

Diplomarbeit

FETALE ORGANVERÄNDERUNGEN IN DIABETISCHEN SCHWANGERSCHAFTEN

eingereicht von

Nadja-Samantha Kronschnachner

Mat.Nr.: 0211372

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. 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

Mag. Dr. Ursula Hiden

Ort, Datum

(Unterschrift)

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.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

- An erster Stelle möchte ich meinem Betreuer, Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Gernot Desoye, für die Bereitstellung des Themas dieser Diplomarbeit, für seine Geduld, die tatkräftige Unterstützung und die zahlreichen Vorschläge und Ideen danken.
- Auch bei Frau Mag. Dr. rer. nat. Ursula Hiden bedanke ich mich für die unzähligen Stunden geduldigen Korrekturlesens und die vielen hilfreichen Anregungen.
- Besonderer Dank gebührt meinen Eltern, Bernadette und Wolfgang Matijak, die mich voller Liebe und Fürsorge durch mein Leben begleiten und auf die ich mich immer verlassen kann. Sie freuen sich mit mir über jeden noch so kleinen Erfolg und stehen mir in schwierigen Zeiten stets mit Rat und Tat zur Seite. Ohne Euch hätte ich es nicht soweit geschafft.
- Ebenso möchte ich meiner Schwester Jennifer-Ayleen Matijak danken, die mit ihrer Fröhlichkeit und Lebensfreude seit ihrer Geburt einen Lichtblick in meinem Leben darstellt, den ich nie mehr missen möchte.
- Auch bei meinem Freund und Teampartner im Spiel des Lebens Alex Fuchs bedanke ich mich von Herzen für seine aufmunternden Worte, wenn ich sie dringend brauchte, für sein Verständnis in lernintensiven Zeiten und seine jahrelange liebevolle Unterstützung.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Diabetes mellitus liegt eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels vor, die weltweit zunehmend häufiger auftritt. Aufgrund der kontinuierlich steigenden Prävalenz der Erkrankung auch im reproduktiven Alter stellt Diabetes einen immer größeren Schwerpunkt in der Medizin dar. Da Glukose auch mannigfaltige Auswirkungen auf die fetale Entwicklung hat, stehen die Konsequenzen von Diabetes in der Schwangerschaft im Mittelpunkt vieler Studien, Meta-Analysen und Case-Reports. Ein hohes Geburtsgewicht, die Entstehung eines Polyhydramnions und eine postpartale Hypoglykämie des Neugeborenen sind bereits weithin bekannte Begleiterscheinungen, die im Rahmen von Diabetes in der Schwangerschaft auftreten können.

Das Ziel dieser Arbeit bestand nun darin, mögliche Veränderungen der einzelnen fetalen Organe auf morphologischer und funktioneller Ebene aufzuzeigen, die auf den mütterlichen Diabetes zurückzuführen sind. Neben humanen Daten wurden hierzu auch Resultate aus Tierstudien einbezogen.

Methoden: Um einen Überblick über die bisher veröffentlichten Untersuchungen zum Thema der fetalen Organveränderungen in diabetischen Schwangerschaften erstellen zu können, wurde als Methode die Literaturrecherche gewählt. Dazu wurden hauptsächlich die Datenbanken ACP Journal Club, CINAHL, ISI Web of Knowledge, PUBMED und Wiley Interscience herangezogen, aber auch in Büchern und Zeitschriften der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz gesucht. Letztendlich wurden 205 Quellen in die Arbeit einbezogen.

Ergebnisse: Die einzelnen Kapitel zeigen nach Organen geordnet jeweils die Resultate verschiedener experimenteller und humaner Studien auf. Veränderungen der Morphologie und der Funktion werden hierbei getrennt voneinander geschildert und gegebenenfalls durch Tabellen, Diagramme und Abbildungen verdeutlicht.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit soll die bisher vorhandenen Studienergebnisse über fetale Organveränderungen in diabetischen Schwangerschaften

zusammenfassen und miteinander vergleichen. Letztendlich lässt sich festhalten, dass nur wenige konkrete Veränderungen als gesicherte Konsequenzen des mütterlichen Diabetes gelten dürfen, während zu vielen Aspekten noch humane Daten aus schlüssigen Studien ausständig sind.

Abstract

Background: Diabetes mellitus is a dysfunction of the carbohydrate metabolism that shows a worldwide increasing prevalence. As the disease is getting more and more frequent in reproductive ages too, its importance in medicine rises from day to day. Because of the various effects of glucose concerning the fetal development, diabetes in pregnancy and its consequences represent the focus of many studies, meta-analyses and case-reports. High birth weight, polyhydramnios and hypoglycaemia of the newborn are already widely known concomitants of diabetes in pregnancy.

The aim of this work was to picture possible alterations of fetal organs and their development caused by maternal diabetes. The results are subdivided into morphological and functional changes as well as into human and animal studies.

Methods: To be able to give a survey on the so far published literature about fetal organ alterations in diabetic pregnancy, primary medical literature in the library of the Medical University of Graz as well as the databases ACP Journal Club, CINAHL, ISI Web of Knowledge, PUBMED and Wiley Interscience were studied. Finally 205 references found were included.

Results: The chapters are classified by organs and show the results of different human and experimental studies. Morphology and function are each discussed separately and occasionally illustrated by tables, diagrams and figures.

Conclusion: This thesis is meant to summarize and compare the available publications examining alterations of fetal organogenesis in diabetic pregnancies. Eventually it can be concluded that only few concrete alterations are known to be a consequence of maternal diabetes for sure. Many facets will still have to be evaluated and investigated in clearly designed human studies.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT.....	V
INHALTSVERZEICHNIS.....	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XII
DIAGRAMMVERZEICHNIS	XIV
TABELLENVERZEICHNIS	XV
1 EINLEITUNG	1
2 MATERIAL UND METHODEN	4
3 ERGEBNISSE.....	6
3.1 GEHIRN	6
3.1.1 <i>Morphologie</i>	7
3.1.1.1 Experimentelle Daten	7
3.1.1.2 Humane Daten	9
3.1.2 <i>Funktion</i>	10
3.1.2.1 Glukosemetabolismus	10
3.1.2.2 Neuropeptid Y	14
3.1.2.3 Hypoxie und Eisenmangel.....	16
3.1.2.3.1 Experimentelle Daten	16
3.1.2.3.2 Humane Daten.....	17
3.1.3 <i>Zusammenfassung</i>	18
3.2 SCHILDDRÜSE	19
3.2.1 <i>Morphologie</i>	19
3.2.1.1 Experimentelle Daten	19
3.2.1.2 Humane Daten	19
3.2.2 <i>Funktion</i>	20
3.2.2.1 Experimentelle Daten	20

3.2.2.2	Humane Daten	21
3.2.3	<i>Zusammenfassung</i>	22
3.3	LUNGE	22
3.3.1	<i>Morphologie</i>	22
3.3.2	<i>Funktion</i>	23
3.3.2.1	Experimentelle Daten	26
3.3.2.2	Humane Daten	29
3.3.3	<i>Zusammenfassung</i>	32
3.4	HERZ	33
3.4.1	<i>Morphologie</i>	33
3.4.1.1	Organwachstum	33
3.4.1.2	kardiale Hypertrophie	40
3.4.1.2.1	Experimentelle Daten	40
3.4.1.2.2	Humane Daten	40
3.4.1.3	Fehlbildungen	44
3.4.1.3.1	Experimentelle Daten	44
3.4.1.3.2	Humane Daten	44
3.4.2	<i>Funktion</i>	47
3.4.2.1	kardiale Pumpleistung	47
3.4.2.2	fetale Herzfrequenz	53
3.4.2.2.1	Experimentelle Daten	53
3.4.2.2.2	Humane Daten	53
3.4.2.3	proANP- und proBNP-Produktion	56
3.4.2.3.1	Experimentelle Daten	56
3.4.2.3.2	Humane Daten	56
3.4.3	<i>Zusammenfassung</i>	57
3.5	LEBER	57
3.5.1	<i>Morphologie</i>	58
3.5.1.1	Leberlänge	58
3.5.1.2	Lebervolumen und Volumenfluss der Vena umbilicalis	60
3.5.1.2.1	Experimentelle Daten	60
3.5.1.2.2	Humane Daten	60
3.5.2	<i>Funktion</i>	62
3.5.3	<i>Zusammenfassung</i>	63

3.6	MILZ.....	63
3.6.1	<i>Morphologie</i>	63
3.6.1.1	Experimentelle Daten	63
3.6.1.2	Humane Daten	64
3.6.2	<i>Funktion</i>	65
3.7	PANCREAS.....	65
3.7.1	<i>Morphologie</i>	65
3.7.1.1	Experimentelle Daten	66
3.7.1.2	Humane Daten	68
3.7.2	<i>Funktion</i>	69
3.7.2.1	Experimentelle Daten	69
3.7.2.2	Humane Daten	71
3.7.3	<i>Zusammenfassung</i>	74
3.8	UROGENITALTRAKT.....	74
3.8.1	<i>Morphologie</i>	75
3.8.1.1	Niere.....	75
3.8.1.1.1	Experimentelle Daten	75
3.8.1.1.2	Humane Daten.....	80
3.8.1.2	Genitale	80
3.8.1.2.1	Experimentelle Daten	81
3.8.1.2.2	Humane Daten.....	81
3.8.2	<i>Funktion</i>	83
3.8.2.1	Niere.....	83
3.8.2.1.1	Experimentelle Daten	83
3.8.2.1.2	Humane Daten.....	84
3.8.2.2	Genitale	85
3.8.3	<i>Zusammenfassung</i>	85
3.9	GASTROINTESTINALTRAKT.....	86
3.9.1	<i>Morphologie</i>	86
3.9.1.1	Experimentelle Daten	86
3.9.1.2	Humane Daten	87
3.9.2	<i>Funktion</i>	89
3.9.3	<i>Zusammenfassung</i>	89

