

Diplomarbeit

**Körperliche Aktivität und Sport während der
Schwangerschaft**

Unterschiedliche Auswirkungen auf den mütterlichen und fetalen Organismus

eingereicht von

Sabrina Hermann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Gernot Desoye

und

Assoc.Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ rer. nat. Ursula Hiden

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Zusätzlich habe ich mir für die verwendeten Originalabbildungen die Bildrechte der Autorinnen und Autoren bzw. Urheberinnen und Urheber eingeholt und kann das auch nachweisen.

Graz, am 23.07.2019

Sabrina Hermann eh

Danksagungen

„Leider lässt sich eine wahrhafte Dankbarkeit mit Worten nicht ausdrücken.“

(Johann Wolfgang von Goethe)

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern Johanna und Horst, die zu jeder Zeit während meines Studiums hinter mir gestanden sind, bedanken.

Ein großer Dank gilt auch Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Gernot Desoye für seine fachlich kompetente Betreuung meiner Diplomarbeit, denn er war stets bemüht meine Fragen schnell und hilfreich zu beantworten. Außerdem schätze ich seine Menschlichkeit und Geduld, die er mir entgegengebracht hat, sehr an ihm.

Weiters möchte ich meiner Freundin und Kollegin Dr.ⁱⁿ med. univ. Lydia Lintner fürs Korrekturlesen und für schöne gemeinsame Momente in unserer Studienzeit und eine weiterhin bestehende besondere Freundschaft meinen Dank ausdrücken.

Abschließend möchte ich mich auch bei meinem Lebensgefährten Gerfried Pacher für seine persönliche Unterstützung, die mir sehr viel bedeutet, bedanken.

„Medizin“ von Gustav Klimt



(mit freundlicher Genehmigung - Geschichte der Universität Wien, Fotograf: Franz Pflügl, 2007, <https://geschichte.univie.ac.at/de/bilder/gustav-klimt-die-medizin-fakultatsbild>)

Zusammenfassung

Hintergrund: Diese Diplomarbeit behandelt die Themen körperliche Aktivität und Sport, mit dem Fokus auf Schwangere und ihren Fetus, vor, während, in und nach der Schwangerschaft. Welche Konsequenzen körperliche Ertüchtigung auf den schwangeren Organismus und indirekt auf die Plazenta bzw. das Ungeborene haben, zeigen physiologische, endokrinologische und psychologische Auswirkungen aktueller Studienergebnisse auf.

Die maternalen Folgen und die Adipositas von Frauen stehen dabei im Vordergrund und sollen Aufschluss bringen, damit eine frühzeitige Schwangerschaftsprävention für Mutter und Kind möglich ist. Weiters sollen dadurch bereits erkrankte Patientinnen bzw. Kinder und/oder pathologische Schwangerschaftsverläufe adäquat mit evidenzbasierter, moderner bzw. standardisierter Medizin versorgt werden können.

In den 1980er Jahren wurde für Frauen sportliche Aktivität generell ein großes Thema und somit auch für die Schwangerschaft. Ab diesem Zeitpunkt waren Nutzen und Schaden für die mütterliche Gesundheit und die des Kindes eine wichtige Aufgabe.

Methoden: Die verwendete Methode ist die Literaturrecherche, dabei wurden internationale Studienergebnisse retrospektiv zusammengefasst, gegenübergestellt und ausgewertet. Die Quellen wurden aus der biomedizinischen Datenbank PubMed, deutsch- und englischsprachiger Fachliteratur bezogen und daraus genau zitiert. Die Bücher stammen zum Teil aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz und aus dem privaten Besitz der Autorin.

Anfallende Kosten für etwaige PubMed-Artikel wurden dabei von der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe übernommen, die meisten davon sind aber freizugängliche Dateien. Diese rezente Übersichtsarbeit, gendergerecht und mit Rücksicht auf das biopsychosoziale Modell erstellt, wurde im Harvard Style und in deutscher Sprache verfasst.

Ergebnisse: Die Erkenntnisse zeigen sowohl positive als auch negative Folgen auf den weiblichen Organismus, das Hauptaugenmerk ist dabei auf adipöse und gravide Frauen und ihre Kinder gelegt.

Die Physiologie und das Endokrinum werden dabei genauer behandelt, wobei beim zweiten für das Thema relevante Zytokine (Myokine/Adipokine) mit ihrer Wirkung beschrieben werden. Einzelne Studien, gesucht innerhalb des Zeitraums von 1965 bis einschließlich 2018, wurden dafür analysiert, beschrieben und auch mit dazugehörigen Bildern und Tabellen erklärt.

Es folgt daraus, dass physische Aktivitäten, je nach körperlicher Fitness, Gesundheitszustand und Schwangerschaftsverlauf der werdenden Mutter individuell abgestimmt werden muss, um erfolgreich, speziell Diabetes und Adipositas, vorzubeugen oder bereits zu therapieren. Inaktive Schwangere sollen zur regelmäßigen moderaten Bewegung motiviert werden, weil Frauen mit höherem Aktivitätslevel deutlich von Vorteilen profitieren.

Schlussfolgerungen: Insgesamt kann gesagt werden, dass körperliche Aktivität im Grunde größtenteils positive Aspekte, wie auch bei einem nichtschwangeren Organismus, zur Gesundheit einer schwangeren übergewichtigen Frau und ihres Kindes beiträgt. Besonders hinsichtlich (Gestations-) Diabetes und Adipositas ist Bewegung, neben einem gesunden, ausgewogenen Ernährungskonzept, eine sehr erfolgreiche Behandlungsmethode.

Dabei muss aber die Schwangere genau untersucht werden, ob sie zum Zeitpunkt der Schwangerschaft inaktiv, bereits aktiv oder es weiterhin ist, denn bei pathologischen Schwangerschaftsverläufen empfehlen aktuelle Leitlinien relative, absolute Kontraindikationen, in Bezug auf Art der Belastung, Dauer und Intensität genommen, oder auch eine komplette Vermeidung von Aktivitäten zum Schutz ihrer eigenen Gesundheit bzw. die ihres Ungeborenen.

Abschließend kann gesagt werden, dass es im Hinblick auf adipöse Schwangere und indirekt auf den Feten noch zu wenige Studien gibt, um signifikante Aussagen oder exaktere Trainingsempfehlungen zu geben.

Schlüsselwörter: Körperliche Aktivität - Sport - Schwangerschaft - Plazenta - Mutter - Kind - Übergewicht - Adipositas

Abstract

Background: This diploma thesis is about physical activity and sports, focussed on pregnant women and their foetuses, during pre-, peri- and postnatal period. In the latest studies physical and endocrinological results show the consequences of exercise on pregnant females, the placenta and also fetus. The main topics in this work are the maternal consequences caused by sports and obesity.

Positive aspects present possibilities for prevention in women's or child's health and therapy options concentrating on evidence based medical care. In the 1980s physical activity during pregnancy was a highly discussed sensitive issue and all of the sudden new questions came up which brought up a fruitful research ground and challenged scientists and doctors alike.

Methods: The method used for this systemic review is a retrospective literature research which presents international results with focus on obese pregnant women. The biomedical data bank PubMed, German and English books as a resource are the base for this thesis.

On the top of that the author used the diverse medical stock of the library of University of Medicine Graz, private books, free studies and also with costs which were accepted by the University of Gynecology and Obstetrics Graz. Gender aspects and German language were chosen in combination with the biopsychological model in Harvard Style.

Results: Results establish that there are positive as well as negative outcomes in pregnant obese females and their offsprings. The physis and endocrine system in correlation with various cytokines (myokines/adipokines) are mostly discussed. Therefore studies from 1965 to 2018 were analysed, compared and explained in combination with graphics and schedules.

In conclusion exercises have to adapt to maternal health conditions and gestational age, so suitable prevention and therapy options for diabetes and obesity, if necessary, are possible. Inactive women should get motivated to practice moderate exercise on a regular basis, because studies proof health benefits in activity levels.

Conclusions: Overall physical activity and sports can cause positive benefits for pregnant obese mothers and their children as well as on the human body in general. Exercise is, beside a healthy nutrition, a very successful therapy for (gestational) diabetes and obesity.

Pregnant women who are inactive, active before and during gestation have to be seen as individuals and single cases. So they have to be efficiently examined by gynecologists who are able to adjust and improve exercise recommendations according to the needs and possibilities for their patient.

This may vary from an ordinary gestation process or relative and absolute contraindications to complete abstinence. Pathological cases also have to be discussed in detail. The final conclusion is that the amount of significant study results relating to obese active pregnant women is too small to allow robust and well-founded recommendations. So another result is that more research in the future is absolutely crucial to provide more information for patients.

Keywords: physical activity - sports - pregnancy - placenta - mother - child - excess weight - obesity

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xv
Tabellenverzeichnis	xvii
1 Einleitung	1
1.1 Schwangerschaft und Plazenta	2
1.1.1 Entstehung und Dauer einer Schwangerschaft	2
1.1.2 Plazentaaufbau	4
1.1.3 Blutzirkulation	4
1.1.4 Plazentafunktionen und ihre an die Schwangerschaft adaptierte Physiologie	5
1.2 Körperliche Aktivität und Sport	8
1.3 Immunsystem und körperliche Aktivität	16
1.3.1 Zytokine	18
1.3.2 Anatomie und Physiologie des Muskels	19
1.3.3. Der Skelettmuskel als endokrines und immunogenes Organ	25
1.3.4 Wechselwirkungen zwischen körperlicher und geistiger Aktivität	26
1.3.5 Vom Homo sapiens zum Homo sedens und seine Folgen	27
1.4 Glukosestoffwechsel	29
1.4.1 Insulin	29
1.4.2 Diabetes mellitus	30
1.4.3 Diabetes in der Schwangerschaft	33
1.5 Fettstoffwechsel	39
1.5.1 Übergewicht und Adipositas	39
1.5.2 Leptin	40
1.5.3 Diättherapie	40
2 Material und Methoden	41
3 Ergebnisse	45
3.1 Historisches über Frauen und Sport	45

3.2	Relevante vom Skelettmuskel exprimierte Zytokine im nichtschwangeren Organismus und ihre Eigenschaften	47
3.2.1	IL-6	47
3.2.2	TNF- α	49
3.3	Endokrinologische Auswirkungen auf den schwangeren, adipösen Organismus, die Plazenta und den Fetus	50
3.3.1	Insulinresistenz und Glukoseintoleranz	50
3.3.2	Myokine und Adipokine	51
3.4	Physiologische Auswirkungen auf die Mutter und den Fetus	73
3.4.1	ACOG-Leitlinien	83
3.5	Psychologische Auswirkungen auf die Mutter	85
4	Diskussion	88
5	Literaturverzeichnis	97

Glossar und Abkürzungen

A: Alter

Acetyl-CoA: Acetyl-Coenzym A

ACOG: American Congress of Obstetricians and Gynecologists

ADA: American Diabetes Association

ADP: Adenosindiphosphat

AG: Aktiengesellschaft

AGA: Appropriate for Gestational Age

AK: Antikörper

Ao.: außerordentlich

AMPK: AMP-Activated Protein Kinase

AP: Aktionspotential

aPKC: Atypical Protein Kinase C

AS160: Akt Substrate of 160 kDa

Assoc.Prof.⁽ⁱⁿ⁾: Associate Professor

ATP: Adenosintriphosphat

BDNF: Brain-Derived Neutrophic Factor

BG: Blutglukose

BMASGK: Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit u. Konsumentenschutz

BMI: Body Mass Index

bzgl.: bezüglich

bzw.: beziehungsweise

Ca: Calcium

ca.: circa

CaMK: Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Proteinkinase

cAMP: Cyclic Adenosine Monophosphate

CD: Cluster of Differentiation

CGI-58: Comparative Gene Identification-58

CON: control group

CTG: Cardiotokographie

CRP: C-reaktives Protein

d: dies

DALI: Vitamin D And Lifestyle Intervention

DOHAD: Developmental Origin of Health and Adult Disease

DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft

d. h .: das heißt

DHA: Docosahexaensäure

dl: Deziliter

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Desoxyribonucleic Acid

Dr.⁽ⁱⁿ⁾ h.c. mult.: Doctor honoris causa multiplex

Dr.⁽ⁱⁿ⁾ med. univ.: Doctor medicinae universae

Dr.⁽ⁱⁿ⁾ phil. nat.: Doctor philosophiae naturalis

Dr.⁽ⁱⁿ⁾ rer. nat.: Doctor rerum naturalium

EGP: Endogenous Glucose Production

EL: endotheliale Lipase

et al.: et alii - und andere

etc.: et cetera

evtl.: eventuell

EX EARLY: exercise early only-group

EX CONT: exercise continued-group

f./ff.: folgend/fortfolgend

FGF: Fibroblast Growth Factor

FGF 2-R: Fibroblast Growth Factor 2-Rezeptor

FPIR: First Phase Insulin Response

g: Gramm

GDM: Gestationsdiabetes

ggf.: gegebenenfalls

GIP: Glukoseabhängiges Insulinotropes Peptid

GLP 1: Glucagon-like Peptide 1

GLUT: Glucose-Transporter

gp130: Glykoprotein 130

GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung

griech.: griechisch

GWG: Gestational Weight Gain

H: Wasserstoff

h: Stunde(n)

H₂O: Wasser
HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HEC: Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp
HbA1c: Hämoglobin A1c
HCG: Humanes Choriongonadotropin
HE: Healthy Eating
HOMA: Homeostasis Model Assessment
http: Hypertext Transfer Protocol
IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IGF: Insulin Like Growth Factor
IGFBP: Insulin Like Growth Factor Binding Protein
IL: Interleukin(e)
Inc.: Incorporation
inkl.: inklusiv
IOM: Institute of Medicine
IRS: Insulin Substrate Receptor
ISSN: International Standard Serial Number
K: Kalium
kcal: Kilokalorie
kDA: Kilodalton
KI: Kontraindikation(en)
kJ: Kilojoule
kg: Kilogramm
KP: Kreatinphosphat
l: Liter
LGA: Large for Gestational Age
LiP: Lifestyle in Pregnancy
m²: Quadratmeter
m: Meter
MAPK: Mitogen-activated Protein Kinase
max.: maximal
MET: Metabolic Equivalent of Task
mg: Milligramm
min: Minute(n)

mind.: mindestens
Mio.: Million(en)
ml: Milliliter
mmol: Millimol
MMP14: Matrix-Metallo-Proteinkinase 14
MODY: Maturity Onset Diabetes of Young People
MP: Membranpotential
mRNA: Messenger RNA
MVPA: Moderate to Vigorous Physical Activity
Na: Natrium
NAD⁺/NADH: Nicotinamidadeninukleotid
NADP⁺/NADPH: Nicotinamidadeninukleotidphosphat
NF-κB: Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer'
NK: natürliche Killerzelle(n)
NO: Stickstoffmonoxid
Nr.: Nummer
NVL: Nationale Versorgungs-Leitlinien
O₂: Sauerstoff
OAD: Orale Antidiabetika
oGTT: oraler Glukose-Toleranz-Test
Ω-3: Omega-3
P: Phosphor
p./pp.: page(s)
PA: Physical Activity
pdf: Portable Document Format
p.c.: post conceptionem
PCr: Kreatinphosphat
PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase
p.m.: post menstruationem
pO₂: Sauerstoffpartialdruck
PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
rh IL-6: Recombinant Human Interleukin-6
RNA: Ribonucleic Acid
RP: Ruhepotential

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

sek: Sekunde(n)

SGA: Small for Gestational Age

SS: Schwangerschaft

SSW: Schwangerschaftswoche(n)

Suppl.: Supplement

TG: Triglycerid(e)

TNF- α : Tumornekrosefaktor α

u.: und

u. a.: unter anderem

Univ.-Prof.: Universitätsprofessor

v. a.: vor allem

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Vol.: Volume

W: Watt

WCPT: World Confederation for Physiotherapy

WHO: World Health Organisation

WHO-5: WHO-Well-Being-Index

www.: World Wide Web

z. B.: zum Beispiel

z. E.: zum Exempel

z. T.: zum Teil

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Reifung der Gameten (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 495) **2**
- Abbildung 2:** Entstehung des Trophoblasten, aus dem sich Plazenta und Chorion entwickeln (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Stauber & Weyerstahl 2007, p. 461) **3**
- Abbildung 3:** Frühentwicklung der Zygote in der Tube (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Stauber & Weyerstahl 2007, p. 461) **3**
- Abbildung 4:** Anatomie der Plazenta (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 503) **4**
- Abbildung 5:** Fetus in utero (mit freundlicher Genehmigung von Encyclopaedia Britannica 2018) **7**
- Abbildung 6:** Bildliche Anschauung der Glykolyse (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Horn et al. 2005, p. 78) **13**
- Abbildung 7:** Phagozytose durch neutrophile Granulozyten oder Makrophagen (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 201) **17**
- Abbildung 8:** Die Aktivierung des Komplementsystems zur Lyse von Fremdzellen und infizierten Körperzellen (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 198) **18**
- Abbildung 9:** Aufbau eines Myosin- und Aktinfilaments (mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann, Hollmann & Strüder 2009, p. 45) **20**
- Abbildung 10:** Funktionelle Bestandteile einer Muskelfaser (mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann, Hollmann & Strüder 2009, p. 45) **21**
- Abbildung 11:** Ionenkonzentrationen inner- und außerhalb der Zelle (mit freundlicher Genehmigung vom Sportverlag Strauß, de Marées 2003, p. 52) **22**
- Abbildung 12:** Schematische Darstellung der motorischen Endplatte (mit freundlicher Genehmigung vom Sportverlag Strauß, de Marées 2003, p. 51) **22**
- Abbildung 13:** Nerv-Muskel-Zusammenspiel: Koppelung zwischen Erregung und Kontraktion (mit freundlicher Genehmigung vom Sportverlag Strauß, de Marées 2003, p. 59) **24**

Abbildung 14: Die heutige Entwicklung des Menschen (mit freundlicher Genehmigung von Vegar Rangul 2013)	27
Abbildung 15: Mechanismus der Insulinsekretion (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 487)	31
Abbildung 16: Pathogenetische Mechanismen zur Entstehung von Diabetes mellitus (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 491)	32
Abbildung 17: Spätkomplikationen von Diabetes mellitus (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Silbernagl & Lang 2005, p. 291)	36
Abbildung 18: Entstehung von Adipositas (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Silbernagl & Lang 2005, p. 27)	39
Abbildung 19: Wirkungen von IL-6 (mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann, Hollmann & Strüder 2009, p. 118)	47
Abbildung 20: Wirkung von Adiponektin (mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann, Hollmann & Strüder 2009, p. 118)	53
Abbildung 21: Wechselwirkungen zwischen Zytokinen und einzelnen Organen (mit freundlicher Genehmigung von Adipogen AG, Biomol 2018)	55
Abbildung 22: Effekte von Diabetes auf die Plazenta, abhängig von den metabolischen Bedingungen und vom Zeitpunkt in der Schwangerschaft (mit freundlicher Genehmigung von Biolution GmbH 2018, p. 1362)	71
Abbildung 23: Glukosetoleranztest (mit freundlicher Genehmigung vom Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Mutter-Kind-Pass der Republik Österreich, BMASGK 2018, p. 27)	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Borg-Skala	9
Tabelle 2: Definition von <i>moderate-</i> und <i>vigorous-physical activity</i>	10
Tabelle 3: Blutglukose-Einstellung nach Selbstmessungen	38
Tabelle 4: Klinische Entscheidungen zur Risikobeurteilung von negativen Auswirkungen während körperlicher Aktivität in der SS	84
Tabelle 5: Empfehlungen für Schwangere ohne Kontraindikationen	85

1 Einleitung

Die Ergebnisse von aktuellen Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass *körperliche Aktivität* und *Sport* verschiedene Wirkungen auf den mütterlichen Organismus und somit auf die Entwicklung der *Plazenta* haben. Das Plazentawachstum hat wiederum direkten Einfluss auf das Wachstum und die Entwicklung des *Fetus*.

Da viele Faktoren der Mutter zu verändertem Wachstum der Plazenta führen können, werden in der nachstehenden Arbeit die verschiedensten Auswirkungen auf das mütterliche System und die Rolle des Sports umfassend beschrieben. Die Folgen können sowohl die *Physiologie* als auch das *Endokrinum* der Mutter bzw. des Ungeborenen betreffen.

Das Ziel ist, sowohl die positiven als auch die negativen Änderungen auf die Mutter und indirekt auf das Kind aufzuzeigen, damit die Ergebnisse in weiterer Folge für die *Schwangerschaftsprävention* zu Verfügung stehen.

(Gestations-) Diabetes, *Übergewicht* bzw. *Adipositas* und körperliche Aktivität stehen im engen Zusammenhang und manifestieren sich in unterschiedlichsten Wechselwirkungen und Konsequenzen auf den *maternalen* bzw. *fetalen* Organismus. In der folgenden Arbeit steht aber hauptsächlich das mütterliche System im Vordergrund. Der Fokus wird dabei genauer auf adipöse Schwangere gelegt, die sich körperlicher Arbeit aussetzen.

Zu Beginn geben einige *Definitionen*, für diese Diplomarbeit relevante Begriffe bzw. Faktoren, die zunächst auch den nichtschwangeren Organismus im Allgemeinen betreffen, einen umfangreichen Überblick.

Die Übersicht aus der *Einleitung* wird in den *Ergebnissen* dann noch einmal aufgegriffen, um die Veränderungen auf adipöse Schwangere bzw. auf die Plazenta und den Fetus während sportlicher Aktivität exakter zu beschreiben.

1.1 Schwangerschaft und Plazenta:

1.1.1 Entstehung und Dauer einer Schwangerschaft:

Die Entwicklung eines menschlichen Lebewesens beginnt mit der Befruchtung im *Pars ampullaris* des Eileiters, wobei sich eine weibliche (*Oozyte*) mit eine männliche (*Spermium*) Keimzelle vereinigen und dabei ein neues *Individuum* entsteht. Die *Fertilisation* erreicht eine Wiederherstellung eines *diploiden Chromosomensatzes*, der sich durch die Kombination je eines *homologen Chromosoms* von Vater und Mutter zusammensetzt. In dieser Phase wird auch das *genetische Geschlecht* bestimmt, das entweder zu *XX* (weiblich) oder *XY* (männlich) führt.

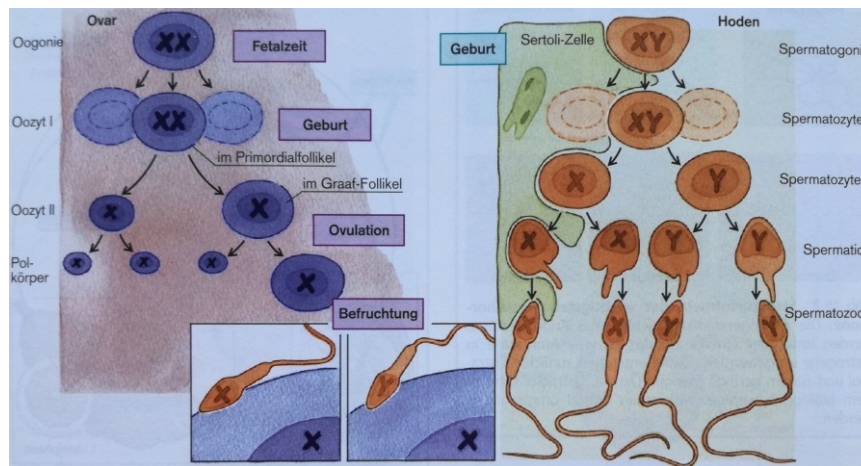


Abbildung 1: Reifung der Gameten (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 495)

Weiters werden in diesem Stadium Furchungsteilungen induziert, wobei die befruchtete Eizelle (*Zygote*) durch zahlreiche Teilungen in mehreren Stufen das *16-Zell-Stadium (Morula)* erreicht. Daraus entsteht aus den inneren Zellen der *Embryo* und aus den äußeren der *Trophoblast*, aus dem sich *Eihäute* und *Plazenta* bilden.

Nach der Empfängnis erfolgt die Tubenwanderung und *Implantation (Nidation)* in die *Uterus-Schleimhaut*, wo die weiteren Schritte zu einem vollständig entwickelten Fetus stattfinden. Diese empfindlichen Prozesse in der *Embryologie* können durch Fehler während der einzelnen Vorgänge oder durch äußere Faktoren, wie z. B. *Noxen* oder *Infektionen*, gestört werden und zu Fehlbildungen (*Anomalien*) des Embryos führen.

Das Alter einer SS wird in der *Präimplantationsphase* (ca. zehn Tage vor der Befruchtung) und *Embryonalperiode* (bis zehn Wochen nach der Befruchtung) in

Tagen, die *Fetalzeit* aber in Wochen angegeben. Die SS beträgt klinisch gesehen 40 Wochen, dieser Zeitraum ist auf den Beginn der letzten *Menstruation* (*p. m.: post menstruationem*) bezogen. In der Embryologie wird jedoch vom Zeitpunkt der Befruchtung (*p. c.: post conceptionem*) gerechnet.

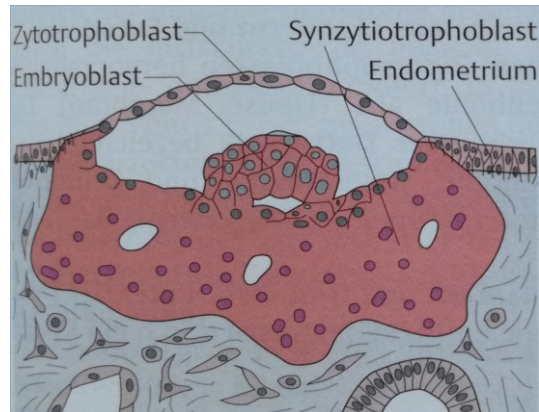


Abbildung 2: Entstehung des Trophoblasten, aus dem sich Plazenta und Chorion entwickeln (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Stauber & Weyerstahl 2007, p. 461)

Die gesamte Zeit der SS wird in drei Drittel eingeteilt: erstes, zweites und drittes *Trimenon*. Das erste Trimester beinhaltet den Zeitabschnitt von der 1. bis zur 13. SSW, das zweite beginnt in der 14. und endet in der 26. SSW, ab der 27. SSW bis zur 39. bzw. 40. SSW spricht man vom dritten Trimester (Klinke & Silbernagl 2003, p. 503) (Sadler 2003, pp. 1, 29, 33, 36, 40, 126 f.) (Stauber & Weyerstahl 2007, p. 458).

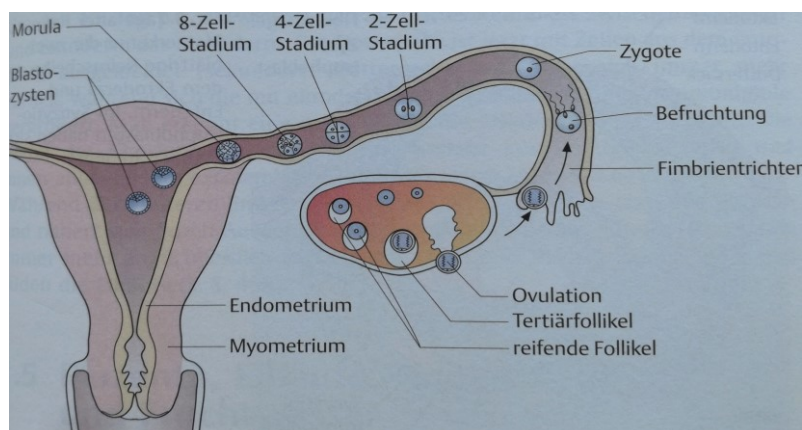


Abbildung 3: Frühentwicklung der Zygote in der Tube (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Stauber & Weyerstahl 2007, p. 461)

1.1.2 Plazentaaufbau:

Die Plazenta besteht aus einem kindlichen und mütterlichen Anteil, wobei die fetale Seite von der *Chorionplatte* und der maternale Anteil von der *Deziduaplatte* abgegrenzt wird. Außerdem befinden sich zwischen Chorion und Deziduaplatte, in der sogenannten *Basalplatte*, *intervillöse Räume*, die mütterliches Blut beinhalten. Die fetalen *Zottenbäume* ragen in diese blutgefüllten Kammern, über die der plazentare Austausch stattfindet, hinein (Sadler 2003, pp. 109 f.).

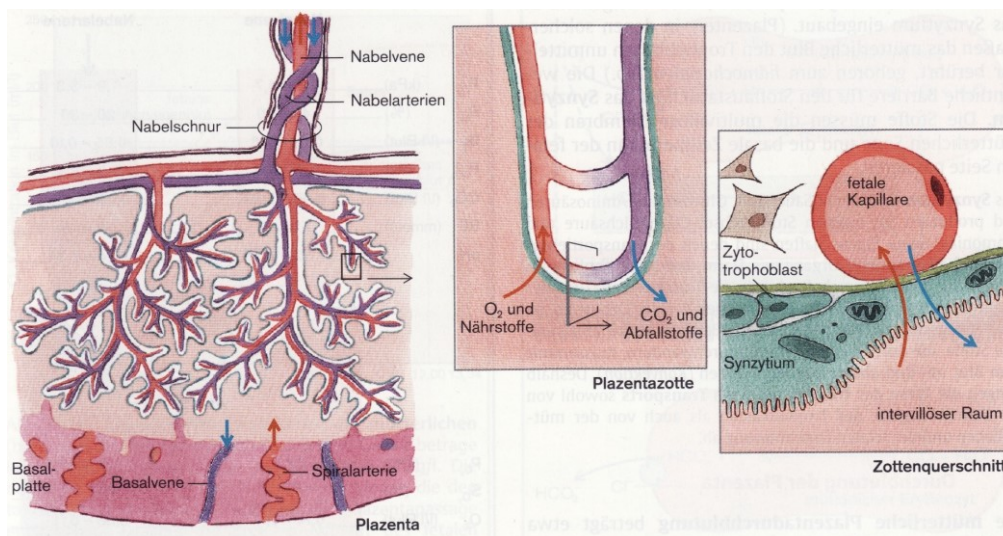


Abbildung 4: Anatomie der Plazenta - Zwei Zottenbäume im intervillösen Raum (links), Zotte mit fetalen Blutgefäßen (Mitte), Austausch zwischen maternalen und fetalen Blut (rechts) (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 503)

1.1.3 Blutzirkulation:

Die *Kotyledonen* der reifen Plazenta, also die Areale, die durch Septenbildung der Dezidua entstehen, werden durch ca. 80 bis 100 Spiralarterien mit Blut versorgt, welche die Deziduaplatte durchbrechen und so in die intervillösen Räume vordringen. Zunächst gelangt das sauerstoffreiche Blut mit hohem Druck in den intervillösen Raum und die Zotten werden damit umspült. Dann fließt das Blut bei sinkendem Druck wieder zur Deziduaplatte, wird dort von venösen Öffnungen aufgenommen und schließlich in den maternalen Kreislauf zurückgeführt.

Im Gegensatz dazu wird das sauerstoffarme Blut auf der fetalen Seite durch zwei *Umbilikalarterien* zu den Zottenbäumen transportiert, wo durch *Diffusionsgefälle* gegenüber dem mütterlichen Blut Sauerstoff aufgenommen wird. Der fetale

Blutstrom, der nun mit O₂ angereichert ist, wird jetzt wieder durch die *Vena umbilicalis* zum Embryo geleitet (Sadler 2003, pp. 110 ff.).

1.1.4 Plazentafunktionen und ihre an die Schwangerschaft adaptierte Physiologie:

Die Plazenta ist vorwiegend am Austausch von Stoffwechselprodukten, wie z. B. *Aminosäuren, freien Fettsäuren, Kohlenhydraten, Elektrolyten, Vitaminen und Gasen (Sauerstoff, Kohlendioxid, Kohlenmonoxid)*, zwischen maternalem und fetalem Blut bei vollständiger Trennung der beiden Kreisläufe beteiligt.

Zudem werden auch Blutzellen, Medikamente und *Immunglobuline* über dieses *feto-materno-plazentare System* ausgetauscht, in dem das jeweilige Substrat entweder durch aktiven oder passiven Transport die *Plazentaschranke* überwindet.

Eine weitere Hauptfunktion der fetoplazentaren Einheit ist die Hormonproduktion, wobei *Gestagene, Östrogene* und *Proteohormone*, wie das *HCG (humanes Choriongonadotropin)*, eine Reihe an *physischen* und *psychischen* Veränderungen in der schwangeren Frau hervorrufen und somit für eine adäquate Versorgung des Ungeborenen verantwortlich sind.

Das Gewicht des Uterus beträgt anfänglich ca. 60 g, das sich durch *Hypertrophie* und *Hyperplasie* der Muskelzellen zu einem Gewicht von ungefähr 1000 g verändert. Außerdem entwickelt sich die sonst birnenförmige Form in einen eiförmigen Zustand, der durch das Wachstum der Frucht zustande kommt.

Durch *luteale* und plazentare Hormone wird sowohl die *Mamma* zum Wachstum angeregt als auch die Brustwarzen und auch Genitalien durch die stärkere Durchblutung intensiver pigmentiert. Im Laufe der SS bilden sich außerdem milchsynthetisierende Zellen, welche hauptsächlich durch Einfluss von *Prolaktin* und *Plazentalaktogen* entstehen.

Die Veränderungen im Herz-Kreislauf-System sind mit dem Verlust des *Gefäßtonus*, durch *Progesteron*-Anstieg verursacht, und stärkerer Durchblutung der Organe gekennzeichnet. Dadurch werden *Varizen* begünstigt und der Blutdruck sinkt. So sind v. a. im ersten Trimenon *orthostatische Dysregulationen*

möglich. Im dritten Trimenon ist jedoch die zunehmende Größe des Uterus, welcher im Liegen die *Vena cava inferior* komprimieren kann, für *Schwindel* und *Ohnmacht* verantwortlich.

Die Lage des Herzens kann durch den *Zwerchfellhochstand* zu einer Querlagerung führen, das zur Anhebung der Herzspitze als Konsequenz hat. Zusammen mit der Lageänderung und der erhöhten Blutstromgeschwindigkeit sind *systolische* Ausflussbahngeräusche hörbar.

