance of placenta growth factor in angiogenesis and clinical outcome of human gastric cancer. *Cancer Lett* 2004;213(1):73-82.
109. Hattori K, Heissig B, Wu Y, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. *Nat Med* 2002;8(8):841-9.

110. Mamluk R, Gechtman Z, Kutcher ME, Gasiunas N, Gallagher J, Klagsbrun M. Neuropilin-1 binds vascular endothelial growth factor 165, placenta growth factor-2, and heparin via its b1b2 domain. *J Biol Chem* 2002;277(27):24818-25.
111. Iyer S, Leonidas DD, Swaminathan GJ, et al. The crystal structure of human placenta growth factor-1 (PlGF-1), an angiogenic protein, at 2.0 Å resolution. *J Biol Chem* 2001;276(15):12153-61.
112. DiSalvo J, Bayne ML, Conn G, et al. Purification and characterization of a naturally occurring vascular endothelial growth factor-placenta growth factor heterodimer. *J Biol Chem* 1995;270(13):7717-23.
113. Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6 Pt 1):1539-44.
114. Welch PC, Amankwah KS, Miller P, McAsey ME, Torry DS. Correlations of placental perfusion and PlGF protein expression in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(6):1625-9; discussion 9-31.
115. Torry DS, Hinrichs M, Torry RJ. Determinants of placental vascularity. *Am J Reprod Immunol* 2004;51(4):257-68.
116. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):177-82.
117. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1267-72.
118. Autiero M, Waltenberger J, Communi D, et al. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med* 2003;9(7):936-43.
119. Szukiewicz D, Szewczyk G, Watroba M, Kurowska E, Maslinski S. Isolated placental vessel response to vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in normal and growth-restricted pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(2):102-7.
120. Blacher J. Carotid Arterial Stiffness as a Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in End-Stage Renal Disease. *Hypertension* 32:570-574 1998.
121. Lacy PS, O'Brien DG, Stanley AG, Dewar MM, Swales PP, Williams B. Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *J Hypertens* 2004;22(10):1937-44.
122. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, et al. Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function. *Hypertension* 1997;29(2):583-6.
123. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80(6):1652-9.
124. Ayten Elvan- Taspinar AF, Michiel Bots, Hein W. Bruinse, Hein A. Koomans. Central Hemodynamics of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *American Journal of Hypertension* (10):17 2004:941-6.
125. Went. Recent Aspects in the Research of Blood Circulation. *Physiology; Medicina Bp* 124-128 1958.
126. Nichols WW, Denardo SJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft J, O'Rourke MF. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave

- reflections on the central aortic pressure waveform. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(4):295-303.
127. H Oxlund et al.; Increased aortic stiffness in patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 32 1989:748-52.
  128. Wollam et al; The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. *Circulation* 25 1962:533-9.
  129. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 1993:977-86.
  130. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UKPDS:33). *Lancet* 352 1998:837-53.
  131. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106(16):2085-90.
  132. Mullan B. Protective effects of ascorbic acid on arterial hemodynamics during acute hyperglycemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287 2004:1262-8.
  133. Brooks B. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22 1999:1722-7.
  134. Gordin eaD. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007.
  135. Giugliano D et al: Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 95 1997:1783-90.
  136. DGGG- Leitlinien- Sammlung 2004: Standards der Pränatal- und Geburtstmedizin- Dopplersonographie in der Schwangerschaft. DEGUM III, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, Arbeitsgemeinschaft für materno- fetale Medizin, Board für Pränatal- und Geburtsmedizin, Ergebnisse der Arbeitstagung der Standardkommission vom 1122002 in München 2004.
  137. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93(10):1049-59.
  138. Doppler-Sonographie in der Schwangerschaft. Arbeitsgemeinschaft für maternofetale Medizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2002.
  139. Bower S, Vyas S, Campbell S, Nicolaides KH. Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2(4):261-5.
  140. Bracero L, Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Rochelson B. Umbilical artery velocimetry in diabetes and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986;68(5):654-8.
  141. Bracero LA, Jovanovic L, Rochelson B, Bauman W, Farmakides G. Significance of umbilical and uterine artery velocimetry in the well-controlled pregnant diabetic. *J Reprod Med* 1989;34(4):273-6.