4	DISKUSSION.....	90
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	97
	CURRICULUM VITAE	117

Abkürzungsverzeichnis

ANP	atriales natriuretisches Peptid
AV	atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index
BMP4	Bone Morphogenetic Protein 4
BNP	B-type natriuretisches Peptid
BWIS	Baltimore-Washington Infant Study
C-Peptid	Connecting Peptide
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DPPS	Dipalmitoylphosphatidylcholin
DSPC	Disaturated Phosphatidylcholine
EEG	Elektroenzephalographie
EGF	Epidermal Growth Factor
ERP	Event-Related Potentials
FHR	Fetal Heart Rate
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GDM	Gestations-Diabetes mellitus
GH	Growth Hormone
GK-Ratten	Goto-Kakizaki-Ratten
GLUT	Glukosetransporter
HbA1c	Zuckerhämoglobin
HB-EGF	Heparin-binding EGF-like Growth Factor
IGF	Insulin-Like Growth Factor
IVS	intraventrikuläres Septum
K⁺	Kalium
LH	Luteinisierendes Hormon
M-Mode	Motion-Mode
MPI	myokardialer Performance Index
MR	Magnetresonanztomographie
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
Na⁺	Natrium
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule
NPY	Neuropeptid Y

NT-proANP/BNP	N-terminales proANP/BNP
PC	Phosphatidylcholin
PE	Phosphatidylethanolamin
PG	Phosphatidylglycerol
PGP 9.5	Protein Gene Product 9.5
PI	Phosphatidylinositol
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROS	Reactive Oxygen Species
S/A-Ratio	Surfactant/Albumin-Ratio
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SM	Sphingomyelin
SP	Surfactant-Protein
SSW	Schwangerschaftswoche
STV	Short-Time Variation
STZ	Streptozotocin
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TGF	Transforming Growth Factor
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: TEUFELSKREIS ZWISCHEN MÜTTERLICHEM DIABETES IN DER SCHWANGERSCHAFT	3
ABB. 2: HOCHGRADIGER HOLOPROSENCEPHALUS (17)	6
ABB. 3: DENSITOMETRISCHE ANALYSE DER GLUT 1 UND GLUT 3 mRNA [A] UND PROTEINMENGEN [B], SOWIE NORTHERN BLOT ZUM mRNA- [D] UND WESTERN BLOT ZUM PROTEINVERGLEICH [E]; JEWEILS BEI GESUNDEN [CONTROL], STZ- BEHANDELTEN NICHT-DIABETISCHEN [STZ-ND] UND STZ-BEHANDELTEN DIABETISCHEN RATTEN [SEVERE-D] (23)	13
ABB. 4: MÖGLICHE ANGRIFFSPUNKTE WÄHREND DER LUNGENREIFUNG DURCH MÜTTERLICHEN DIABETES (52)	25
ABB. 5: VERSTÄRKTE EGF-IMMUNOREAKTIVITÄT VON RATTENLUNGENGeweBE IN DER GRUPPE DER FETEN VON DIABETISCHEN MUTTERTIEREN [B] IM VERGLEICH ZUR KONTROLLGRUPPE [A] (60)	28
ABB. 6: VERMINDERTE SP-A-IMMUNOREAKTIVITÄT DES LUNGENGeweBES VON FETEN DIABETISCHER MUTTERTIERE [D] IM VERGLEICH ZUR KONTROLLGRUPPE [C] (60)	28
ABB. 7: IMMUNHISTOCHEMIE; BMP4-EXPRESSION BEI MÄUSEN DER	35
ABB. 8: IMMUNHISTOCHEMIE; PGP 9.5-EXPRESSION IN DER DIABETISCHEN [C, D] UND KONTROLLGRUPPE [A, B], SOWIE NCAM-EXPRESSION BEI DIABETISCHEN MÄUSEN [G, H] UND BEI KONTROLLTIEREN [E, F] (81)	36
ABB. 9: HISTOLOGISCHER SCHNITT DURCH DAS HERZ VON MAUSEMBRYONEN AUS EINEM KONTROLL- [A] UND EINEM HYPOGLYKÄMISCHEN MEDIUM [B]; B ZEIGT EINE VERMINDERTE MYOKARDDICKE UND EINE VERMEHRUNG DER PYKNOTISCHEN ZELLKERNE (PFEIL) ALS ZEICHEN EINER DEGENERATION; H=HERZ, P=PERIKARD (75)	37
ABB. 10: LYSOTRACKER-FÄRBUNG DES HERZENS ZUR FESTSTELLUNG DES APOPTOSE- AUSMAßES BEI HYPOGLYKÄMIE [E] UND IN DER KONTROLLGRUPPE [F]; V=VENTRIKEL, PE=PROEPIKARDIALES ORGAN (82)	39
ABB. 11: IMMUNHISTOCHEMIE; VERSTÄRKTE P53-PROTEIN-EXPRESSION DURCH HYPOGLYKÄMIE [C] IM VERGLEICH ZUR KONTROLLGRUPPE [D] (82)	39
ABB. 12: PRÄNATALES ECHOKARDIOGRAPHIE-BILD; MARKIERUNG:	41
ABB. 13: RÖNTGENBILD EINES KINDES EINER DIABETISCHEN MUTTER MIT SINGULÄREM ATRIUM UND VENTRIKEL (102)	46

ABB. 14: MESSPUNKTE ZUR ERHEBUNG DER LEBERLÄNGE [+] (123) -----	59
ABB. 15: MORPHOLOGIE VON LANGERHANS-INSELN VON RATTENFETEN: GUT ABGEGRENZTE LANGERHANS-INSELN IN DER KONTROLLGRUPPE [1] IM GEGENSATZ ZU UNREGELMÄßIGER BEGRENZUNG UND VERGRÖßERTEN INSELN IN DER DIABETISCHEN GRUPPE [2] (138) -----	66
ABB. 16: IMMUNHISTOCHEMIE DES PANKREAS VON RATTENFETEN: B-ZELLEN IN DER KONTROLLGRUPPE [3]; VERMINDERTE INSULIN-POSITIVITÄT [5] UND VERMEHRUNG DER INSULIN-NEGATIVEN ZELLEN [6] IN DER DIABETISCHEN GRUPPE (138) -----	67
ABB. 17: MODELL DER ADIPOINSULÄREN ACHSE (143)-----	71
ABB. 18: HISTOLOGISCHES BILD DER FETALEN NIERE IN DER -----	76
ABB. 19: FEHLENDE ABNAHME DER IGF-II/M6PR-EXPRESSION IN DER-----	79
ABB. 20: VERGLEICH DER GESUNDEN TUBULI SEMINIFERI DER RATTEN AUS DER KONTROLLGRUPPE [A1] MIT DEN ZELLÄRMEREN TUBULI DER DIABETISCHEN GRUPPE [A2] (153) -----	81
ABB. 21: ZWEIFESCHLECHTLICHES GENITALE MIT CLITORISHYPERTROPHIE UND – HYPERPIGMENTIERUNG (17) -----	82
ABB. 22: PENISAPLASIE MIT NORMALEM SCROTUM -----	82
ABB. 23: HÄMATOXYLIN-EOSIN-FÄRBUNG EINES HODENSCHNITTS VON 90 TAGE ALTEN RATTEN; LEYDIG-ZELLEN (PFEILE) DER KONTROLLGRUPPE [B1]: AKTIVER ZELLKERN, MEHRERE NUCLEOLEN; LEYDIG-ZELLEN DER DIABETISCHEN GRUPPE [B2]: NUR SPÄRLICH VORHANDEN MIT UNREGELMÄßIG GEFORMTEN ZELLKERNEN (153).-----	85
ABB. 24: UNTERSUCHUNG MITTELS BARIUM-KLYSMA, 34 STUNDEN ALTES KIND AUS EINER DIABETISCHEN SCHWANGERSCHAFT, FEHLENDE MEKONIUM-AUSSCHIEDUNG; VON DER LINKEN FLEXUR DISTALWÄRT DEUTLICHE COLONVERSCHMÄLERUNG (159) -----	88
ABB. 25: ZUSAMMENFASSENDE ÜBERSICHT ÜBER FETALE ORGANVERÄNDERUNGEN IM RAHMEN VON DIABETISCHEN SCHWANGERSCHAFTEN, GRAFIKEN ZUR BEARBEITUNG ENTNOMMEN AUS (162)-----	90
ABB. 26: SCHEMA DER STEIGERUNG VON ROS-BILDUNG UND APOPTOSE DURCH ERHÖHTE GLUKOSEKONZENTRATIONEN (77)-----	92