Überdies sind infolge des intravaskulär erhöhten Volumens die Parameter *Herzfrequenz* und *Herzminutenvolumen* erhöht, 80 Schläge/min gelten als normal.

Durch die wachsende Gebärmutter, können *Dyspnoe* bei Anstrengung, *synkopale* Zustände, *thorakale* Schmerzen oder auch *Anasarka* als Begleiterscheinungen auftreten und die Schwangere belasten.

Hinzukommend steigert sich auch das Blutvolumen durch Wassereinlagerungen, dabei nehmen der Blutplasma-Anteil erheblich und die *Erythrozyten*-Zahl nur um 25% zu. Dies führt zu einer Blutverdünnung bzw. einer physiologischen *SS-Anämie*. Daraus folgt also, dass der *Hämatokrit*-Wert regelmäßig kontrolliert werden und ggf. Eisen substituiert werden muss.

Obendrein manifestiert sich im Blutgerinnungssystem eine vermehrte Produktion der *Faktoren II, VII, X* und *Fibrinogenkonzentration*. Die *Hyperkoagulabilität* und der niedrige Venentonus verursachen ein zehnfach erhöhtes *Thrombose*-Risiko in der SS und im *Wochenbett*.

Durch die Hormonumstellung kommt es vermehrt zu *Retention* von *Natrium* und Wasser, v. a. zur Einlagerung von H₂O im *interstitiellen* Raum. Dieses Ungleichgewicht wird für gewöhnlich durch gesteigerte *Diurese* ausgeglichen. Wirkt dieser Mechanismus aber unzureichend, kommt es zu einer *Ödembildung*.

In den Nieren und Harnwegen kommt es durch *Dilatation* der Gefäße häufig zu einer Harnwegsinfektion, da Keime leichter aufsteigen können. Zusätzlich kann eine *Pyelonephritis gravidarum* durch erweiterte Nierenbecken und -kelche entstehen, die frühzeitig behandelt werden muss, um eine Ausbreitung und Wehentätigkeit zu vermeiden. Durch das aufgelockerte Gewebe und weitgestellte

Ureter ist häufiges Wasserlassen aber, ohne Infektzeichen, ein häufiges *Symptom* und nicht *pathologisch*!

Durch den Zwerchfellhochstand ist auch die Lunge beeinflusst, indem die Atemhilfsmuskulatur einem erhöhten Strömungswiderstand ausgesetzt ist und somit kann eine Dyspnoe auftreten.

Die Auswirkungen auf den *Gastronintestinaltrakt* äußern sich oft mit Sodbrennen, dessen Ursache im progesteronbedingten Druckabfall des *Ösophagussphinkters* liegt, und mit *Obstipation*, die wahrscheinlich durch erhöhte Wasserresorption im *Kolon* und Progesteronwirkung an der glatten Muskulatur ausgelöst wird.

Erbrechen und Übelkeit, wahrscheinlich aufgrund der Hormonumstellung, sind im ersten Trimenon normal und nicht therapiebedürftig, die *Ätiologie* ist aber nicht ausreichend bekannt. *Hyperemesis gravidarum* ist ein ausgeprägteres Krankheitsbild und geht mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes einher (Klein & Pich 2003, p. 174) (Sadler 2003, pp. 112 f.) (Stauber & Weyerstahl 2007, pp. 465, 472 ff., 557).

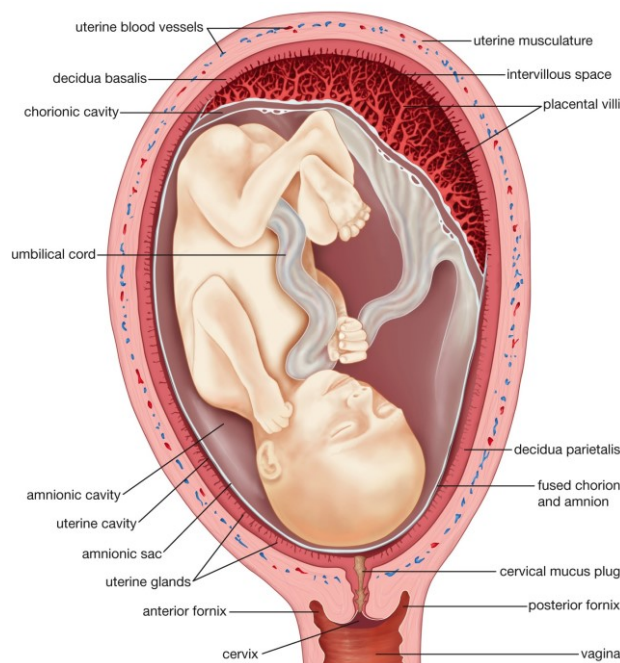


Abbildung 5: Fetus in utero

(mit freundlicher Genehmigung von *Encyclopaedia Britannica* - Inc., copyright

2012, used with permission - 2018,

<https://www.britannica.com/science/gestation>)

1.2 Körperliche Aktivität und Sport:

Unter körperlicher Aktivität versteht man eine Steigerung des Energieumsatzes, wobei zwischen regelmäßiger, unregelmäßiger, mäßiger und intensiver physischer Belastung des Körpers unterschieden wird.

In den letzten zwei Jahrzehnten verwendete man den Begriff jedoch breit gefächert, da man die gesundheitsbezogene Rolle von *quantitativ* und *qualitativ* unterschiedlicher Aktivitäten, außerhalb des Sports, untersucht hat und daraus zum Schluss gekommen ist, dass Alltagsbeschäftigungen, wie z. B. Treppensteigen, Arbeitsweg, etc. einen Trainingseffekt haben können. Aus diesem Grund wurden Sportbezeichnungen in internationalen Publikationen weitgehend vermieden und körperliche Aktivität wurde zu einem *generalisiert* benutzten Wort. Man muss also bei genaueren Untersuchungen und wissenschaftlichen Zusammenhängen die Aktivitäten genauer definieren, damit *biochemische* bzw. *biophysikalische* Reaktionen beurteilbar sind.

Hier folgt eine kurze Beschreibung der subjektiven Interpretation während leichter bis starker körperlicher Beanspruchung mittels *Borg-Skala*. Anfangs sind keine physischen Auswirkungen während des Bewegungsablaufes bemerkbar, somit kann er über einen Zeitraum von einigen Stunden ausgeführt werden. Mit der Tendenz steigend wird die Bewegung aber intensiver bemerkbar und äußert sich zunehmend mit einem Leistungsabfall und einer Dyspnoe-Symptomatik. Die zeitlichen Intervallabstände werden deutlich kürzer bis schlussendlich der Bewegungsvorgang durch Überbelastung und starker Atemnot abgebrochen wird.

Bei *mäßiger* oder *moderater* Aktivität spricht man von einer Belastung mit einem subjektiven Leistungsempfinden von 11-14, wobei insgesamt 15 Stufen (6-20) zu Verfügung stehen. Dabei wird diese Einordnung nicht nur auf den *maximalen Belastungsbereich*, sondern auf das gesamte Leistungsspektrum bezogen. Unter regelmäßiger Bewegung, das bedeutet eine an den meisten Tagen der Woche durchgeführte Arbeit, sind auch simple Tätigkeiten im Alltag, beispielsweise einfache Hausarbeit, zu verstehen. *Intensive* körperliche Arbeit ist hingegen mit einem Wert von 15 oder mehr einzuordnen. Bei Ausbelastung ist es möglich, dass Werte von mehr als 17 erreicht werden können.

Intensität	Leistungsempfinden	Dyspnoe	Zeit
6-12: sehr leicht/leicht	sich unterfordert fühlen; den Eindruck haben, weiter trainieren zu können	Atmung ist noch nicht oder leicht wahrnehmbar.	Stunden
13-16: etwas anstrengend/anstrengend	deutliche körperliche Anstrengung, zunehmende Ermüdung	Atmung ist deutlich spürbar, aber noch kontrollierbar.	Minuten
17-20: sehr anstrengend/extrem anstrengend	physische Überlastung, ggf. Schmerzen, baldiger oder sofortiger Abbruch der Bewegung	Atmung zwingt zur Beendigung der Beanspruchung.	Sekunden

Tabelle 1: Borg-Skala

(modifiziert nach: Thera-Trainer 2017,

https://www.thera-trainer.de/news/tt_news/aktuelles/detail/therapy-alles-nervensache/)

Dieses subjektiv orientierte System wird nach aktuellem wissenschaftlichen Standard vom *metabolischen Äquivalent (MET: Metabolic Equivalent of Task)* abgelöst. 1 MET wird durch die während des Sitzens verbrauchte Energie definiert, d. h. körperliche Aktivität und Sport wird dann im Verhältnis zum Ruheumsatz berechnet.

Faustregel für die Größe des Grundumsatzes:

1 kg Körpermasse benötigt pro Std. eine Energiemenge von ca. 4 kJ.

$$4 \text{ kJ}/(\text{h} \times \text{kg}) \approx 1 \text{ Watt/kg}$$

$$\text{Gesamtumsatz} = \text{Ruheumsatz} + \text{Arbeitsumsatz}$$

Der Arbeitsumsatz ergibt sich also aus der Differenz zwischen dem Energie-Gesamtumsatz bei Arbeit und dem Ruheumsatz.

Mäßige physische Aktivität mit einem Empfinden von 11 bis 14 auf der Borg-Skala entspricht 3,5-7 kcal/min oder einem MET von 3-6. Intensive Bewegungsabläufe mit einem Leistungsempfinden von 15 und mehr auf der Borg-Skala ist mit einem MET von 6 und mehr bzw. mit einem Umsatz von mehr als 7 kcal/min

gleichzusetzen (de Marées 2003, p. 388 f.) (Hollmann & Strüder 2009, p. 128) (WCPT 2018).

Weiters unterscheidet man außerdem den Begriff *Moderate- und Vigorous-Physical Activity (MVPA)*, um die Intensität der Bewegung genauer zu beschreiben. Die Intensität bezieht sich auf die Sportart und die Empfindung bei der Durchführung oder die Größe der Anstrengung, die dabei aufzubringen ist, damit die körperliche Aktivität ausführbar ist. *Moderate* bedeutet, dass eine mäßige Anstrengung benötigt wird, um die Bewegung unter bemerkbarer Beschleunigung der Herzfrequenz ausübbar ist, das entspricht auch 3-6 METs. *Vigorous* ist durch eine große Anstrengung definiert, die notwendig ist, um die Aktivität unter schneller Atmung und einer wesentlich höheren Herzfrequenz durchführen zu können (oder >6 METs). Die Wahrnehmung der Intensität ist jedoch individuell unterschiedlich und hängt auch vom physischen *Fitness*-Zustand der Person ab (WHO 2018).

Die folgenden Beispiele in der Tabelle sind eine ungefähre Richtlinie für Intensität:

moderate-intensity physical activity	vigorous-intensity physical activity
Tanzen	Laufen
schnelles Gehen	aufwärts Gehen
Gartenarbeit	schnelles Radfahren
Hausarbeiten	<i>Aerobic</i>
Sport und Bewegung (mit Kindern/Tieren)	schnelles Schwimmen
Tragen von Lasten (<20 kg)	Spiele (Volleyball, Hockey, Basketball, etc.)
	Tragen von Lasten (>20 kg)

Tabelle 2: Definition von *moderate-* und *vigorous-physical activity*

(modifiziert nach WHO 2018: <http://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/intensity/en/>)

Arbeit ist im *biologischen* Sinne als Resultat von Sauerstoffverbrauch infolge muskulärer Beanspruchung definiert. Daraus wiederum ergibt sich der Begriff

Leistung, der sich als Arbeit pro Zeiteinheit ergibt (de Marées 2003, p. 457) (Hollmann & Strüder 2009, p. 122, 128).

Die Definition der körperlichen Aktivität, die bei zielgerechter und wiederholter Bewegung als *Übung* oder *Training* bezeichnet wird, ist in der Medizin von dem Begriff *Sport* deutlich abgegrenzt. Als Übung wird eine Wiederholung mit gezielten physiologischen Bewegungsabläufen, die verbesserte Leistungssteigerung als Ziel hat, bezeichnet, während Training z. B. sowohl das *Vegetativum* als auch die *Morphologie* betreffen kann.

Laut *Hollmann & Strüder* (2009) wird außerdem körperliche *Fitness* als Leistungsbereitschaft für eine spezielle Aufgabe, in einem guten physischen und psychischen Bereich liegend, beschrieben. Die Struktur und der Leistungszustand eines Individuums werden einerseits vom *Erbgut* und andererseits von Qualität und Quantität seiner Beanspruchung gekennzeichnet. Je mehr ein Organ innerhalb physiologischer Grenzen gefordert wird, desto stärker und widerstandsfähiger wird es, weil es sich im Laufe der Zeit an die Belastung anpasst.

Laut *Hollmann* (1967) ist Sport muskuläre Anstrengung in einem Wettkampf oder mit der Motivation herausragende persönliche Leistungen zu erzielen, wobei diese motorischen Aktivitäten in Bezug auf Kraft, Ausdauer, Schnelligkeit, Flexibilität, Koordination, Intensität, Dauer und Häufigkeit charakterisiert werden können.

Man unterscheidet daher zwischen *Breiten-*, *Gesundheits-*, *Leistungs-*, und *Hochleistungssport*. Ihre Gemeinsamkeiten sind gering, da die Motivation in jeder Kategorie eine andere ist und außerdem auch *soziologische* bzw. *gesundheitliche* Standpunkte bedeutsam sind.

Beim Breitensport ist die Freude an der Bewegung, ggf. an einem Spiel und/oder an soziale Momente vordergründig. Der Gesundheitssport beinhaltet den Antrieb aus gesundheitlichen Aspekten, die entweder *präventive*, *therapeutische* oder *rehabilitative* Ideen abdecken. Den Spaß an der Bewegung und an der Sportart ist bei Leistungssport zwar auch noch gegeben, jedoch rückt hier die Leistung mehr in den Vordergrund. Die Rubrik Hochleistungssport machen Leistungen der Sportlerin und der Sportler auf nationalen oder internationalen Niveau aus, nicht die Freude an der Aktivität ist dabei wichtig, sondern ein Sieg, Rekord oder eine Medaille.

Der *ethische* Anspruch von früher, dass Sport Gesundheit fördern soll, drohte zu kippen. In den 1970ern wurde nämlich in diversen Disziplinen die Grenze der Leistungsfähigkeit erreicht. *Baron de Coubertin* hat mit seinem Idealbild „*Die Ehe von Muskel“ und Geist* 1896 bei den Olympischen Spielen den Grundstein dafür gelegt. Die wöchentlichen Trainingsstunden der Sportlerin und Sportler reichten nicht mehr aus, so waren mehrere Stunden täglich notwendig, um gute Erfolge erzielen zu können. Die Konsequenz war eine Steigerung von *akuten* und *chronischen* Fehl-, Überbeanspruchungen, Verletzungen und Schäden.

In den Achtzigern war es im Bereich des Spitzensports möglich sehr viel Geld zu verdienen und Berufssport wurde zu einem Trend. Mit ethischer, *moralischer* und gesundheitlicher Ansicht sind diese geschichtlichen Fakten teilweise nicht vertretbar. Heutzutage ist die Geschichte zur Gegenwart geworden, dennoch soll Sport ein leistungsbezogenes, sportliches Handeln mit *Fair Play*, ohne *Doping* und eine Völkerverbindung darstellen.

Im Vordergrund steht in dieser Diplomarbeit die *Sportmedizin* als Präventivmedizin, Trainingslehre wird daher nur vereinzelt behandelt.

Die Anstrengung großer Muskelgruppen führt zu einem adäquaten Reiz, der für die Erhaltung der Leistungsfähigkeit von Herz-Kreislauf-System, Atmung und Stoffwechsel verantwortlich ist. Tritt aber ein Bewegungsmangel ein, können Symptome wie Herz-Kreislauf-Probleme, Atemwegs- und Stoffwechselkrankheiten, periphere Durchblutungsstörungen, Übergewicht, Thrombosen, *Depression*, *metabolisches Syndrom*, etc. entstehen.

Jede Art von körperlicher Arbeit setzt Energiefreisetzung voraus und das passiert, indem einerseits Energie frei wird (*exergonische Reaktionen*) oder andererseits Energie zugeführt werden muss (*endergonische Reaktionen*). Man unterscheidet zwischen zwei wichtigen Stoffwechselfvorgängen, erstens den *anaeroben* und zweitens den *aeroben* Stoffwechsel.

Die Voraussetzungen für die Muskelarbeit sind eine ausreichende Durchblutung und Sauerstoff- bzw. Nahrungszufuhr, wobei auch die Art von Stoffwechselreaktionen auf Arbeitsformen, Intensität und Belastung wesentlich ist. Arbeit ist durch Mehrverbrauch von Sauerstoff gekennzeichnet, der durch muskuläre Tätigkeit verursacht wird.

Die Belastung für den Muskel hängt sowohl von Qualität, d. h. von der Arbeitsform, als auch von der Quantität, d. h. Intensität, Dauer und Zahl der Wiederholungen pro Zeiteinheit, ab.

Für *dynamische* bzw. *isotonische Arbeit (Bewegungsarbeit)* sind aerobe Prozesse typisch, wobei *statische* bzw. *isometrische Arbeit (Haltearbeit)* wiederum durch eine erhöhte Muskelspannung ohne Zurücklegen einer Strecke und einem anaeroben *Metabolismus* charakterisiert ist.

Aerob bedeutet, dass *Elektronen* sich am Ende der Stoffwechselkette mit O_2 verbinden, dieser Vorgang wird auch *innere Atmung* genannt. Es können aber auch *Glukose* und *Glykogen*-Moleküle fragmentiert werden und so entsteht ein anaerober Prozess, der auch als *Glykogenolyse* bzw. *Glykolyse* (griech.: *glyks* = süß, *lysis* = auflösen) bekannt ist.

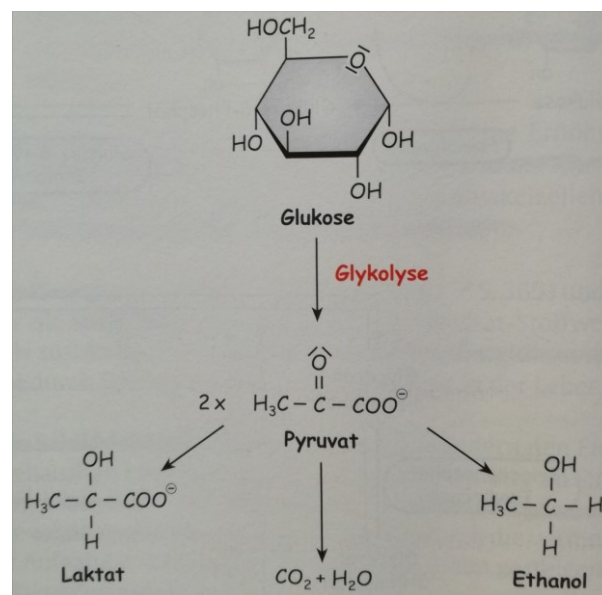


Abbildung 6: Bildliche Anschauung der Glykolyse (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Horn et al. 2005, p. 78)

Außerdem ist die Reaktion *Adenosintriphosphat (ATP)* zu *Adenosindiphosphat (ADP)* Grundvoraussetzung für jede *Muskelkontraktion* und ist der einzige Vorgang, den die Zelle direkt verwerten kann.

Allerdings ist der Vorrat an ATP beschränkt und muss ständig wiederhergestellt werden, wenn der Muskel Energie braucht. Somit ist ATP eine lebensnotwendige Substanz und ein Speicher dafür bildet das *PCr (Kreatinphosphat)*, das in etwa drei- bis viermal mehr in der Muskelzelle vorhanden ist als ATP.

Der Kreatinabbau steigt linear mit der muskulären Leistung und bei statischer Arbeit direkt proportional zur entwickelten Spannung an. Der Kreatinphosphatspeicher, der sogenannte *anaerob-lactazide* Stoffwechsel, reicht nur für wenige Sekunden aus und dann muss die *Resynthese* immer kontinuierlich erfolgen.

Die Energiefreisetzung aus Spaltung komplexer Moleküle zu einfacheren, nämlich Glykogen bzw. Glukose zu Fettsäuren in Form von *Triglyceriden*, hat eine bedeutende Rolle. Die Glykolyse ist einer der ältesten energieliefernden Reaktionswege und erzeugt *Pyruvat*, ATP und *Nicotinamidadenindinukleotid (NADH/H⁺)*, das noch viel mehr ATP in der *Atmungskette* produziert.

Pyruvat, das unter aeroben Bedingungen entsteht, hat zwei Möglichkeiten, entweder unter aeroben Bedingungen führt der Weg zu *Acetyl-CoA (Acetyl-Coenzym A)*, welches das zentrale Molekül im Stoffwechsel darstellt, oder unter anaeroben Bedingungen zu *Laktat*.

Beim Vorgang der Glykolyse ist kein Sauerstoff nötig, auch wenn die Bezeichnungen *aerob* bzw. *anaerob* dies nahelegen. Auf den Skelettmuskel bezogen läuft die Energiegewinnung in den Muskelzellen bei akuter Anstrengung mittels aerober Glykolyse und zum späteren Zeitpunkt bei Leistungserhöhung durch anaeroben Abbau ab. Die Wahl des Weges ist davon abhängig, ob *Mitochondrien* in der Zelle und wie viel Sauerstoff zu Verfügung stehen.

Bei starker Muskelaktivität, z. E. ein Sprint, entsteht akut ein Sauerstoffmangel, der nicht sofort ausgeglichen werden kann. *Atmungskette* und *Citratzyklus* können somit nicht maximal arbeiten, also muss auf dem Umbau von Pyruvat zu Laktat zurückgegriffen werden, um ausreichend *NAD⁺* für die Glykolyse zu bekommen.

Selbst eine Spitzensportlerin und ein Spitzensportler kann so nur ca. eine Minute laufen. Werden die Durchblutung und Herzaktivität gesteigert, wie bei einem Dauerlauf, gelangt mehr Sauerstoff zur Muskulatur und somit sind *Atmungskette* und *Citratzyklus* in Höchstleistung. Sauerstoffmangel entsteht hier nun, wenn die Läuferin und der Läufer die Leistung weiter steigern möchte, wie z. E. beim Lauf durch das Ziel.

Eine weitere Erhöhung der ATP-Bildung ist aber nur zusätzlich durch anaerobe Glykolyse möglich, bei der noch mehr NAD^+ für diesen Vorgang zu Verfügung gestellt und dann schneller gearbeitet werden kann. Auch das ist nur zeitlich begrenzt und muss anschließend, bedingt durch die *Sauerstoffschuld*, verstärkt abgeatmet werden.

Acetyl-CoA kann sowohl im Citratzyklus als auch in der Atmungskette abgebaut werden oder auch als Baustein für Fettsäuren oder *Cholesterin* dienen. Weiters findet der *Pentosephosphatweg* in allen menschlichen Zellen mit variabler Aktivität statt. Einerseits liefert dieser Prozess *Ribose* für den Aufbau von *Nukleotiden*, welche für die Synthese von *RNA (Ribonucleic Acid)* und *DNA (Desoxyribonucleic Acid)* notwendig sind. Andererseits wird das *Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH/H⁺)* als Wasserstofftransporter für die Herstellung von Fettsäuren, Cholesterin und *Steroiden* benötigt. In den Erythrozyten wird es auch als Entgiftungsfunktion durch Entfernung von *Peroxiden* und in der Leber für die *Biotransformation* gebraucht.

Der Glykogen-Stoffwechsel dient dazu, dass bei einem Überangebot an Glukose der Muskel und auch die Leber den Speicherstoff Glykogen produzieren. Dieser Prozess wäre typisch nach einer Mahlzeit und dient für Notzeiten und nachts, wenn kein Essen vorhanden ist, aber Gehirn und Erythrozyten trotzdem in dieser Zeit auf Glukose angewiesen sind. Dieser Zustand ist der Auslöser, dass die Leber Glykogen zu Glukose abbaut und dann ans Blut und die Organe weitergibt. Im Gegensatz dazu katabolisiert der Muskel Glykogen, wenn er arbeiten muss und benützt die dabei entstehende Glukose selbst für seine Aktivität (de Marées, p. 438) (Hollmann & Strüder 2009, pp. 8 ff., 59f., 67 ff., 127 f.) (Horn et al. 2003, pp. 71, 77, 78, 85, 89 f.).

Die *Glukoneogenese (griech. neo = Erzeugung)* hat die Aufgabe den Blutzucker-Spiegel zwischen den Mahlzeiten und Hungerzeiten aufrechtzuhalten, indem Glukose neu gebildet wird. Die Leber, Nieren und der Darm sind in der Lage, diese wichtige Reaktion ablaufen zu lassen, denn der Glykogenspeicher ist nur für etwa 24 h begrenzt.

Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels wird im Wesentlichen von den fünf Hormonen *Insulin, Glukagon, Adrenalin, Glukokortikoide* und *Schilddrüsenhormone* gesteuert. Die kurzfristig wirksamen, wie *Insulin, Glukagon* und *Adrenalin*, werden über den Botenstoff *Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP)* gesteuert. D. h., im Beispiel von *Adrenalin* erklärt, es werden durch den erhöhten *cAMP*-Spiegel der Zielzellen die Muskelzellen auf eine erhöhte Belastung aufmerksam gemacht (Horn et al. 2003, p. 76).

Die Anpassung an physische Beanspruchung erfolgt durch die Umstellung des *kardiopulmonalen* Systems mit einem erhöhten Herzminutenvolumen, ein vergrößertes *Atemminutenvolumen*, einer Umverteilung des Blutes und Dilatation der Gefäße in der arbeitenden Muskulatur. All diese genannten Adaptionsreaktionen gewährleisten dem Muskel ausreichendes Substrat- und Sauerstoffangebot (Hollmann & Strüder 2008, p. 74).

1.3 Immunsystem und körperliche Aktivität:

Das *Immunsystem*, bestehend aus einem *lymphatischen* und nicht lymphatischen System, wobei funktionell noch zwischen *angeborener* bzw. *erworbener* Komponente unterschieden wird, verleiht dem Körper *Immunität*. D. h. der Organismus wird mittels unspezifischer Abwehrmechanismen bzw. einer adäquaten protektiven Immunantwort gegenüber *pathogenen* Mikroorganismen, *mikrobiellen* Stoffwechselprodukten und pflanzlichen bzw. tierischen Giften unempfindlich gemacht, die in den Körper gelangen und sich in verschiedenen Geweben vermehren können.

Das lymphatische System wird in *primäre*, die für die *Lymphopoese* verantwortlich sind, und *sekundäre* Organe, die als Reaktionsort mit *Antigenen* dienen, unterteilt. Zu den erstgenannten gehören der *Thymus*, das Knochenmark und zu den letztgenannten der Lymphknoten, die Milz, *Tonsillen* und das *mukosa-assoziierte* lymphatische Gewebe.

Weiters unterscheidet man zwischen *unspezifischen* und *spezifischen* Abwehrmechanismen. Zum Ersten sind Träger der unspezifischen Abwehr *humorale* Faktoren wie das *Lysozym, C-reaktive Protein (CRP), Interferone* und das

Komplementsystem zu erwähnen, wobei zum zellulären unspezifischen Abwehrmechanismus die *Granulozyten*, *phagozytierenden Makrophagen* und *natürlichen Killerzellen* zählen.

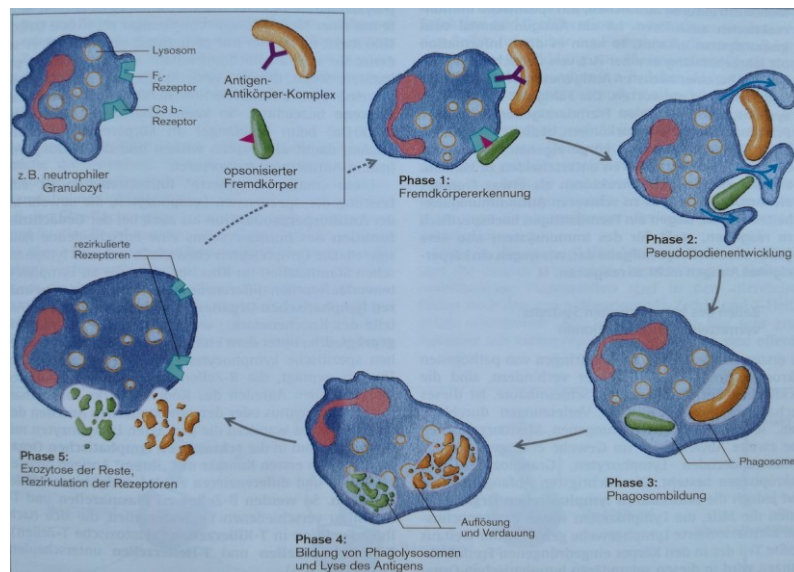


Abbildung 7: Phagozytose durch neutrophile Granulozyten oder Makrophagen (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 201)

Zum Zweiten bilden *Lymphozyten*, Granulozyten und Makrophagen die Gruppe einiger Immunzellen, die einen wichtigen Bestandteil der spezifischen Abwehr darstellen. Die erworbene Immunität ist durch hohe Spezifität der Erkennung, *Antikörper-Vielfalt*, ein immunologisches Gedächtnis und Unterscheidungsvermögen zwischen körpereigenen und -fremden Strukturen charakterisiert.

Diese genannten Zellbestandteile benützen die *Synapsen*-Bildung, indem sie eine Synapsenstruktur an einem Kontaktmolekül hervorrufen können. Somit können zwei Zellen miteinander kommunizieren und daran beteiligte *Proteine* verändern ihren Aufbau. Das Komplementsystem, Interferone und Makrophagen vermitteln zwischen den zwei beschriebenen Abwehrsystemen (Hollmann & Strüder 2009, pp. 96 f.) (Klinke & Silbernagl 2003, p. 197, ff.) (Pschyrembel 2002, p. 780)

Die physiologischen Mechanismen, die gemeinsam mit dem Immunsystem und *Nervensystem* Interaktionen zwischen Zellen und Zielorganen bewirken, entwickeln sich im endokrinen System des menschlichen Körpers. Das Endokrinum hat die Aufgabe verschiedene Vorgänge, wie Reproduktion,

Wachstum und *Homöostase* in lebensnotwendigen Systemen zu steuern. So kann diese komplexe Einheit auf Änderungen im äußeren und inneren Milieu adäquat reagieren (Klinke & Silbernagl 2003, p. 444).

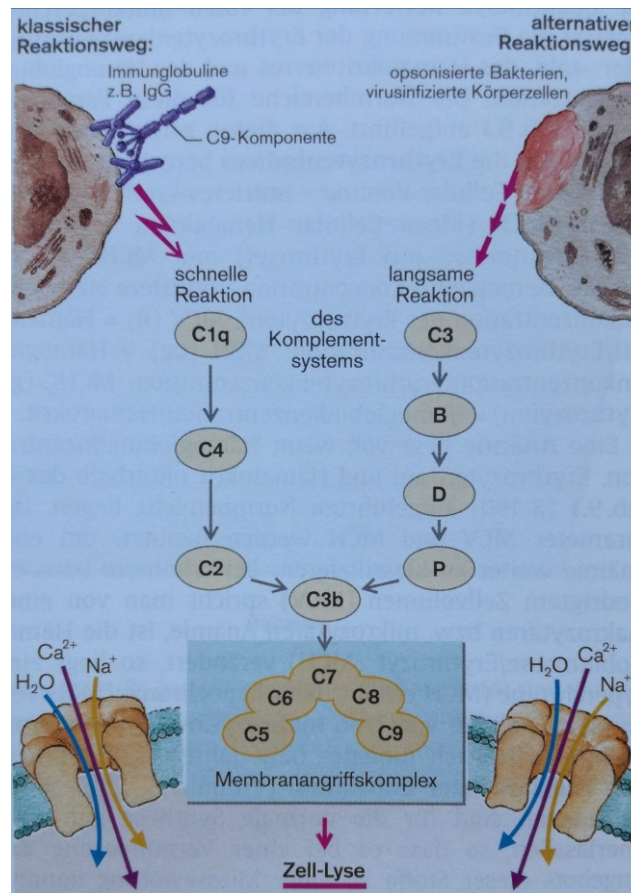


Abbildung 8: Die Aktivierung des Komplementsystems zur Lyse von Fremdzellen und infizierten Körperzellen (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 198)

1.3.1 Zytokine:

Sogenannte *Zytokine* sind als lösliche Faktoren für die Vermittlung zwischen den Immun- und Organzellen zuständig, indem sie Signale für Wachstum, Funktion und Regulation weitergeben. Zytokine sind hormonähnliche *Mediatormoleküle*, die in *Lymphokine*, *Monokine*, *Interleukine*, *Interferone* und *koloniestimulierende* Faktoren untergeordnet werden. Sie erreichen nach dem endokrinen Prinzip, das bedeutet auf *hämatogenen* Weg, ihre Effektorzellen, um ihre Wirkung erzielen zu können. Die Auswirkung erfolgt, indem die Zytokine auf die *Oberflächenrezeptoren* der Zielzellen reagieren.

Außerdem spielen sie in der Wundheilung und *Akute-Phase-Reaktion* eine wichtige Rolle. Auch bei körperlicher Anstrengung wurde nachweislich ein

erhöhter Akute-Phase-Effekt beobachtet (Hollmann & Strüder 2009, p. 99) (Klinke & Silbernagl 2003, p. 446) (Mims et al. 2006, p. 116).

Auf die einzelnen Zytokine, ihre Eigenschaften, Funktionen, Rolle im menschlichen Körper und die Bedeutung, beim nichtschwangeren Organismus und bei *graviden* adipösen Frauen, wird in einem eigenen Kapitel bzw. im Ergebnisteil noch genauer Bezug genommen und diskutiert.