142. Johnstone FD, Steel JM, Haddad NG, Hoskins PR, Greer IA, Chambers S. Doppler umbilical artery flow velocity waveforms in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(2):135-40.
143. Fadda GM, D'Antona D, Ambrosini G, et al. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2001;46(4):365-70.
144. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin (AGMFM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin 2001.
145. Human Soluble VEGF R1/ Flt-1 Immunoassay. Roche Quantikine® Catalog Number DVR100B.
146. Human PlGF Immunoassay. Roche Quantikine® Catalog Number DPG00.
147. Ltd.TensioMed. User's Manual: Arteriograph/ TensioClinic TL1 and its program TensioClini.
148. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für maternofetale Medizin. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
149. Magnusson M, Melander O, Israelsson B, Grubb A, Groop L, Jovinge S. Elevated plasma levels of Nt-proBNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004;27(8):1929-35.

## VIII. ANHANG

### 8.1. Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

#### Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe – Innenstadt

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Frieese

\_\_\_\_\_ **LMU**  
Ludwig \_\_\_\_\_  
Maximilians –  
Universität \_\_\_\_\_  
München \_\_\_\_\_

Klinikum der Universität München • Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe – Innenstadt  
Maistraße 11 • D-80337 München

Ihr Zeichen                      Unser Zeichen                      Ansprechpartner                      Telefon                      Telefax                      E-Mail

Dr. med. B. Schiessl  
Dr. med. M. Franz  
Klinik und Poliklinik für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt

Maistr. 11

80337 München

Tel.: 089/5160-4111

Aufklärung und Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an einer klinischen  
Studie

#### **Angiogenesefaktoren und Gefäßwiderstandsmessungen in physiologischen und pathologischen Schwangerschaften**

Sehr geehrte Patientin,

Sie haben heute einen Termin zur Schwangerschaftsvorsorge in unserer Klinik.

Wir möchten Sie bitten, während Ihrer Schwangerschaft an einer klinischen Studie teilzunehmen. In dieser Studie möchten wir die konventionelle Dopplersonografie der mütterlichen und fetalen Gefäße und die Untersuchung von sogenannten Angiogenesefaktoren untersuchen. Als „Dopplersonographie“ bezeichnet man die ultrasonographische Untersuchung des Blutflusses und dessen Veränderung in



mütterlichen und kindlichen Gefäßen sowie der Gefäße in der Nabelschnur. Angiogenesefaktoren sind Blutbotenstoffe, die in der Entwicklung der Gefäße der Plazenta, also des Mutterkuchens sehr wichtig sind und unterstützen somit die Blutversorgung ihres ungeborenen Kindes. Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, dass die Messung verschiedener dieser Faktoren (wie der sogenannte Plazentawachstumsfaktor „plGF“ oder der Gefäßwachstumsfaktor „VEGF“) Risiken für die spätere Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen anzeigen kann. Ebenso wissen wir, dass in der „Dopplersonographie“ Veränderungen des Blutfluss der mütterlichen und kindlichen Gefäße bei zum Beispiel der Präeklampsie (auch Gestose) oder kindlichen Wachstumsretardierung gemessen werden. Ziel unserer Studie ist es, die Zusammenhänge zwischen den Blutbotenstoffen und den Blutflussveränderungen zu untersuchen. Dazu werden mit Hilfe der „Dopplersonografie“ die Arterien der Gebärmutter sowie am mütterlichen Arm gemessen und einige allgemeine Daten, wie Blutdruck und Puls registriert. Die Blutbotenstoffe können im Blut der Mutter gemessen werden. Geplant ist, diese Untersuchungen bei normalen, unauffälligen Schwangerschaftsverläufen und Risikoschwangerschaften durchzuführen. Dazu gehören Schwangerschaften mit „Präeklampsie“ (Symptome: Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Augenflimmern, Eiweißverlust über die Niere, Ödeme), mit kindlicher Wachstumsverzögerung (IUGR), mit schwangerschaftsbedingtem Bluthochdruck (SIH), mit HELLP-Syndrom (so genannte Gestose mit erhöhten Leberwerten, niedrigen Blutplättchen und Verlust bzw. Zerstörung von roten Blutkörperchen) sowie Schwangerschaften mit Diabetes (Zuckerkrankheit).