Diagrammverzeichnis

DIAGRAMM 1: FETALE KÖRPER- UND HIRNMASSE (G) IN KONTROLL- [○] UND	8
DIAGRAMM 2: NPY-PEPTID-SPIEGEL DER GEHIRNE VON FETALEN RATTEN IN DER KONTROLLGRUPPE, DER STZ-BEHANDELTEN NICHT-DIABETISCHEN UND DER DIABETISCHEN GRUPPE; SIGNIFIKANTE VERMINDERUNG DES NPY-PEPTIDS IN DER DIABETES-GRUPPE (33)	15
DIAGRAMM 3: T4- UND T3-SPIEGEL IM FETALEN GEHIRN AUS DER KONTROLLGRUPPE [C], AUS DER DIABETISCHEN UNBEHANDELTEN GRUPPE [D], AUS DER DIABETISCHEN GRUPPE MIT INSULINTHERAPIE [D+INS] UND AUS JENER MIT T4-INFUSIONEN [D+T4] (42)	20
DIAGRAMM 4: T4- UND T3-PLASMASPIEGEL VON RATTENFETEN AUS DER KONTROLLGRUPPE [C], VON UNBEHANDELTEN DIABETISCHEN MUTTERTIEREN [D], VON DIABETISCHEN MUTTERTIEREN MIT INSULINTHERAPIE [D+INS] UND VON JENEN MIT T4-VERABREICHUNG [D+T4] (42)	21
DIAGRAMM 5: FETALE LUNGENREIFE AUF BASIS DER	31
DIAGRAMM 6: X-ACHSE: EXPOSITIONSZEIT, Y-ACHSE: GLUT 1-PROTEIN-LEVEL IN VOL%; GLUT 1-PROTEIN-LEVEL DER HERZEN VON MÄUSEEMBRYOS BEI HYPOGLYKÄMIE (40 MG/DL GLUKOSE) UND IM KONTROLLMEDIUM (150 MG/DL GLUKOSE); SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE NACH 12 UND 24 STUNDEN (75)	38
DIAGRAMM 7: GLYKOLYSE <i>IN VITRO</i> BEI HERZEN VON MÄUSEEMBRYONEN; X-ACHSE: GESTATIONSZEIT IN TAGEN, Y-ACHSE: GLYKOLYSE GEMESSEN ANHAND DER KONVERSION VON C-GLUKOSE ZU C-LAKTAT; STEIGERUNG DER GLYKOLYSE MIT ABFALL DER GLUKOSEKONZENTRATION (75)	38
DIAGRAMM 8: HÄUFIGKEIT (IN %) FETALER MYOKARDIALER HYPERTROPHIE IN DIABETISCHEN SCHWANGERSCHAFTEN IN DEN JAHREN 1980 (94), 1986 (95), 1997 (88) UND 2009 (96)	42
DIAGRAMM 9: X-ACHSE: GESTATIONSALTER, Y-ACHSE: DURCHSCHNITTLICHE FLUSSGESCHWINDIGKEIT AUF AV-EBENE; --- DIABETISCHE GRUPPE, — KONTROLLGRUPPE (104)	48
DIAGRAMM 10: X-ACHSE: GESTATIONSALTER, Y-ACHSE: MAXIMALE FLUSSGESCHWINDIGKEIT AUF AV-EBENE; --- DIABETISCHE GRUPPE, — KONTROLLGRUPPE (104)	49
DIAGRAMM 11: E/A-RATIO IM VERLAUF DER SCHWANGERSCHAFT;	51

DIAGRAMM 12: A-WELLE IM VERLAUF DER SCHWANGERSCHAFT; -----	52
DIAGRAMM 13: HÖHERE HERZRATE [A] UND GERINGERE VARIABILITÄT [B] BEI STEIGENDEN GLUKOSEKONZENTRATIONEN; FHR=FETAL HEART RATE, STV=SHORT- TERM VARIATION (116)-----	55
DIAGRAMM 14: FETALES LEBERVOLUMEN IM VERHÄLTNIS ZUM GESTATIONSALTER (125) -----	61
DIAGRAMM 15: MILZGEWICHT VON RHESUSAFFENFETEN DIABETISCHER MUTTERTIERE IM VERGLEICH ZUR KONTROLLGRUPPE; ▲ DIABETISCHE GRUPPE, □ KONTROLLGRUPPE (131) -----	64
DIAGRAMM 16: X-ACHSE: LEPTIN IN NG/ML, Y-ACHSE: INSULIN IN MU/L;-----	72
DIAGRAMM 17: IGF-II-MRNA- UND PROTEIN-VERLAUF WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT; -----	77
DIAGRAMM 18: IGF-II/M6PR-MRNA UND -PROTEINGEHALT IM VERLAUF DER SCHWANGERSCHAFT; --- DIABETISCHE VERSUCHSGRUPPE, — KONTROLLGRUPPE (151) -----	78
DIAGRAMM 19: VERÄNDERUNG DES SYSTOLISCHEN BLUTDRUCK IN MMHG (Y-ACHSE) IM VERLAUF DER LEBENSMONATE (X-ACHSE) IN DER DIABETISCHEN UND KONTROLLGRUPPE (14) -----	84

Tabellenverzeichnis

TAB. 1: FETALES ZEREBRALES GEWICHT, PROTEINMENGE UND DNA-GEHALT BEI RATTEN AUS DER KONTROLL- [C], STZ-BEHANDELTEN NICHT-DIABETISCHEN [STZ-ND] UND STZ-BEHANDELTEN DIABETISCHEN GRUPPE [SEVERE-D] (23)	12
TAB. 2: ANZAHL DER LANGERHANS-INSELZELLEN PRO MM ² (138)	67
TAB. 3: ANZAHL DER FÜR DEN PROLIFERATIONSMARKER	70

1 Einleitung

Diabetes mellitus ist eine weltweit immer häufiger vorkommende Erkrankung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Bei Typ I Diabetes liegt ein absoluter Insulinmangel vor, während Typ II durch einen Defekt der peripheren Insulinrezeptoren gekennzeichnet ist, der von normalen oder erhöhten Insulinkonzentrationen im Blut begleitet wird.

Bei Schwangeren kann sich ein sogenannter Gestationsdiabetes (GDM) entwickeln, welcher üblicherweise nach der Schwangerschaft wieder verschwindet, für die Mutter aber gleichzeitig ein erhöhtes Risiko darstellt, in Zukunft an Typ II Diabetes zu erkranken.

Im ersten Trimenon sinkt der Insulinbedarf und steigt dann in der restlichen Schwangerschaft über den Normalbedarf hinaus an (1). Diese Veränderungen bergen für Diabetikerinnen die Gefahr, den Blutzucker unter Umständen nicht gut unter Kontrolle zu haben.

Bei Typ I Diabetikerinnen besteht dadurch im ersten Schwangerschaftsdrittel ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hypoglykämien. In der Spätschwangerschaft wiederum kann es bei Hyperglykämien durch Insulinmangel zu einer Stimulation der Lipolyse und infolge dessen zur Entstehung einer Ketoazidose kommen (2).

Bei allen Diabetesformen hat eine mütterliche Hyperglykämie auch einen Anstieg des fetalen Blutzuckers zur Folge, da Glukose im Gegensatz zu Insulin die Plazenta passiert. Sobald das fetale Pancreas reif genug ist, entwickelt der Fetus als Gegenregulation somit auch eine Hyperinsulinämie. Die Auswirkungen dieser Veränderungen sind beispielsweise das Auftreten eines Hydramnions durch die fetale Polyurie, sowie eine vermehrte subkutane Fetteinlagerung, wodurch die Kinder von Diabetikerinnen oft ein überdurchschnittlich hohes Geburtsgewicht aufweisen (2; 3; 4; 5; 6).

Hierbei besteht eine positive Korrelation der Einlagerung von subkutanem Fett mit der Höhe des mütterlichen Blutzuckerspiegels (7).

Abgesehen von den metabolischen Auswirkungen wurden in verschiedenen experimentellen und humanen Studien auch morphologische und funktionelle Veränderungen der fetalen Organe durch Diabetes in der Schwangerschaft beobachtet. Wie beim Geburtsgewicht wird auch hierbei ein Zusammenhang mit der Qualität der mütterlichen metabolischen Kontrolle vermutet (8; 9; 10).

Es gibt allerdings auch kritische Stimmen, die bezweifeln, dass Diabetes in der Schwangerschaft tatsächlich mit einem erhöhten Malformationsrisiko einhergeht. Dabei werden zum Beispiel verschiedene Bias-Formen in den Studien, teilweise sehr geringe Fallzahlen und gegenseitiges Übernehmen von Ergebnissen als Argumente angeführt (11; 12).

Auch von Diabetes als Coteratogen, das für sich gesehen keine Fehlbildungen verursachen kann, ist die Rede (12).

Das Ziel dieser Arbeit ist es somit, die Resultate der verschiedenen Studien zu fetalen Organveränderungen in diabetischen Schwangerschaften zu vergleichen und Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede aufzuzeigen.

Da es Hinweise darauf gibt, dass Kinder aus diabetischen Schwangerschaften im späteren Leben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und einer verminderten Glukosetoleranz bis hin zum manifesten Typ II Diabetes aufweisen, könnte sich daraus ein echter Teufelskreis entwickeln, der in Zukunft wohl immer größere Bedeutung erlangen wird (Abbildung 1) (13).