1.3.2 Anatomie und Physiologie des Muskels:

Die Muskulatur hat die Fähigkeit sich zu verkürzen und/oder Kraft zu entwickeln, damit es dem menschlichen Organismus möglich ist, dass Organteile sich gegeneinander bewegen oder Ortsveränderungen durchgeführt werden können (*Lokomotion*). Außerdem können Stoffe im Körper transportiert werden, wie z. B. beim Gastransport in der Lunge oder Flüssigkeitstransport im Herz-Kreislauf-System (*Konvektion*).

Einerseits unterscheidet man den *passiven* Bewegungsapparat, der aus Knochen, Gelenke und Bänder besteht, welche die inneren Organe schützen und Bewegungen ermöglichen. Andererseits existiert der *aktive* Apparat, der sich aus den Muskeln, die zur Kontraktion fähig sind, zusammensetzt.

Histologisch unterscheidet man zwischen *glatten* Muskelzellen und *quergestreiften* Herz- bzw. Skelettmuskelzellen, wobei die zuletzt genannten in dieser Arbeit von großer Bedeutung sind und deshalb wird der *Skelettmuskel* hier exakter beschrieben.

Die Muskelfaser der Skelettmuskulatur ist im Inneren aus *kontraktilen* Elementen, den sogenannten *Myofibrillen* und einer protein- und salzhaltigen Flüssigkeit (*Sarkoplasma*) aufgebaut und wird vom *Sarkolemm*, einer elastischen Hülle, umgeben. Die Myofibrillen ermöglichen die Kontraktion des Muskels und sind aus *Aktin* und *Myosin* zusammengesetzt.

Diese zwei Proteine bilden den Hauptbestandteil einer Muskelfaser und sind in Längsrichtung parallel zueinander angeordnete, zylindrische Teile. Man sieht sie im *Mikroskop*, im *polarisierten* Licht, als quergestreifte Strukturen, weil helle und

dunkle Areale benachbarter Myofibrillen auf gleichem Niveau nebeneinanderliegen.

Das Aktinfilament weist kugelförmige Eiweißmoleküle, die eine Doppelspirale darstellen und in deren Längsrinnen Eiweißfäden verlaufen, auf. Das Myosinfilament hingegen besteht aus einem Kopf-, Hals- und Schaft-Teil, wobei am Kopf eine Bindungsstelle für Aktin und eine für ATP, das hier gespalten wird, existiert. Um jedes Myosinfilament sind sechs Aktinfilamente *hexagonal* angeordnet. Besonders sind sowohl die *Z-Streifen*, die dunkle Querlinien in der Mitte der Aktinelemente darstellen, als auch die *M-Streifen*, die dünne Querstreifen inmitten von Myosinelementen sind. Beide sind wahrscheinlich für die Stabilisierung von Filamenten verantwortlich.

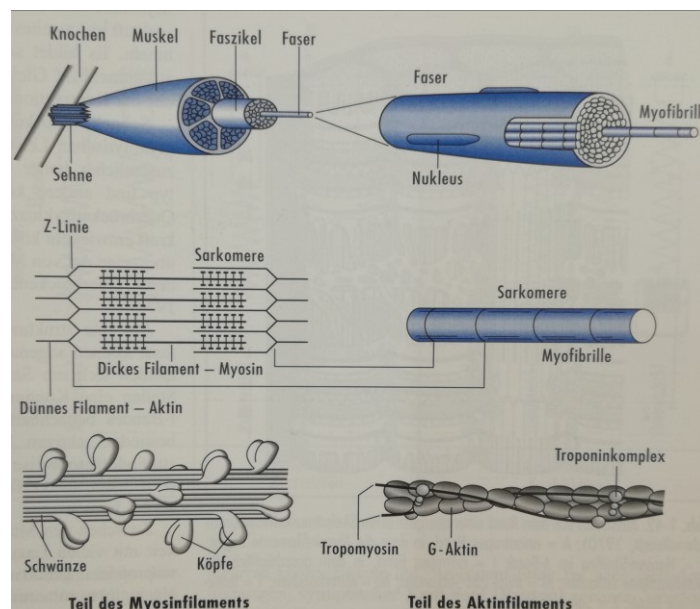


Abbildung 9: Aufbau eines Myosin- und Aktinfilaments

(mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann, Hollmann & Strüder 2009, p. 45)

Die anerkannte *Gleitfilament-* oder *Gleittheorie* nach *A. F. und H. E. Huxley (sliding filaments)* besagt, dass die Myosinfilamente an denen aus Aktin vorbeigleiten. Die Voraussetzung dafür ist eine Längendehnung der Muskelfaser, wobei die Eigenlänge der Filamente nicht wesentlich verändert wird.

Bei einer Kontraktion, bei welcher sich der Bereich zwischen den Z-Streifen (*Sarkomer*) verkürzt, werden die Aktinfilamente in die Myosinzwischenräume hineingezogen. Muskelverkürzung und Kraftentwicklung basieren auf dem gleichen zuletzt beschriebenen Prinzip. Wenn die Aktinfilamente aus den

Zwischenräumen aber herausgezogen werden und die Sarkomere länger werden, entsteht eine Dehnung.

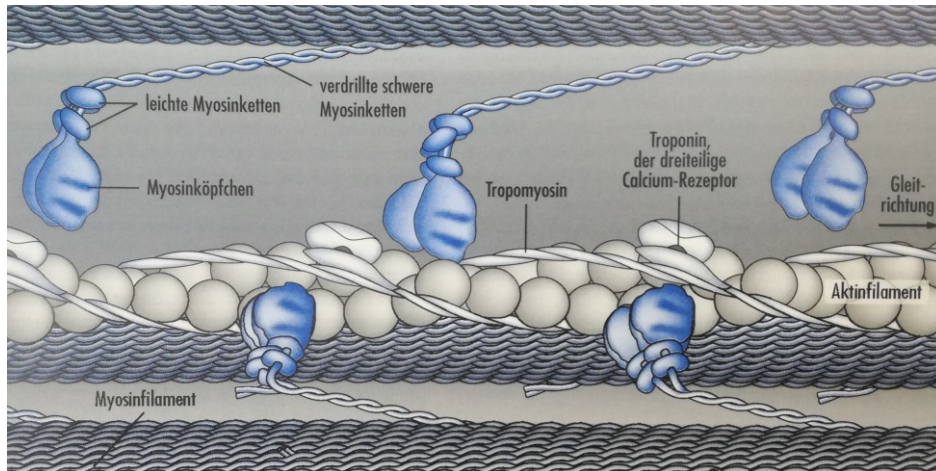


Abbildung 10: Funktionelle Bestandteile einer Muskelfaser

(mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann, Hollmann & Strüder 2009, p. 45)

Dieses Hineinwandern erklärt nun der *Querbrücken-Zyklus* nach *Koolman/Röhm*: Am Anfang ist der Myosinkopf mit den Aktinfäden verbunden. Dieser Zustand wird durch die Bindung von ATP und die Reduktion von der *Calcium*-Konzentration verändert, indem sich der Kopf vom Aktin löst. Diese Reaktion führt zu einer Spannung am Kopf (vergleichbar mit Spannen einer Feder) und das ADP und P bleiben vorerst vor Ort.

Wird die Ca^{2+} -Konzentration jedoch erhöht, kommt es zu einer Anheftung des Myosinkopfes an ein Nachbar-Aktin-Molekül. Das Aktin setzt das P und dann das ADP frei, somit wird die Spannung in *mechanische* Energie verwandelt und ist jetzt mit dem Loslassen einer Feder vergleichbar. Der Ausgangszustand ist nun wieder erreicht und der Prozess kann erneut beginnen.

Je nach Muskelart wird die beschriebene Kippbewegung des Köpfchens bis zu mehr als 50 mal/sek wiederholt. Durch die hintereinander geschalteten Myofibrillen ist so eine sichtbare Bewegung möglich und makroskopisch erkennbar.

Die Grundvoraussetzung für die zuletzt erläuterten Schritte ist die *elektrische Erregung*, die über den Nerv zur Muskelzelle transportiert wird. Bei dem Erregungsvorgang selbst unterscheidet man erstens zwischen einem *Ruhepotential*

(*RP*), wo die *Kalium-Ionen* das Gleichgewicht innerhalb und außerhalb der Zelle bestimmen, und zweitens einem *Aktionspotential (AP)*, dem zeitlichen Ablauf der Veränderung des *Membranpotentials (MP)*, der *kritische Wert* zwischen Ionenkonzentrationen im Zellinneren, die entsprechend ihres *chemischen Konzentrationsgefälles* diffundieren.

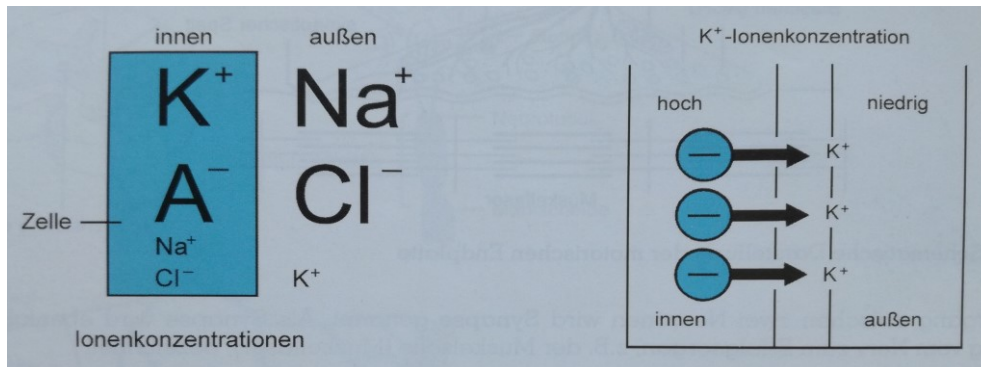


Abbildung 11: Ionenkonzentrationen inner- und außerhalb der Zelle
(mit freundlicher Genehmigung vom Sportverlag Strauß, de Marées 2003, p. 52)

Weitere wichtige Prozesse sind die *Depolarisation*, bei der Na^+ -Ionen ins Zellinnere strömen, die Zellmembran durchlässig gemacht und Erregung aufgebaut wird. Die *Repolarisation*, wo der Na^+ -Einstrom durch Erreichen des kritischen Schwellenwertes gestoppt wird und K^+ -Ionen nach außen dringen, ist dafür verantwortlich, dass die Erregung abklingen kann und das Zellinnere wieder negativ gegenüber der Umgebung wird.

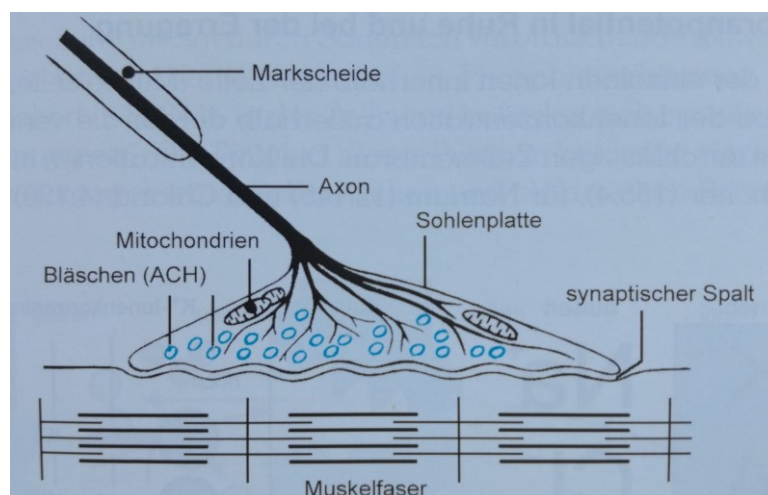


Abbildung 12: Schematische Darstellung der motorischen Endplatte
(mit freundlicher Genehmigung vom Sportverlag Strauß, de Marées 2003, p. 51)

An der *motorischen Endplatte* passiert die neuromuskuläre Übertragung, wo in Vesikeln der *Neurotransmitter Acetylcholin* gespeichert ist. Sie stellt den notwendigen Verstärker dar, damit durch chemische Vermittlung die AP auf die Muskelfaser übertragen werden können.

Die Muskelfaser ist während der Dauer des AP nicht erregbar, d. h. *refraktär*. Folgen also zwei überschwellige Reize in einem sehr kurzen zeitlichen Abstand hintereinander, fällt der zweite in die Refraktärzeit und wird unwirksam. Trifft der Reiz hingegen nach der Repolarisation die Membran, kann erneut ein AP ausgelöst werden. Wenn sich zwei Kontraktionswellen aber überlagern wird eine maximale Verkürzung des Muskels erreicht und man spricht von *Summation* oder *Superposition*.

Bei steigender Zahl der Erregungen bleibt der Muskel in Dauererregung (*Tetanus*). Daher ist eine tetanische Kontraktion möglich, wenn rasch aufeinander folgende AP entstehen. Der Muskel steigert somit seine Kraft auf das Fünf- bis Sechsfache einer einzelnen Zuckung. In diesem Stadium sind aber Einzelzuckungen nicht mehr feststellbar.

Die Verstärkung ist durch Aktivierung zusätzlicher *motorischer Neuronen (Rekrutierung)*, die vom *Zentralnervensystem* aus gesteuert wird, und durch *Frequenzierung*, eine Erhöhung der Erregungsfrequenz der *Motoneurone*, möglich. Die aufzubringende Kraft ist jedoch nur zeitlich begrenzt und je größer die Belastung, desto eher, aufgrund der Blockade neuromuskulärer Übertragung, ermüdet der Muskel.

Bei niedrigen Frequenzen und adäquater Durchblutung kommt eine Ermüdung aber kaum vor. Wird die Hämoperfusion gestört, kommt es zur anaeroben Energiebereitstellung mit einer Verringerung von ATP und KP. Die Leistung kann durch Sinken des *pH*-Wertes im Plasmaspiegel und zu wenig energiereichen Verbindungen nicht mehr gewährleistet werden. Die Erschlaffungsgeschwindigkeit ist auch eingeschränkt und es kann möglicherweise zu einer *Kontraktur* kommen. Daraus schließt sich, dass ein *Muskelkater* nicht eine Ansammlung von Stoffwechselmetaboliten ist, sondern *Mikrotraumen*, die aufgrund eingeschränkter und schlecht kontrollierbarer Bewegung des Muskels entstehen.

Der zeitliche Erregungsablauf wird zusammenfassend in eine *Latenz*-, *Kontraktions*- und *Erschlaffungszeit* eingeteilt. Die Latenz- und auch die Gesamtreaktionszeit sind vom Wärmehaushalt abhängig, beide verkürzen sich nämlich bei steigender Temperatur. Aufgrund dieser Tatsache hat das Aufwärmen beim Sport eine wichtige Bedeutung!

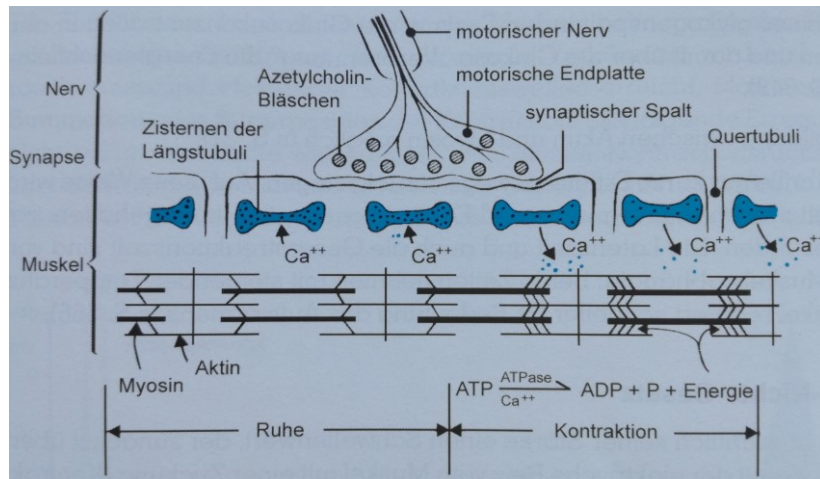


Abbildung 13: Nerv-Muskel-Zusammenspiel: Koppelung zwischen Erregung und Kontraktion (mit freundlicher Genehmigung vom Sportverlag Strauß, de Marées 2003, p. 59)

Generell wird bei Muskularbeit Wärme erzeugt, besonders beim Zusammenspiel von Myosin und Aktin, entsteht viel *Aktivierungswärme*. Der Organismus verwertet nun die entstandene Wärme für die Regulation der *Körperkerntemperatur*. Wird die Skelettmuskulatur jedoch mit Kälte belastet, können Bewegungen nicht mehr ausgeführt werden und plötzliche Tätigkeiten können zu Muskeleinrissen führen.

Der Muskel adaptiert sich mit entsprechenden physiologischen Veränderungen an sein Leistungsspektrum. Man unterscheidet daher *Atrophie*, *Hypertrophie* und *Hyperplasie*. Bei der Atrophie verringert sich der Muskelquerschnitt und die Leistung wird vermindert. Bei der Hypertrophie ist zu beobachten, dass die Zellzahl konstant bleibt und die Myofibrillen sich dichter verlagern und sich vermehren. Die Hyperplasie, die beim Menschen selten vorkommt, ist hingegen durch den Anstieg der Zellzahl charakterisiert und hat auch einen erheblichen Einfluss auf die Muskelfunktion und -leistung.

Damit die Leistung beurteilt werden kann, gibt es Richtwerte für die *relative maximale Leistungsfähigkeit* nach Rost und Hollmann (1982), die für untrainierte Männer 3 W/kg Körpermasse und für Frauen 2,5 W/kg betragen. Diese Angaben gelten nur bis zum 30. Lebensjahr, denn die maximale aerobe Leistungsfähigkeit nimmt mit dem Alter naturgemäß ab.

$$\text{Soll-Leistung (Watt)} = 3 (2,5) (\text{kg}) \times [130 (124) - A (\text{Jahre})]/100$$

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass körpereigene Hormone eine wichtige Bedeutung für die Muskelfunktion haben. Glukokortikoide haben z. B. einen *katabolen* Effekt, weil sie Aminosäuren mobilisieren und deshalb eine Verminderung der Proteinsynthese hervorrufen. Im Gegenteil wirkt sich *Testosteron anabol* auf die Muskulatur aus, da die Proteinsynthese durch das Hormon aktiviert wird. *Adrenalin* beeinflusst die Ca^{2+} -Konzentration je nach Muskeltyp und steuert so die Muskelkraft. *Thyroxin* hat die Wirkung, dass die *Permeabilität* für Na^{+} - und K^{+} -Ionen gesteigert wird. Die *Na^{+} -ATPase* wird durch Na^{+} -Einstrom stark beansprucht, dadurch kommt es bei der *Hyperthyreose* zur Muskelschwäche und bei der *Hypothyreose* zu einer Erschlaffung des Muskels, vermutlich wegen der verminderten Aktivität der Na^{+} - K^{+} -Pumpe.

1.3.3. Der Skelettmuskel als endokrines und immunogenes Organ:

In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Endokrinum und Immunsystem bestätigt, da während körperlicher Arbeit die Muskelfasern, basierend auf der Eigenschaft der Kontraktibilität des Skelettmuskels, eine Reihe von Zytokinen und auch andere *Peptide* produzieren, exprimieren und freisetzen. Aufgrund ihrer hormonellen Wirkungsweise, die entweder in *parakrine* oder endokrine Effekte untergeordnet werden, werden sie auch als *Myokine*, die hauptsächlich *Pedersen BK et al.* in ihren zahlreichen Artikeln beschreibt, klassifiziert. Die physische Arbeit und die Kontraktionen des Skelettmuskels steuern die Expression dieser Myokine und lösen Veränderungen, die *antiinflammatorische*, *immunregulatorische* und *metabolische* Effekte erzielen, im Organismus aus.

Die belastungsbedingte Hormonreaktion, eine Blockade der β -*Endorphinrezeptoren* und eine Erhöhung von β -Endorphin, hat eine wichtige Rolle in Bezug auf Qualität und Quantität der Immunantwort im Körper. Dies hat sowohl eine Blockade als auch Vermehrung der NK-Zellaktivität zur Folge. Weiters steigt ihre *Toxizität*, während in der Erholungsphase die Aktivität der NK-Zellen wieder deutlich geringer ist. Dieser Effekt wird vermutlich durch *Prostaglandine* ausgelöst. Bei den restlichen Lymphozyten-*Subpopulationen* kann man diesen Prozess zwar auch beobachten, aber die Vermehrung der NK-Zellen ist deutlich höher als bei allen anderen.

Zeitgleich werden auch Granulozyten, Monozyten, *B-* und *T-Zellen* mobilisiert. Die Anzahl der Granulozyten und Monozyten verhält sich zuerst gegensätzlich dazu, bleibt zunächst erhöht und steigt erst nach und nach weiter an. Die humoralen Veränderungen hingegen reagieren im Gegensatz deutlich schwächer, denn Akute-Phase-Proteine, wie die Interleukine I, IV, VI und *Tumornekrosefaktor*, nehmen nur geringgradig zu. Das *IL-II* jedoch fällt zuerst ab und steigt dann in seiner Anzahl und Aktivität.

Also besteht eine *temporale* Einschränkung der Abwehrfunktion, nachdem der Mensch körperliche Arbeit geleistet hat. Laut *Pedersen* (1991) ist als Folge eine *Suppression* des Immunsystems nach aerober Langzeitbelastung von max. zwei bis drei Std. zu erwarten.

Bei langen Belastungszeiten erhöht sich außerdem der *Cortisol*-Spiegel, der das Immunsystem schwächt. Es muss aber mehr als eine Stunde anhaltende und intensive Belastung bestehen, dass das Immunsystem in seiner Funktion überhaupt unterdrückt werden kann (de Marées 2003, pp.1, 25, 28 ff., 52 ff., 57 ff.) (Hollmann & Strüder 2009, pp. 96 ff.) (Klinke & Silbernagl 2003, pp. 82, 99, 101, 104 ff.) (Pedersen & Febbraio 2008, p. 1379).

1.3.4 Wechselwirkungen zwischen körperlicher und geistiger Aktivität:

Mittlerweile ist bekannt, dass das menschliche Gehirn mit der Physis bei akuten und chronischen körperlichen Tätigkeiten eng miteinander in Verbindung steht. Das Gehirn formt den Körper und umgekehrt! Speziell im Kindesalter begünstigen muskuläre Belastungen die Struktur und Funktion des Gehirns, besonders auch

den Erhalt der Gehirnzellen. Somit kann man womöglich ein Leben lang davon physisch und *intellektuell* profitieren. Die Erklärung liegt in der aeroben dynamischen und *koordinativen* Arbeit, die sich positiv auf die Hämoperfusion auswirkt und somit reagiert der Gehirnstoffwechsel mit vermehrter Produktion von *neurotrogenen* Parametern, wie *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*. Dies hat zur Folge, dass durch Stimulation Synapsen und Neuronen neu gebildet werden und dadurch auch den altersbedingten Gehirnmodifikationen ab dem 50. bzw. 60. Lebensjahr entgegengewirkt werden kann (Hollmann & Strüder 2015).

1.3.5 Vom Homo sapiens zum Homo sedens und seine Folgen:

Im Laufe seiner Stammgeschichte hat sich der Mensch von seiner Ursprungsform *homo sapiens* über einen *homo habilis* zu einem aufrechten *homo erectus* entwickelt, der seine Nahrung sammelt, jagt und sich dabei ausreichend bewegen muss, um zu überleben.

From Homo sapiens to Homo sedens

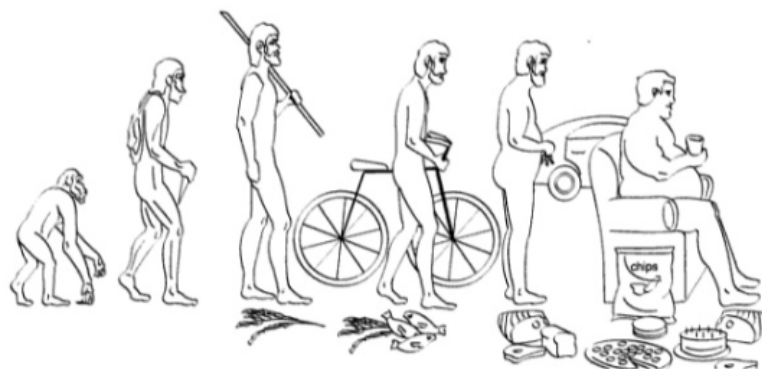


Abbildung 14: Die heutige Entwicklung des Menschen

(mit freundlicher Genehmigung von Vegar Rangul, Vegar Rangul 2013, https://www.researchgate.net/publication/273126222_Adolescent_physical_activity_patterns_and_subsequent_health_risk_in_a_public_health_perspective_The_HUNT_Study?_sg=qsH5fEstlt4nYTpRIarJj3wybtHgKmHdYDIoy2XoJVhqiEyeMtSHUC75gLqLbfl7waDEPfw, p. 12)

Die aktuelle moderne Lebensweise repräsentiert aber eine ganz andere Entwicklung, die sich sehr gegensätzlich zum Ursprungsbild der *Evolution* verhält. Das körperliche Leistungsvermögen hat in unserer heutigen Gesellschaft eine untergeordnete Bedeutung bekommen, denn der moderne *Lifestyle*, u. a. ein Überangebot an Essen, Fortbewegungsmittel und neuer Technik, führt dazu, dass das Nahrungs- und Bewegungsverhältnis nicht mehr ausgeglichen ist und zur Konsequenz hat, dass international Adipositas und Diabetes mellitus zu zwei Hauptkrankheiten inkl. erhöhter Komplikationen und *Mortalitätsrate* der Weltbevölkerung machen!

Im Vergleich zu den früheren Epochen übt der Mensch heute sehr viel sitzende Tätigkeiten (*homo sedens*) aus und lebt, u. a. bedingt durch *Urbanisierung*, ein viel bequemer Leben als in der Vergangenheit. Da physische Aktivitäten eine Verbesserung des Fettabbaus und der *Insulinsensitivität* der Organe hervorrufen, sind sie neben Ernährung und Medikamenten eine wichtige *Intervention*, um Adipositas und Diabetes vorzubeugen bzw. erfolgreich zu behandeln. Die Mechanismen dazu werden an einer anderen Stelle in dieser Arbeit noch genauer erklärt.

Laut *Weltgesundheitsorganisation (WHO)* sind seit 1980 bis heute 422 Millionen Erwachsene an Diabetes erkrankt, die stärkste Zunahme ist dabei bei DM Typ II, inkl. den dazu fördernden Faktoren Übergewicht und Adipositas, zu sehen. 2012 hat DM alleine 1,5 Mio. Todesfälle ausgelöst, denn die Komplikationen davon sind größtenteils Herzinfarkte, Schlaganfälle, Blindheit, *Niereninsuffizienz* und *Amputationen* von unteren *Extremitäten*, die alle Ursachen für eine frühe Sterblichkeit sein können.

Die *Prognosen* für die nächsten Jahre sind laut WHO, dass die Tendenz der Krankheitsfälle weiterhin stark steigen wird. Aus diesem Grund richten sich die aktuellen Empfehlungen des *Global Report on Diabetes* an die gesamte Bevölkerung und fordern auf, sich gesund zu ernähren, zu bewegen und Übergewicht zu vermeiden, um dieser negativ prognostizierten Aussage entgegenzuwirken.

8% der Frauen, oder 250 Mio., leben weltweit mit DM. Auf Schwangere bezogen stellt dies zusätzlich eine große Gefahr für Mutter und Kind dar, da sich in der SS der weibliche Organismus ohnehin schon auf viele Veränderungen und

Vorbereitungen auf das neu entstehende Leben adaptieren muss. D. h., dass das Risiko für *Gestationskrankheiten* bei Gesunden durch die SS erhöht ist und wenn Schwangere zusätzlich Risikofaktoren, wie erhöhten Blutzucker-Spiegel bzw. DM aufweisen, können sich erschwerte Bedingungen bzw. Komplikationen für die werdende Mutter und ihr Kind manifestieren. Aber auch ohne vorherrschende, beeinträchtigende Faktoren bedeutet ein hoher Blutglukose-Spiegel ein erhebliches Risiko aus den bereits genannten Gründen für Mutter und Fetus, wobei auch noch ein deutlich erhöhtes Diabetes-Risiko für das heranwachsende Kind besteht.

Da Übergewicht und Adipositas die Basis für viele *Zivilisationskrankheiten* bildet, sich die Fälle seit 1975 beinahe verdreifacht haben, aber präventiv vermeidbar sind, hat die WHO im April 2018 einen *Global Action Plan* erstellt, um körperliche Ertüchtigung zu fördern.

Wenn sich der Lebensstil der Menschen nicht ändert, dann existieren im Jahr 2022 weltweit mehr übergewichtige Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 19 Jahren als untergewichtige Menschen! Dieses Ergebnis wurde von *The Lancet* am *World Obesity Day* (11. Oktober) veröffentlicht.

Die grundlegende Ätiologie dafür liegt in einem Ungleichgewicht zwischen konsumierten und verbrauchten *Kalorien* aus der Nahrung, wobei auch körperliche *Inaktivität* zusätzlich eine sehr wichtige Rolle spielt. Diese bestehende Gesundheitsproblematik ist v. a. in Ländern mit einkommensschwachen und in Städten lebenden Menschen verbreitet (Hollmann & Strüder 2009, p. 5-8) (WHO 2018).

1.4 Glukosestoffwechsel:

1.4.1 Insulin:

Das Peptidhormon, das in den β -Zellen der *Langerhans-Inseln* im *Pankreas* produziert wird, hat primär die Aufgabe den Blutzucker-Spiegel, der beim Gesunden zwischen 80 und 120 mg Glukose pro dl Blut aufrechterhalten wird, zu senken. Es fördert die Aufnahme von Glukose durch einen rezeptorgesteuerten Transportmechanismus in die Körperzellen, um diese Wirkung zu erzielen. Die

bedeutendsten Insulin-Rezeptoren sitzen an der Skelettmuskulatur, Leber und am Fettgewebe.

In der Leber und Skelettmuskulatur wird die Glykogen-Biosynthese aktiviert, gleichzeitig dazu werden der Glykogen-Abbau und die Glukoneogenese blockiert. Im Fettgewebe hingegen verringert sich die *Lipolyse*, parallel dazu ist aber der Prozess der *Liponeogenese* gesteigert. D. h., dass durch die Insulinwirkung Energie-Depots entstehen, die bei Bedarf vom Organismus verwertet werden können.

Weiters ist Insulin, das entweder ständig (*basal*) oder mahlzeitabhängig sekretiert wird, das wichtigste anabole Hormon hinsichtlich Wachstum und *Differenzierung* der Zellen und Gewebe im menschlichen System (Horn et al. 2005, pp. 351-355) (Klinke & Silbernagl 2003, p. 486).

1.4.2 Diabetes mellitus:

1.4.2.1 Definition:

Laut Herold (2008) handelt es sich bei Diabetes mellitus (*honigsüßer Durchfluss*) um eine chronische Erkrankung des Kohlenhydratstoffwechsels, bei der entweder *absolut (Typ I-Diabetes)* oder *relativ (Typ II-Diabetes)* zu wenig Insulin vorhanden ist.

1.4.2.2 Mechanismus der Insulinsekretion:

Der Vorgang der *Insulinsekretion* erfolgt durch Glukose und Hormone, wobei die Entstehung von ATP durch *Oxidation* von Glukose, die bei steigender Glukose-Plasmakonzentration durch *carrier*-vermittelten Transport in die Zelle befördert wird, eine Bedeutung hat. Darauf folgend wird ein ATP- (oder vom *Quotienten* ATP/ADP) abhängiger K⁺-Kanal blockiert und die Membran depolarisiert. Dadurch werden Ca²⁺-Kanäle eröffnet, Ca²⁺ kann ins Zellinnere und aktiviert somit den Prozess der *Exozytose*. Diesen beschriebenen Vorgang nennt man *direkte Stimulation*, wobei auch endokrine (*Glucagon-like Peptide 1 (GLP1)*, *glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP)*, *Sekretin*, *Adrenalin*, *Noradrenalin*), parakrine (*Somatostatin*, *Amylin*, *Pankreostatin*) und auch nervale (*Vegetativum*, *Galanin*) Faktoren die Ausschüttung des Insulins beeinflussen können. Einerseits verstärken die zuletzt beschriebenen parakrinen Hormone und andererseits hemmen die endokrinen Parameter die Insulinsekretion in unserem Organismus.

Die Expression von Insulin erfolgt *pulsatil* durch die β -Zelle der Pankreas-Inseln. Die *oralen Antidiabetika (OAD)* vom *Sulfonylharnstoff*-Typ wirken z. B. auch Insulin sekretierend, da sie sich an den ATP-abhängigen K^+ -Kanal binden und ihn dort blockieren.

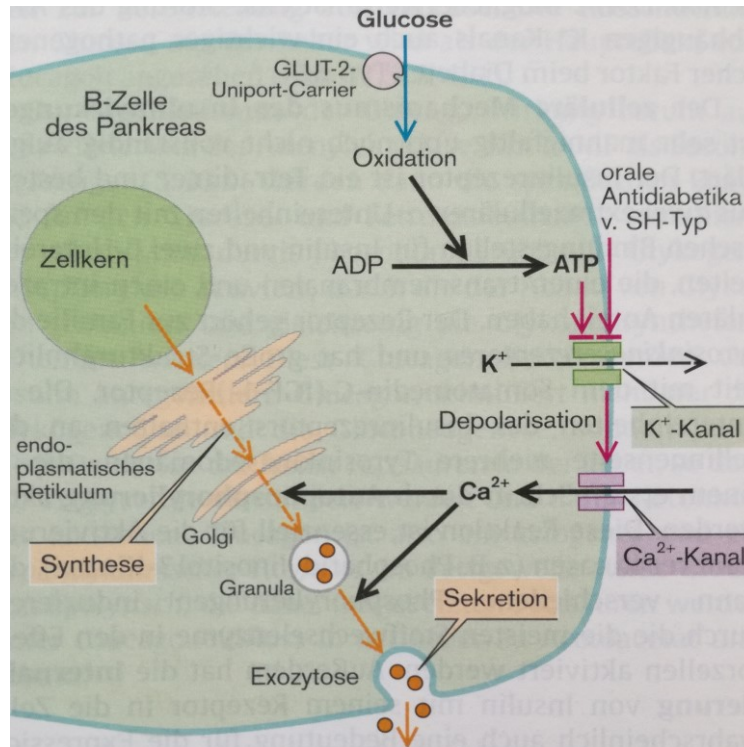


Abbildung 15: Mechanismus der Insulinsekretion

(mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 487)

Der Insulinrezeptor an der Zelle ist ein *Tetradimer*, bestehend aus zwei extrazellulären α -Untereinheiten mit Bindungsstellen für Insulin und aus zwei β -Untereinheiten, die einen *transmembranalen* und einen *intrazellulären* Teil besitzen. Die β -Untereinheiten werden bei der *Autophosphorylierung* aktiv, hierbei werden *Kinasen* aktiviert, die weitere Phosphorylierungen initiieren.