#### Studienablauf:

Wenn Sie dem „Kontrollkollektiv“ angehören, d.h. kein Risiko für die Entstehung einer Schwangerschaftserkrankung besteht, wird in etwa 4-wöchigen Abständen eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Diese beinhaltet die Untersuchung des Wachstums Ihres Kindes, der Durchblutung der Nabelschnur, der Plazenta und einer mütterlicheren Arterie sowie einer Blutentnahme von je 15ml, die zusammen mit der an diesem Tag der Vorsorge geplanten Blutentnahme erfolgen soll. Es soll auch etwa 5 ml Urin bei jedem Zeitpunkt konserviert werden. Weiter wollen wir den Zustand der mütterlichen Gefäße messen, indem wir– ähnlich der normalen

Blutdruckmessung– mit einer Manschette um Ihren Oberarm den Blutdruck und die Blutdruckkurven messen.

Wenn Sie einer Gruppe mit „Schwangerschaftsrisiko“ angehören, wie z.B. Präeklampsie oder Bluthochdruck in der Schwangerschaft, so werden die Untersuchungen entsprechend der Anordnung des betreuenden Facharztes in der Klinik oder Ambulanz durchgeführt, mindestens jedoch alle 4 Wochen.

Die Entbindung in unserer Klinik ist nicht Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie. Falls Sie in unserer Klinik entbinden, möchten wir Sie bitten, dass wir nach der Geburt ein kleines Stück des Mutterkuchens für unsere Untersuchungen entnehmen dürfen.

Nach der Entbindung bitten wir Sie, uns Daten über den Ausgang der Schwangerschaft und Geburt mittels eines von uns vorgefertigten Briefes zukommen zu lassen. Wir möchten nach der Geburt nach 3-6 Tagen (falls Sie bei uns entbunden haben) und nach 6 Wochen und etwa 6 Monaten erneute Blutabnahmen, Urinuntersuchungen und Blutdruckmessungen bei Ihnen durchführen. Insbesondere bei Patientinnen nach Präeklampsie, HELLP oder Schwangerschaftsdiabetes bringen diese Untersuchungen wichtige Informationen über den weiteren Verlauf.

Selbstverständlich brauchen Sie für die Verlaufsuntersuchungen keinen Überweisungsschein und bekommen im Falle einer Privatversicherung keine Rechnung.

Die Ultraschall- und Doppleruntersuchungen bedeuten kein Risiko für Sie oder Ihr Kind.

Rechte, Widerruf, Vertraulichkeit:

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit von der Teilnahme zurücktreten. Sie haben jederzeit das Recht, alle wichtigen Informationen über die Studie einzuholen. Alle im Rahmen der Studie erhobenen und anfallenden Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt) ausgewertet und nicht an Dritte weitergegeben.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an die betreuenden Studienärzte:

Herr Dr. Maximilian Franz

Fr. OÄ Dr. med. Barbara Schiessl

Tel.: 089/5160-4111

Sie erhalten eine Kopie dieser Information und Ihrer Einverständniserklärung.

### **Einwilligung**

Angiogenesefaktoren und Gefässwiderstandsmessungen in physiologischen und pathologischen Schwangerschaften

Alle Fragen zur vorliegenden Studie wurden von meiner behandelnden Ärztin/ meinem behandelnden Arzt zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich bin über den Inhalt der Studie informiert worden und habe die Patienteninformation gelesen. Eine Kopie derselben wurde mir ausgehändigt.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung oder Rückschlussmöglichkeiten an wissenschaftliche Kooperationseinrichtungen oder Partner an anderen Universitäten weitergegeben werden.

---

Ort, Datum und Unterschrift  
der behandelnden Ärztin/Arzt

---

Ort, Datum und Unterschrift  
der Patientin

## 8.2. CRF

### Case Report Form Präeklampsiestudie München-Wien-Graz

Patient ID-No.: .....

Visit No:  1  2  3  4  5  6  7

Date (dd/mm/yy): .....

Sample material collected at actual visit:  serum  plasma  Urine

Augmentation Index

BRS

Data entered into Web-Database

#### General information (to be provided from booking visit)

Age (years): ..... Age of gestation at booking (week+day): .....+.....

BMI at date of booking visit: ..... [ weight (kg): ..... height (cm): .....]

Parity: .....