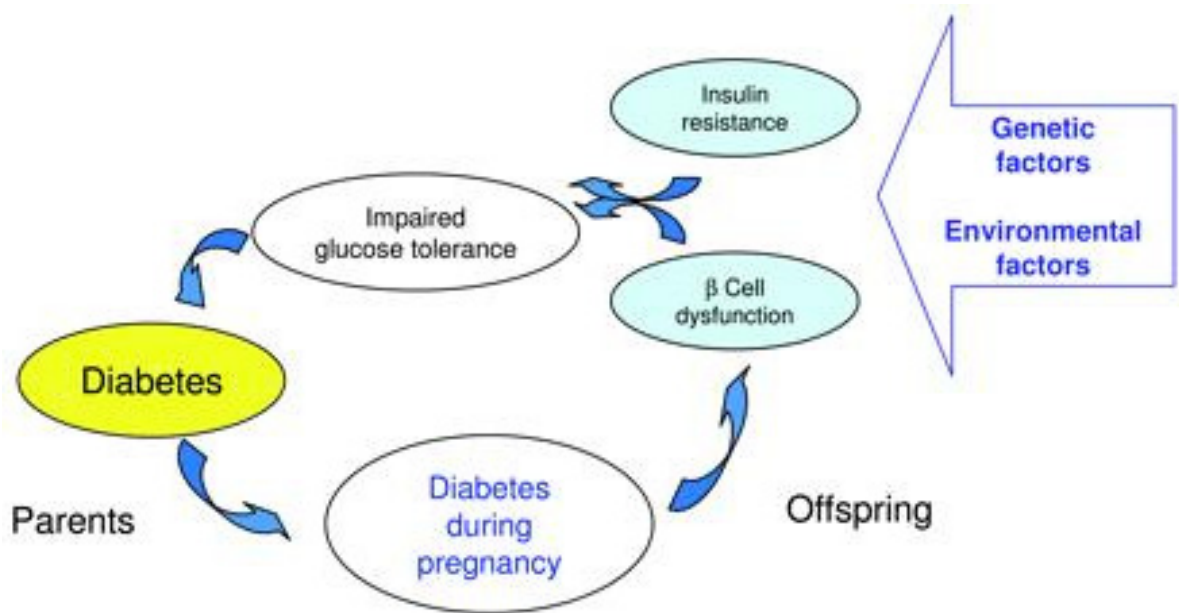


Abb. 1: Teufelskreis zwischen mütterlichem Diabetes in der Schwangerschaft und gestörter Glukosetoleranz deren Kinder im späteren Leben (13)

In Tierstudien wurde sogar eine Weitergabe des erhöhten Risikos auf nachfolgende, nicht unmittelbar einer diabetischen Schwangerschaft ausgesetzte Generationen beobachtet (13).

Schätzungen zufolge werden im Jahr 2030 weltweit etwa 30 Millionen Frauen im reproduktiven Alter an Diabetes leiden (14; 15).

Es sollte daher alles daran gesetzt werden, die möglichen Folgen einer Diabeteserkrankung in der Schwangerschaft für den Fetus zu erkennen und Strategien für deren Vermeidung zu finden.

2 *Material und Methoden*

Da diese Arbeit einen Überblick über die verschiedenen bisher veröffentlichten Studien und Artikel zum Thema fetaler Organveränderungen in diabetischen Schwangerschaften liefern soll, wurde die Methode der Literaturrecherche gewählt.

Dazu wurden einerseits Bücher und Zeitschriften der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz herangezogen und andererseits folgende Datenbanken durchsucht:

- ACP Journal Club
- CINAHL
- ISI Web of Knowledge
- PUBMED
- Wiley Interscience

Die Suche in den verschiedenen Datenbanken lieferte viele Überschneidungen, aber auch einige Unterschiede.

Folgende Begriffe und deren Abwandlungen wurden als Suchworte verwendet:

- | | |
|------------------|-----------------|
| • abnormalities | • differences |
| • anomalies | • embryopathy |
| • brain | • fetus |
| • cardiac | • fetopathy |
| • cardiovascular | • gall |
| • complication | • gestation |
| • congenital | • growth |
| • defect | • gut |
| • diabetes | • heart |
| • diabetology | • hyperglycemia |

- hyperinsulinemia
- hypoglycemia
- IDDM
- infant
- insulin
- intestine
- intrauterine
- kidney
- liver
- lung
- malformation
- maturation
- metabolism
- neuro
- NIDDM
- organogenesis/organogeny
- ovary
- outcome
- pancreas
- perinatal
- pregnancy
- spleen
- teratogen
- testes
- thyroid
- weight

Mittels der Kombinationen der aufgelisteten Suchworte wurden in den verschiedenen Datenbanken nach Aussortierung der doppelt aufgeführten Arbeiten insgesamt 378 Artikel gefunden, von denen 193 für das gesuchte Thema relevant waren.

Insgesamt wurden 205 Quellen in die vorliegende Arbeit einbezogen, die zwischen 1938 und Juni 2009 veröffentlicht worden waren.

Im Kapitel „Ergebnisse“ werden die Studienresultate und Fachartikel nach Organen geordnet geschildert. Dabei werden jeweils ein morphologisches und ein funktionelles Unterkapitel angeführt und hierbei wiederum experimentelle und humane Daten getrennt voneinander dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Gehirn

Ist das Gehirn in seiner Komplexität bei der Entwicklung mit äußeren Einflussfaktoren wie mütterlichem Diabetes konfrontiert, kann es unter Umständen zu vielerlei Arten von Veränderungen kommen.

Seltene, aber mögliche schwere strukturelle Fehlbildungen sind beispielsweise Anencephalus, Holoprosencephalus und Encephalo- oder Meningomyelocelen (16).

Das Beispiel einer 19-jährigen Schwangeren aus Thailand, bei der Diabetes diagnostiziert wurde, veranschaulicht die mögliche Tragweite von diabetischen Konsequenzen für das Gehirn. Die Patientin bekam eine Insulintherapie, war aber nur sehr schlecht compliant und hatte einen hohen HbA1c-Wert, sodass sie letztendlich ein Kind mit zahlreichen Fehlbildungen auf die Welt brachte. Im Hinblick auf das Gehirn lag ein schwergradiger Holoprosencephalus (Abb. 2), sowie ein Hydrocephalus mit einer zerebrospinalen Flüssigkeitsmenge von 200 ml vor (17).

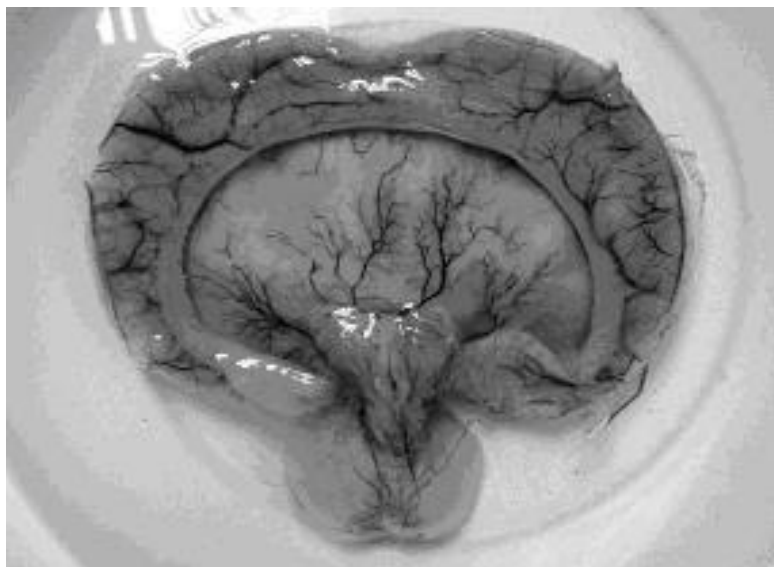


Abb. 2: hochgradiger Holoprosencephalus (17)

Auch extra- und intrakranielle Blutungen treten bei Kindern aus diabetischen Schwangerschaften gehäuft auf. Die Bandbreite reicht vom Caput succedaneum und zerebralen Petechien bis zu schweren epiduralen und intraventrikulären Blutungen. Hauptsächlich ursächlich für die Blutungen ist die erhöhte Prävalenz von Geburtstraumata durch das oft hohe Geburtsgewicht, das vor allem durch eine schlechte Blutzuckerkontrolle gefördert wird (18) und die Entbindung erschwert. Weiters kann eine Hypoxie in einer Blutung resultieren (19).

Aber auch das Auftreten weniger augenscheinlicher Veränderungen ist möglich. So könnte das Organwachstum beeinflusst sein, sowie auch die Zusammensetzung des Gewebes. Weitere Möglichkeiten stellen sowohl Abweichungen in der Substratverwertung, als auch eventuelle Funktionsunterschiede im späteren Leben dar.

3.1.1 Morphologie

3.1.1.1 Experimentelle Daten

In einer kanadischen Studie von Saintonge und Côté aus dem Jahre 1984 wurden die Gehirne von Meerschweinchen von diabetischen Muttertieren untersucht, um eventuelle Auswirkungen von Diabetes feststellen zu können (20).

Die Wahl fiel deshalb auf Meerschweinchen als Versuchstiere, weil ihre Gehirne – ähnlich dem menschlichen – bei der Geburt in Relation zum weiteren Leben bereits weit entwickelt sind. So beträgt der DNA-Gehalt von menschlichen Gehirnen bei der Geburt bereits 75% des erwachsenen Gehirns, bei Meerschweinchen sind bereits die vollen 100% vorhanden.

Bei der Untersuchung wurde zuerst die Sauerstoffsättigung, sowie der Säure- und Basenstatus ermittelt, welche aber keine Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen zeigten.