In der Skelettmuskulatur, im Herzen und Fettgewebe wird Glukose mit dem insulinabhängigen *Glucose-Carrier GLUT-4* durch die Zellmembran transportiert. Die fünf verschiedenen GLUT-Carrier sind Proteine, die mit über 500 Aminosäuren und mit verschiedenen Sequenzen, abhängig vom Organ, im menschlichen System vorzufinden sind (Klinke & Silbernagl 2003, pp. 487 f.).

1.4.2.3 Klassifikationen nach WHO und *American Diabetes Association* (ADA):

- **Diabetes Typ I oder *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*:**

Die Ätiologie liegt in der Zerstörung der β -Zellen in den Langerhans-Inseln aufgrund einer *Autoimmuninsulitis*, die entweder immunologisch oder *idiopathisch* bedingt ist, und führt zum absoluten Insulinmangel. Diese Form tritt meist vor dem 40. Lebensjahr auf und wird auch als *juveniler* Diabetes bezeichnet.

- **Diabetes Typ II:**

Beim Typ II sind die Ursachen, welche einen relativen Insulinmangel hervorrufen, einerseits die gestörte Insulinsekretion und andererseits die herabgesetzte Wirkung des Insulins (*Insulinresistenz*) aufgrund eines Rezeptordefektes. Dieser Typ wird auch *Altersdiabetes* genannt, hingegen entwickelt sich bei 80% hauptsächlich bei übergewichtigen bzw. adipösen Erwachsenen schon im Alter von 40 Jahren oder höher. Die restlichen 10% sind normalgewichtig und manifestieren in jüngeren Jahren einen DM Typ II.

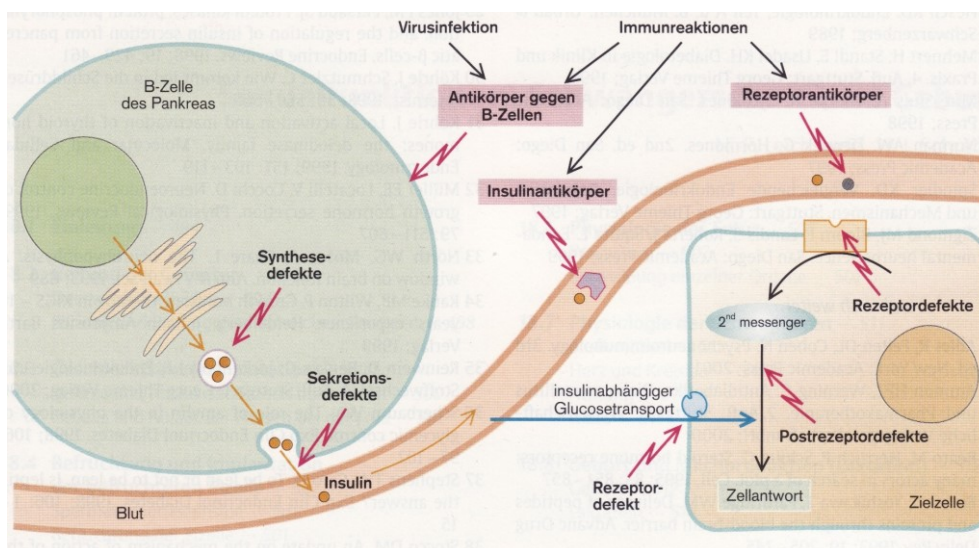


Abbildung 16: Pathogenetische Mechanismen zur Entstehung von Diabetes mellitus (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Klinke & Silbernagl 2003, p. 491)

- **Gestationsdiabetes:**

Beim Gestationsdiabetes wird während der SS erstmals die Diagnose einer Störung des Kohlenstoffwechsels festgestellt. Wie bei den meisten *Gestosen* verschwindet

der DM nach der Geburt des Kindes. Diese Form wird in einem eigenen Kapitel noch umfangreicher erklärt.

- ***Maturity Onset Diabetes of Young People (MODY):***

Es gibt davon sechs Formen, eine davon ist ein genetischer Defekt in der β -Zellfunktion. Diese Art von Erkrankung wird *autosomal dominant* vererbt, präsentiert sich auch ohne *Auto-AK-Nachweis* und *Adipositas*. In 2% aller Erkrankungsfälle wird eine *monogene* Diabetesform, nämlich eine *Glukokinase-Genmutation (MODY 2) rs1799884*, die *autosomal dominant* vererbt wird, diagnostiziert (DDG 2011).

Die Konsequenzen des DM treten meist erst nach längerer Krankheitsdauer auf und manifestieren sich an Blutgefäßen (*Mikro- und Makroangiopathie - diabetische Nephropathie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, diabetische Retinopathie*) und am Nervensystem (*diabetische Neuropathie - diabetisches Fußsyndrom*) (Herold 2008, pp. 658 ff.) (Klinke & Silbernagl 2003, p. 490 f.) (Stauber & Weyerstahl 2007, p. 563).

1.4.3 Diabetes in der Schwangerschaft:

1.4.3.1 Klassifikationen:

- ***Manifester vorbestehender Diabetes (pregestational diabetes):***

Bei der Schwangeren besteht eine *diabetogene* Stoffwechsellage bereits vor ihrer SS, die entweder dem Typ I- bzw. Typ II- Diabetes entspricht. Auch Frauen, welche die Kriterien von einer Messung des *Nüchtern-Plasma-Glukosewerts* >126 mg/dl, der *Spontanglukose* >200 mg/dl oder des *HbA1c-Werts* $>6,5$ % vor der 20. SSW erfüllen, sind betroffen (ACOG 2014) (Kautzky-Willer et al. 2012) (Stauber & Weyerstahl 2007, p. 563).

- ***Gestationsdiabetes:***

Definition:

Laut *Deutscher Diabetes Gesellschaft*-Definition ist GDM eine Glukosestörung, die erstmals in der SS mit einem *oralen Glukosetoleranztest (oGTT)* (75 g) und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird, wobei eine Diagnose mit einem erhöhten Glukosewert möglich ist.

Ätiologie:

Die *Pathophysiologie* entspricht dem DM Typ II, wobei auch genetische *Disposition*, Umweltfaktoren, der Lebensstil der Schwangeren bzgl. Ernährung und Bewegung eine bedeutsame Rolle spielen. Beim GDM entwickelt sich in der zweiten SS-Hälfte eine physiologische Insulinresistenz, die bei gleichzeitig existierenden Insulinsekretionsdefekt für eine *Hyperglykämie* verantwortlich ist.

Prävalenz:

Die *Prävalenzen* können laut *DDG-Richtlinie* Werte zwischen 0,6% und 22% betragen, die noch niedriger bzw. höher sein können, je nachdem wie hoch die *Screening*-Häufigkeiten bei Schwangeren mit GDM liegt.

Vor der Entdeckung des Insulins durch *Banting* und *Best* 1921 kam es aufgrund von *Infertilität* und *Amenorrhoe* kaum zu einer SS bei diabetischen Frauen. Falls aber eine SS doch möglich war, dann bestand ein sehr hohes Risiko für Komplikationen und Mortalität von Mutter und Kind.

Diagnostik:

Die Diagnostik erfolgt mittels standardisierten oGTT, der am Morgen nach achtstündiger *Nahrungskarenz* und kohlenhydratreicher Nahrung mittels 75 g Glukose in 300 ml Wasser durchgeführt werden soll.

Laut *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)*-Studie spricht man von einem GDM, wenn die Nüchtern-Plasma-Glukose-Werte 92 mg/dl, der 1-h-Wert 180 mg/dl oder der 2-h-Wert 153 mg/dl überschritten sind. Es gibt keinen Schwellenwert, somit existiert ein fließender Übergang zwischen normaler Glukosetoleranz und GDM. Ein erhöhter BG-Wert über der Norm reicht dabei aus, um eine strikte Kontrolle des Stoffwechsels durchzuführen.

Frauen mit einem oGTT (120 min, 75 g) und einem hohen Risiko, das bedeutet eine *Anamnese* mit GDM oder *Prädiabetes*, metabolisches Syndrom, Adipositas, Fehlbildungen, Totgeburt, *Aborte*, Geburtsgewicht über 4500 g in früheren SS, Alter über 45 Jahre, Gefäßerkrankungen und Diabetessymptome wie Glukosurie, wird ein oGTT im ersten Trimenon dringend empfohlen!

Aber auch bei unauffälligen *Graviditäten* wird eine Untersuchung mittels oGTT zwischen der 24.-28. Gestationswoche jeder schwangeren Frau nahegelegt, um frühzeitig einen GDM zu erkennen und entsprechende Maßnahmen zu setzen. Davon ausgenommen sind Patientinnen, bei denen bereits vor der SS ein DM diagnostiziert wurde, da diese Frauen bereits behandlungsbedürftig sind.

Risiken und Komplikationen für Mutter und Fetus:

Schwangere mit GDM und ihr Ungeborenes sind durch erhöhte Blutzucker-Spiegel einem gesteigerten Risiko der feto-maternalen *Morbidität* sowie Langzeit-Komplikationen ausgesetzt. Die Schwangere hat außerdem ein überaus hohes Risiko für *Präeklampsie*, *kardiovaskuläre* Erkrankungen, Harnwegsinfektionen, *Hydramnion*, *Sectio caesarea* und vermehrt vorkommende *postpartale* Komplikationen, wie Verletzungen der *Vagina* oder des Dammes, Blutungen und Laborauffälligkeiten. Zudem tragen betroffene Mütter ein um 50% erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten von GDM in der darauffolgenden SS und die Gefahr an einer permanenten DM-Manifestation beträgt ca. 45% der Fälle.

Zu den Risikofaktoren für ein *GDM-Rezidiv* zählen Adipositas, <24 Monate zwischen den Graviditäten, die Anzahl der SS, erhöhte Nüchtern-BG-Werte zwei Monate nach der Geburt, eine Gewichtszunahme von >3 kg zwischen den einzelnen SS, eine GDM-Diagnose vor der 24. SSW in vergangenen SS-Verläufen und Insulintherapie.

Die *HAPO*-Studie zeigte, dass es zwischen der Höhe der Insulinwerte, dem Geburtsgewicht, *neonatalen Hypoglykämien* und Adipositas, aufgrund gesteigerter Fetteinlagerungen und mittels *Hautfaltendickemessung* feststellbar, enge Zusammenhänge gibt.

Ein schlecht eingestellter mütterlicher GDM hat zur Folge, dass via Plazenta zu viel Glukose in den fetalen Kreislauf eingeschwemmt wird und die hohen Blutzucker-Spiegel zu einer Hyperplasie der Beta-Zellen und zu einem *Hyperinsulinismus* beim Kind führen. Daraus folgen sowohl eine Glykogenspeicherung und eine verstärkte Fett- und Eiweißsynthese, die wiederum für eine *Makrosomie* (abnormale Körpergröße >4500 g) und ein erhöhtes fetales Geburtsgewicht sorgen. Dazu wird noch ausführlicher im Ergebnisse-Kapitel der Arbeit erläutert.

Im ersten Trimenon besteht für den Fetus daher die Gefahr eine *diabetische Embryopathie*, im zweiten und dritten Trimenon eine *diabetische Fetopathie*, die mit einer erhöhten *pränatalen* Mortalität und einer *perinatalen* Morbidität assoziiert sind, zu entwickeln.

Die *Embryofetopathia diabetica* kann sich mit erhöhtem Geburtsgewicht, Makrosomie, *Atemnotsyndrom*, postpartale Hypoglykämie, *Hyperbilirubinämie*, *Hypokalzämie*, *Polyglobulie*, etc. beim Kind äußern. Die Neugeborenen zeigen ein *plethorisches, cushingoides* Erscheinungsbild (Stammfettsucht, Vollmondgesicht), neigen zu einer *Hepatomegalie* und angeborenen Fehlbildungen. Der Hyperinsulinismus überträgt sich durch die Plazentaschranke auf den Fetus, der durch eine Überbelastung neu programmiert wird und sich so an seine Umgebung adaptieren muss.

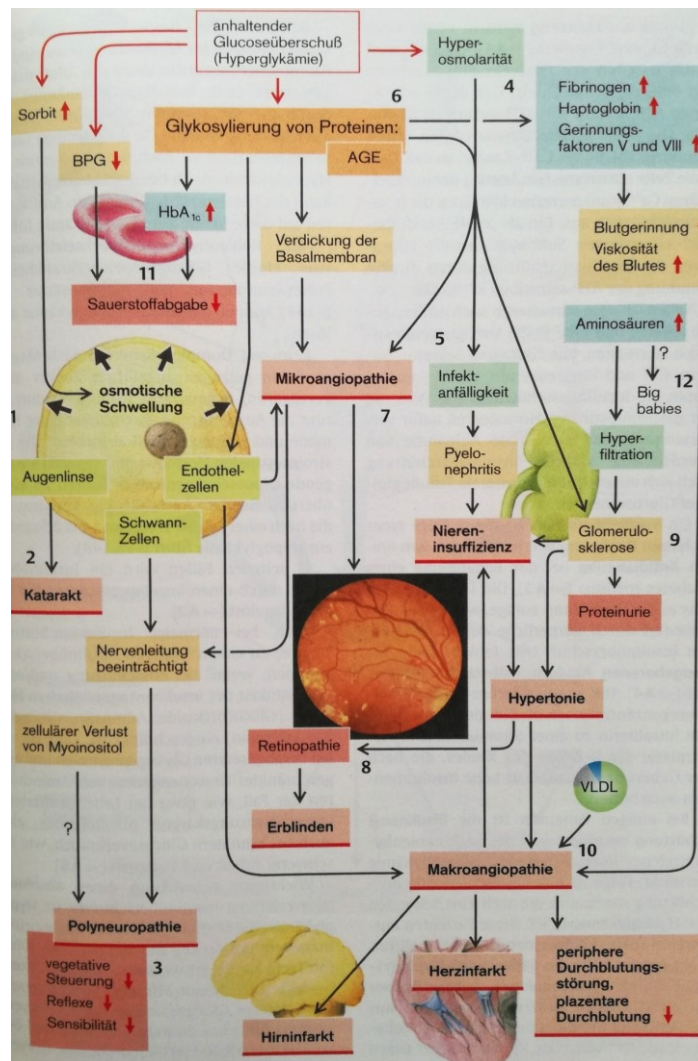


Abbildung 17: Spätfolgen von Diabetes mellitus

(mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Silbernagl & Lang 2005, p. 291)

Therapie:

Die Diabetesbehandlung in der SS fordert eine *interdisziplinäre* Zusammenarbeit zwischen *Internistinnen* und *Internisten*, *Gynäkologinnen* und *Gynäkologen* und ihren Patientinnen. Frauen mit GDM erhalten eine je nach Körpergewicht und physischer Aktivität angepasste Diättherapie, Empfehlungen zur moderaten physischen Bewegung und eine Schulung zur Blutzucker-Selbstkontrolle, die regelmäßig von den Patientinnen (mind. 4 Messungen täglich - nüchtern, 1 h bzw. 2 h *postprandial*) durchgeführt werden soll, denn Frauen mit strenger metabolischer Kontrolle weisen bessere SS-Ergebnisse auf als Frauen ohne Behandlung.

1.) Diättherapie:

Die genauen Maßnahmen werden im nachfolgenden Kapitel *Fettstoffwechsel* erläutert.

2.) Medikamentöse Therapie:

Patientinnen, bei denen ein DM Typ I während der Gravidität, *präkonzeptionell* oder am Anfang der SS ein DM Typ II besteht, aber erst in der SS diagnostiziert wird, sollen so wie Schwangere mit bereits vorbestehenden manifesten DM behandelt werden. Wenn GDM-Maßnahmen mit Bewegung und Diät nicht alleine ausreichen, wird die intensivierete *konventionelle Insulintherapie* oder *Insulinpumpe* in Betracht gezogen.

Bei rezidivierenden BG-Werten der Mutter zwischen 90 und 95 mg/dl nüchtern/*präprandial* und/oder 130 und 140 mg/dl eine Stunde *postprandial*, wird zusätzlich der fetale Gesundheitszustand überprüft und entschieden, ob eine Insulintherapie indiziert ist. Eine Insulingabe bzw. Dosissteigerung ist dann notwendig, wenn sich beim Kind eine *asymmetrische Wachstumssteigerung* und eine *abdominelle Zirkumferenz* über der 75. *Perzentile* manifestiert. Es besteht auch die Möglichkeit, individuell auf die Patientin bzw. das Kind abgestimmt, eine Insulin- bzw. OAD-Therapie, u. a. mit *Metformin*, oder eine Kombination aus beiden Optionen zu erhalten.

3.) Perinatale Observation von Mutter und Fetus:

Neben der mütterlichen *Observation*, d. h.: ein- bis dreimal wöchentlich: BG-Profile, Therapieanpassung (Insulin, OAD), Blutdruckmessung, Gewichtskontrolle, Harnbefund, etc. ist ebenso ein *fetales Monitoring*, das bedeutet: klinische Kontrollen durch *Ultraschall* zum Ausschluss von Fehlbildungen, Wachstumskurven, etc., um die maternale bzw. fetale Morbidität gering zu halten, empfohlen.

4.) Gestationsdiabetes-Nachsorge:

Postpartal wird eine Diabetesdiagnostik wie folgt empfohlen:

- 75 g-oGTT 6-12 Wochen nach der Geburt
- jährliche DM-Diagnostik nach den *Nationalen Versorgungs-Leitlinien (NVL)* für DM Typ 2 (mittels Nüchtern-Blutglukose und HbA1c, ggf. alle zwei Jahre oGTT)
- bei Planung einer SS (mind. Nüchtern-Blutglukose und HbA1c)
- frühzeitige Hyperglykämie-Diagnostik im ersten Trimenon

Zeit	Plasma-Äquivalent	
	mg/dl	mmol/l
nüchtern, präprandial	65-95	3,6-5,3
1 h postprandial	<140	<7,8
2 h postprandial	<120	<6,7
MBG (Messungen 1 h postprandial)	90-110	5,0-6,1
MBG (Messungen 2 h postprandial)	80-100	4,4-5,6

Tabelle 3: Blutglukose-Einstellung nach Selbstmessungen
(modifiziert nach: DDG 2011, p. 31)

Zusätzlich ist zu den beschriebenen diätischen und medikamentösen Therapieoptionen noch ein *Bewegungskonzept* für die Patientinnen wichtig, da die Insulinsensitivität dadurch verbessert wird. Das Training von großen Muskelgruppen, wie z. B. der *Musculus quadriceps*, ist dabei als erfolgreiche Therapie besonders empfehlenswert.

Die *Mutter-Kind-Pass*-Untersuchungen, die in Österreich auf fünf geburtshilfliche Vorsorge-Termine während der SS aufgeteilt sind, wurden eingeführt, um Komplikationen möglichst gering halten zu können (ACOG 2014) (BMASGK 2019) (DDG 2011) (DDG 2018) (Herold, pp. 660, 678) (Kagan & Kuhn 2004) (Kautzky-Willer et al. 2012) (Sitzmann 2007, p. 112) (Stauber & Weyerstahl 2007, p. 563).

1.5 Fettstoffwechsel:

1.5.1 Übergewicht und Adipositas:

1.5.1.1 Definition:

Die WHO definiert Übergewicht und Fettsucht (Adipositas oder *Obesitas*) als abnormale oder *exzessive* Gewichtszunahme, die ein erhöhtes Risiko für verschiedene chronische Erkrankungen, wie Diabetes, Herz- bzw. Gefäßerkrankungen und *Tumorkrankheiten* darstellt.

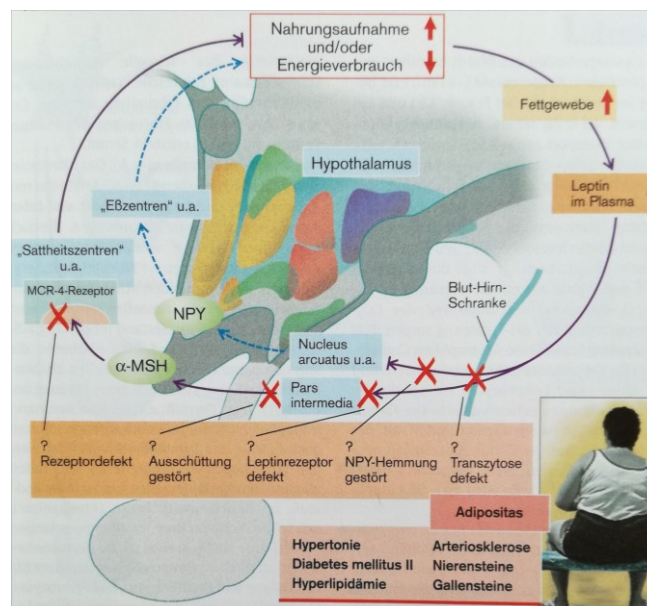


Abbildung 18: Entstehung von Adipositas (mit freundlicher Genehmigung von Thieme, Silbernagl & Lang 2005, p. 27)

1.5.1.2 Ätiologie:

Die Ursachen liegen sowohl in der genetischen Anlage eines Organismus als auch in umweltbedingte Faktoren. Es liegt wahrscheinlich ein Defekt des *Leptin-Rezeptors* oder eine Störung der Signalweiterleitung (*Rückkoppelung*) vor.

Ein Maß für Übergewicht bzw. Adipositas dient der *BMI (Body Mass Index)*:

$$\text{Körpergewicht (kg)} \div \text{Körpergröße (m)}^2$$

Bei einem BMI-Ergebnis, das für Frauen, Männer und alle Altersgruppen gleich angewendet wird, von ≥ 25 spricht man von Übergewicht, bei einem Richtwert von ≥ 30 bereits von Adipositas.

1.5.2 Leptin:

Dieses Hormon wird durch Fettzellen, den sogenannten *Adipozyten*, gebildet und ist durch seine *appetit-* und *gewichtsregulierende* Wirkung charakterisiert. Diese Wirkung wird über einen membranständigen Rezeptor im *Hypothalamus* erzielt. Beim Menschen ist eine Leptin-Konzentration, welche mit der Masse des Fettgewebes korreliert, nachweisbar.

1.5.3 Diättherapie:

Die gewünschte Zunahme des Körpergewichts soll sich nach dem Gewicht vor der SS orientieren und besonders bei adipösen Frauen aufgrund eines erhöhten Risikos von SS-Komplikationen kontrolliert beobachtet werden. Ein hoher präkonzeptioneller BMI kann u. a. ein Risikofaktor für Präeklampsie, Sectio caesarea, Makrosomie beim Kind, postpartale *Hämorrhagien*, etc. sein.

Das *Institute of Medicine (IOM)* hat dafür Empfehlungen für Schwangere aufgestellt, wobei sich die Werte des BMI auf die WHO-Definition beziehen: Laut IOM soll eine untergewichtige (BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$) 12,5-18 kg, eine normalgewichtige (BMI $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$) 11,5-16 kg, eine übergewichtige (BMI $25-29,9 \text{ kg/m}^2$) 7-11,5 kg und eine adipöse Schwangere (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$) 5-9 kg an Körpergewicht zunehmen.

Gemäß der DDG-Leitlinie soll der Kalorienbedarf in Bezug auf das Körpergewicht vor der Gravidität bei Untergewicht ca. 35-40 kcal/kg, bei Normalgewicht ca. 30-34 kcal/kg, bei Übergewicht ca. 25-29 kcal/kg und bei Adipositas auf < 20 kcal/kg reduziert werden.

Die Zeit der SS ist auch nicht für eine radikale Abnehmekur bestimmt, da die Mutter und der Fetus mit wichtigen Substraten und Nährstoffen akkurat versorgt werden

müssen. Trotzdem soll eine SS ein Input für die Adaption an einem verbesserten Lebensstil mit regelmäßiger, moderater Bewegung inkl. ausgewogener Ernährung sein, um Langzeitfolgen vorzubeugen!

Bei Übergewichtigen ist eine moderate Reduktion indiziert ist, denn eine Unterschreitung von der Mindestkalorienzufuhr von 1600-1800 kcal/d kann es zur einer ungenügenden Proteinversorgung und einer *Ketonurie* kommen (ACOG 2015) (DDG 2011) (Pschyrembel 2002, p. 951) (Silbernagl 2005, p. 26) (WHO 2018).

2 Material und Methoden

Die Methode in dieser Diplomarbeit, eine Zusammenfassung rezenter publizierter Daten, ist die *Literaturrecherche*. Die verwendeten Quellen stammen aus internationalen Artikeln und diverser Fachliteratur, die in *englischer* und *deutscher* Sprache verfasst sind. Die gewählte Methode bietet Zugang zu zahlreichen Untersuchungsergebnissen in aktuellen Studien und ist besonders geeignet, um bereits vorhandenes Wissen auf fundierter wissenschaftlicher Basis zu sammeln und zusammenzufassen.

Die Literatursuche erfolgte in der biomedizinischen Datenbank *PubMed* mit der Eingabe unterschiedlichster Stichwortkombinationen. Um für diese *Übersichtsarbeit* relevante Artikel zu filtern, wurde die Trefferzahl mit einigen Einschränkungen genauer selektiert.

Die Recherche erfolgte mit folgenden *keywords* und *limits*:

Die verwendeten und kombinierten Termini setzen sich aus dem Titel der Diplomarbeit, den dazu passenden erarbeiteten Themen bzw. Oberbegriffe und einzelnen Autoren aus *Referenzen*, z. B.: *Pedersen* und *Clapp*, von PubMed bzw. Fachbüchern zusammen.

Die Kombination in der Suchleiste '*pedersen bk AND myokines*' mit dem zusätzlichen Filter *publication dates: 'from 07/06/1965 to 07/06/2018'* lieferte insgesamt 28 Publikationen.

Bei Eingabe von *'physical activity AND sport AND pregnant women'*, im Zeitraum von *'08/06/1965 bis 08/06/2018'* erzielte 430 Treffer, die diese Stichwörter beinhalten.

'Acog guidelines AND pregnant women AND physical activity' im Zeitfenster *'from 12/06/1965 to 12/06/2018'* ergaben 17 Resultate.

Die Suche mit *'from 12/06/1965 to 12/06/2018'* und *'gestational diabetes AND pregnant women AND physical activity'* präsentierte 331 Publikationen.

130 Artikel waren in der Zeitspanne von *'25/07/1965 bis 25/07/2018'* mit *'pregnant women AND physical activity AND risk assessment'* zu finden.

Die Kombination *'obese pregnant women AND cytokines'* inkl. Filter *'from 26/07/1965 to 26/07/2018'* ergab 77 Artikel.

Die Eingabe *'il-1 AND physical activity AND pregnant women'* zeigte zwei Arbeiten im Zeitraum von *'26/07/1965 bis 26/07/2018'*.

Mit *'Il-1 β AND physical activity AND pregnant women'* und *'from 26/07/1965 to 26/07/2018'* kamen drei passende Ergebnisse zum Vorschein.

In der Zeit von *'26/07/1965 bis 26/07/2018'* und mit folgenden Stichwörtern *'human placenta AND obese pregnant women AND cytokines'* wurden 19 Dateien gefunden.

Im Zeitraum vom *'13/11/1965 bis 13/11/2018'* wurden mit *'physical activity OR exercise AND placenta'* 288 Treffer erzielt.

Die Eingabe *'regular exercise AND diabetes type 2 AND mechanism AND insulin resistance'* hat 11 Suchergebnisse aufgezeigt.

'Placenta AND overnutrition AND diabetes' mit dem Filter *'20/11/1965 bis 20/11/2018'* brachten 134 Ergebnisse hervor.

'From 03/12/1965 to 03/12/2018' und 'lifestyle intervention AND diabetes AND obesity AND pregnancy' lieferten 283 Ergebnisse.

Schließlich wurden bei 'clapp AND exercise AND pregnancy' im gleichen Zeitraum von 03/12/1965 bis 03/12/2018 50 Publikationen sichtbar.

Die Recherche über Wechselwirkungen der einzelnen *Adipokine* und *Myokine* untereinander, rein auf Adipositas bezogen, ergab keine zusätzlichen Treffer.

Einige Ergebnisse wurden doppelt angezeigt, v. a. bei der Suche der einzelnen Zytokine und deren Zusammenhang mit adipösen Schwangeren. Hauptsächlich wurden Studien in Englisch vorgefunden und aussortiert. Weiters wurden in die Suchleiste auch eigenständige Stichwortkombinationen eingetippt, welche die Verfasserin aufgrund der recherchierten PubMed-Ergebnisse in Erfahrung brachte und die ihr für die Ausarbeitung des Themas sinnvoll erschienen.

Die Zeitspanne von 1965 bis einschließlich 2018 wurde ausgewählt, damit ein breites Spektrum von passenden Ergebnissen mit integrierten spezifischen Filtern geliefert wird.

Nach genauem Durchsehen der Publikationen wurden die inhaltlich geeigneten für die Bearbeitung ausgewählt. Erste grundlegende Aus- oder Einschlusskriterien eines Artikels wurden durch das Lesen des *Abstracts*, der meistens einen guten Überblick der jeweiligen Studie zeigte, getroffen. Danach erfolgte erst das exakte Aufarbeiten der Publikationen, welche die Autorin passend auswählte.

Es wurden auch viele Artikel aus den Referenzlisten der ausgesuchten Studien und Literaturhinweise aus Büchern verwendet und genau zitiert.

Zudem wurden diverse seriöse Internetseiten benutzt, wenn Inhalte außerhalb von PubMed benötigt wurden. Diese waren z. B. für Stichwort- oder Bildersuche bestimmt, vorrangig waren dabei die *Google*-Suchmaschine, der *Google*-Übersetzer, *Google-Scholar* und *Open Thesaurus*, hilfreiche *web pages*.

Außerdem wurden als Nachschlagewerke für Rechtschreibung, Grammatik, Fremdwörter und Vokabeln *online* ein deutsches (*Duden*) und ein englisches

Wörterbuch (*Leo*) benutzt. Die Textverarbeitung erfolgte mit *Microsoft Word* mit den dazugehörigen Bearbeitungsmöglichkeiten des Programmes.

Dieser Text setzt sich aus *Primär-, Sekundärliteratur* und aus unterschiedlichen Quellen, die von der Autorin selbstständig erarbeitet wurden, zusammen. Die gesamte Arbeit beruht somit auf ihrem persönlichen Wissen, das sie sich in medizinischer und wissenschaftlicher Hinsicht angeeignet hat, und ihrem daraus resultierenden Beurteilungs-, Ausdrucks- bzw. Kritikvermögen.

Die Diplomandin verwendete für den Aufbau englisch- und deutschsprachige elektronische Artikel und deutsche Fachbücher, die zum Teil aus ihrem privatem Besitz oder leihweise aus der *Bibliothek der Medizinischen Universität Graz* stammen. Die benötigte Literatur wurde teilweise über die *Fernleihe* der Medizinischen Universität Graz beschafft. Die dabei anfallenden Kosten wurden von der *Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe* übernommen. Viele der Dateien waren aber ohnehin frei zugänglich oder wurden für Mitarbeiter an Universitäten kostenlos zur Verfügung gestellt.

Die vorliegende Schrift entstand mit Absprache zwischen Autorin und ihrem Diplomarbeitsbetreuer *Ao. Univ.-Prof. Dr.phil. Gernot Desoye*, der mit seiner Expertise jederzeit für Hilfe, Feedback und Fragen zu Verfügung stand, um die Ideen und Ausarbeitung seiner Diplomandin zu lesen und ggf. zu korrigieren.

Der Text wurde in deutscher Sprache geschrieben, beinhaltet 55 Literaturstellen aus 44 elektronischen Artikeln und 10 Büchern, 23 Abbildungen, fünf Tabellen und wurde exakt nach dem *Harvard Style* zitiert.

Überdies wurde diese Diplomarbeit gendergerecht und auch nach dem *biopsychosozialen Modell* verfasst, zweiteres bedeutet, die *Physis* und *Psyche* der Schwangeren werden einheitlich in den Ergebnissen berücksichtigt.

Die *retrospektive* Datenauswertung bestand darin, dass einzelne Aussagen von ausgewerteten Resultaten gegenübergestellt und miteinander verglichen wurden. Auf diese Art und Weise wurden Unterschiede und Widersprüche im Diskussionsteil analysiert.

3 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit ist eine Übersicht zu verschiedenen Aspekten im mütterlichen bzw. kindlichen Organismus unter sportlicher Betätigung, eine Beschreibung zur Eignung bzw. Risiken verschiedener Sportarten und eine Zusammenfassung von Studienergebnissen nach aktuellem Kenntnisstand, bezogen auf einzelne Zytokine (Myokine/Adipokine) in der SS bei übergewichtigen bzw. adipösen Frauen.

In diesem Kapitel werden einzelne Studien kurz beschrieben, gegenübergestellt und verglichen. Die Auswertung erfolgt mit Bildern, Tabellen und dazugehörigem erklärenden Text.

Die Auswirkungen von körperlichen Aktivitäten bzw. Sport in der Gravidität auf das maternale, plazentare bzw. fetale System werden hier in *physiologische*, *endokrinologische* und *psychische* Konsequenzen und gleichzeitig in *positive* und *negative* Sichtweisen unterteilt und ausgearbeitet.