Multiple pregnancy:  yes  no

PE in previous pregnancies:  yes  no

Ethnicity:  caucasian/white  african / black  hispanic  asian  other

Pre-existing insulin dependent diabetes:  yes  no

Pre-existing hypertension:  yes  no

Pre-existing renal disease:  yes  no

Other chronic disease: .....

Family history of PE:  yes  no  unknown

Smoking habits: .....cig/day

#### Information on Pregnancy (to be collected for all visits)

Age of gestation (week+day): ..... + ..... confirmed by sonographic data:  yes  no

BMI at date actual visit: ..... [ weight (kg): ..... height (cm): .....]

BP (mmHg): systolic: ..... diastolic: .....

Cardiovascular Parameters: AIX 80..... PWV.....

BRS.....

Gestational hypertension:  yes  no

Gestational diabetes:  yes  no

oGTT ..... .....

PE status at time of visit:  no  mild  severe  HELLP

PE medication / treatment: .....

Sonography: crown-to-rump length (mm): ..... or Biparietal diameter (mm): .....

Abdominal circumference (mm): ..... or Estimated fetal weight (g): .....

IUGR infant:  yes  no or SGA infant:  yes  no

Doppler sonography of uterine arteries (week 18-24): Notching  left  right

Mean pulsatility index: left: ..... right:

.....

**Laboratory results**

Proteins in spot urine (mg/L): ..... or Proteins in 24h-urine (mg/24h): .....

sFlt-1 (pg/mL): ..... Manufacturer: ..... / PlGF (pg/mL): ..... Manufacturer:  
.....

NT-pro-BNP (pg/mL): ..... Manufacturer: .....

Additional Parameters (Endoglin) (pg/mL): ..... Manufacturer: .....

LDH: ..... AST:..... ALT: ..... thrombocytes:..... haptoglobin:  
.....

others (indicate parameter and unit) : .....

**Clinical outcome**

Gestational age at delivery (week + day): ..... + ..... Mode of delivery:  
.....

Outcome:  normal  pathologic

PIH:  no  yes

PE :  no  mild  severe  post-partum

HELLP syndrome:  no  yes

IUGR:  no  yes height:.....(cm) weight:.....(g) ponderal  
index:.....

Date: .....

Signature: .....

## **IX. DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank bei dieser Arbeit gilt:

Frau Professor Dr. Barbara Schiessl, die mich bei der Umsetzung dieser Studie maßgeblich unterstützt hat. Nicht nur bei der Planung und Organisation der Studie als auch bei der Auswertung von Daten stand sie mir immer mit Rat zur Seite.

Herrn Dr. Maximilian Franz, der mir dieses spannende Thema überlassen und mir damit ermöglicht hat, die Durchführung und Etablierung einer klinischen Studie zu erlernen.

Herrn Professor Dr. Hess, stellvertretend für die Firma Roche GmbH & Co., für die Finanzierung, aber auch für die Durchführung des experimentellen Teils dieser Studie.

Allen Hebammen und ärztlichen Mitarbeitern der „Maistraße“, auf deren Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft ich bei der Rekrutierung und Untersuchung von Studienpatientinnen angewiesen war und auf die ich mich immer verlassen konnte.

Den Patientinnen, die treu und regelmäßig während der Schwangerschaft zu den Untersuchungsterminen gekommen sind und damit diese Arbeit ermöglicht haben.

Meinem Vater und meiner Schwester Julia für die Durchsicht des Manuskripts und meiner ganzen Familie, für ihr kontinuierliches Interesse und ihre Toleranz beim Dauerthema Doktorarbeit.

## **X. LEBENS LAUF**

**Name** Donata-Maximiliane Burgmann

**Geboren** am 09.Mai 1983 in Nürtingen

### **Ausbildung**

1994-2002 Heinrich-Heine-Gymnasium Ostfildern

2002-2003 Sozialer Dienst in einer kath. Sozial- und Missionsstation in  
Argentinien

2003-2005 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig,  
1. Teil der ärztlichen Prüfung

2005-2009 Studium der Humanmedizin an der LMU, München  
2. Teil der ärztlichen Prüfung

2009 Approbation

2010 Assistenzärztin der II. Universitätsfrauenklinik der LMU München,  
Campus Großhadern