Das Gewicht des Cerebrums lag zwar absolut gesehen in der diabetischen Gruppe höher, wies aber keine signifikanten Unterschiede mehr auf, sobald das fetale Körpergewicht, sowie das Gestationsalter berücksichtigt wurden (Diagramm 1).

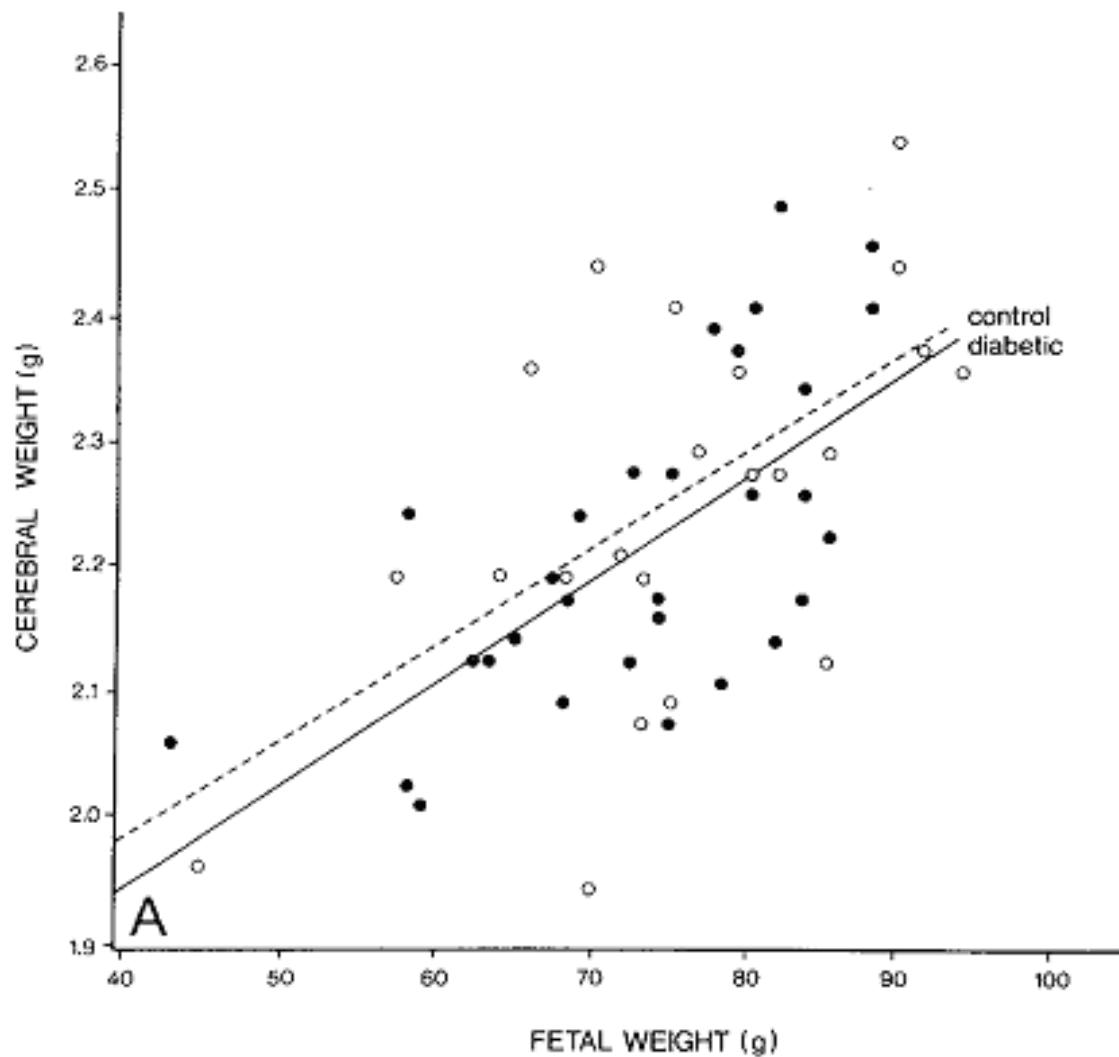


Diagramm 1: Fetale Körper- und Hirnmasse (g) in Kontroll- [○] und diabetischer Gruppe [●]. (20)

Auch der Proteingehalt zeigte keine wesentlichen Differenzen. Der DNA-Gehalt des Cerebrums war allerdings bei den Feten aus der diabetischen Gruppe signifikant erhöht.

Anders fielen die Ergebnisse in Bezug auf das Cerebellum aus. Denn obwohl vorangegangene Untersuchungen ergeben hatten, dass das Gewicht des Kleinhirns sogar stärker vom Geburtsgewicht abhängig war als das Cerebrum (21; 22), zeigte sich in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern, weder in der diabetischen, noch in der Kontrollgruppe (20). Dennoch fand sich auch hier wider Erwarten ein höherer DNA-Gehalt in der Gruppe von Feten aus diabetischen Schwangerschaften.

Letztendlich kam die Studie zu dem Schluss, dass Diabetes auf das fetale Gehirn eher einen wachstumsfördernden als -hemmenden Effekt hat. Allerdings muss bedacht werden, dass der DNA-Gehalt zwar eine gute Aussagekraft hinsichtlich der Zellanzahl liefert, nicht aber, was den Zelltyp betrifft. Weiters lassen sich die Ergebnisse durch physiologische Unterschiede nicht unbedingt direkt auf den Menschen übertragen. So ist das Insulin von Meerschweinchen biologisch verschieden von der humanen Variante (20).

Im Gegensatz zu Saintonge und Côté fanden Schroeder et al. bei Untersuchungen mit Ratten keinerlei Veränderungen hinsichtlich Gewicht, Eiweiß- und DNA-Gehalt des Gehirns durch mütterlichen Diabetes (23).

Weiters stellte sich in einer japanischen Studie heraus, dass die Apoptoserate von neuroepithelialen Zellen bei fetalen Ratten von diabetischen Muttertieren im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht war (24).

Und auch einige Resultate über ein verringertes Hirnwachstum bei Rattenfeten unter diabetischem Einfluss liegen vor (25).

3.1.1.2 Humane Daten

Das fetale Gehirn scheint beim Menschen unter dem Einfluss von Diabetes eine Tendenz zu einer Wachstumsverringerung aufzuweisen.

Verschiedene Studien zeigten ein etwas geringeres relatives Organgewicht bei den betroffenen Kindern als in der Kontrollgruppe (26; 27).

In Einklang damit ergab eine Untersuchung von humanen endokrinologischen Organen, dass die Hypophyse von Kindern aus diabetischen Schwangerschaften kleiner war als jene von Kindern gesunder Schwangerer. Als eine mögliche Begründung für den Wachstumsrückstand wird hierbei ein eventuell rückkoppelnd wachstumshemmender Einfluss der Nebennieren auf die Hypophyse in Betracht gezogen, da die Nebennieren bei Feten diabetischer Mütter oft überdurchschnittlich groß sind (26).

Bei einer russischen Untersuchung wurden die Gehirne von Kindern diabetischer Abstammung, die unter der Geburt verstorben waren, morphologisch aufgearbeitet. Dabei zeigten sich eine verzögerte Zellmigration und – differenzierung, sowie degenerative Veränderungen von Gliazellen. Cortex und Hirnstamm waren hierbei im gleichen Ausmaß betroffen (28). Auch eine Atrophie des Hirngewebes bei Kindern aus diabetischen Schwangerschaften wurde beobachtet (26).

3.1.2 Funktion

3.1.2.1 Glukosemetabolismus

Die Erkenntnisse zum Einfluss von Diabetes auf den fetalen zerebralen Glukosestoffwechsel basieren ausschließlich auf Daten aus Tierstudien.

Das essentielle Substrat für den Hirnstoffwechsel ist Glukose. Daher sind auch die Glukosetransporter (Glut) von wesentlicher Bedeutung, welche die Aufnahme von Glukose in die Zelle ermöglichen (25).

Von den mehreren bisher identifizierten Glut-Isoformen spielen vor allem Glut 1 und Glut 3 für das Gehirn eine wichtige Rolle, da die Glukose durch sie über die Blut-Hirn-Schranke und in die neuronalen und Gliazellen transportiert werden kann (23).

Auch in diesem Zusammenhang lieferten verschiedene Untersuchungen widersprüchliche Studienergebnisse. In einer Untersuchung an Mäusen von Schroeder et al von 1993 konnte beispielsweise kein signifikanter Einfluss von mütterlichem mittelgradigem und schwerem Diabetes auf den fetalen Glukosetransporter-Level festgestellt werden (29).

In einer Studie von Atkins et al. wurde der Glukosetransport an Feten von Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes untersucht. Dabei zeigte sich eine Zunahme der Glukoseaufnahme um 50% in den Gehirnen der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Durch Northern Blot konnten außerdem höhere Glut 1 mRNA-Level festgestellt werden, sowie größere Mengen an Glut 1-Proteinen. Trotzdem war das durchschnittliche Hirnwachstum reduziert, was darauf hinweist, dass der Glukosetransport nicht direkt ursächlich für ein verändertes Organwachstum ist.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss allerdings beachtet werden, dass kein Vergleich mit einer STZ-behandelten nicht-diabetischen Gruppe vorgenommen wurde (25).