Zum Schluss werden gesicherte Ergebnisse und aktuelle Empfehlungen zusammengefasst, wobei *relative* und *absolute Kontraindikationen* für Schwangere berücksichtigt werden. Die dabei häufig zitierten Empfehlungen für Schwangere während körperlicher Arbeit stammen aus den Richtlinien der Gesellschaft *American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*.

3.1 Historisches über Frauen und Sport:

Körperliche Aktivität und SS wurden bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts als nicht vereinbar angesehen! Als Ursachen neben der allgemeinen Ausgrenzung zählten u. a. keine Zulassung von Frauen zu vielen (Wettkampf-) Sportarten und die Angst vor negativen Auswirkungen bei Mutter und Kind durch zu hohe physische Belastung.

Am Anfang der *1980er* Jahre, während der *baby-boom*-Generation, wurde sportliche Betätigung junger Frauen ein zunehmend wesentlicher Bestandteil in ihrem Alltag und somit eine Herausforderung für die Medizin herauszufinden, ob und wie Sport während der SS der eigenen Gesundheit oder dem Ungeborenen schaden könnte.

Aufgrund des hohen Bedarfs nach Aufklärung über Nutzen bzw. Schaden des Sports gegenüber der Gesundheit von Mutter und Kind kamen in dieser Zeit viele Fragen auf. Wichtige Anliegen waren u. a., inwieweit dabei die fetale Sauerstoff- und Substratversorgung durch die verstärkte Durchblutung der mütterlichen Skelettmuskulatur unter körperlicher Beanspruchung eingeschränkt wird.

Ein anderes beunruhigendes Thema war die evtl. Temperaturerhöhung im weiblichen Körper während physischer Anstrengung. Bei einem erhöhten Wärmezustand im fetalen Organismus würde man von einer *Hyperthermie*, die mit vermuteten *teratogenen* Effekten beim Ungeborenen einhergehen würde, sprechen. Die negativen Folgen wären bei einer Sauerstoff- bzw. Substrat-Reduktion möglicherweise eine verminderte Perfusion und eine daraus resultierende fetale *Hypoxie* bzw. *intrauterine Wachstumsretardierung*.

Außerdem traten Befürchtungen auf, dass eine vermehrte Arbeitsbelastung mit einem erhöhten Risiko für Früh-, Fehlgeburt oder vorzeitigen Wehen durch *Plazentainsuffizienz* und frühzeitiger *Plazentalösung* verbunden ist.

Die mutmaßlichen positiven Aspekte, wie die Erhaltung körperlicher Fitness, Vermeidung von exzessiver Gewichtszunahme, Besserung der *Insulintoleranz*, Linderung von Rückenschmerzen, Erleichterung des Geburtsvorganges bzw. der mütterlichen *Regeneration* nach der Geburt und die Verbesserung der psychologischen Adaption an gestationsbedingte Veränderungen, wurden aber auch in Betracht gezogen und diskutiert.

Nach Durchsehen der aufgezählten Vor- und Nachteile kann als Resultat gesagt werden, dass eine *Dosis-Wirkungs*-Beziehung zwischen Quantität und Qualität von körperlicher Aktivität in der SS und maternalem bzw. fetalem Wohlbefinden besteht.

Dieser Ansatz, dass Sport für einige Schwangere gesund ist und für manche nicht, führte dazu, dass Leitlinien mit relativen bzw. absoluten Kontraindikationen und ein medizinisches Screening durch *Fachärzte*, notwendig wurden, um festzustellen, ob eine schwangere Frau Sport, evtl. auch mit gewissen Einschränkungen,

betreiben kann oder sogar ganz vermeiden soll (Kagan & Kuhn 2004) (Wolfe & Davies 2003).

3.2 Relevante vom Skelettmuskel exprimierte Zytokine im nichtschwangeren Organismus und ihre Eigenschaften:

Körperliche Aktivität ist mit der Erhöhung einiger Zytokine verbunden, das demonstrierte die Forschung in den letzten 30 Jahren. An dieser Stelle werden die Interleukine **IL-6** und der **Tumornekrosefaktor (TNF- α)** mit ihren Charakteristika und Funktionen genauer erklärt:

3.2.1 IL-6:

Nielsen & Pedersen (2008) beschreiben in ihrer Studie, dass IL-6 zu den erst entdeckten Interleukinen zählt und gehört zur Familie der Zytokine, die durch ähnliche Struktur und gemeinsamen Nutzen des *gp130-Rezeptors* geprägt ist. Außerdem konnte IL-6 *antientzündliche, immunregulatorische* und *metabolische* Eigenschaften nachgewiesen werden.

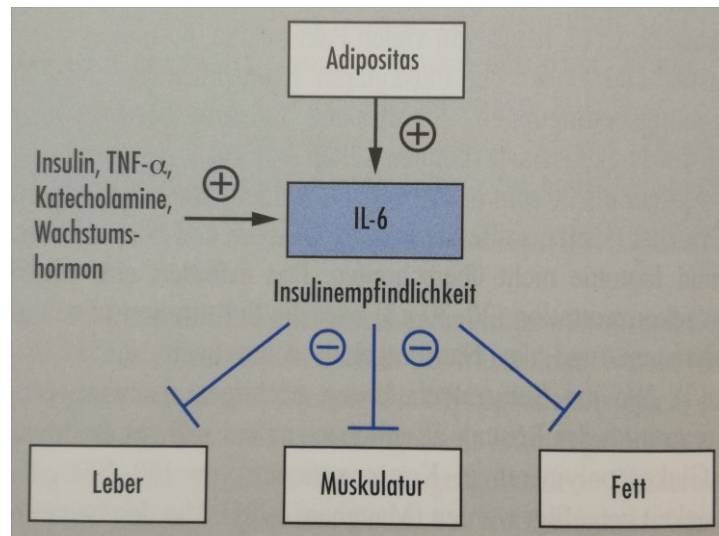


Abbildung 19: Wirkungen von IL-6

(mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann, Hollmann & Strüder 2009, p. 118)

IL-6 steigt bis zu 100-fach während körperlicher Aktivität an und sinkt wieder, wenn die physische Arbeit vorbei ist. Die *messenger RNA (mRNA)* von IL-6 ist so reguliert, dass es den Muskel kontrahiert, dabei stark ansteigt und das sogar auch,

wenn die Glykogen-Speicher gering aufgefüllt sind. Forscher haben nach der Belastung IL-6-Protein, das während der Aktivität exprimiert wird, in Muskelfasern nachweisen können. Zusätzlich wurde herausgefunden, dass Sport für eine Vermehrung des IL-6-Rezeptors im Skelettmuskel führt. IL-6 verhält sich somit wie ein *autokriner* Faktor, der die Funktion der Skelettmuskelzellen als bewegungsaktivierender Parameter unterstützt.

Außerdem hat es unter körperlicher Ertüchtigung Einwirkung auf die Anzahl der Lymphozyten und die Cortisol-Produktion. Diese *Hypothese* wurde in einem Experiment bei gesunden Freiwilligen bestätigt. Während der Belastungszeit brach der Blutzucker-Spiegel die Wirkung von IL-6 ein, die Anzahl der Lymphozyten veränderte sich und die Cortisol-Produktion wurde angeregt.

IL-6 und IL-6-regulierende Proteine werden außerdem eine anti-entzündliche und *immunsuppressive* Wirkung nachgesagt, die wiederum wahrscheinlich die Akute-Phase-Reaktion negativ beeinflusst.

Die metabolische Wirkung ist hingegen widersprüchlich, denn einerseits ist IL-6 nach der Beanspruchung des Muskels in großen Mengen vorhanden, während die Insulinaktivität auch hoch ist, und andererseits besteht auch zwischen IL-6, Adipositas und einer reduzierten Insulinwirkung eine Assoziation.

Für beweisführende Erkenntnisse dienen daher *Kohortenstudien*, Tierversuche mit Mäusen, *in vitro*- und *in vivo*-Experimente. Die Untersuchungen zeigen bei aktiven gesunden *Probanden*, dass beim Auftreten von IL-6 dieses Zytokin eine Wirkung auf die *endogene Glukoseproduktion* hat. Die Aufgabe in der Leber ist hingegen eine andere, denn da ist das Interleukin von kontraktionsinduzierenden Parametern abhängig.

In Ruhe konnte beobachtet werden, dass IL-6 auf die Blutzuckersituation keinen Einfluss zeigte. Nach verabreichter IL-6-Infusion sank jedoch bei Typ II-Diabetikern das *Plasmainsulin* ab und gleichzeitig reagierte die hepatische Glukoseproduktion mit einem Anstieg. Also kann gesagt werden, dass bei Gesunden, während eines *hyperinsulinämischen euglykämischen Clamps (HEC)*, sich die *Endogenous Glucose Production (EGP)* nicht verändert.

Diese Daten sind kontrovers zu den Versuchen mit Mäusen, die nicht 1:1 auf menschliche Probanden übertragbar sind, weil in Tier und Mensch zu unterschiedliche Verhältnisse herrschen.

Ergebnisse wiesen nach, dass in Phasen, wo EGP unterdrückt war, IL-6 sowohl einen *Insulin-empfindlichen* als auch einen *Insulin-stimulierenden* Effekt hat. Sein Vorkommen ist hauptsächlich in peripheren Gewebssystemen (Skelettmuskel und Fettgewebe), in der Leber jedoch kann kein Einfluss auf die Glukose-Konzentration aufgezeigt werden. Wenn man gesunden Menschen *Recombinant Human IL-6 (rhIL-6)* infundiert, dann wird die Lipolyse gesteigert und es sind hormonelle Veränderungen bzgl. Glukagon, Insulin und *Katecholamine* zu beobachten. Diese Erkenntnisse identifizierte IL-6 als neuen *Lipolyse-Faktor*.

In klinischen Studien zeigte sich, dass durch Blockade von IL-6 bei Patientinnen und Patienten mit *rheumatoider Arthritis* verbesserte Cholesterin- und Blutzucker-Werte auftraten. Fehlt IL-6 aber, werden die Insulinresistenz und eine Erhöhung der Blutfette gefördert. In einem Tierversuch entwickelten Mäuse zu einem späteren Zeitpunkt Adipositas und eine gestörte Glukosetoleranz.

3.2.2 TNF- α :

Der TNF- α wird in seiner Wirkung vom IL-6 supprimiert, wobei aber bei hohen Plasmakonzentrationen des TNF- α ein Zusammenhang zu Insulinresistenz beobachtet wurde. Aufgrund dieses Zusammenspiels zwischen den beiden könnte man sie als mögliche antientzündliche Faktoren bezeichnen, da das vom Muskel gebildete IL-6 protektiv gegen die TNF-induzierte Insulinresistenz wirkt (Hollmann & Strüder, p. 96) (Nielsen & Pedersen 2008).

Zusammenfassung gesicherter Auswirkungen von IL-6 und TNF- α auf den nichtschwangeren Organismus:

IL-6:

Dieses Myokin zählt zu den erst entdeckten Zytokinen und zeigt antientzündliche, immunregulierende und -suppressive Eigenschaften auf. Es wird bei Bewegung in hohen Dosen ausgeschüttet. IL-6 wird vom Blutzucker-Spiegel supprimiert, umgekehrt aber hat IL-6 eine stimulierende Wirkung auf die Cortisolproduktion. Außerdem wirkt das Interleukin lipolytisch im Organismus. Wenn IL-6 aber fehlt,

dann konnten in Studien erhöhte Blutfette und Insulinresistenz nachgewiesen werden.

TNF- α :

Die TNF- α -Konzentrationen werden von IL-6 unterdrückt, wobei TNF- α mit Insulinresistenz in Assoziation gebracht wird. Bei IL-6 spricht man von einem antientzündlichen Verhalten, da es gegen die TNF- α -induzierte Insulinresistenz entgegenwirkt.

3.3 Endokrinologische Auswirkungen auf den schwangeren, adipösen Organismus, die Plazenta und den Fetus:

Neben hormonellen Veränderungen, die durch die SS bedingt sind, spielen auch freigesetzte Zytokine und Adipokine, insbesondere eine Reduktion von *Adiponektin* und Erhöhung von Leptin, aus dem Fettgewebe und Plazenta eine wichtige Rolle (DDG 2011).

Wirkungen auf schwangere, adipöse Frauen:

3.3.1 Insulinresistenz und Glukoseintoleranz:

Durch körperliche Aktivität wird die Empfindlichkeit von Organen gegenüber dem Insulin gesteigert und führt damit zu einer zellulären Glukoseaufnahme. Die Ätiologie der Insulinresistenz und *Glukoseintoleranz* liegt im unzureichenden Vorhandensein der GLUT4 und/oder einigen Störungen in diesem komplizierten Stoffwechselweg, an dem einige Kinasen beteiligt sind. Der Defekt der Insulin-Kaskade liegt im Protein *Insulin Substrate Receptor (IRS)*, *Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)* und *Atypical Protein Kinase C (aPKC)*, dadurch wird der Insulin-Stimulus reduziert.

Außerdem ist eine reduzierte *Lipid-Oxidation*, die *intramuskulär* für eine Vermehrung von Triglyceriden, Fettmetaboliten und *oxidativen Stress* sorgen, Ursache für eine Insulinresistenz. Akute Muskelkontraktion verbessert die Aufnahme, indem die GLUT4 durch *Akt substrate of 160 kDa (AS160)* und aPKC aktiviert wird.

Es gibt zwei mögliche Wege dafür: Der Erste basiert auf dem Anstieg des ADP/ATP-Verhältnisses und der Aktivierung der *AMP-Activated Protein Kinase (AMPK)*. Der Zweite beruht auf der Depolarisation des Sarkolemm und der *T-Tubuli-Membran* via Ca^{2+} -vermittelten *second messenger*, der *Ca²⁺/Calmodulin abhängigen Proteinkinase (CaMK)*.

Physikalische Aktivitäten bewirken auch Änderungen in der *DNA-Methylierung*, *Histon*-Struktur und mRNA der Skelettmuskulatur. AMPK und CaMK, gleich wie bei Kontraktion-induzierter Glukoseaufnahme, treten auch diese bei der genetischen Modifikation auf (dos Santos et al. 2015, p. 1622).

3.3.2 Myokine und Adipokine:

In diesem Kapitel werden die in der SS auftretenden bzw. relevanten Myokine und Adipokine, die zum Teil durch körperliche Aktivität beeinflusst werden können, genauer erläutert, der Fokus liegt in ihren Funktionen und Interaktionen untereinander. Die Zielgruppe sind übergewichtige bzw. adipöse Frauen mit/ohne GDM und deren fetoplazentaren Einheiten.

IL-1 β , *IL-6*, *IL-10*, *TNF- α* , *Leptin*, *Adiponektin* und *Omentin-1* werden in den nachstehenden Studienergebnissen mit ihren Wechselwirkungen beschrieben und erklärt.

Die Insulinsensitivität verschlechtert sich zunehmend in der SS, sodass sich besonders im letzten Trimenon eine Insulinresistenz manifestieren kann. Generell ist eine schwangere, fettleibige Frau im frühen Gestationsalter einem höheren Risiko für Insulinresistenz und GDM ausgesetzt. Diese Aussage wird in den nachstehenden Studienergebnissen bewiesen.

Die Gravidität ist auch eine Störung im Gleichgewicht zwischen *entzündlichen* und *antientzündlichen* Faktoren, dieser Zustand wird aus den folgenden Gegenüberstellungen ersichtlich.

Nayak et al. (2015) suchten für ihre Untersuchungen Schwangere mit Kriterien, wie GDM, Makrosomie oder mit relativen Typ II DM aus. In dieser *Langzeitstudie* mit 44 übergewichtigen schwangeren Teilnehmerinnen wurde beobachtet, dass

zwei entzündliche Komponenten im Plasma vorherrschten und in hohen Konzentrationen zirkulierten.

Extraorbitante *inflammatorische* Zustände sind möglicherweise während der SS mitverantwortlich für die pathologische Insulinresistenz, die am Ende der SSW am ausgeprägtesten vorkommt. Welche Mitwirkung die Zytokine dabei genau haben, ist noch nicht ausreichend geklärt. Zytokine besitzen nämlich ein komplexes Netzwerk, in dem sie zwischen Geweben und Zellen kommunizieren und gegenseitig auf ihre Plasma-Levels Einfluss haben können.

Diese Studie zeigte, dass IL-1 β , IL-6, IL-10 und TNF- α mit der Insulinresistenz bei übergewichtigen Schwangeren assoziiert werden kann und deren Plasmaspiegel durch sportliche Ertüchtigung positiv beeinflusst werden können. Dabei konnten keine relevanten Unterschiede zwischen niedriger oder hoher MVPA festgestellt werden.

Weiters wurde gesehen, dass Leptin bei Gesunden sich im Laufe der SSW reduzierte, wobei bei Normalgewichtigen der Leptin-Wert sonst auf das Zwei- bis Dreifache von Beginn bis Ende der SS ansteigt. Diese Beobachtung wird mit der plazentaren Leptin-Synthese und mit der Gewichtszunahme bzw. dem Fettgewebe der Schwangeren als Ursachen begründet.

Als Resultat kann aber gesagt werden, dass kein Zusammenhang zwischen Leptin und Insulinresistenz gefunden wurde (Nayak et al. 2015).

Van Poppel et al. (2014) zeigten in einer *prospektiven* Langzeitstudie mit 46 übergewichtigen Schwangeren, dass MVPA positive Zusammenhänge auf die Insulinresistenz von adipösen Schwangeren hat. Die Fragestellung dieser Studie war, ob IL-6, IL-10, TNF- α und IL-1 β , induziert durch MVPA, Einfluss auf die Insulinsensitivität haben.

Bei den Probandinnen, die anfangs per Fragenbogen Alter, Herkunft, Ausbildungs-, Familien-, Raucherstatus und das Geschlecht ihres Nachwuchses bekannt gaben, wurden Aktivitätsmessungen und Nüchtern-Blutwerte in der 15., 24. und 32. SSW durchgeführt. In der 24. und 32. SSW wurde zusätzlich ein 100 g oGTT veranlasst, dabei wurden auch Zytokine, CRP, Glukose- und Insulinwerte genau untersucht.

Resultierend ergaben sich folgende Daten: Alle Zytokine waren zum Zeitpunkt der 15. SSW erhöht. Die Konzentration von IL-6 wurde immer höher, je niedriger die *First Phase Insulin Response (FPIR)* wurde. TNF- α und IL-1 β präsentierten hingegen unterschiedliche Effekte bei Schwangeren mit niedrigem MVPA (und auch niedrigem IL-6-Wert) im Vergleich zu inaktiven Schwangeren. CRP stand in keinem Verhältnis zu MVPA.

Bei 9 von 46 (20%) Frauen wurde GDM diagnostiziert. Im Vergleich ist das MVPA-Level in der späten SS viel niedriger ausgefallen als in den ersten Gestationswochen.

TNF- α und IL-1 β wurden hier sowohl in negativen Zusammenhang bei Frauen mit niedrigen MVPA in der frühen SS mit Insulin-Parametern gebracht, als auch mit positiven Aspekten bei Schwangeren mit hohem MVPA-Level assoziiert (van Poppel et al. 2014).

Zembala-Szczerba et al. (2017) benennen in ihrer Studie Adipositas als großes klinisches Problem, da die Zahl der übergewichtigen schwangeren Frauen rapid ansteigt.

Das Fettgewebe kann möglicherweise bei Adipositas verantwortlich für chronische *subklinische* Entzündungsreaktionen sein, indem sie eine Ressource für verschiedenste Mediatoren darstellt.

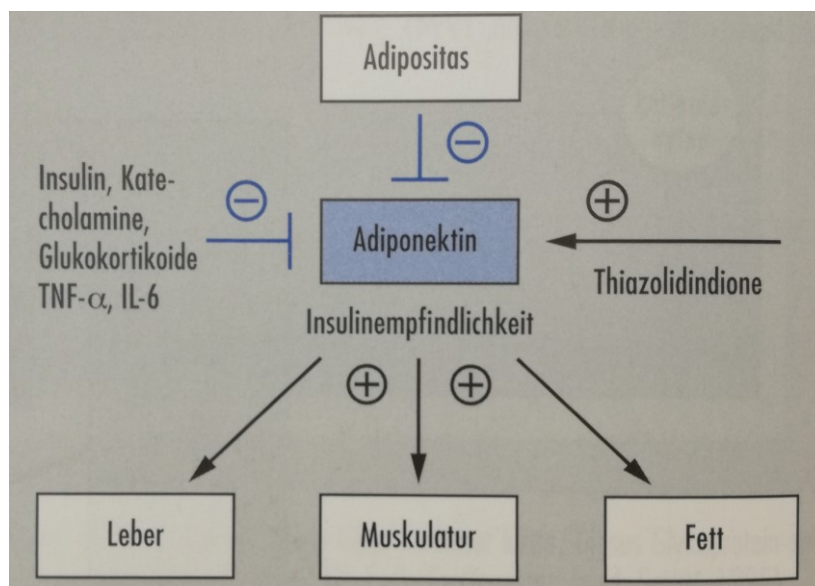


Abbildung 20: Wirkung von Adiponektin (mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann, Hollmann & Strüder 2009, p. 118)

IL-6, TNF- α und Adiponektin mit ihren Interaktionen wurden hier genauer untersucht, dabei waren 40 Frauen mit einem BMI <30 und 24 Schwangere mit einem BMI \geq 30 integriert. Blutproben dienten als Untersuchungsmaterial, in welchem die einzelnen Konzentrationen von bestimmten Zytokinen analysiert wurden. Außerdem wurde auch Ultraschall eingesetzt, um die Entwicklung des Embryos zu observieren.

Zusammenfassend konnten auch hier keine neuen Erkenntnisse dazu gewonnen werden. Adiponektin war signifikant geringer als in den Referenzwerten. Zwischen TNF- α und IL-6 wurden jedoch keine auffälligen Differenzen beobachtet (Zembala-Szczerba et al. 2017).

Clapp III & Kiess (1999) überprüften die These, ob körperliche Aktivität und Sport mit Veränderungen in TNF- α - und Leptin-Levels bei Schwangeren in einem engen Verhältnis stehen. Sie wollten feststellen, ob ein Zusammenhang zwischen den Zytokinen, Abänderungen der Körperfettmasse besteht und ob die beiden Marker sich im schwangeren und nichtschwangeren Zustand ähnlich verhalten.

Prospektiv wurden 64 gesunde nicht rauchende und physisch aktive Frauen untersucht. Der Fokus lag auf der mütterlichen Gewichtszunahme, dem fetalen Wohlbefinden, fetoplazentaren Wachstum und SS-Outcome. Die Patientinnen kamen aus einer mittleren oder höheren sozialen Schicht.

In einer Kontrollgruppe wurden die Spiegel von TNF- α und Leptin langfristig in aktiven Frauen gemessen. Weiters gab es noch eine aktive Gruppe, die sich \geq 4 mal/Woche physischer Belastung aussetzte. Eine dritte Gruppe von Probandinnen war auch aktiv, aber nur bis zur Mitte der SS, danach beendeten sie all ihre Aktivitäten.

In den aktiven Gruppen war sowohl TNF- α als auch Leptin erniedrigt. In der Gruppe, die plötzlich ihre Bewegung stoppte, waren Werte zu messen, die mit der durchgehend aktiven Gruppe vergleichbar sind.

Die Leptin-Werte, aber nicht die TNF- α -Konzentrationen korrelierten mit der SS-assoziierten Gewichts- und Körperfettzunahme. Bei regelmäßig bewegten Schwangeren wurde eine Suppression der beiden Zytokine beobachtet. Wenn Leptin sinkt, dann wird auch das Körperfett abgebaut. Die Veränderungen aber bzgl. TNF- α weisen daraufhin, dass TNF- α mit Insulinresistenz zusammenhängt.

Das Zytokin TNF- α wird sowohl im Fettgewebe als auch im Skelettmuskel produziert und es scheint, dass es in beiden Gewebearten die Insulinresistenz moduliert, indem es die *Insulin-Tyrosin-Kinase-Aktivität* durch *Serin-Phosphorylierung* am Insulin-Rezeptor blockiert. Während der SS ist die TNF- α -mRNA vermehrt in Dezidua und Plazenta zu finden. Dadurch wird TNF- α eine bedeutende Rolle in reproduktiven Prozessen zugeschrieben.

Das Ende der SS ist durch erhöhte Manifestation von Insulinresistenz gekennzeichnet und zugleich wurden hohe Spiegel von TNF- α gemessen. Bei Nicht-Schwangeren reduziert körperliche Bewegung die Insulinresistenz. Im schwangeren Status gibt es aber bis zu diesem Zeitpunkt dieser Untersuchung noch keine genaueren Daten. Der Faktor könnte auch *geschlechtsspezifisch* auf physische Ertüchtigung reagieren.

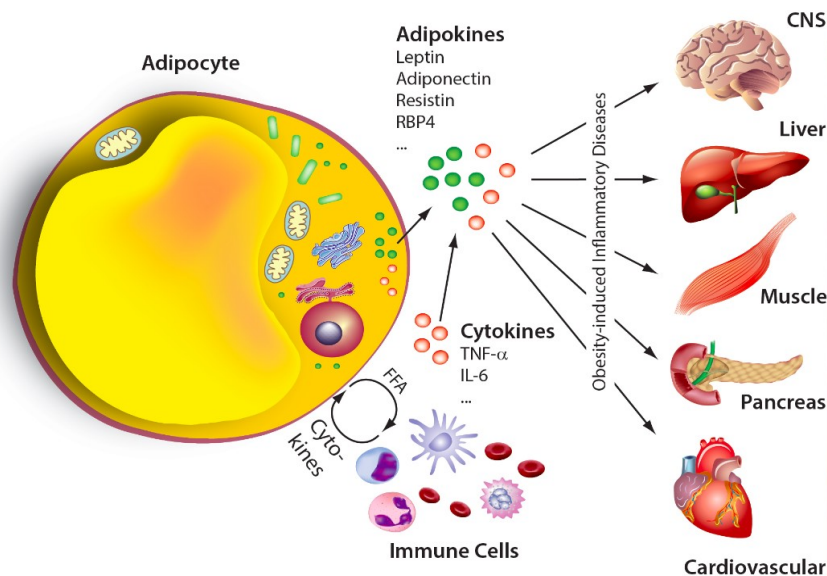


Abbildung 21: Wechselwirkungen zwischen Zytokinen und einzelnen Organen
(mit freundlicher Genehmigung von Adipogen AG, Biomol 2018,
<https://www.biomol.com/obesity-and-diabetes.html?id=1308>)

Leptin wird im Fettgewebe hergestellt und korreliert mit dem Körperfett und der TNF- α -Expression. Der Leptin-Spiegel schwankt bei akuter Energie- und Gewichtsveränderung und ist somit auch für die Regulation von Appetit- und Energieaufwand mittels Rezeptoren am Hypothalamus verantwortlich.

Während der SS steigt Leptin sehr hoch an, die Spiegel korrelieren mit den Körperfettwerten und der metabolischen Rate in Ruhe. Bei Nichtschwangeren sinkt das Leptin während körperlicher Anstrengung, in der SS verhält sich die

Fettmasse aber widersprüchlich dazu. Die Leptin-Levels wurden bis zur Erscheinung dieses Artikels noch nicht untersucht.

In dieser Untersuchung zeigten sich Unterschiede in den Messungen zwischen den beiden Markern in der frühen, mittleren und späten SS. Bei Nichtschwangeren gab es Unterschiede in den ersten beiden Trimestern, aber nicht in der späten SS (Clapp III & Kiess 2000).

Zu den neueren Zytokinen gehört u. a. das Adipokin *Omentin-1*, welches größtenteils im *viszeralen* Fettgewebe sezerniert wird.

Aktas et al. (2014) fanden heraus, dass Omentin bei Patientinnen mit gesteigerter Glukosetoleranz, DM II, Übergewicht und insulinresistenten Status auftritt. Die Literatur wies bis zu diesem Zeitpunkt Lücken über das Zusammenspiel zwischen Omentin und Insulinresistenz auf. Aus diesem Grund nahmen sich Aktas et al. zum Anlass, dass sie die Insulinresistenz in schwangeren fettleibigen Frauen mit ihren Omentin-Konzentrationen verglichen.

Die geeigneten Teilnehmerinnen als zu untersuchende Gruppe waren Schwangere mit einem unkomplizierten SS-Verlauf. Als Kontrollgruppe dienten Nichtschwangere ohne DM. Als Referenzwerte wurden bei ihnen Nüchtern-Blutzucker, Insulin, Omentin und *Homeostasis Model Assessment (HOMA IR)* ausgewählt. Die Daten wurden via *SPSS 15.0* für Windows ausgewertet.

Die Resultate beziehen sich auf 36 Schwangere in der Untersuchungsgruppe und 37 gesunde Nichtschwangere in der Kontrollgruppe. Die Blutabnahmen erfolgten während des oGTT, aber es ist nicht geklärt, ob der messbare Omentin-Wert mit Nüchtern-Insulin oder nach oGTT beurteilt wurde. Das wäre wichtig, denn bei hohen Blutglukose-Werten ist eine Reduzierung des Omentins zu erwarten.

Die Erkenntnisse aus dieser Untersuchung sind, dass Schwangere mit GDM niedrige Omentin- und höhere Nüchtern-Insulin-Werte vergleichbar mit den kontrollierten Probandinnen vorweisen.

HbA1c war bei den Schwangeren im Gegensatz zu den Nichtschwangeren erniedrigt. Daraus schließt sich, dass Glukose-Spiegel ebenfalls reduziert wurden. Weiters wurde auch beschrieben, dass bei den Schwangeren Nüchtern-Insulin in niedrigerer Dosis als bei den Nichtschwangeren in der Kontrollgruppe vorlag.

In dieser Studie nahmen in der Untersuchungsgruppe vorwiegend jüngere Patientinnen teil, in der zweiten Gruppe waren jedoch mehr ältere Frauen. Dadurch liegt auch der Schluss nahe, dass DM Typ II und Insulinresistenz bei den Älteren häufiger vorkommt. Diese zwei Fakten limitierten die Datenauswertung. Obwohl aus den zuletzt genannten Gründen gesteigerte Nüchtern-Insulin- und niedrige Omentin-Levels erwartet wurden, war es umgekehrt. Omentin lag bei den älteren Frauen in höherer und Nüchtern-Insulin in niedriger Dosis vor. Da in dieser Region SS bei jüngeren Frauen öfters auftreten, konnten die Gruppen mit altersbezogenen Messdaten nicht verglichen werden.

Als Konklusion kann gesagt werden, dass Omentin bei Schwangeren signifikant gesunken ist. Omentin könnte ein Indikator für Insulinresistenz sein, denn mit zukünftig neu erlangtem Wissen ist es vielleicht möglich, Omentin für die DM-Diagnostik einzusetzen. Um sich über erweiterte Implikationen äußern zu können, sind weitere große prospektive Studien notwendig (Aktas et al. 2013).

Vinter et al. (2011) führten eine *LiP-(Lifestyle in Pregnancy)*-Studie durch, die zeigen soll, wie sich Lifestyle-Interventionen auf *Gestational Weight Gain (GWG)* auswirken.

Dafür wurden 360 übergewichtige (BMI 30-45 kg/m²) Schwangere in der frühen SS (10.-14. SSW) im Alter von 18-40 Jahren in einer *randomisierten Kontrollstudie* aufgenommen. Das Programm beinhaltete einen Diätplan, eine kostenlose Mitgliedschaft in einem Fitness Center, physische Aktivitäten und *Personal-Coaching*. 360 wurden in diese Untersuchung inkludiert, davon wurden 304 (84%) bis zur Geburt begleitet. Die Studie begann im Oktober 2007 und endete 2010 in zwei Universitätskliniken in Dänemark. Die Schwangeren wurden motiviert sich täglich 30-60 min moderat zu bewegen. Das Training inkludierte *Aerobic*, Übungen mit leichten Gewichten, elastischen Bändern und Balance-Einheiten.

Die Frauen in der Kontrollgruppe haben die gleichen Informationen über die Ziele dieser Untersuchung erhalten, aber jedoch nur den Zugang zu einer Internetseite mit Ernährungsvorschlägen und physikalischen Aktivitäten in der SS bekommen.

Die Resultate zeigen, dass GWG deutlich reduziert wurde. Obwohl sich das Gewicht verringerte, waren die gynäkologischen Outcomes in beiden Gruppen

ähnlich. Zudem wurden eine geringere Prävalenz bei Sectio caesarea, Präeklampsie und GDM in beiden Gruppen festgestellt.

Das Geburtsgewicht der Kinder in der Interventionsgruppe betrug 150 g mehr als in der Kontrollgruppe. Das war ein unerwartetes Ergebnis. Da die GWG in dieser Gruppe geringer war, wurde spekuliert, ob die Zunahme des Geburtsgewichtes durch die Plazentafunktion beeinflusst wurde. Es existieren aber keine genauen fetalen Daten, ob es sich um Körpermasse oder -fett handelte. Es wurden sonst keine klinischen Unterschiede bei beiden übergewichtigen dänischen Gruppen gefunden (Vinter et al. 2011).

Simmons et al. (2015) untersuchten in einer Lifestyle-Studie, die auch *DALI*-Pilot-Studie (*Vitamin D And Lifestyle Intervention for GDM Prevention*) genannt wird, wie sich Lebensstilinterventionen (*Healthy Eating (HE)*, Physical Activity (PA) oder HE und PA) auf das GDM-Risiko auswirken.

Dafür wurden schwangere Frauen mit einem Risiko für GDM aus neun europäischen Ländern randomisiert eingeladen. Der BMI der Probandinnen war ≥ 29 kg/m² und sie wurden mit einem 75g oGTT vor der 20. SSW untersucht. Diejenigen ohne GDM wurden zufällig den Gruppen für HE, PA und HE & PA zugeteilt.

Die Frauen erhielten fünf persönliche Gespräche und vier *Coaching*-Einheiten per Telefon, basierend auf einem motivierenden *Interview*. Die Trainer bekamen Anweisungen für standardisierte Trainingsübungen und Interventionswerkzeuge. Ein Gewichtsverlust von <5 kg wurde bei den Patientinnen angestrebt.

Übergewicht, Adipositas und GDM können mit negativen Outcomes in Assoziation gebracht werden, aber die Ergebnisse der Interventionen, um die Risiken zu minimieren, sind sehr verschieden.

In einer früheren *Metaanalyse*, in der Interventionen mit PA und HE durchgeführt wurden, war GWG reduziert, aber das perinatale Outcome (Sectio caesarea oder Makrosomie) und die GDM-Raten wurden nicht verbessert. Weitere große randomisierte Kontrollstudien zeigten keine Reduktion in der *Inzidenz* von GDM mit Lifestyle-Interventionen, aber eine deutliche Senkung im Geburtsgewicht des Kindes.

Obwohl die Prävention von GWG und Makrosomie als Ziele anvisiert werden, gibt es Zweifel, dass eine zu geringe Zunahme von mütterlichem Körpergewicht mit der

Inzidenz für *Small-for-Gestational-Age (SGA)*-Babys und reduziertes Körperfett des Kindes in Verbindung stehen könnte.

Die DALI-Studie wurde in zehn verschiedenen Zentren durchgeführt, jedes mit seiner eigenen Ernährung und PA, angepasst an die jeweilige Kultur. Die zu untersuchenden Werte waren das Körpergewicht der Mutter, Nüchtern-Blutzucker und Insulinsensitivität (HOMA in der 35.-37. SSW). Die Studie sah vor, dass je vier Frauen für jede der drei Interventionen und jeweils einem teilnehmenden Zentrum zugeordnet werden. Insgesamt nahmen 120 Schwangere teil. Die Studie startete im Jänner 2012 und wurde im August 2013 beendet.

Die Ergebnisse überraschten: Es präsentierten sich signifikante Unterschiede in GWG, Nüchtern-Blutzucker und 2 h-Insulin-Level zwischen der HE- und PA-Gruppe. 32% entwickelten trotz der DALI-Interventionen einen GDM. Die Daten zeigen auch, dass HE effizienter als die PA-Intervention ist, um das GDM-Risiko zu senken. Die HE-Intervention führte dazu, dass GWG, Nüchtern-Blutzucker und 2 h-Insulin-Spiegel in der 35.-37. SSW geringer als in der PA- oder in der PA- und HE-Intervention ausgefallen sind (Simmons et al. 2015).

Wirkungen auf die Plazenta und den Fetus:

In der SS bildet die Plazenta ein zusätzliches Repertoire für Zytokine. **Barker et al.** (2012) haben auch eine Studie mit Omentin-1 durchgeführt und wollten sich den Effekt von Adipositas und GDM auf die zirkulierende Omentin-1-Plasmakonzentration in der Nabelschnur und im mütterlichen Plasma genauer ansehen. Omentin-1 wurde im maternalen Organismus und in der Nabelschnur gemessen.

Die Zielgruppe waren schwangere Übergewichtige, Normalgewichtige, die glukosetolerant sind, und Frauen mit GDM zum Zeitpunkt einer bevorstehenden Sectio caesarea. Die Werte wurden bei 22 normalgewichtigen Schwangeren und 22 Frauen mit GDM nach dem Kaiserschnitt gesammelt.

Es zeigte sich eine Nachweisbarkeit von Omentin bei 13 Frauen mit Normalgewicht in der 11. und 28. SSW und sieben Wochen postpartum. Daraus schließt sich, dass Adipositas mit geringen Mengen von Omentin im mütterlichen Plasma in enger Beziehung steht.

In der Nabelschnur hingegen war in dieser Studie kein Effekt von Adipositas an den Omentin-Levels zu erkennen. Aber es konnte bei Frauen mit bereits bestehender Fettleibigkeit in der Plazenta und im Fettgewebe gewonnen werden. Großteils war es auch bei den Übergewichtigen in niedrigen Konzentrationen vorhanden. In der GDM-Gruppe war der Omentin-Spiegel kleiner als bei den Glukosetoleranten. Keinen Effekt von GDM konnte hingegen auf Omentin in der Nabelschnur festgestellt werden.

Die Resultate deuten also daraufhin, dass mütterliches Omentin sich negativ auf das Geburtsgewicht des Fetus auswirken kann und das Kind postpartum auch metabolische Störungen erleiden kann (Barker et al. 2012) (Nayak et al. 2015).

Desoye & van Poppel (2015) beschreiben in einem Artikel die Interaktionen zwischen fetoplazentarer Einheit und *Diabesity (Diabetes and Obesity)*. In diesem *Review* wird der Fokus auf die Effekte von GDM auf Plazenta und Fetus gelegt, genauer auf die fetale Glukose-Insulin-Achse.

Die Veränderungen im fetalen *Phänotyp* sind höchstwahrscheinlich mit der Ernährungsform der Mutter, welche die *intrauterine Programmierung* des Fetus beeinflusst, in Zusammenhang zu bringen. Prozesse und die möglichen Folgen davon auf das weitere Leben des Kindes werden in dieser Zusammenfassung erläutert.

Viele Studien beschreiben, dass die Auswirkungen von Diabesity eine höhere Rate an *Schultersdystokien*, *Sectio caesarea* und Makrosomie des Neugeborenen verursachen. Das vermehrte Körperfett bei den Kindern stellt ein großes Problem dar, denn die Anzahl der Adipozyten wird *in utero* vorprogrammiert. Diese erworbene Menge kann durch verlorenes Körpergewicht nicht wieder reduziert werden. Wenn sich der Fetus also in einer diabetogenen Lage befindet, entwickelt er eine vermehrte Adipozyten-Zahl, die bis zur Geburt und danach bis ins höhere Alter bestehen bleibt.

Die Untersuchungen haben also ergeben, dass die Kinder vor erhöhtem Adipositas-Risiko bewahrt werden müssen.

Das *Hyperglykämie-Hyperinsulinismus*-Konzept von *Jorgen Pedersen*, bei dem die hohen mütterlichen Blutzucker-Spiegel das Pankreas des Fetus stimuliert, um Insulin zu produzieren, wurde durch Amino- und Fettsäuren erweitert. Insulin

bleibt aber das *Schlüsselhormon* für den Fetus, da es die Produktion der weißen Adipozyten und die Steuerung der Triglyceride übernimmt. Neben Insulin wurde *Arginin* noch als mitverantwortliche Aminosäure für Hyperinsulinismus gefunden. Glukose bleibt auch der wichtigste Stimulator für die Insulinsekretion. Hohe Insulin-Spiegel können die Plazentaentwicklung, zugleich auch das Fetuswachstum, die Glykogen-Ablagerung im Plazenta-*Endothel* und den aeroben Stoffwechsel des Kindes anregen.

In GDM-SS wurde auch beobachtet, dass mehr *Hämoglobin* glykosyliert wird und dadurch eine geringere O₂-Kapazität entsteht. In Kombination mit einem eingeschränkten *uteroplazentaren* Blutfluss und geringerem O₂-Transport, kann ein O₂-Defizit für das Kind resultieren. Das wiederum stimuliert die *Erythropoetin*-Synthese und *Erythropoese*. Alle beschriebenen Effekte, die durch das fetale Insulin ausgelöst werden, sind für die plazentare *Angiogenese*, die aus verschiedenen zellulären Mechanismen besteht, mitverantwortlich.

Das *glucose-steal*-Phänomen ist auf den *maternalen-fetalen Gradienten* zurückzuführen, wobei direkt maternale Glukose vom fetalen Insulin in das kindliche System befördert wird. Dieses Phänomen wurde in Ratten- und Schafexperimenten beobachtet und gilt so indirekt für den Menschen.

Da schon in der 8./9. SSW fetale Insulin-Depots gesehen wurden, in der 11. SSW Insulin in den fetalen Organismus sekretiert wird und auch in der 14. SSW im Fruchtwasser gemessen werden kann, ist es schon im ersten Trimester notwendig vorbeugend gegen GDM zu handeln. Frühe Diagnostik und therapeutische Maßnahmen sollen gesetzt werden, um fetale Makrosomie zu vermeiden, und nicht erst im letzten Trimenon, wo sich vorrangig maternale Insulinresistenz manifestiert.

Fetales Übergewicht und Diabetes kann verhindert werden, indem die Schwangeren am Anfang der SS oder bevor sie schwanger werden ihre Gynäkologin und ihren Gynäkologen aufsuchen. Die betreuenden Ärztinnen und Ärzte empfehlen ihnen dann mittels Diätmaßnahmen und körperlicher Bewegung nicht exzessiv Gewicht zuzunehmen oder es zu reduzieren. Obwohl Lifestyle-Modifikationen sehr leicht erscheinen, für die meisten Frauen ist es eine Herausforderung die empfohlene Therapie in ihrem Alltag umzusetzen (Desoye & van Poppel 2015).

Deibert et al. (2016) zeigen in ihrer Studie die Beziehung zwischen mütterlicher *body composition*, Geburtsgewicht und einzelnen *Biomarkern* auf. Adipositas der Mutter ist ein wichtiger Faktor für eine massive Zunahme an Geburtsgewicht und auch verantwortlich für ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko für Übergewicht bzw. ein metabolisches Syndrom im späteren Leben des Kindes. Der Krankheitsprozess hat auf die Organentwicklung des Embryos, z. B. Hypothalamus, und auf die intrauterine Umgebung seine Einflüsse. Der prominenteste Effekt ist dabei die maternale Ernährung.

Die perinatale Programmierung bringt nämlich lebenslange Konsequenzen mit sich, nachdem dem Kind falsches mütterliches Nahrungsangebot zu Verfügung stand. Die fetale Reaktion auf Kohlenhydrate und Fettsäuren wird durch das zugeführte Essen während der sehr sensiblen fetalen Entwicklungsphasen programmiert. Diese Folgen auf das kindliche Organsystem und die endokrinologischen Parameter, wie Insulin, Leptin, TNF- α und *Resistin*, waren Ausgangspositionen für die Untersuchungen dieser Studie.

Das Untersuchungsmaterial bestand aus Blutproben der Mutter und des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt, die aus einer Vene bzw. aus der Nabelschnur entnommen wurden. Außerdem wurde der Lebensstil der Schwangeren per Fragebogen ermittelt.

100 Probandinnen, die mit einem Kind schwanger und in der 36.-42. SSW waren, inkl. ihrer neugeborenen Babys, wurden zugelassen. *Mehrlings-SS*, nicht deutschsprachige Frauen, Schwangere mit einer geistigen Erkrankung oder einer Risiko-SS wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Datenauswertung erfolgte mittels *T-Test*, *Kovarianzanalyse*, *Chi-Quadrat-Test*, SPSS und *Prodi*.

Beispiele zeigen, dass die Zytokine von den unterschiedlichsten Kompartimenten, wie Leber, Muskel, Fettgewebe und Plazenta, stammen, die mehr oder weniger mit dem Fetus korrespondieren. Leptin wird direkt proportional zur Masse des Fettgewebes sekretiert. Es wurde auch festgestellt, dass Übergewichtige höhere Werte aufweisen als Gesunde.

Ein anderer Regulator in der Glukose-Homöostase ist Resistin, das im Fettgewebe, Muskelzellen, Endothel, Trophoblasten und in Plazentazotten zu finden ist. Einige Studien stellten positive Assoziationen mit Resistin und dem Körperfett dar, andere wiederum unterstützen diese Aussage nicht. Die

Serumkonzentrationen stiegen speziell im dritten Trimester und zum Geburtstermin an.

In der Nabelschnur konnten höhere Levels an Resistin gefunden werden, gleichzeitig auch ein Anstieg von hepatischer Glukoseproduktion, das möglicherweise den Fetus vor Hypoglykämie bewahrt.

Der Effekt des maternalen Metabolismus zeigt eine Steigerung der Insulinsresistenz. Adiponektin wird konträr zu Leptin exprimiert, somit verbessert es die Insulinsensitivität durch Aktivierung von Insulin und Reduzierung der Glukoseproduktion. In Übergewichtigen wurden jedoch reduzierte Levels von Adiponektin gefunden. Mutmaßlich wird es in der Plazenta produziert.

Die beschriebenen Zytokine haben möglicherweise einen Effekt auf das SS-Outcome und die fetale Gesundheit. Die Ergebnisse über Leptin und Resistin sind noch umstritten, aber die Adiponektin-Werte sind bei Schwangeren mit GDM deutlich erniedrigt. Der Anstieg von Körperfett in der SS kann mit einem entzündlichen Zustand assoziiert werden. Diese Aussage kann durch die hohen Werte von *proinflammatorischen* Zytokinen, wie CRP, IL-6 und TNF- α bestätigt werden.

Myokine, die während körperlicher Belastung ausgeschüttet werden, haben möglicherweise eine bedeutende therapeutische Rolle auf chronische Erkrankungen. Das aktuelle Wissen ist zu klein, um gesicherte Aussagen über sie und ihre Bedeutung während der Schwangerschaft zu machen.

BDNF ist identifiziert als Regulator zwischen Körperfett und Energie-Bilanz. Niedrige Werte davon wurden bei Patientinnen mit Adipositas und DM Typ 2 gefunden.

Irisin, das in der Plazenta exprimiert mit, verhält sich indirekt proportional zu Adipositas, DM und GDM. Mütter mit GDM weisen signifikant niedrige Konzentrationen im Serum auf, während Frauen ohne GDM hohe Werte präsentieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass körperliche Aktivität das Outcome des Kindes positiv beeinflusst, obwohl es noch zu wenig Wissen über die genauen biologischen Mechanismen gibt.

Myatt beschreibt eine bekannte Kaskade in der Plazenta für die fetale Programmierung. Daher können durch *Dysfunktionen* Plazenta-Syndrome

hervorrufen werden, wie z. B. Abänderungen im Trophoblasten und im vaskulären System. Weiterführend können dadurch Hypoxie-Zustände und Wachstumsstörungen des Fetus begünstigt werden. Dieser oxidative Stress kann zu Wachstumsretardierung und anderen SS-Komplikationen, wie z. B. Präeklampsie, verursachen. Es können möglicherweise auch *aberrante* Hormone zur Ätiologie gezählt werden.

Es werden mehr Forschungsergebnisse über die Wechselwirkungen zwischen Adipokine, Myokine und *Hepatokine*, mütterliche physikalische Aktivitäten, Ernährung und fetale Programmierung gebraucht, um signifikantere Aussagen präsentieren zu können (Deibert et al. 2016).

Laut **Lewis & Desoye** (2017) ist der plazentare Glukosetransfer durch einen *transplazentaren Gradienten* gesteuert, wodurch hohe maternale Glukose-Werte ebenfalls den Blutzucker-Spiegel des Ungeborenen steigern und somit auch das fetale Insulin stimulieren. Insulin ist das Schlüsselhormon für die hepatischen Fettsäuren und Triglycerid-Synthese im weißen Fettgewebe.

Das Vorhandensein der Fettsäuren und der Hyperinsulinismus im maternalen Organismus kann möglicherweise die fetale Adipositas fördern. Die beschriebenen Zustände führen zu fetaler Übergröße.

Frühere Studien zeigten nämlich, dass Mütter und ihre Kinder in der 26.-28. SSW die gleichen Blutfettwerte aufweisen. Das deutet daraufhin, dass maternale Fettsäuren für die fetale Triglycerid-Synthese verwendet werden und in fetalen Adipozyten gelagert werden. Der Prozess in diesem Gestationsalter ist jedoch noch nicht bekannt, wohl aber am Ende des dritten Trimenons, wo sich die Zusammensetzung der Fettsäuren des Fetus von jener der Mutter unterscheidet. Diese Veränderung wird durch den Aufbau der Fettsäuren aus Glukose erklärt.

In GDM-SS wurde außerdem beobachtet, dass in der Umbilikalarterie die Anzahl der *mehrfach ungesättigten* Fettsäuren stark reduziert ist. Dies würde erklären, dass bei bestehendem GDM der Fetus die Fettsäuren für sich selbst nützt. Diese Hypothese unterstützen *ex vivo*-Plazenta-Perfusions-Studien, die ein Ungleichgewicht zwischen der mütterlichen und kindlichen Fettsäuren-Verteilung zeigten. Nur 2-4 % der maternalen Fettsäuren wurden an das Ungeborene weitergegeben.

Auch bei Untersuchungen, die 12 Std. vor einer Sectio caesarea durchgeführt wurden, zeigte sich im fetalen Nabelschnur-Blut nur ein geringes Level an mütterlichen Fettsäuren. Die Fettsäuren-Transporter auf dem *Mikrovillus* der *Synzytiotrophoblasten*-Membran sind verantwortlich für die Aufnahme in den Trophoblasten. Nach Überwinden der Plasmamembran wird an die Fettsäure ein *Coenzym-A* gebunden und eine Formation von Acetyl-CoA entsteht, die nun für weitere Stoffwechselwege zu Verfügung steht. Einige der Fettsäuren sind von dem plazentaren Transport und Metabolismus unabhängig, sie können aufgrund eines maternalen-fetalen-Gradienten durch *einfache Diffusion* passieren.

Die meisten der zirkulierenden Fettsäuren werden in *Lipoproteine* verpackt. Bevor sie in den Synzytiotrophoblasten aufgenommen werden können, müssen sie via Lipolyse durch die *endotheliale Lipase* freigegeben werden. Dieses Enzym wird nicht durch maternale Adipositas oder GDM verursacht, sondern ist nur hochreguliert, wenn Übergewicht neben GDM auftritt. Für die Aktivierung des Enzyms können vielleicht entzündungsfördernde Zytokine, wie TNF- α , mitverantwortlich sein.

Unter gesunden nicht diabetischen Bedingungen werden nur 3% Blutzucker der Mutter in Fettsäuren verwandelt und 10% werden für *Glycerin* als *Triglycerin*-Vorstufe gebraucht.

Docosahexaensäure (DHA) ist eine essentielle mehrfach ungesättigte Fettsäure für den Fetus und somit ist der transplazentare Mechanismus lebenswichtig für eine akkurate Entwicklung des Ungeborenen, speziell für das Gehirn und die *Retina*. Die Expression des *DHA-spezifischen-Transporter* ist bei GDM reduziert, daher ist der transplazentare Transfer unter diesen Bedingungen nur eingeschränkt möglich.

Übergewicht einer Schwangeren ist auch mit *lipotoxischen* plazentaren Bedingungen mit Aktivierung von entzündlichen Prozessen und oxidativen Stress assoziiert. Weiters wurde festgestellt, dass mütterliche Adipositas einen intrazellulären Lipidumsatz in der Plazenta durch die Hochregulation von *Comparative Gene Identification-58 (CGI-58)*, ein Schlüsselregulator der *TG-Hydrolyse*, auslöst. Diese Veränderungen werden mutmaßlich durch die hohen Levels der mütterlichen Blutfette oder durch entzündungsfördernde Zytokine verursacht.

Es ist auch bekannt, dass die Plazenta ebenfalls ein guter Speicher für Fettsäuren, die dann zu Triglyceriden umgewandelt werden, ist. Diese Vorräte an Triglyceriden sind bei maternalen GDM und Übergewicht höher. Das erklärt die gesteigerte Triglycerid-Speicherung, wenn hohe Werte von Fettsäuren und Insulin bei Diabesity vorliegen.

Der Trophoblast verfügt aber über einen limitierten Speicher an Fettsäuren, weil mit zunehmender GDM- und Übergewichts-Zunahme steigen die plazentaren Triglyceride nicht weiter an. Das liegt vielleicht an der Aktivierung von CGI-58, der *Co-Aktivat* der *Triglycerid-Lipase* im Fettgewebe, infolge vom maternalen Hyperinsulinismus.

Die Plazenten von GDM-Patientinnen weisen eine 40–50% reduzierte Kapazität für Fettsäure-Oxidation im Vergleich zu den Kontroll-Plazenten auf. Das zeigt, dass der Fetus entweder über erhöhte Werte verfügt oder noch andere *Lipid-Pools* verfügbar sind. Es gibt auch geschlechtliche Unterschiede bei den Plazenten. Die Aufnahme der Fettsäuren in den Synzytiotrophoblasten ist geringer in männlichen Plazenten, wobei maternale Diät mit Ω -3 Fettsäuren wiederum einen Effekt auf die plazentare *Transkription* hat, auf den mehr weibliche Plazenten ansprechen (Lewis & Desoye 2017).

Gauster et al. (2011) beschreiben in ihrem Artikel präziser von einer Dysregulation der endothelialen Lipase, die gehäuft bei Schwangeren mit GDM vorkommt, und so stellen sich die Frage, ob durch ihre Expression Komplikationen in der SS entstehen können.

Mittels *Reverse-Transcription-Polymerase-Chain-Reaction (RT-PCR)* wurden Plazenten von übergewichtigen Frauen mit GDM untersucht und Zellen daraus gewonnen. Diese wurden mit Insulin, Glukose, Leptin und TNF- α behandelt und die EL wurde gemessen.

Inhibitoren von *Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer' (NF- κ B)* und *Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK)* wurden eingesetzt, um Signalwege zu erkunden und die EL-Regulation in den Endothelzellen zu erforschen.

Die Probandinnen, die einerseits einer gesunden Gruppe angehörten, einen BMI von $<25 \text{ kg/m}^2$ hatten, und andererseits jene, die sich in der zu untersuchenden Gruppe befanden, mit einem BMI von $>25 \text{ kg/m}^2$, waren mit einem Kind

schwanger. SS mit *Hypertonie*, Präeklampsie, metabolisches Syndrom, *Steroid-Einnahme*, *AIDS*, Alkohol- oder Drogenmissbrauch wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Im Gegensatz zur Vergleichsgruppe mit den unauffälligen SS ist in den Plazenten der GDM-Patientinnen die EL 1,9-fach erhöht, wobei GDM und Adipositas allein keinen aussagekräftigen Effekt zeigten.

Die Analysen der metabolischen Parameter im mütterlichen venösen und im fetalen umbilikalen venösen Plasma ergaben hohe Konzentrationen von Insulin, Leptin, Glukose und TNF- α in der Diabetes-Gruppe. Die Zellstruktur-Untersuchungen ergaben, dass TNF- α und Leptin, nicht aber Insulin und Glukose, die EL-Expression regulieren. Die Erkenntnis aus dieser Studie ist, dass eine metabolische Entzündung mit hohen Leptin- und TNF- α -Konzentrationen einhergeht und dadurch in der fetoplazentaren-Einheit die Expression der EL regulieren (Gauster et al 2011).

In einer weiteren Studie beschäftigen **Gauster et al.** (2011) sich mit GDM und die Wirkungen auf die Plazenta, durch die als eine natürliche Barriere im weiblichen Organismus nicht nur Stoff- und Gasaustausch möglich ist, sondern auch metabolische Veränderungen und komplizierte SS-Verläufe mit ihr assoziiert werden müssen.

3-5% der SS entwickelten einen GDM, aber die Tendenz ist bis zu 20% in speziellen Regionen steigend und betrifft meist übergewichtige Frauen. GDM ist mit erhöhter fetaler Morbidität und Mortalität verbunden.

Die *Developmental Origin of Health and Adult Disease (DOHAD)* prognostiziert Langzeitfolgen für den Fetus, der in der SS mit Übergewicht, Hypertonie, DM Typ 2 und dem metabolischen Syndrom konfrontiert wurde. Aus diesen *Pathologien* resultieren plazentare Syndrome wie Entwicklungsstörungen, eine aberrante Morphologie und Defizite in der Transportfunktion.

Die Pathophysiologie des GDM ist noch nicht völlig geklärt, aber zu den Hauptcharakteristika zählen reduzierte maternale Insulinsensitivität, Hyperglykämie und *Hyperlipidämie*.

In der zweiten Hälfte der SS, wenn sich GDM bereits manifestiert hat, müssen sich die plazentaren Mikrovilli einer Angiogenese und *Vaskularisation* unterziehen. In

dieser Phase adaptiert sich die Plazenta vermutlich an die diabetogene Stoffwechsellage. Die Villi zeigen sich unreif und weisen Aberrationen in ihrem Aufbau auf.

Das Hauptproblem ist, dass 30-40% diese Veränderungen bereits aufweisen, wenn GDM in der frühen SS diagnostiziert wird. Eine Vorstellung bei einer Fachärztin und einem Facharzt vor der SS wäre somit eine Präventionsmaßnahme, um einen GDM frühestmöglich zu erkennen bzw. die pathologischen Auswirkungen davon zu verhindern.

Die Plazenten von GDM-Müttern sehen meist groß, überladen und dick aus. Diese Umstände sind sowohl für ein höheres Gewicht der Plazenta als auch für den Fetus anzunehmen.

Die plazentare Angiogenese wird durch den *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, *Fibroblast Growth Factor (FGF)*, *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)* und plazentaren Wachstumsfaktor verursacht. Die meisten von ihnen sind eher in der *Mikro-* als in der *Makrovaskularisation* zu finden. Dieses Ungleichgewicht könnte die Ursache für die morphologische Veränderung an den Mikrovilli sein.

VEGF-Levels zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Expression von *FGF-2* war erhöht, wobei der *FGF-2R (FGF-2 Rezeptor)* herabreguliert war. Hohe *FGF-2*-Konzentrationen wurden im Nabelschnur-Blut der GDM-Fälle gemessen. Im Gegensatz dazu war die *PPAR* im Vergleich zur Kontrollgruppe dereguliert.

Die Länge und die Permeabilität der Plazentazotten sind ausschlaggebende Parameter für den maternalen-fetalen Austausch. In den GDM-Plazenten waren die *Adhäsion* und *tight junctions* eindeutig zurückgebildet, das bedeutet, dass die Plazentaschranke eingeschränkter in ihrer Funktion ist.

Zytokine, die meisten im Immunsystem und Fettgewebe produziert, wurden auch in der Plazenta gefunden. Die plazentalen Zytokine wurden mit entzündlichen Bedingungen während des dritten Trimesters in Verbindung gebracht. Es ist bekannt, dass inflammatorische Reaktionen und eine endotheliale Umverteilung zwei Hauptcharakteristika unter GDM-Bedingungen sind.

IL-1 β und TNF- α sind die beiden häufigsten Parameter, die in den Plazenten gemessen wurden. Die Sekretion wird mit den hohen Blutzucker-Spiegeln assoziiert. Weitere Hinweise auf einen entzündlichen Ablauf beweisen hohe Levels von CD14+/CD68+ - Makrophagen, die in den Plazentazotten bei adipösen Schwangeren vorkamen.

Die vorhandenen Daten über die Plazenta-Auswirkungen im GDM-Zustand geben eine gute Basis für weitere Forschung an den Folgen für den Fetus bzw. das heranwachsende Kind (Gauster et al. 2011).

„Die menschliche Plazenta bei Diabetes und Adipositas: Freund oder Feind?“, fragt sich **Desoye** (2018) in seinem *Review*. Die Plazenta spielt eine zentrale Rolle für die fetale Entwicklung und das Wachstum. Maternale und fetale Veränderungen sind Ursachen mit Aberrationen an der Plazentastruktur und -funktion, die wiederum Konsequenzen auf die Entwicklung und Wachstum des Ungeborenen nach sich ziehen.

Die Plazenta ist während ihrer Entstehung in der SS vermutlich, abhängig von unterschiedlichen Zeitpunkten, diversen metabolischen Schwankungen und kritischen Phasen ausgesetzt. Daraus folgt, dass plazentare Strukturen und diverse Vorgänge dadurch beeinflusst werden. Prädiabetes und GDM manifestieren sich daher auch zu verschiedenen Zeiten der SS mit unterschiedlichsten metabolischen Auswirkungen.

Am Anfang der SS, in der 12. SSW, wiegt die Plazenta nur 5% von dem Gewicht, das sie zum Schluss der SS gewogen hat. Die Schwere veränderte sich von Woche zu Woche, das Maximum wurde jedoch in der 10.-14. SSW erreicht. Dieses schnelle Wachstum spricht für eine umfeldbedingte Störung, somit haben metabolische oder entzündungsfördernde Störungen in der Früh-SS profunde Effekte auf die plazentare Entwicklung.

In der frühen SS wird die *Blastozyste* in mehreren Schritten implantiert, die sich in zwei Komponenten unterteilt: einerseits in eine innere Zellmasse, aus welcher der Embryo entsteht, andererseits in den Trophoblasten und das Plazentagewebe. Anfangs ist die Plazenta einer niedrigen Sauerstoffumgebung ausgesetzt, wenn sich die Spiralarterien bereits entwickeln.

Daraus entwickelt sich ein oxidativer Stress für den Trophoblasten. Wird dieser physiologische oxidative Stress mit oxidativen und/oder inflammatorischen Stress überlagert, so kann das zu Diabesity führen und kann in weiterer Folge eine Retardierung im Trophoblasten-Wachstum auslösen. Der genaue Mechanismus der Plazenta-Reaktion ist noch nicht geklärt.

Das sind komplexe Abläufe während der Trophoblasten-*Invasion* und Entwicklung der Spiralarterien, die vermutlich durch GDM und Adipositas beeinflusst werden. Unter den vorherrschenden Sauerstoffbedingungen in Kombination mit Hyperglykämie und/oder entzündungsfördernden Stress kann ein inhibierender Effekt auf das Trophoblasten- und Plazenta-Wachstum, welche die Invasion verhindern, mit Retardierung der Arterienbildung und der Trophoblasten-*Proliferation* entstehen.

Insulin kann nicht direkt auf das Plazenta-Wachstum einwirken, weil der Insulinrezeptor an der Plasmamembran des Synzytiotrophoblasten sitzt und der *Zytotrophoblast* darunterliegt. Die beiden müssten sich also verbinden, das wiederum durch die *Matrix-Metallo-Proteinase 14 (MMP14)* möglich ist. Diese Proteinase wird durch Insulin und TNF- α hochreguliert und ist in der Plazenta zu finden. Dieser Vorgang wird v. a. bei Patientinnen mit DM Typ 1 im ersten Trimenon beobachtet. Es ist möglich, dass MMP14 abhängig von der täglichen Insulin-Dosis ist und eine ausschlaggebende Ursache für die Insulinsensitivität sein könnte.

Die meisten vorhandenen Diabesity-Studien wurden am Ende der SS ausgeführt. Im zweiten und dritten Trimester nehmen die Plazentengrößen von Diabesity-Müttern massiv zu und es sind funktionelle Unterschiede zu beobachten.

Die Theorie, dass der Fetus in GDM-SS einer erhöhten Gefahr für Hypoxie ausgesetzt ist, hielt sich lang. Jetzt wird diese Aussage möglicherweise durch die folgenden Argumente noch länger aktuell bleiben: Durch vermehrten Bedarf des Fetus an Sauerstoff für die Verbesserung im fetalen System, da die Blutzucker-Level parallel hoch sind, entsteht nämlich ein Mangel an Sauerstoff. Zeitgleich wird vermehrt Hämoglobin glykosyliert, somit herrscht ein schwaches Sauerstoffangebot im intervillösen Raum. Der Fetus reagiert darauf mit vermehrter Produktion von Erythropoetin. Die Plazenta reagiert nun auch auf das niedrige Sauerstoffangebot, das v. a. in Typ 1-DM-Patientinnen beobachtet wurde,

indem sich die PlazentagefäÙe durch Angiogenese erweitern und sich anders anordnen als beim gesunden Menschen. Das fetale Insulin ist für den Vorgang der Angiogenese verantwortlich.

Ein weiterer Aspekt für die Prävention des ungeborenen Kindes, wäre eine Verhinderung von *arteriosklerotischen Plaques* im fetalen Blutkreislauf. Dies wurde bei Müttern mit DM Typ 1 vermehrt beobachtet. Im intervillösen Raum kann eine maternale *Hypercholesterinämie* entstehen und somit könnte auch die fetale *Aorta* mit Plaques betroffen sein. Es gibt noch keine Beobachtungen zu *Läsionen* auf der fetalen Seite dazu. Man vermutet, dass effiziente fetale Abwehrmechanismen gegen den Cholesterinfluss vorhanden sein müssen.

Außerdem kommt es auch auf die *Heterogenität* der Plazenta an, die vorherrschen kann, unterschiedliche Plazentazellen und zeitlich verschiedene metabolische Bedingungen können nämlich die Stoffwechsellage beeinträchtigen. Wenn das mütterliche System Störungen ausgesetzt ist, liegt es nicht nur an der Plazentakapazität, sondern auch an der metabolischen Dosis an Mediatoren, mit der die fetoplazentare Einheit konfrontiert wird.

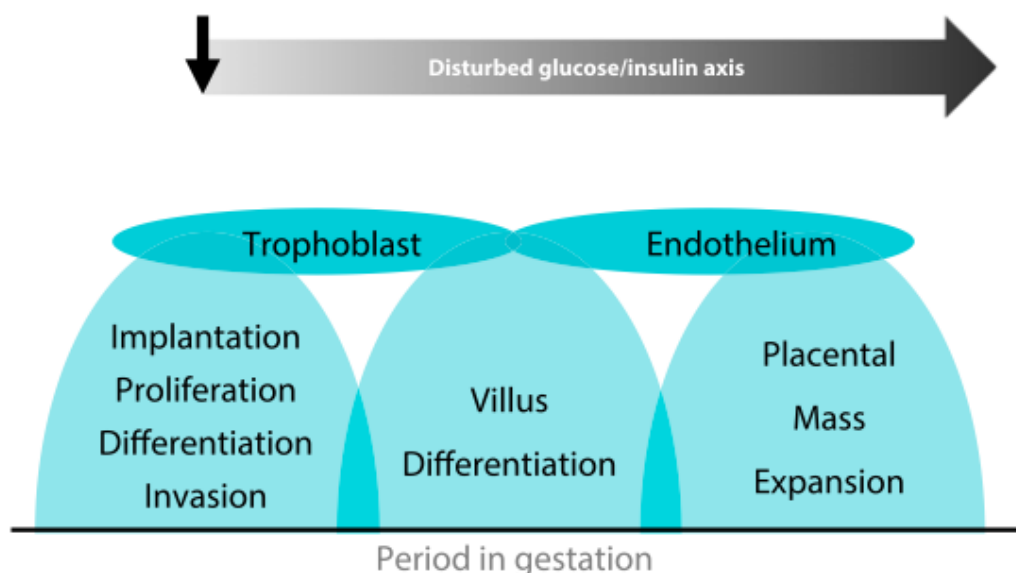


Abbildung 22: Effekte von Diabetes auf die Plazenta, abhängig von den metabolischen Bedingungen und vom Zeitpunkt in der Schwangerschaft

(mit freundlicher Genehmigung von Biolution GmbH,
Biolution GmbH 2018, p. 1362)

Daten aus *randomisierten* kontrollierten Untersuchungen sind eine gute Basis dafür, um eine Demonstration des *Ursache-Wirkungsprinzips* zu vollziehen (Desoye 2018).