Auch Schroeder et al. arbeiteten für eine 1997 veröffentlichte Studie über zerebrale Glukosetransporter mit Ratten (23). In dieser Studie wurde jedoch eine ebensolche STZ-behandelte nicht-diabetische Gruppe neben einer diabetischen und einer Kontrollgruppe gesondert untersucht, um eventuelle chemische Auswirkungen des Streptozotocin (STZ) beurteilen zu können. Wie die Tabelle 1 veranschaulicht, finden sich zwar beim Vergleich der beiden Versuchsgruppen mit der Kontrollgruppe Unterschiede hinsichtlich des Gewichts, der Proteinmenge und des DNA-Gehalts des Gehirns, die Ergebnisse der STZ-behandelten diabetischen und nicht-diabetischen Gruppe sind aber ähnlich. Das weist darauf hin, dass die beobachteten Differenzen wohl auf die chemische Wirkung des STZ, wie zum Beispiel DNA-Strangbrüche, und nicht auf die Folgen des diabetischen Stoffwechsels zurückzuführen sind (23).

	C	STZ-ND	SEVERE-D
Mean fetal brain weight (mg)	151 ± 10	128 ± 15	148 ± 13
Protein (µg/mg tissue)	69,3 ± 2,5	66,8 ± 2,8	74,3 ± 8,4
DNA (ng/mg tissue)	2048 ± 158	1824 ± 131	1796 ± 84

Tab. 1: fetales zerebrales Gewicht, Proteinmenge und DNA-Gehalt bei Ratten aus der Kontroll- [C], STZ-behandelten nicht-diabetischen [STZ-ND] und STZ-behandelten diabetischen Gruppe [SEVERE-D] (23)

Während sich in Bezug auf die Glut 1 und Glut 3 mRNA keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen feststellen lassen, zeigt sich bei den Glut 1 und Glut 3 Proteinen eine Reduktion in den beiden Versuchsgruppen, die scheinbar ebenfalls eine Konsequenz der STZ-Wirkung darstellt, da auch hier zwischen STZ-behandelter diabetischer und nicht-diabetischer Gruppe keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden können (Abbildung 3) (23).

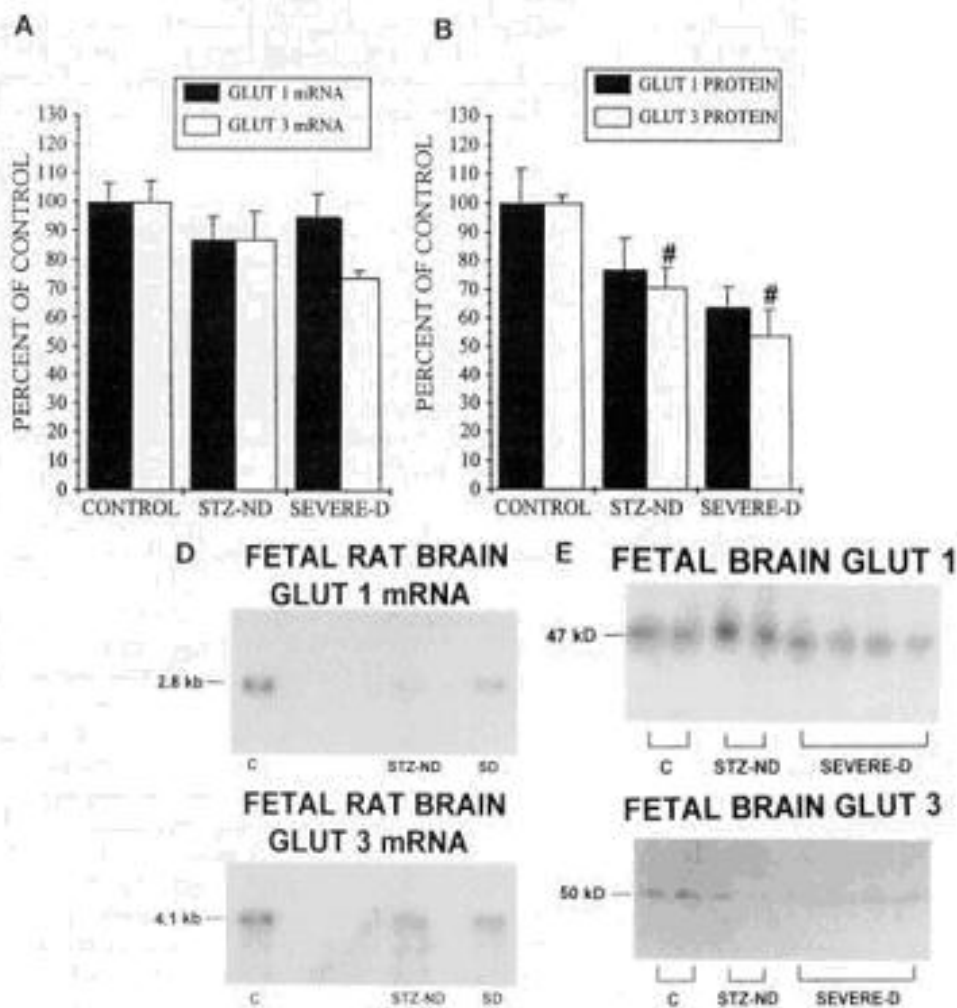


Abb. 3: densitometrische Analyse der Glut 1 und Glut 3 mRNA [A] und Proteinmengen [B], sowie Northern Blot zum mRNA- [D] und Western Blot zum Proteinvergleich [E]; jeweils bei gesunden [Control], STZ-behandelten nicht-diabetischen [STZ-ND] und STZ-behandelten diabetischen Ratten [SEVERE-D] (23)

Zusammengefasst konnte diese Studie also keine Veränderungen der Glukosetransporter feststellen, die direkt durch die Diabeteserkrankung ausgelöst wurden, mahnt aber zur Vorsicht hinsichtlich der Interpretation von Untersuchungsergebnissen, bei denen STZ zum Einsatz kam und regt an, weitere Tests zu den direkten Auswirkungen dieser Substanz durchzuführen (23).

Eine israelische Studie von Lapidot und Haber aus dem Jahr 2000 widmete sich einem anderen wichtigen Aspekt der fetalen Substratverwertung durch das Gehirn

(30). Dabei wurde untersucht, wie das Gehirn auf die Situation einer Hypoglykämie reagiert. Hypoglykämie stellt einen Umstand dar, der im Rahmen von Diabetes immer wieder auftritt, je nach Qualität der Blutzuckereinstellung und des Krankheitsmanagements durch die Betroffene bei manchen Schwangeren seltener, bei anderen häufiger.

Vorangegangene Untersuchungen hatten verschiedene Ergebnisse zu dieser Thematik geliefert. So fanden Lueder et al. bei Ratten sowohl bei akuter, als auch bei langfristig bestehender Hypoglykämie einen Anstieg der Verwertungsrate von Glukose (31), während Bissonnette et al. im Rahmen von Untersuchungen an Schafen keine wie auch immer gearteten Veränderungen der Verstoffwechselung im Gehirn als Reaktion auf eine akute Hypoglykämie feststellen konnten (32). Lapidot und Haber zogen für ihre Untersuchungen tragende Hasen heran, denen sie einmalig eine Dosis Insulin verabreichten, um ein Absinken des Plasmaglukose-Levels zu verursachen.

Dabei stellte sich heraus, dass die Hypoglykämie keinen Effekt auf den Glukose-Level im fetalen Gehirn hatte, was vermuten lässt, dass ein Schutzmechanismus als Anpassung an die geänderten Umstände existiert. Da im Rahmen des Versuchs ein Absinken des Lactat-Levels im fetalen Plasma und im Gehirn beobachtet wurde, könnte der Schutzmechanismus darin bestehen, dass während einer Hypoglyämie kompensatorisch die Lactatoxidation erhöht wird, um möglichst eine normale Gehirnfunktion aufrechtzuerhalten. Im Gegensatz zum Erwachsenen verfügt der Fetus nämlich über ein spezifisches Monocarboxylat-Transportsystem, durch das die Verwertung von Lactat als Substrat durch das Gehirn ermöglicht wird und somit einen fetalen Anker in Situationen verminderter Verfügbarkeit von Glukose darstellt (30).

3.1.2.2 Neuropeptid Y

Wie zum Glukosemetabolismus des Gehirns, liegen auch zum zerebralen Gehalt des Neurotransmitters Neuropeptid Y (NPY) nur Tierstudien und keine humanen Daten vor.

Das Neuropeptid Y vermittelt verschiedene biologische Funktionen wie zum Beispiel Anxiolyse, Hormonproduktion und metabolische Prozesse. Ein Übermaß an NPY verursacht Hyperphagie, ein Mangel hingegen anorektisches Verhalten. Um die fetalen Auswirkungen von mütterlichem Diabetes auf das Neuropeptid Y näher zu untersuchen, zogen Singh et al. (33) Ratten heran, die in STZ-induziert diabetische, STZ-behandelt nicht-diabetische und Kontrolltiere unterteilt wurden. Die Feten der diabetischen Gruppe wiesen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen fünf Mal so hohe Glukosekonzentrationen auf, während sich die Insulinspiegel in allen drei Gruppen ähnelten. Die veränderten Glukosespiegel gingen mit einer Reduktion der zerebralen NPY-mRNA und -Proteinmengen um 40% einher (Diagramm 2).