Es existieren also einige Ergebnisse, die gesichert, widersprüchlich oder noch nicht ausreichend erforscht sind.

Zusammenfassung gesicherter Ergebnisse endokrinologischer Auswirkungen auf Mutter, Plazenta und Fetus:

Bei nicht schwangeren Frauen:

IL-6 ist ein wichtiger Faktor, der während körperlicher Arbeit im Skelettmuskel exprimiert wird und dem immunregulatorische Eigenschaften zugesprochen werden. Er wirkt sowohl antiinflammatorisch als auch lipolytisch. TNF- α und IL-6 gemeinsam potenzieren diese positiven Auswirkungen im Organismus. Bei Nichtschwangeren wirkt sich Sport positiv auf die Insulinresistenz aus und Leptin wird gesenkt.

Bei Schwangeren:

In der SS wurden die höchsten Spiegel bei IL-1 β , IL-6, IL-10 und TNF- α gemessen. Diese Serumwerte, die durch MPVA entstanden sind, unabhängig von der Intensität der körperlichen Aktivität, wirken sich günstig auf die Insulinresistenz und -sensitivität aus. Die Werte von IL-6 stiegen an, je niedriger die FPIR war.

Niedrige Omentin-1-Werte sind bei adipösen Schwangeren mit Glukosetoleranz und insulinresistenten Status vorzufinden. Dadurch sind die Nüchtern-Insulin-Spiegel deutlich erhöht, dient somit als Indikator für Insulinresistenz und wirkt sich nachteilig auf das fetale Geburtsgewicht aus.

Die Leptin-Werte verhielten sich widersprüchlich und müssen noch genauer erforscht werden. Leptin, aber nicht TNF- α , korreliert mit Körperfett- und Gewichtszunahme. Wenn Leptin sinkt, dann verringern sich auch die Körpermasse und das -fett. TNF- α wird hingegen als Marker für Insulinresistenz assoziiert, denn am Ende der SS wurden hohe Spiegel von TNF- α gemessen.

In Plazenten von Adipösen wurden ebenfalls hohe Leptin-Werte gefunden, jedoch wurde keine Korrelation mit Insulinresistenz festgestellt. Bei physisch aktiven Schwangeren wurden niedrige Level von Leptin und TNF- α gemessen.

Bewegungen, die während der gesamten SS, und Aktivitäten, die plötzlich abgebrochen wurden, führten zur Senkung dieser beiden Marker.

IL-1 β , TNF- α , CD14+/CD68+ - Makrophagen wurden in den Plazentazotten gefunden und ihre Sekretion wird aufgrund hoher Blutzucker-Spiegel vermutet.

Adiponektin wird konträr zu Leptin produziert und ist für erhöhte Insulinsensitivität verantwortlich.

Da das Sauerstoffangebot durch die diabetogene Stoffwechsellage eingeschränkt ist und vermehrt Hämoglobin glykosyliert wird, nimmt als Folge die Angiogenese in der Plazenta zu. Ihre Morphologie unterscheidet sich somit zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der SS. Die Ätiologie für eine fetale Übergröße ist u. a. auf den transplazentaren Gradienten zurückzuführen. Weiters gehen erhöhte Werte von Leptin und TNF- α mit einer hochregulierten endothelialen Lipase einher.

Da bei GDM eine *Downregulation* des DHA-spezifischen Transporters, der für mehrfach ungesättigte Fettsäuren wichtig ist, zu beobachten ist, kann es bei GDM-Bedingungen zu Einschränkungen im transplazentaren Austausch kommen. Dieser Prozess wird wiederum durch entzündliche Parameter ausgelöst.

Niedriges Sauerstoffangebot und vorherrschende inflammatorische Prozesse können also Auslöser für Veränderungen der Mikrovilli, überladene Plazenten und fetales Übergewicht sein.

Dänische Interventionsstudien zeigen, dass moderate Bewegung eine Gewichtsabnahme, Senkung des GDM-Risikos und eine geringe Prävalenz für Sectio caesarea und Präeklampsie auslösen kann.

Zytokinkonzentrationen verhalten sich zu unterschiedlichen Zeiten der SS, im ersten, zweiten und dritten Trimester verschieden.

3.4 Physiologische Auswirkungen auf die Mutter und den Fetus:

Bevor eine Schwangere Sport treibt, soll sie gründlich von ihrer Fachärztin und ihrem Facharzt untersucht werden, ob Mutter und Kind gesund ist oder ob physische Tätigkeiten zum Teil oder zur Gänze eingeschränkt werden müssen.

Dazu soll dringend abgeklärt werden, ob die Patientin Übergewicht, GDM oder sonstige Erkrankungen aufweist. Betroffene neigen nämlich dann eher zu *Komorbiditäten* als gesunde Nichtschwangere/Schwangere, da die genannten Erkrankungen, wie schon erwähnt, einige Risikofaktoren mit sich bringen.

Rhythmische Sportarten, die sich nach den ACOG-Empfehlungen während der SS besonders gut eignen, sind Schwimmen (Es besteht dabei kein Infektionsrisiko!), Fahrradfahren, Gehen, Laufen, *Aerobic*, etc. Diese Aktivitäten sind speziell für diese Zielgruppe geeignet, da die Abläufe nicht rückartig, sondern harmonischer als bei anderen Sportarten sind. Schwangere sind trotz ihres großen Uterus dabei auch weniger in ihrer Bewegung eingeschränkt und das Verletzungsrisiko fällt außerdem geringer aus als bei anderen Aktivitäten.

Yoga gehört auch zu dieser Rubrik, es dient mit entsprechenden Übungen sowohl zur Stärkung und Dehnung der Muskeln als auch zur Entspannung für Geist und Körper. Die logische Konsequenz daraus ist auch, dass im ersten Trimenon die Ausführungen durch den geschützten Embryo hinter der *Symphyse* und geringeren Bauchumfang leichter fallen als im zweiten und dritten Trimester, wo der weibliche Körper bis zu diesem Zeitpunkt schon eine Reihe an gestationsbedingten Adaptionen durchlebt hat. Durch die vermehrte körperliche Belastung, bedingt durch Anpassung an die SS, sind Schwangere nun mehr beweglich eingeschränkt und somit steigt auch automatisch das Risiko sich zu verletzen.

Muskeltraining fördert außerdem die allgemeine körperliche Fitness, eine gute Körperhaltung und kann eine mögliche *Urininkontinenz*, *Rektusdiastese* und Varizenbildung verhindern.

Beckenbodentraining ist besonders nach der Geburt wieder zu empfehlen, da durch die Auflockerung des Gewebes, bedingt durch *Relaxin* und Östrogen, eine Senkung der Organe gefördert wird und durch Kräftigen des Muskels durch einfache Übungen im Alltag entgegengewirkt werden kann.

Intensives körperliches Training wird erst wieder ca. ab der vierten Woche postpartal empfohlen, denn im Wochenbett soll sich der weibliche Körper von den Strapazen der Geburt erholen.

Da in der SS die Gewichtszunahme, Schwerpunktverlagerung und Gelenkinstabilität ein erhöhtes Verletzungsrisiko darstellen, sind die *Motorik* und *Koordination* bei körperlicher Aktivität besonders gefordert. Aus diesem Grund sind *Mannschafts-, Wettkampf- oder Kampf-Sportarten* und von Tätigkeiten mit hoher *Sturzgefahr, Beschleunigungs- bzw. Abbrems-Manöver* nicht ratsam, denn *stumpfe Bauchtraumata* können zur Auslösung vorzeitiger Wehen bzw. zu einer Plazentalösung führen. Im Allgemeinen wird den Schwangeren aufgrund einer möglichen *Dekompensionskrankheit* das Tauchen ebenfalls nicht empfohlen! Eine Ruhigstellung, z. B. einer Extremität, kann eine Thrombose auslösen, da das Risiko in der SS ohnehin schon deutlich dafür erhöht ist (ACOG 2002) (ACOG 2014) (Hollmann & Strüder 2009, p. 644) (Kagan & Kuhn 2004) (Wolfe & Davies 2003).

Laut **Wolfe & Davies** (2003) und **Kagan & Kuhn** (2004) sollten auch Aktivitäten in Rückenlage und *Valsava-Pressmanöver* aufgrund erhöhter Verletzungsgefahr vermieden werden, denn zum ersten kann die *Vena cava inferior* komprimiert werden und somit zu einer *fetalen Dezeleration* führen, zum zweiten kann der venöse Rückstrom zum Herzen gefährdet werden und somit *fetalen Distress* verursachen.

Bredin et al. (2013) beschreiben in ihrer *systematischen Übersichtsarbeit*, basierend auf gründlicher Untersuchungen zwischen 1982 und 2009, dass Schwangere mit unauffälligem SS-Verlauf, unabhängig davon, ob sie vor der SS schon aktiv waren, und ihrer körperlichen Fitness, einem sehr geringen Risiko für Benachteiligungen, hinsichtlich mütterlicher bzw. fetaler Gesundheit, ausgesetzt sind.

Insgesamt 49.655 Stunden wurden Schwangere während Beanspruchung ihrer Körper beobachtet. Die Fragestellung lautete, ob es Nachteile für Mutter und Kind gibt und welche kleinen bzw. größeren Ereignisse im weiblichen Organismus auftreten können.

Große Ereignisse ergaben eine Rate von 1,4 pro 10.000 h und kleinere Ereignisse ein Ergebnis von 6,8 pro 10.000 h während körperlicher Betätigung. Zum Ersten zählte z. B. ein Ausfall einer Probandin und zum Zweiten sind Beinkrämpfe, Übelkeit und Erschöpfung Reaktionen, die während des Versuchs vorkamen. Die

kleineren *Events* wurden als Unannehmlichkeiten gezählt und nicht als wirkliche, bedrohliche Konsequenz für Mutter bzw. ihr Baby. In dieser Zusammenfassung wurde nur von einem Abbruch berichtet, weil die Probandin uterine Kontraktionen erlitten hatte. Obwohl selten vorkommend, war die meist angegebene fetale Auswirkung, die *Bradykardie*. Der Herzschlag normalisierte sich erneut nach Beendigung der physischen Arbeit.

Die moderaten körperlichen Aktivitäten wurden von den schwangeren Probandinnen, die eine komplikationslose SS erlebten, mit einer Intensität von 50-70% des Maximums dreimal pro Woche, 30 min pro Übung, durchgeführt. Die Untersuchungsprogramme dauerten insgesamt zwischen 12 und 24 Wochen, in denen die Schwangeren Sportarten wie z. B. Radfahren (*Hometrainer*), Schwimmen, Gehen, etc. ausübten.

Obwohl die Beweise für eine Empfehlung des moderaten Sports in einer SS sprechen, wird den betroffenen Schwangeren sicherheitshalber geraten Bewegungsformen zu wählen, die ein minimales Risiko für Gleichgewichtsverlust und Verletzungen aufweisen (Bredin et al. 2013).

Kagan & Kuhn (2004) und **Wolfe & Davies** (2003) beschreiben in ihren Studien über die Belastungsgrenze während körperlicher Aktivität. *Die Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin* rät zu einer Belastung bis zu einer Herzfrequenz von *130/min*. Als sicherer Richtwert gilt ein normales Gespräch während moderater körperlicher Aktivität, um unter der *maximalen Belastungsgrenze* zu liegen. Ob sich die maximale bzw. *submaximale* Leistungsfähigkeit aber in der SS verbessert oder verschlechtert, ist man sich nicht einig. Empfohlen wird jedoch, dass *50-70 %* der max. Belastungsgrenze nicht überschritten werden sollte!

Beim Fetus wurden Dezelerationen nach physischer Aktivität der Mutter bei einer Untersuchung auf max. Belastung an der *aeroben Belastungsgrenze* festgestellt. Unter submaximaler Belastung gab es jedoch keine negativen Vorkommnisse und auch die Dezelerationen hinterließen keine bleibenden Schäden bei den Kindern (Kagan & Kuhn 2004) (Wolfe & Davies 2003).

Jackson et al. (1995) untersuchten in ihrer Studie *histomorphologisch* diverse Plazenten von Müttern, die während ihrer SS regelmäßig moderate Bewegung betrieben. Bis dahin stand fest, dass das Geburtsgewicht des Fetus direkt

proportional zur Intensität der körperlichen Ertüchtigung der Mutter während der letzten Hälfte der SS reduziert wird. Das Körpergewicht wird zwar verringert, aber das Gehirn- oder Skelettwachstum wird dabei nicht negativ beeinflusst.

Die Probandinnen waren Nichtraucherinnen zwischen 21 und 40 Jahren, die ein Körpergewicht von 45-70 kg, davon 10-30% Körperfett gemessen, hatten, und generell in einem guten Gesundheitszustand waren. Sie kamen aus einer mittleren oder höheren sozialen Schicht und ernährten sich ausgewogen während ihrer gesamten SS. Alle SS waren Einzel-SS, wiesen keine pathologischen Verläufe auf und die Geburt fand zum errechneten Termin statt. Alle 60 Frauen führten einen aktiven Lebensstil, auch schon mindestens sechs Monate vor der Empfängnis.

20 davon stoppten ihren aktiven Lebensstil, als sie von ihrer SS erfuhren. Die Plazenten dieser Schwangeren wurden der *CON-Gruppe (control-group)* für Plazenten, die nicht mit regelmäßigen moderaten Sport konfrontiert waren, sondern nur mit Tätigkeiten, wie Haus- und Gartenarbeit, Spaziergänge, etc., während des gesamten SS-Zeitraumes, zugeteilt.

20 Plazenten der Frauen, die sich freiwillig 30 min lang >50% der individuellen maximalen Belastungsgrenze mindestens dreimal pro Woche oder auch mehr aussetzten, waren die *EX CONT-Gruppe (exercise continued-group)* in dieser Untersuchung.

Die dritte Gruppe *EX EARLY (exercise early only group)* bildeten diejenigen Schwangeren, die Aktivitäten wie Laufen, *Aerobic* und *Ski-Cross* ausübten. Sie haben ihr Bewegungsschema für die ersten 20 SSW eingehalten und haben dann abrupt die sportlichen Aktivitäten eingestellt.

Die Geburtsgewichte der Kinder und *anthropometrischen* Messungen wurden innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Geburt durchgeführt.

Dies war die erste Studie, die zeigte, dass MVPA Veränderungen der Plazenta und des Zottenwachstums im Vergleich zu inaktiven SS-Plazenten bewirkt. Diese Änderungen passierten zu verschiedenen Zeitpunkten, während die physischen Tätigkeiten erfolgten. Zu den Konsequenzen zählen Zunahme der Villi-Oberfläche, des *parenchymalen* und *vaskulären* Volumens. Physiologisch gesehen werden somit die *Plazentaperfusion* und *Transportkapazität* verbessert!

Die zwei aktiven Gruppen wurden miteinander verglichen und beide zeigten eine Zunahme des parenchymalen Gewebes der Plazenten. Die Ultraschall-Untersuchung in der 20. SSW zeigte, dass regelmäßige Bewegung ein verstärktes *villöses* und *vaskuläres* Wachstum zur Folge haben kann.

Die EX CONT hatte ein signifikantes großes Volumen im funktionellen *Parenchym* zum Zeitpunkt der Geburt. Da die distalen peripheren Villi nicht verändert waren, in Kombination mit den vaskulären Änderungen, wird angenommen, dass die frühe Stimulation der Bewegungen den maternalen und fetalen Plazenta-Blutfluss ansteigen lässt, um die fetale Sauerstoff- und Substratversorgung zu gewährleisten (Jackson et al. 1995).

In einer weiteren Untersuchung von **Clapp III et al.** (2000) wurde eine *Nullhypothese* aufgestellt, die besagte, dass kein Zusammenhang zwischen MVPA in früher SS und dem fetalen Geburtsgewicht besteht.

46 inaktive Frauen wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die einen trieben keinen Sport (n=24) und die anderen (n=22) wurden erhöhten körperlichen Belastungen drei- bis fünfmal die Woche ausgesetzt. Die Kinder der aktiven Schwangeren waren signifikant schwerer und größer als die der inaktiven.

In der Mitte der SS wurde beobachtet, dass das Plazentawachstum schneller voranging, die *morphometrischen Indizes* der Plazentafunktion waren bei den aktiven Frauen größer. Es gab keine Unterschiede bzgl. Körperfett, Kopfumfang, *Ponderal-Index* oder mütterlicher Gewichtszunahme. Diese Daten zeigen, dass frühes Beginnen von MVPA in der SS eine Zunahme des fetalen Wachstums zur Folge hat (Clapp III et al., 2000).

In der nächsten Studie nahmen sich **Clapp III et al.** (2002) vor die Nullhypothese, dass zu unterschiedlichen Zeiten das Ausmaß von belastenden körperlichen Aktivitäten keinen Effekt auf die fetoplazentare Einheit haben, zu testen. Dafür wurden 75 regelmäßig aktive Frauen (vor ihrer SS) in der 8. SSW randomisiert evaluiert.

Die Resultate dieser Studie zeigen leichtere und dünnere Kinder von Müttern, die in der Mitte und am Ende der SS viel Sport betrieben. Im Vergleich dazu waren die Kinder größer und dicker von Schwangeren, welche nach der 20. SSW die physische Arbeit minimierten. Mütterliche Gewichtszunahme,

histomorphometrische Indizes der Plazentafunktion waren viel höher in der *high-low*-Gruppe.

Die Datenauswertung ergab, dass in der Mitte und am Ende der SS ein höheres Ausmaß von MVPA die fetoplazentare Entwicklung einschränkt, wobei eine Reduktion in körperlicher Aktivität das Gewicht deutlich ansteigt und der Anteil an Körperfettmasse viel größer ist als bei Aktiven (Clapp III et al., 2002).

Bergmann et al. (2004) überprüften, ob Laufen einen Effekt auf die Zellproliferation und die villöse vaskuläre Entwicklung in der Plazenta hat. Bis zu diesem Zeitpunkt waren Ergebnisse dokumentiert, dass Umweltfaktoren sich auf das Plazentawachstum auswirken.

11 Plazenten von gesunden Frauen mit unkomplizierten SS-Verläufen wurden bzgl. maternales Gewicht, Ernährungsweise und Geburtsgewicht untersucht. Weitere 11 Plazenten wurden für die Kontrollgruppe bestimmt.

Das Resultat zeigte, dass das villöse vaskuläre Volumen deutlich vergrößert war als in der Kontrollgruppe. Das zeigte der Proliferation-Index in den einzelnen Plazenten. Bergmann et al. zeigten, dass körperliche Bewegung während des gesamten Zeitraumes der SS einen klinischen Effekt hat, der bei Anomalien im fetalen Wachstum eine noch größere Bedeutung hat, weil Sport in diesen Fällen den Sauerstoff- und Substrat-Transport verbessern könnte (Bergmann et al. 2004).

Laut **Clapp III** (2003) sind die Wechselwirkungen zwischen mütterlichen körperlichen Aktivitäten, fetaler Sauerstoffversorgung und fetoplazentarer Entwicklung sehr komplex, da die Effekte von den maternalen Voraussetzungen (Plazentaperfusion und Blutzuckersituation), der Intensität, Frequenz, Dauer, Art der Bewegung, körperlichen Fitness und des SS-Zeitpunktes, abhängig sind.

Körperliche Tätigkeiten fördern das Plasmavolumen, Volumen im intervillösen Zottenraum, Plazentavolumen und Herzzeitvolumen. Daher soll besonders in der Mitte und am Ende der SS, wo das Gleichgewicht zwischen Glukose und Sauerstoff verbessert werden könnte, Bewegung ausgeübt werden. Diese Reaktionen puffern die Sauerstoff- und Nährzufuhr auf der Plazentaseite.

Der schwache Blutfluss verursacht auch einen Abfall des pO_2 (*Sauerstoffpartialdruck*), daraus folgt eine *sympathische* Reaktion des Fetus. Die

Kombination aus verbesserter Plazentaperfusion und Blutzusammensetzung gewährleistet aber die adäquate Versorgung des Kindes.

Moderate Bewegung verbessert die *anatomischen* Marker und die Plazentaperfusion, während das Gewicht des Kindes zunimmt. Während *vigorous-physical activity* wurde das fetale Gewicht jedoch reduziert. Bei vernachlässigter Bewegung nimmt das Geburtsgewicht hingegen zu, wird sie aber wieder gesteigert, wurden Gewichtsabnahmen beobachtet. Die Mütter, die viel Kohlenhydrate zu sich nahmen und sich regelmäßig bewegten, brachten trotz Bewegung *Large for Gestational Age (LGA)*-Babys zur Welt.

Die Hypothese, dass durch körperliche Aktivität die Gefahr von Hypoxie immens erhöht ist und eine Bedrohung für den Fetus darstellt, wurde in den aufgezeigten Studien nicht bestätigt. Das Geburtsgewicht war nicht klinisch relevant vermindert, also *Appropriate for Gestational Age (AGA)*, und es gab keinerlei Ansätze für IGUR. Vereinzelt kam es bei moderat aktiven Müttern zu vermindertem Geburtsgewicht und einer vergrößerten Plazenta. Das wurde aber zum Ersten dem fetalen Fettabbau und zum Zweiten dem gesteigerten Substratangebot zugeschrieben.

Die Feten zeigten keine auffälligen Dezelerationen im *CTG (Cardiotokographie)* und auch mütterliche Hyperthermie lösten keine fetalen, teratogenen Effekte aus. Weiters wurden auch keine frühzeitigen Entbindungen, Aborte oder negative postpartale Outcomes dokumentiert. Mehrere Studien berichten über aktive Frauen, die eine komplikationslose *Spontangeburt* erlebten.

In Bezug auf die Plazenta kann gesagt werden, dass sich unter sportlicher Betätigung der Blutfluss verbessert. Bei einigen Gruppen wurde ein erhöhter Gefäßwiderstand in der *Arteria uterina* entdeckt, wobei auch dieser Effekt in einer Untersuchung im dritten Trimenon bei gestationsbedingter Hypertonie verstärkt wurde. Die fetalen *Doppler*-Untersuchungen ergaben trotzdem unauffällige Befunde.

Daraus folgt, dass für werdende Mütter zwar einige probate Maßnahmen für ihr Bewegungsverhalten während der SS existieren, doch in Bezug auf das Ungeborene weitere Studien in Zukunft unverzichtbar sind (Clapp III 2003) (Kagan & Kuhn 2004).

Clapp III (2006) zeigt in seinem *Review*, welche Interaktionen zwischen den maternalen Lifestyle, in Bezug auf körperliche Aktivität und Ernährung, und dem fetoplazentaren Wachstum bekannt sind.

Körperliche Aktivität und kohlenhydratreiche Ernährung erzeugen diverse physiologische Adaptionen in der SS. Sie sind wichtige akute und chronische Regulatoren in Bezug auf die Verfügbarkeit von Sauerstoff und Nährstoffen für das Ungeborene.

Während akuter Belastung sinkt der viszerale Blutfluss, aber der arbeitende Muskel und die Haut werden vermehrt durchblutet. Das Maß der Senkung variiert mit der Art, Intensität, und Dauer der Aktivität. Es wurde herausgefunden, dass bei MVPA 50% oder mehr die Durchblutungsrate verringert wird. Der Beginn oder Weiterführung der physischen Tätigkeiten in der SS hat zur Folge, dass der plazentare Blutfluss gesteigert wird und somit kann auch daraus geschlossen werden, dass die Sauerstoff- und Substratversorgung erhöht ist.

Während der SS ist die Glukose-Oxidation und *Lipogenese* erhöht. Durch Sport werden Katecholamine ausgeschüttet und hat eine Senkung der Blutglukose und eine Persistenz der Insulin-Levels bis nach Ablauf der körperlichen Übungen als Konsequenzen.

Die chronischen physiologischen Effekte des Trainings sind eine Steigerung des maternalen Plasmavolumens, Herzminutenvolumens, der vaskulären Anpassung, Plazenta- und intervillösen Blutvolumens. Der Gesamteffekt variiert in der gesamten SS, wobei Ernährung und Sport direkten Einfluss auf die 24 h-Verfügbarkeit von Sauerstoff und Nährstoffen haben.

Die fetoplazentare Einheit reagiert wie ein *negativer Rückkopplungsmechanismus*, indem es ein Sensor- und ein Antwort-Element gibt. Aufgrund dieses Prozesses wird die Versorgung des Fetus gesichert.

Der Trophoblast schüttet u. a. auch Peptide aus, die in weiterer Folge *IGFs* (*Insulin Like Growth Factor*) und *IGFBPs* (*Insulin Like Growth Factor Binding Proteins*) supprimieren oder stimulieren und für die Hoch- und Niederregulation des fetoplazentaren Wachstums verantwortlich sind.

Die Kombination aus Diät und physische Arbeit zeigten ein besseres Outcome für GDM-Patientinnen, das sowohl von medizinischen als auch von sozialen Parametern abhängt (Clapp III 2006).

Zusammenfassung gesicherter Ergebnisse physiologischer

Auswirkungen auf Mutter, Plazenta und Fetus:

Während mütterlicher körperlicher Aktivität wurden Dezelerationen beim Fetus diagnostiziert, die als harmlos befundet worden sind. Trotzdem wird zur Sicherheit den aktiven Schwangeren empfohlen 50-70% der maximalen Belastungsgrenze nicht zu überschreiten. Unter submaximaler Belastungsgrenze kam es nämlich zu keinen Vorkommnissen bei Mutter und Kind.

Weiters wurden Veränderungen in der Plazenta, v. a. im Zottenwachstum, während MVPA im Vergleich zu Inaktiven festgestellt. Plazenten von aktiven Probandinnen präsentierten sich mit vermehrter Plazentaperfusion und Transportkapazität. Das frühe Beginnen von moderater Bewegung steigert die Durchblutung in der fetoplazentaren Einheit.

Das Maß der Senkung des Gewichts korreliert mit der Art, Dauer und Intensität der maternalen physischen Abläufe.

Bei moderater Belastung fiel das fetale Geburtsgewicht leichter aus als bei inaktiven Frauen. Bei Nichteinhaltung von körperlichen Aktivitäten hingegen zeigten sich deutlich schwerere Gewichte der Kinder. Die Masse der Mutter nahm ebenfalls zu, die Plazentaperfusion war gesteigert, woraus folgt, dass auch die erhöhte Substrat- und Sauerstoffversorgung resultierte. Die fetoplazentare Einheit reagiert somit mit einem negativen Rückkopplungsmechanismus auf die zu Verfügung stehenden Versorgungsprodukte.

Bei moderater Bewegung wurde auch gesehen, dass die Plazentaperfusion hoch und das fetale Gewicht erhöht ist. Bei *vigorous*-Intensität ist das fetale Geburtsgewicht jedoch geringer als bei *moderate*-Intensität. Bei MPVA ist 50% der Durchblutungsrate eingeschränkt und bei Weiterführung körperlicher Belastungen ist ein gesteigerter plazentarer Blutfluss zu sehen und somit ist die Versorgung des Fetus mit Substrat und Sauerstoff erhöht.

Während des Sports werden auch Katecholamine ausgeschüttet, die die Insulin-Spiegel senken. Dieser Zustand der niedrigen Levels hält bis nach Beendigung der Übungen an.

Die chronischen Effekte von physischen Aktivitäten sind erhöhtes Plasma-, Herzminutenvolumen, vaskuläre Adaption, Plazenta- und intervillöse Blutperfusion. Besonders am Ende der SS muss ein Gleichgewicht zwischen Glukose- und Sauerstoffverteilung hergestellt werden. Der schwache Blutfluss und der Abfall des Sauerstoffpartialdrucks haben zur Konsequenz, dass der Fetus mit einer sympathischen Reaktion antwortet.

Bei übermäßiger Kohlenhydratzufuhr der Mutter besteht die Gefahr für ein LGA-Baby, da das GDM-Risiko dadurch deutlich erhöht wird. Aktive Frauen präsentierten durchwegs komplikationslose SS-Verläufe in den verwendeten Untersuchungsbeispielen.

3.4.1 ACOG-Leitlinien:

Laut ACOG sollten die folglich genannten Symptome bei Schwangeren beim Auftreten sportlicher Aktivitäten Warnzeichen sein, um die Anstrengung sofort zu unterlassen! Dazu zählen vaginale Blutungen, Atembeschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen, Schwellungen, Muskelschwäche, Brustschmerzen, frühzeitige Wehen, verminderte Kindsbewegungen oder frühzeitiger Blasensprung.

3.4.1.1 Relative Kontraindikationen nach ACOG:

low risk-Patientinnen	- unauffällige Schwangerschaft - bereits physisch aktive Schwangere
high risk-Patientinnen	- Abort oder Frühgeburt(en) in früheren SS - Anämie oder Eisenmangel (Hämoglobin <100 g/L) - Essstörung (<i>Anorexia, Bulimia</i>) - chronische Erkrankungen
absolute Kontraindikation für physikalische Aktivitäten	- persistierende Blutungen im zweiten/dritten Trimester, <i>Placenta praevia</i> - Hypertonie, Präeklampsie - <i>Zervixinsuffizienz</i> - Wachstumsretardierung beim Kind - Mehrlingsschwangerschaft - Blasensprung, Frühgeburtsrisiko

Tabelle 4: Klinische Entscheidungen zur Risikobeurteilung von negativen Auswirkungen während körperlicher Aktivität in der SS
(modifiziert nach: Bredin et al. 2013, p. 516)

- nicht bekannte kardiale *Arrhythmie*
- chronische *Bronchitis*
- schlecht eingestellter Typ I-DM
- extreme Fettsucht
- *orthopädische* Limitationen
- schlecht therapierbares Anfallsleiden
- schlecht kontrollierbarer *Hyperthyreoidismus*
- starke Raucherin

(ACOG 2002, p. 2)

3.4.1.2 Absolute Kontraindikationen nach ACOG:

- *hämodynamisch* relevante Herzerkrankung
- *restriktive* Lungenerkrankung

(ACOG 2002, p. 2)

Empfehlungen für bereits aktive oder inaktive

Schwangere ohne Kontraindikationen:

- regelmäßige Bewegung während der gesamten Schwangerschaft
 - MVPA (z. B.: Spazieren, *Hometrainer*, Schwimmen)
 - Motivation zur Bewegung - Die Betroffene ohne KI wird als *low risk*-Patientin eingestuft und sie kann von den Vorteilen der Bewegung profitieren!
-

Tabelle 5: Empfehlungen für Schwangere ohne Kontraindikationen
(modifiziert nach: Bredin et al. 2013, p. 517)

Die Empfehlungen von *ACOG* und *Bredin et al.* stimmen überein und dienen als Richtlinien für schwangere inaktive und aktive Frauen, indem *low risk*- bzw. *high risk*-Patientinnen unterschieden und somit den Betroffenen relative und absolute Kontraindikationen nahegelegt werden können!

3.5 Psychologische Auswirkungen auf die Mutter:

Laut **Kagan & Kuhn** (2004) wird durch körperliche Ertüchtigung die Körperwahrnehmung, Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen der Frau gefördert. Bewegung kann zu psychischer Ausgeglichenheit und zur Entspannung führen, indem gestationsbedingte körperliche Beschwerden, wie z. B. Rückenschmerzen, ausgelöst aufgrund der Schwerpunktverlagerung durch den schwangeren Uterus nach vorne, nicht so stark wahrgenommen bzw. besser akzeptiert werden können. Dieser Effekt wird meist durch Lebensstiländerung mit reduzierten *Nikotin*-, *Alkohol*- und *Koffein*-Konsum verstärkt (Kagan & Kuhn 2004).

De Wit et al. (2015) untersuchten den Zusammenhang zwischen *mentaler* Gesundheit, z. B. depressive Stimmung und SS bezogene Zweifel, und objektiv gemessene physisch aktive Levels in adipösen Schwangeren in sieben europäischen Ländern.

Da die SS mit Ängsten verbunden ist, betroffene Frauen mit großen Sorgen und eher Nachteilen während dieser Zeit ausgesetzt sind, und ein erhöhtes Geburtsrisiko tragen, wurde diese Studie durchgeführt, um zu sehen, welchen Einfluss mentale Gesundheit auf die Motivation zur Bewegung der Schwangeren hat.

Für die Untersuchung wurde die Datenauswertung der DALI-Studie verwendet. Die Zeit, die moderat aktiv und im Sitzen verbracht wurde, wurde mit Beschleunigungsmesser ausgewertet. Depressive Verstimmung wurde mit dem *WHO-Well-Being-Index (WHO-5)* und die Zweifel der Schwangeren bzgl. SS mit dem *Cambridge Worry Scale* gemessen.

Insgesamt wurden 98 übergewichtige Schwangere in diese Untersuchung inkludiert. Sie waren im Alter von $31,6 \pm 5,8$ Jahren, hatten einen BMI von $34,1 \pm 4,3$ kg/m² und waren im Durchschnitt in der $15,4 \pm 2,8$ SSW.

27,1% entsprachen dem WHO-5-Score. 85%, die sich wohlfühlten, verbrachten mehr Zeit mit MVPA als die Frauen mit depressiver Verstimmung. Keine Unterschiede wurden hingegen bei Frauen festgestellt, die keine, wenig oder viele Sorgen in Bezug auf ihre SS haben.

Obwohl die Schwangeren, die nicht depressiv verstimmt waren, mehr Zeit mit Aktivitäten verbrachten, zeigten nur 29,6% *Compliance* und hielten die Bewegungsdauer von 30 min pro Tag ein.