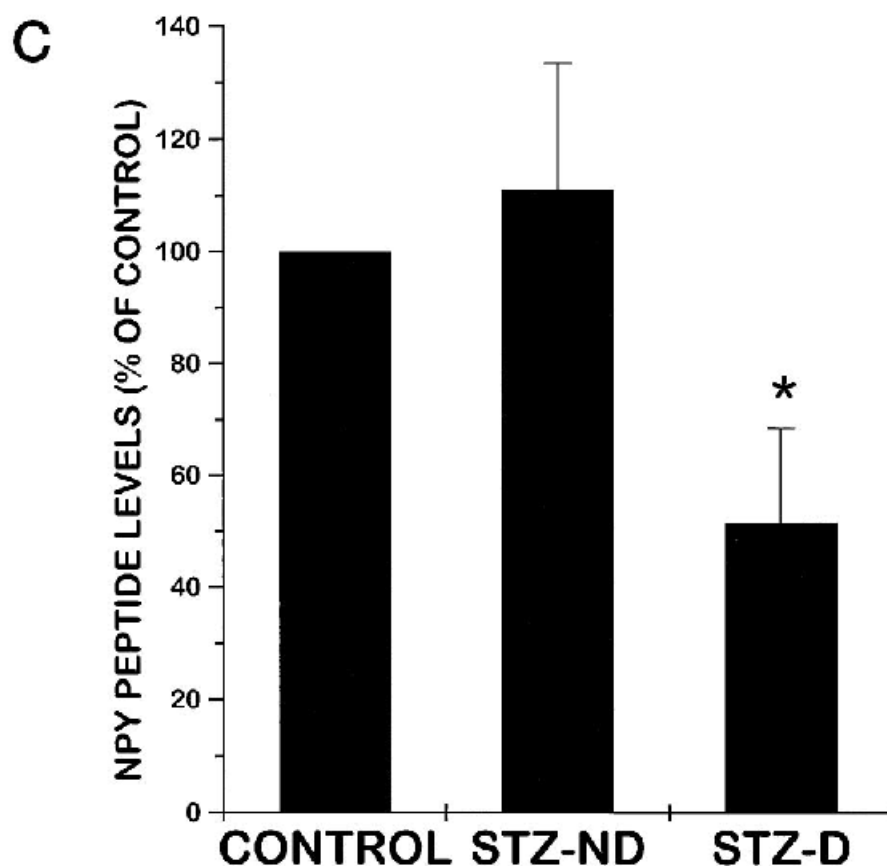


Diagramm 2: NPY-Peptid-Spiegel der Gehirne von fetalen Ratten in der Kontrollgruppe, der STZ-behandelten nicht-diabetischen und der diabetischen Gruppe; signifikante Verminderung des NPY-Peptids in der Diabetes-Gruppe (33)

Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass Störungen des Neuropeptid Y-Spiegels in diabetischen Schwangerschaften zu einer Beeinträchtigung des Schluckens von Fruchtwasser führen kann, was zur Entstehung eines Polyhydramnions, sowie zu Veränderungen des Essverhaltens und des Gewichtszunahmemusters nach der Geburt beitragen könnte (33).

3.1.2.3 Hypoxie und Eisenmangel

3.1.2.3.1 *Experimentelle Daten*

Untersuchungen an Schafen haben gezeigt, dass durch eine fetale Hyperglykämie und Hyperinsulinämie die Stoffwechselrate um etwa 30% gesteigert wird, was auch den Sauerstoffbedarf um etwa den gleichen Anteil erhöht (34; 35). Die Plazenta ist allerdings nicht in der Lage, einen derartig erhöhten Sauerstoffbedarf zu decken, was eine chronische Hypoxie des Feten zur Folge hat. Solch eine Unterversorgung mit Sauerstoff könnte natürlich auch Einfluss auf die fetale Entwicklung des Gehirns haben.

So untersuchten Raman et al. die Auswirkungen von chronischer Hypoxie auf den Hippocampus von Ratten, wobei die Dendriten strukturelle Veränderungen aufwiesen (36). Da der Hippocampus für Erinnerungsvermögen und Lernfähigkeit wesentlich ist, könnten Veränderungen durch fetale Hypoxie Auswirkungen auf das spätere Leben haben. Derartige Hinweise lieferte auch eine Untersuchung mittels MR-Spektroskopie an Ratten. Dabei fanden sich signifikante Veränderungen hinsichtlich Neurotransmission, Myelinisierung und Energiestoffwechsel bei Vorliegen eines Eisenmangels.

Auch die mikroskopische Aufarbeitung von Neuronen aus dem Bereich des Hippocampus zeigte abnorme Dendriten (37).

3.1.2.3.2 *Humane Daten*

Etwa ab der zwanzigsten Schwangerschaftswoche ist das fetale Pancreas in der Lage, angemessen auf eine gegebenenfalls vorliegende Hyperglykämie zu reagieren (26).

Es gibt Hinweise darauf, dass es auch beim menschlichen Feten durch Hyperglykämie und Hyperinsulinämie zu einem gesteigerten Stoffwechsel und infolgedessen zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf kommt. Beispielsweise finden sich erhöhte Erythropoietinkonzentrationen im Nabelschnurblut von Kindern aus diabetischen Schwangerschaften (37).

Eine Konsequenz einer längerfristig bestehenden Hypoxie, vor allem in Kombination mit dem raschen fetalen Wachstum, wie es in diabetischen Schwangerschaften vorkommen kann, ist die Entstehung eines Eisenmangels. Sind die Eisenvorräte stark verringert, setzt der Körper Prioritäten bei der Verteilung des verbleibenden Eisens. Ganz oben in der Hierarchie stehen die Erythrozyten, dann folgen Gehirn, Herz und Skelettmuskel (37).

Mögliche negative Auswirkungen eines ausgeprägten Eisenmangels auf die Gehirnentwicklung testete Georgieff durch die Überprüfung der Fähigkeit der auditiven Wiedererkennung bei Neugeborenen (37). Dazu wurden sogenannte ERP, event-related potentials, verwendet. Zu diesem Zwecke wurden zwei bis zehn Tage alten Säuglingen 50 Aufnahmen der Stimme ihrer Mütter vorgespielt, willkürlich vermischt mit 50 Aufnahmen von fremden Stimmen. Doch während die Säuglinge aus der Kontrollgruppe, sowie Kinder aus diabetischen Schwangerschaften ohne Eisenmangel wie erwartet bei der vertrauten Stimme weniger und bei fremden Stimmen mehr Gehirnaktivität im EEG zeigten, konnten Kinder aus diabetischen Schwangerschaften, die einem Eisenmangel ausgesetzt waren, die Verschiedenheit der Stimmen nicht diskriminieren (37).

Nun werden die Eisenspeicher der von einem Mangel betroffenen Säuglinge innerhalb ihrer ersten neun Lebensmonate wieder aufgefüllt, weshalb im Alter von

einem halben Jahr bis zum Alter von drei Jahren vier Follow-ups durchgeführt wurden. Dabei zeigte sich, dass die Kinder weder einen niedrigeren Intelligenzquotienten, noch Verhaltensauffälligkeiten zeigten, aber dennoch ihr Erinnerungsvermögen anders und teilweise weniger effizient arbeitete. Es scheint also so, als würden die entsprechenden Hirnareale Informationen auf eine andere Art und Weise verarbeiten als von Kindern aus der Kontrollgruppe (37).

Es gibt aber durchaus auch Untersuchungen, die von einem verminderten durchschnittlichen Intelligenzquotienten bei betroffenen Kindern berichten (26).

Da Hinweise darauf existieren, dass eine Auffüllung der Eisenreservoirs nach der Geburt möglicherweise nicht mit einer vollständigen Aufhebung der Folgen des fetalen Eisenmangels einhergeht, sollte als Konsequenz ein besonderes Augenmerk auf die Prävention gelegt werden (37).

3.1.3 Zusammenfassung

Während der Grundtenor der Ergebnisse aus Tierstudien für einen eher wachstumsfördernden Effekt von mütterlichem Diabetes auf das fetale Gehirn spricht, weisen die Resultate aus humanen Untersuchungen auf einen wachstumshemmenden Effekt hin.

In Hinblick auf die zerebrale Glukoseverwertung scheint das Gehirn über Schutzmechanismen zu verfügen, die es ihm ermöglichen, auch beim Vorliegen einer Hypoglykämie den Glukoselevel stabil zu halten.

Darüber, ob höhere Blutzuckerspiegel zu einer Steigerung des Glukosetransports und der –aufnahme führen oder nicht, herrscht noch keine Einigkeit unter den verschiedenen Studien.

Weiters scheint durch die erhöhte Stoffwechselrate bei Diabetes ein Anstieg des Sauerstoffbedarfs zu entstehen, der nicht gedeckt werden kann. Die resultierende Hypoxie zieht einen Eisenmangel nach sich, was sich auf die strukturelle Entwicklung und die Signalverarbeitung des fetalen Gehirns auswirken kann.

3.2 Schilddrüse

3.2.1 Morphologie

3.2.1.1 Experimentelle Daten

In einer Studie an Ratten (1997) wird am Rande darauf hingewiesen, dass in der Gruppe der Feten diabetischer Muttertiere eine Verminderung von Schilddrüsen-Epithelzellen beobachtet werden konnte. Das stimmt mit den Veränderungen der Schilddrüse ausgewachsener diabetischer Ratten überein. Nähere Erläuterungen oder Angaben einer statistischen Signifikanz sind jedoch nicht vorzufinden (38). Bei den anderen Studien zur fetalen Schilddrüse stehen funktionelle Parameter im Vordergrund, die im Folgenden noch erläutert werden.