Longitudinalstudien in diesen Patientinnen-Gruppen werden gebraucht, um eindeutigere Ergebnisse zu liefern. In dieser beschriebenen Untersuchung konnte kein direkter Zusammenhang mit depressiver Stimmung und Sorgen festgestellt werden. Da Depressionen aber eine Hürde für einen gesünderen Lifestyle sein kann, sollte auf diesem Gebiet für mehr Präventionsarbeit bzgl. Motivation der Patientinnen gesorgt werden (de Wit et al. 2015).

Sattler et al. (2017) beschäftigten sich ebenfalls mit der mentalen Gesundheit in europäischen übergewichtigen Schwangeren.

Depression ist assoziiert mit höherer maternalen Morbidität und Mortalität. In weiterer Folge kann das heranwachsende Kind Verhaltensstörungen davontragen. Das Ziel dieser Studie war, mütterliche Charakteristika für mentale Probleme zu sammeln, um in Zukunft bessere Präventionsarbeit leisten zu können. Die Daten wurden aus der DALI-Studie verwendet. 735 übergewichtige Schwangere, in der <20. SSW, mit BMI ≥ 29 kg/m² und ≥ 18 Jahre, nahmen teil.

Diese Analyse zeigte Abhängigkeiten zwischen Herkunft und Unwohlsein, dabei konnte festgestellt werden, dass Schichtarbeit, Schlafstörungen, schlechte soziale Unterstützung, *Selbsteffizienz* und SS-bezogene Ängste dazu beitragen. Die Herausforderung ist es, dass man in der frühen SS ein psychisches Problem erkennt, um schlimmere gesundheitliche Folgen zu verhindern. 27,2% von den adipösen Schwangeren waren betroffen und diese Zahl zeigt, dass mentale Gesundheitsprobleme in der Tendenz steigend sind. In dieser Probandinnen-Gruppe wurden Rauchen, Alkoholkonsum, Familien-, Berufsgruppe und Alter nicht mit Depressionen in Verbindung gebracht (Sattler et al. 2017).

Zusammenfassung gesicherter psychologischer Auswirkungen auf die Mutter:

Physische Aktivitäten erleichtern SS-bedingte Beschwerden und können für viele Frauen ein Ausgleich sein. Da Ängste und Sorgen mit erhöhter Rate von Komplikationen und Geburtsrisiken verbunden sind, ist es wichtig früh genug Präventionsarbeit zu leisten, um die maternale Morbiditäts- und Mortalitätsrate gering zu halten. Das Kind könnte zusätzlich auch Verhaltensstörungen von unbehandelten depressiven Verstimmungen der Mutter tragen und würde auch von den Therapiemaßnahmen profitieren. Außerdem fördern Schlafstörungen, Schichtarbeit, Ängste, geringe Selbsteffizienz und schlechte soziale Unterstützung die Zweifel der betroffenen Frauen und sind somit *Trigger* für eine mögliche mentale Erkrankung der Mutter bzw. des Kindes.

4 Diskussion

Im Diskussionsteil werden die Daten der Ergebnisse bewertet und Schlussfolgerungen daraus gezogen. Die Recherchen ergaben, dass es sehr viel Literatur zu körperliche Aktivität und Auswirkungen auf die Mutter gibt. Der Fokus wurde daher auf Myokine, übergewichtige Schwangere bzw. die fetoplazentare Einheit, körperliche Aktivität und ihre Interaktionen gelegt. In Bezug auf die vorhandene internationale Literatur, die den Zusammenhang und auch Wechselwirkungen zwischen den letzt genannten Themen behandelt, muss erwähnt werden, dass es eine überschaubarere Zahl von Studienergebnissen dazu gibt.

Schwangere fallen nicht unter die Probandinnen, die sich unkompliziert bzgl. körperlichen Aktivitäten, ihrer Häufigkeit, Dauer und Intensität untersuchen lassen. Jede hat eine unterschiedliche Einstellung, Motivation zur Bewegung, *sozioökonomische* Herkunft, ihren individuellen SS-Verlauf mit oder ohne Komplikationen. All das kann die Experimente bzw. Messungen ggf. limitieren und es kann leicht zur Verzerrungen, *Bias*, bzw. zu nicht signifikanten Ergebnissen führen. So ist es auch schwierig aussagekräftige Empfehlungen auf eine generalisierte *Population* zu übertragen.

Die Ergebnisse von Auswirkungen der Myokine bzw. Adipokinen auf adipöse Schwangere und ihren Fetus und legen den Schluss nahe, dass auf diesem Gebiet noch mehr Forschung betrieben werden muss, um die Eigenschaften und Wirkungen noch genauer verstehen zu können und damit die Observation der Interaktionen der einzelnen Zytokinen aufschlussreicher wird.

Diese Aussage wird von den vorhandenen retrospektiven Datenzahlen mit ihrem aktuellen Erscheinungsdatum bewiesen. In der Zeitspanne ab 1965 bis 2018, in der die Recherche erfolgte, fällt auf, dass der Fokus auf übergewichtige Schwangere und Myokine im aktuellen Zusammenhang mit der Problematik Adipositas/Diabetes im Allgemeinen in den letzten Jahren, genauer ab 2003, als die WHO Diabesity als weltweites Problem deklarierte, noch größeres Interesse in der Forschung geweckt hat.

Da das Neugeborene bzw. heranwachsende Kind einer übergewichtigen Mutter mit/ohne GDM einem hohen Risiko ausgesetzt ist, an Diabetes zu erkranken, ist auf diesem Gebiet auch großer Bedarf für weitere neue Forschungsergebnisse. Einige nennenswerte Studien wurden aber in dieser Diplomarbeit analysiert und eingebaut.

Eine wichtige Feststellung zu diesem Thema ist, dass es überwiegend mehr maternale Untersuchungsergebnisse gibt als fetale Resultate. Das bedeutet, dass bereits vorhandenes Wissen vom mütterlichen System oft nur Mutmaßungen auf den fetalen Organismus zulässt.

Das Übergewicht, GDM bzw. metabolische Syndrom der Mutter stellt ein großes Problem dar, denn in der frühen SS wird der Embryo durch fetale Programmierung durch die Ernährungsart der Mutter beeinflusst. Die stark ansteigenden Erkrankungsfälle von Diabetes sind zunehmend verantwortlich für maternale und plazentare bzw. fetale Syndrome, die nach aktuellem Stand der Forschung auf immunregulatorischen und inflammatorischen Prozessen beruhen.

Es ist daher u. a. sehr wichtig, dass im ersten Trimenon mittels Screening das Risiko für Übergewicht und/oder GDM für Mutter und Fetus bestimmt wird, um weitere Therapiemaßnahmen einsetzen bzw. Komplikationen vermeiden zu können. In Österreich wurde das *GDM-Vorsorge-Screening* für den *Mutter-Kind-Pass* 2009 eingeführt.

UNTERSUCHUNGEN
SSW 25 -28

HBs Antigen neg. pos.
 weitere Abklärung veranlasst

nüchtern: 1h: 2h:

oGTT (75g Glukose)mg/dl

Erythrozytenanzahl: Einheiten
oder
Hämatokrit: % Hämoglobin: g/dl

Datum:

Name des Labors, Unterschrift

Abbildung 23: Glukosetoleranztest (mit freundlicher Genehmigung vom Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Mutter-Kind-Pass der Republik Österreich, BMASGK 2018, p. 27)

Da Adipositas und GDM einen entzündlichen Prozess mit endothelialer Umverteilung im Körper darstellt, ist es bedeutend ein gesundes Gleichgewicht zwischen Mutter und Fetus mittels therapeutischen Interventionen, herzustellen. Da körperliche Aktivität immunregulatorische Zytokine, die immunsuppressive und antientzündliche Eigenschaften haben, stimuliert, ist Bewegung eine wichtige Therapie, um den adipösen und diabetogenen Zustand der Schwangeren bzw. des Fetus zu regulieren.

Es gibt unterschiedliche Resultate zum Ernährungs- und Bewegungsstil, um GDM zu präventieren. In einigen Studien wird berichtet, dass HE-Intervention die effizienteste Verhütung dafür ist, in anderen Ergebnissen steht, dass PA-Intervention oder PA und HE vorrangig als Therapie eingesetzt soll, um erfolgreiche Vorsorge zu leisten. Für eindeutige Ergebnisse und Empfehlungen für GDM-Patientinnen sind noch weitere Studien mit großen Teilnehmerzahlen wichtig, um konkretere Aussagen tätigen zu können.

Übermäßige kohlenhydratreiche Ernährung bzw. Getränke sind aber auf jeden Fall zu vermeiden, um das GDM-Risiko gering zu halten!

Dänische Interventionsstudien zeigen, dass die Prävalenz für Präeklampsie, Sectio caesarea und GDM verringert ist. Körperliche Aktivitäten sind auch ein mentaler Ausgleich für SS-bedingte Beschwerden und depressive Verstimmungen. Da Mütter mit Ängsten und Depressionen einem höheren Risiko für Morbidität und Mortalität aufweisen, ist Präventionsarbeit und frühe Diagnostik sehr wichtig für die Betroffenen und ihren Nachwuchs, der durch psychische maternale Erkrankungen ebenfalls gefährdet ist.

Das fetale Geburtsgewicht ist bei aktiven Müttern kleiner als bei inaktiven. *Vigorous*-Intensität ruft auch ein kleineres Gewicht hervor als bei *moderate*-Intensität. Aber bei Nichteinhalten von regelmäßiger körperlicher Aktivität nimmt die Körpermasse des Ungeborenen stark zu.

Weiters sind *Pedersen BK et al.* zu diesem Thema erwähnenswert, denn durch *Pedersen BK* wurde der Begriff *Myokine* in ihren Forschungsergebnissen definiert. Hierbei stehen aber meist primär der Skelettmuskel, seine Funktion und

Bewegung im Vordergrund. Die Zielgruppe der Schwangeren müsste in diesem Zusammenhang in Zukunft als Probandinnen mehr in prospektiven Studien involviert werden, um relevantere Resultate diesbezüglich zu erhalten. Ein weiterer wichtiger Autor auf diesem Gebiet ist *Clapp III JF*, der sich sehr umfangreich v. a. mit den Auswirkungen auf den Fetus beschäftigt.

Zytokine werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten in verschieden hohen Dosen während der physischen Belastung exprimiert.

Nach aktuellem Wissensstand verbessert moderate Bewegung die Insulinresistenz, die durch niedrige TNF- α -Konzentration geprägt ist, und die Insulinsensitivität, die durch Ausschüttung von Adiponektin hervorgerufen wird.

Ein relativ neu entdecktes Adipokin, das sogenannte *Omentin*, wurde im Zuge dessen auch erwähnt, da es vom Fettgewebe sezerniert wird und in Zukunft möglicherweise ein Indikator für Insulinresistenz dient. Eine positive Entdeckung, die zukünftig vielleicht in der Diagnostik eingesetzt werden kann und Therapieansätze bei Adipositas und DM liefern kann.

Sport senkt aber die Leptin-Spiegel, Insulin-Level und verhindert exzessive mütterliche Gewichtszunahme, das wiederum minimiert das GDM-Risiko! Die chronischen Effekte von physischen Aktivitäten sind erhöhtes Plasma-, Herzminutenvolumen, vaskuläre Adaption, Plazenta- und intervillöse Blutperfusion.

Trotz vieler widersprüchlicher und unerforschter Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität, Adipositas, GDM, Zytokinen, den maternalen Organismus und der fetoplazentaren Einheit, überwiegen die Vorteile, um Schwangere über mögliche körperliche Tätigkeiten zu informieren und motivieren!

Um noch mehr einheitliche Übereinstimmungen bzw. Unterschiede, in Bezug auf sportliche Auswirkungen bei Nichtschwangeren und Schwangeren, exaktere Empfehlungen von maternalen Interventionen bzgl. Ernährung und PA etc. zu gewinnen, bilden die verwendeten Artikel mit ihren Referenzen in dieser Arbeit eine gute Basis für weiterführende Untersuchungen und wissenschaftliche Experimente.

Die Schlussfolgerung daraus ist, angelehnt an den ACOG-Richtlinien, dass moderate körperliche Ertüchtigung in der SS vorwiegend positive Aspekte sowohl bei Frauen, die sich schon vor ihrer SS sportlich betätigten, als auch bei denen, die davor physisch inaktiv waren, aufweisen. D. h., dass bisher inaktive Schwangere über den Nutzen von diversen Bewegungsformen aufgeklärt und motiviert werden sollen, aktiv zu sein. Zudem sollen bisher aktive Mütter, vorausgesetzt mit einem unauffälligen SS-Verlauf, ermutigt werden die physischen Aktivitäten mit geringem Verletzungsrisiko während ihrer Gravidität fortzusetzen.

Dies könnte im Rahmen der gynäkologischen Untersuchungen vermehrt in einem aufklärenden Ärztin/Arzt-Patientinnen-Gespräch durch entsprechende Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen, um ein passendes, individuelles *Bewegungskonzept* zu erstellen und auszuprobieren. Die Vorteile sollten aufgrund medizinischer Argumente ausreichen, dass eine Mutter bzw. die Eltern Interesse daran haben Gutes für sich selbst und ihr Kind tun!

Nach den aktuellen Daten herrscht aber eine unzureichende Motivation für eine *Lebensstilmodifikation*. Außerdem trägt ungenügendes richtiges medizinisches Wissen der Menschen in Kombination mit ihrem unterschiedlichen sozioökonomischen Status dazu bei, dass Patientinnen und Patienten, in diesem speziellen Fall Schwangere, sich einem erhöhten Gesundheitsrisiko aussetzen. Viele sind in ihrem Handeln dadurch verunsichert, weil ihnen korrekte Informationen und Aufklärung fehlen, an die sie sich halten können.

Außerdem müsste genau überlegt werden, wie man mehr Leute, außerhalb der ärztlichen Praxis kompetent mit qualitativ hochwertigen Auskünften erreicht. Die *mediale* Unterstützung wäre da ein wichtiger Punkt in der heutigen modernen Zeit. Durch seriöse *Werbung*, sowohl *analog* als auch *digital*, z. B. *home pages* oder kompetenten *social media*-Kanäle, könnten Patientinnen und Patienten, die sich sonst eher inadäquater Falschinformation hinreißen lassen, weil sie als Laie nicht Richtiges filtern können, evtl. mehr auf den wissenschaftlichen medizinischen Weg geleitet werden. So könnte möglicherweise auch präventiv eine große Anzahl von „*Dr. Google*“-Patientinnen und -Patienten vermieden bzw. zu analogen Besuchen in die Ordination überzeugt werden!

Es sollte *gesundheitspolitisch* ein gut durchdachtes Bewegungs- und Ernährungskonzept zum Anreiz und Prävention der Lifestyle-Änderung von Schwangeren, basierend auf aktuellem Erkenntnisstand und auf individuell abgestimmtem Gesundheitszustand bzw. Rücksicht auf Kontraindikationen der Frauen, ausgearbeitet werden. So könnte es in das *Vorsorgeprogramm* der Schwangeren inkludiert, Gynäkologinnen und Gynäkologen danach geschult und dann an ihre Patientinnen weitergeleitet werden! Dieser Plan sollte *Ernährungsberatungen* oder *Sportkurse*, die aufeinander angepasst werden müssten, beinhalten. Dies würde eine wesentliche Verbesserung der Prävention bewirken!

Generell sollte für die gesamte Bevölkerung das Nahrungsangebot überdacht und reformiert werden, damit die großen Zahlen der Adipositas- und GDM-Patientinnen und -Patienten gesenkt werden können!

Man könnte z. E. mit einer *Steuer* für stark zuckerhaltige Getränke und Nahrungsmittel, *Ernährungslehre* und *Bewegungsprogramme* in Bildungseinrichtungen, v. a. für Kinder, politisch entgegenwirken. In manchen Ländern wurden die letzt genannten Initiativen schon umgesetzt. Außerdem werden dadurch enormes Kapital eingespart, die wiederum in sinnvolle Vorsorgeprogramme eingesetzt werden könnten!

Da die Kenntnis über Gefahren von *Mangelbewegung* und *Fehlernährung* generell noch immer nicht in unserer Gesellschaft etabliert ist, sollte es zielgerecht auch *themenspezifische Kampagnen* geben, welche die Leute besser erreichen. Dieser Ansatz würde das Problem von Neuerkrankungen verbessern und die Geldmittel wären erneut sinnvoll investiert, weil sie v. a. *primär-* und *sekundärpräventiv* eingesetzt und nicht erst *tertiärpräventiv* bei Therapien von bereits manifesten Krankheiten zum Einsatz kommen würden.

Zudem würden geringe oder entfallende finanzielle Kosten für Eintritte in *Fitness-Studios*, *Gruppen-* oder *Sportaktionen* eine hohe Anzahl von Betroffenen erleichtern und antreiben dieses Angebot zu nutzen. Aufgrund der prognostizierten und steigenden Zahlen der Erkrankungsfälle in Bezug auf Adipositas und Diabetes sollten dementsprechende Maßnahmen angeboten und umgesetzt werden! Ein Umdenken sollte somit grundsätzlich bei Frauen, Männern und Kindern stattfinden, nicht nur bei Schwangeren!

Bei schwangeren Frauen, die an mütterlichen Vorerkrankungen oder an *pathologischen SS-Verläufen* leiden, müssen hingegen die *relativen* bzw. *absoluten* Kontraindikationen in Betracht gezogen werden. Somit kann physische Betätigung, abgestimmt auf das SS-Alter, sicherer ausgeübt und positive Effekte für Mutter und Kind erzielt werden.

Aktuelle Richtlinien empfehlen eine Intensität im *submaximalen* Bereich, damit die Schwangere und ihr Nachwuchs davon profitieren können. Das *subjektive* Empfinden der Schwangeren steht an erster Stelle und muss auf die *objektiven* Empfehlungen abgestimmt werden, damit ein Wohlgefühl der Patientin und die *Compliance* gewährleistet werden können!

Darüber hinaus stellt regelmäßiger moderater *Freizeitsport* in Bezug auf Adipositas bzw. GDM nicht nur eine *Präventivmaßnahme* dar, sondern auch neben gesunder ausgewogener Ernährung und evtl. Medikamenteneinnahme bzw. *Insulinapplikationen* einen direkten Therapieansatz dar, um Schwangere und indirekt ihr Ungeborenes präventiv zu versorgen bzw. erfolgreich zu behandeln. Das Ziel ist, dass die *prä-, peri-,* und *postpartale* Periode komplikationslos verlaufen soll!

Auf dem Gebiet des *Leistungssports* ist das Thema dieser Zusammenfassung aktueller Daten umstritten, da es hier kaum Forschungsergebnisse im maximalen Bereich gibt und in vielen Studien so sicherheitshalber auf die Leitlinien im submaximalen Leistungsbereich verwiesen wird. Es fehlt noch eine klare Belastungsgrenze, an die sich die Frauen richten können!

Abschließend ist noch hinzuzufügen, dass die *Emanzipation* der Frau auch im Bereich des Sports positive, erfolgreiche Errungenschaften erzielt hat, sodass die ursprünglichen *historischen* Theorien, in denen Frauen wenig bis keine Rechte zugestanden wurden und sich auch nicht körperlichen Aktivitäten, v. a. auf Wettbewerbsniveau, widmen durften, als obsolet anzusehen sind.

Im medizinischen Sinne wurden in dieser Arbeit negative Hypothesen und Skepsis bzgl. aktiven Schwangeren zusammengefasst und widerlegt. Teilweise existieren aber noch immer nicht bestätigte hartnäckige Ansichten über Bewegung in der SS. Die fortschrittliche Forschung wird diese vielleicht mit zukünftigen Beweisen auch noch aus der Welt schaffen!

Schlussendlich soll diese Diplomarbeit, mit dem Versuch verschiedenste Richtungen dieses Themas zu beleuchten, eine grundlegende Basis für eigene kritische Überlegungen, Anregungen weiterführender Gedanken der Leserin, des Lesers und die zukünftige Forschung sein.

„Durch geeignetes körperliches Training gelingt es, gewissermaßen 20 Jahre lang 40 zu bleiben!“ (Wilder Hollmann)

5 Literaturverzeichnis

ACOG, 2002, 'Exercise during and the Postpartum Period', *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Vol. 77, pp. 79-81.

Aktas, G., Alcelik, A., Ozlu, T., Tosun, M., Tekce, B. K., Savli, H., Tekce, H., Dikbas, O., 2013, 'Association between Omentin Levels and Insulin Resistance in Pregnancy', *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122: 163-166.

Barker, G., Lim, R., Georgiou, H. M., Lappas, M., 2012, 'Omentin-1 is decreased in Maternal Plasma, Placenta and Adipose Tissue of Women with pre-existing Obesity', *Plos One*, Volume 7, Issue 8, e42943.

Bergmann, A., Zygmunt, M., Clapp III, J. F., 2004, 'Running throughout Pregnancy: Effect on Placental Villous Vascular Volume and Cell Proliferation', *Placenta*, 25, pp. 694-698.

Bibliographisches Institut Dudenverlag, *Duden*, webpage, <<https://www.duden.de>>.

Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMASGK), 2019, *Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen für Schwangere*, viewed 22 May 2019, <<https://www.gesundheit.gv.at/leben/eltern/mutter-kind-pass/untersuchungen-schwangerschaft>>.

Bredin, S. D. S., Foulds, H. J. A., Burr, J. F., Charlesworth, S. A., 2013, 'Risk Assessment for Physical Activity and Exercise Clearance (in pregnant Women without Contraindications)', *Canadian Family Physician*, Vol. 59, pp. 515-17.

Clapp III, J. F., 2006, 'Influence of Endurance Exercise and Diet on Human Placental Development and Fetal Growth', *Placenta*, 27, pp. 527-534.

Clapp III, J. F., MD, Kiess, W., MD, 2000, 'Effects of Pregnancy and Exercise on Concentrations of the Metabolic Markers Tumor Necrosis Factors α and Leptin', *Am J Obstet Gynecol*, Number 2, Vol. 182, pp. 300-306.

Clapp III, J. F., MD, Kim H., BS, Burciu B., MD, Schmidt, S., MS, Petry, K., MS, Lopez B., RN, 2002, 'Continuing regular Exercise during Pregnancy: Effect of Exercise Volume on fetoplacental Growth', *Am J Obstet Gynecol*, Number 1, Vol. 186: pp. 142-147.

Clapp III, J. F., MD, Kim H., BS, Burciu B., MD, Lopez B., RN, 2000, 'Beginning regular Exercise in early Pregnancy: Effect on fetoplacental Growth', *Am J Obstet Gynecol*, 6: Vol. 183, pp. 1484-1488.

Clapp III, J. F., 2003, 'The Effects of maternal Exercise on fetal Oxygenation and feto-placental Growth', *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 110: S.80-S85.

De Wit, L., Jelsma, J. G. M., van Poppel, M. N. M., Bogaerts, A., Simmons, D., Desoye, G., Corcoy, R., Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., van Assche, A., Devlieger, R., Timmerman, D., Hill, D., Damm, P., Mathiesen, E. R., Wender-Ozegowska, E., Zawiesjka, A., Rebollo, P., Lapolla, A., Dalfrà, M. G., Del Prato, S., Bertolotto, A., Dunne, F., Jensen, D. M., Andersen, L., Snoek, F. J., 2015, 'Physical Activity, Depressed Mood and Pregnancy Worries in European obese pregnant Women: Results from the DALI Study', *Pregnancy and Childbirth*, 15: 158, pp. 1-10.

de Marées, H., 2003, *Sportphysiologie*, 9. Auflage, Sportverlag Strauß, Köln.

Deibert, C., Ferrari, N., Flöck, A., Merz, W. M., Gembruch, U., Lehmacher, W., Ehrhardt, C., Graf, C., 2016, 'Adipokine-Myokine-Hepatokine Compartment-System in Mothers and Children: an Explorative Study', *Contemporary Clinical Trials Communications*, 3, pp. 1-5.

Desoye, G., 2018, 'The Human Placenta in Diabetes and Obesity: Friend or Foe? The 2017 Norbert Freinkel Award Lecture', *Diabetes Care*, 41: pp. 1362-1369.

Desoye, G., van Poppel, M. N. M., 2015, 'The fetoplacental Dialogue and Diabetes', *Best Practice & Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 29, pp. 15-23.

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Kleinwechter, H., Schäfer-Graf, U., Bühner, C., Hoesli, I., Kainer, F., Kautzky-Willer, A., Pawlowski, B., Schnuck, K., Somville, T., Sorger, M., 2011, *Gestationsdiabetes mellitus (Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge)*, PDF, viewed 20 July 2018, <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11_.pdf>, pp. 1-89.

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Expertenteam aus dem Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe, Diabetologie, Innere Medizin, Kinderheilkunde und Hebammenwissenschaften aus Deutschland, Österreich und Schweiz, 2018, *S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie, Nachsorge*, 2. Auflage, PDF, viewed 15 November 2018, <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf>.

Dos Santos, J. M., Moreli, M. L., Tewari, S., Benite-Ribeiro, S. A., 2015, 'The Effect of Exercise on Skeletal Muscle Glucose Uptake in Type 2 Diabetes: an Epigenetic Perspective', *Metabolism Clinical and Experimental*, Vol. 64, pp. 1619-1628.

Gauster, M., Desoye, G., Tötsch, M., Hiden, U., 2011, 'The Placenta and Gestational Diabetes Mellitus', *Curr Diab Rep*, 12: 16-23.

Gauster, M., Hiden, U., van Poppel, M. N. M., Frank, S., Wadsack, C., Hauguel-de Mouzon, S., Desoye, G., 2011, 'Dysregulation of Placental Endothelial Lipase in

obese Women with Gestational Diabetes Mellitus', 2011, *Diabetes*, Vol. 60, pp. 2457-2464.

Herold, G., 2008, *Innere Medizin*, Gerd Herold, Köln.

Hollmann, W., Strüder, H. K., 2009, *Sportmedizin*, 5. Auflage, Schattauer, Stuttgart.

Hollmann, W., Strüder, H. K., 2015, *Wechselwirkungen zwischen Sport und geistiger Aktivität*, Public Health Forum, Band 11, Heft 4, Seiten 24-24, ISSN (online) 1876 - 4851, Walter de Gruyter, Berlin/Boston, viewed 14 November 2018, <<https://www.degruyter.com/view/j/pubhef.2003.11.issue-4/pubhef-2003-2027/pubhef-2003-2027.xml>>.

Horn, F., Moc, I., Schneider, N., Grillhösl, C., Berghold, S., Lindenmeier, G., 2005, *Biochemie des Menschen*, 3. Auflage, Thieme, Stuttgart.

Jackson, M. R., Gott, P., Lye S. J., Knox Ritchie J. W., Clapp III, J. F., 'The Effects of Maternal Aerobic Exercise on Human Placental Volumetric Composition and Surface Areas', 1996, *Placenta*, 16, 179-191.

Kagan, K. O., Kuhn, U., 2004, 'Sport und Schwangerschaft', *Herz*, 29, pp. 426-34.

Kautzky-Willer, A., Bancher-Todesca, D., Pollak, A., Repa, A., Lechleitner, M., Weitgasser, R., 2012, 'Gestationsdiabetes (GDM)', *Wiener klinische Wochenschrift (The Central European Journal of Medicine)*, 124 [Suppl. 2]: pp. 58-65.

Klein, H. H., Pich, S., 2003, 'Physiologische Änderungen des Herz-Kreislauf-Systems in der Schwangerschaft', *Herz*, 28, pp. 174-4.

Klinke, R., Silbernagl, S., 2003, *Lehrbuch der Physiologie*, 4. korrigierte Auflage, Thieme, Stuttgart.

Leo GmbH, 2006-2018, Leo-Wörterbuch, webpage, Liguattec, <<https://dict.leo.org/englisch-deutsch/>>.

Lewis, R. M., Desoye, G., 2017, 'Placental Lipid and Fatty Acid Transfer in Maternal Overnutrition', *Annals of Nutrition & Metabolism*, 70: pp. 228-231.

Mims, C., Dockrell, H. M., Goering R. V., Roitt, I., Wakelin, D., Zuckerman M., 2006, *Medizinische Mikrobiologie Infektiologie (mit Virologie und Immunologie)*, 1. Auflage, Urban & Fischer, München.

Nayak, M., Eekhoff, M. E. W., Peinhaupt, M., Heinemann, A., Desoye, G., van Poppel, M. N .M., 2015, 'Cytokines and their Association with Insulin Resistance in obese pregnant Women with different Levels of Physical Activity', *Cytokine* 77, pp. 72-78.

Nielsen, S., Pedersen, B. K., 2008, 'Skeletal Muscle as an immunogenic Organ', *Current Opinion in Pharmacology*, 8, pp. 346-51.

Pedersen, B. K., Febbraio, M. A., 2008 'Muscle as an endocrine Organ: Focus on Muscle-derived Interleukin-6', *Physiol Rev* 88, pp. 1379-1406.

Pschyrembel, W., 2002, *Klinisches Wörterbuch*, 259. Auflage, de Gruyter, Berlin, New York.

Sadler, T. W., 2003, *Medizinische Embryologie*, 10. korrigierte Auflage, Thieme, Stuttgart.

Sattler, M. C., Jelsma, J. G. M., Bogaerts, A., Simmons, D., Desoye, G., Corcoy, R., Adelantado, J. M., Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., van Assche, F. A., Devlieger, R., Jans, G., Galjaard, S., Hill, D., Damm, P., Mathiesen, E. R., Wender-Ozegowska, E., Zawiejska, A., Blumska, K., Lapolla, A., Dalfrà, M. G., Bertolotto, A., Dunne, F., Jensen, D. M., Andersen, L. L. T., Snoek, F. J., van Poppel, M. N. M., 2017, 'Correlates of poor Mental Health in early Pregnancy in European obese Women', *Pregnancy and Childbirth*, 17: 404, pp. 1-11.

Silbernagl, S., Lang, F., 2005, *Taschenatlas der Pathophysiologie*, 2. Korrigierte Auflage, Thieme, Stuttgart.

Simmons, D., Jeslma, J. G. M., Galjaard, S., Devlieger, R., van Assche, A., Jans, G., Corcoy, R., Adelantado, J. M., Dunne F., Desoye, G., Harreiter, J., Kautzky-Willer, A., Damm, P., Mathiesen, E. R., Jensen, D. M., Andersen, L. L., Lapolla, A. M., Dalfra, M., Bertolotto, A., Wender-Ozegowska, E., Zawiejska, A., Hill, D., Rebollo, P., Snoek, F. J., van Poppel, M. N. M., 2015, 'Results from a European Multicenter Randomized Trial of Physical Activity and/or Healthy Eating to reduce the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The DALI Lifestyle Pilot', *Diabetes Care*, 38: pp. 1650-1656.

Sitzmann, F. C., 2007, *Pädiatrie*, 3. Auflage, Thieme, Stuttgart.

Stauber, M., Weyerstahl, T., 2007, *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 3. Auflage, Thieme, Stuttgart.

The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2014, *Physical Activity and Exercise during Pregnancy and Postpartum Period*, Nr. 650, PDF, viewed 26 July 2018, <<http://www.acog.org/Patients/FAQs/Exercise-During-Pregnancy>>.

The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2014, *A Healthy Pregnancy for Women with Diabetes*, FAQ176, PDF, viewed 26 July 2018, <<http://www.acog.org/Patients/FAQs/A-Healthy-Pregnancy-for-Women-with-Diabetes>>.

The American Association Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2014, *Gestational Diabetes*, FAQ177, PDF, viewed 24 July 2018, <<http://www.acog.org/Patients/FAQs/Gestational-Diabetes>>.

van Poppel, M. N. M., Peinhaupt, M., Eekhoff, M. E. W., Heinemann, A., Oostdam N., Wouters, M. G. A. J., van Mechelen, W., Desoye G., 'Physical Activity in overweight and obese pregnant Women is associated with higher Levels of

Proinflammatory Cytokines and with reduced Insulin Response through Interleukin-6', *Diabetes Care*, Volume 37, pp. 1132-1139.

Vinter, A. C., MD, Jensen, D. M., PHD, Ovesen, P., DMSC, Beck-Nielsen, H., DMSC, Jørgensen, J. S., PHD, 2011, 'The LiP (Lifestyle in Pregnancy) Study - A randomized Controlled Trial of Lifestyle Intervention in 360 obese pregnant Women', *Diabetes Care*, pp. 1-6.

Wolfe, L. A., Davies, G. A. L., 2003, 'Canadian Guidelines for Exercise in Pregnancy', *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Volume 46, Number 2, pp. 488-495.

World Confederation for Physiotherapy (WCPT), 2018, PDF, viewed 02 November 2018, *Wie körperliche Aktivität gemessen wird*
<https://www.wcpt.org/sites/wcpt.org/files/files/wptday/17/Infographics/German/MeasuringPhysicalActivity_infographic_A3_FINAL_German_profprint.pdf>.

World Health Organisation (WHO), 2018, *Health Topic: Diabetes*, viewed 08 June 2018, <<http://www.who.int/diabetes/en/>>.

World Health Organisation (WHO), 2018, *Health Topic: Obesity and Overweight*, viewed 09 June 2018, <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.

World Health Organisation (WHO), 2018, *Link: Global Strategy on Diet*, viewed 09 June 2018, <<http://www.who.int/dietphysicalactivity/en/>>.

World Health Organisation (WHO), 2018, *Link: Health Topic: Obesity*, viewed 09 June 2018, <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>.

World Health Organisation (WHO), 2018, *Health Topic: Noncommunicable Diseases and their Risks/Prevention*, viewed 15 November 2018, <<http://www.who.int/ncds/prevention/en/>>.

Zembala-Szczerba, M., Jaworowski, A., Huras, H., Babczyk, D., Jach, R., 2017,
'Low-Grade metabolically-induced Inflammation Mediators Interleukin-6,
Adiponectin and TNF- α Serum Levels in obese pregnant Patients in the Perinatal
Period', *Med Basic Res*, 23: 1-7.