3.2.1.2 Humane Daten

Auch humane Studien zur Morphologie der fetalen Schilddrüse sind nur wenige vorhanden. In den vorliegenden Untersuchungen konnten jedoch keine morphologischen Veränderungen unter dem Einfluss von Diabetes festgestellt werden (39; 40; 41).

Auch Hultquist und Olding fanden keine signifikanten Unterschiede des Gewichts der Schilddrüse zwischen der diabetischen und der Kontrollgruppe (26).

3.2.2 Funktion

3.2.2.1 Experimentelle Daten

Calvo et al. führten Studien an Ratten durch, um mögliche Auswirkungen von mütterlichem Diabetes auf die Feten zu untersuchen. Bei diabetischen Muttertieren kommt es zu einer reduzierten Sekretion von Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3), was auch eine Verminderung der Hormone im Blut und in den meisten Geweben nach sich zieht (38; 42). Bei den Feten dieser Muttertiere entwickeln sich die gleichen Veränderungen. Kritisch kann dieser Umstand zum Beispiel für das Gehirn sein (Diagramm 3), für dessen Entwicklung Schilddrüsenhormone einen essentiellen Faktor darstellen (42).

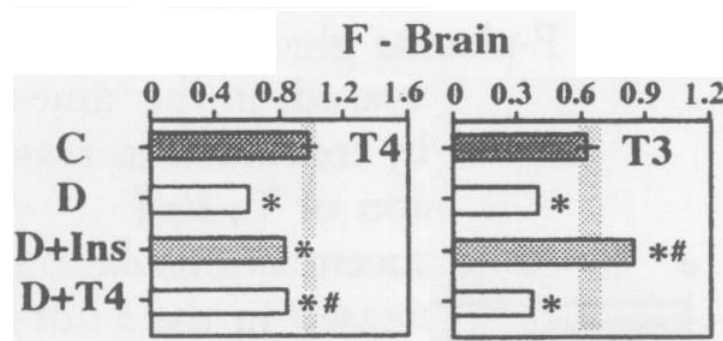


Diagramm 3: T₄- und T₃-Spiegel im fetalen Gehirn aus der Kontrollgruppe [C], aus der diabetischen unbehandelten Gruppe [D], aus der diabetischen Gruppe mit Insulintherapie [D+Ins] und aus jener mit T₄-Infusionen [D+T₄] (42)

Wurden die Muttertiere mit Insulin behandelt, trat eine Annäherung der T_3 - und T_4 -Spiegel im Blutplasma (Diagramm 4) und auch in den meisten Geweben an jene der Kontrollgruppe ein. Die Ergebnisse zeigten allerdings keine Abhängigkeit von der verabreichten Insulindosis (38).

Da bei diabetischen Muttertieren auch die Konversion von T_4 zum aktiveren T_3 reduziert ist, versuchten Calvo et al. weiters durch T_4 -Infusionen eine Verbesserung der fetalen Werte zu erreichen. Das gelang jedoch nicht, da sich

der T₄-Spiegel der Feten nicht veränderte und es sogar zu einer Verminderung von T₃ kam (Diagramm 4) (42).

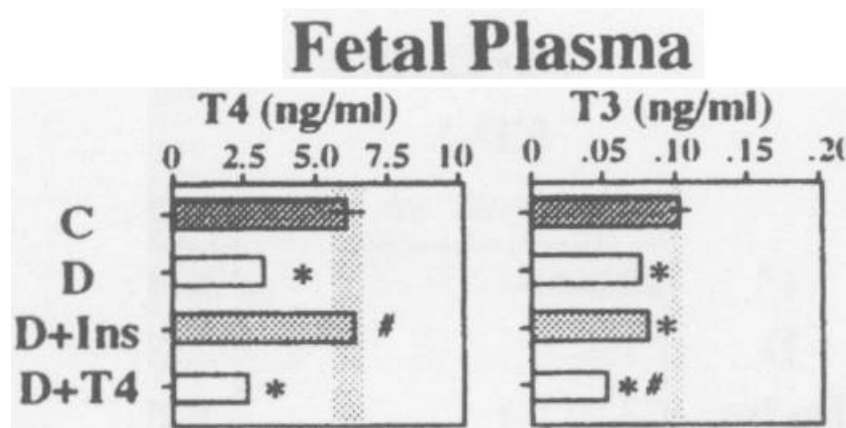


Diagramm 4: T4- und T3-Plasmaspiegel von Rattenfeten aus der Kontrollgruppe [C], von unbehandelten diabetischen Muttertieren [D], von diabetischen Muttertieren mit Insulintherapie [D+Ins] und von jenen mit T4-Verabreichung [D+T4] (42)

Die Behandlung des Diabetes selbst scheint demnach die einzige Möglichkeit zu sein, die fetalen Schilddrüsenhormone in einem normalen Rahmen halten zu können (42).

3.2.2.2 Humane Daten

Durch Diabetes kommt es beim Erwachsenen zu einer reduzierten Stimulation der Schilddrüse durch das Thyreoidea stimulierende Hormon (TSH), sowie zu einer Verminderung der Konversion von T₄ zu T₃ (38).

Mehrere Studien zeigten auch bei Feten aus diabetischen Schwangerschaften ähnliche Veränderungen mit verminderten T₃- und T₄-Spiegeln (43; 44).

In einem Artikel über kongenitalen Hypothyreoidismus wurde berichtet, dass bei Kindern von Müttern, die bereits vor der Schwangerschaft an Diabetes gelitten hatten, ein erhöhtes Risiko für eine bleibende Unterfunktion der Schilddrüse besteht, während bei Gestationsdiabetes gehäuft eine vorübergehende Hypothyreose auftritt (45).

Es gibt aber auch gegenteilige Ergebnisse. So fand eine Untersuchung weder bei T_3 und T_4 , noch beim TSH-Spiegel Abweichungen zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe. Allerdings war diese Studie nicht speziell auf Diabetes, sondern auf verschiedene Einflussfaktoren der Schilddrüsenfunktion von Neugeborenen ausgerichtet, sodass nur zwölf aller Probandinnen Diabetikerinnen waren und die Fallzahl somit sehr klein war (46).

3.2.3 Zusammenfassung

Morphologische Veränderungen der fetalen Schilddrüse scheinen unter dem Einfluss von Diabetes nach aktuellem Wissensstand nicht zu entstehen. Es drohen aber verminderte Spiegel der für die Entwicklung essentiellen Schilddrüsenhormone, weshalb eine adäquate Diabetestherapie unumgänglich ist.

3.3 Lunge

Bedenkt man, durch welche Faktoren die reibungslose Entwicklung und Reifung der fetalen Lunge gestört sein kann, ergeben sich zwei vorrangige Ebenen:

- Lungenwachstum
- Surfactant-Produktion (= Surface Active Agent)

3.3.1 Morphologie

Zu den morphologischen Auswirkungen von mütterlichem Diabetes auf die fetale Lunge liegen ausschließlich experimentelle Ergebnisse vor.

Dabei gibt es einige Tierstudien, die auf das Vorkommen von Veränderungen hinweisen. So ergab eine Untersuchung an Hasen, bei denen mittels Alloxan Diabetes hervorgerufen worden war, dass in der diabetischen Gruppe im

Vergleich zur Kontrollgruppe die Belüftungsareale in geringerem Ausmaß vorlagen, während die Dichte des alveolären Epithels und der Kapillaren evetuell kompensatorisch erhöht war (47).

Auch Pinter et al. fanden einen vergleichsweise kleineren Anteil an Belüftungsraum, sowie eine Vermehrung von Mesenchymzellen und eine deutlich reduzierte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ -Aktivität, wobei sich Letzteres bereits am ersten Lebenstag wieder normalisierte (48).

Weiters zeigte sich bei Sosenko et al. in der Versuchsgruppe, dass die Kapillar-Basalmembranen unregelmäßiger mit den Basalmembranen der Alveolarepithelien verschmolzen waren und der Glykogen- und Proteingehalt der Lungen erhöht war (47; 49).

Eine andere Studie an Ratten fand keine durch Diabetes hervorgerufenen Unterschiede der Elastizität der fetalen Lungen. Allerdings zeigte sich ein vermehrtes Vorliegen von Kollagen, Elastin und von Basallaminae in der Alveolenwand, sowie eine höhere Anzahl an Alveolen pro Volumseinheit (50).

Zum gleichen Schluss hinsichtlich Kollagen und Elastin kam Mansell in seinem Artikel, in dem er auch von einem geringeren Lungengewicht bei Feten aus diabetischen Schwangerschaften berichtete (51).

3.3.2 Funktion

Auch aufgrund des unmittelbaren Zusammenhangs mit dem Auftreten eines Respiratory Distress Syndrome (RDS) steht die Surfactantproduktion in zahlreichen Studien über diabetische Schwangerschaften im Mittelpunkt des Interesses.

So berichteten Gellis und Hsia schon 1959 von einem erhöhten RDS-Risiko bei Kindern diabetischer Mütter (52).

Surfactant:

Das Surfactant der Lunge wird von den Typ II Pneumozyten produziert und bewirkt eine Herabsetzung der Oberflächenspannung der Alveolen, was zu deren Stabilisierung beiträgt.

Surfactant-Zusammensetzung:

- **Lipide 90% (53)**

*) Phospholipide 83 %

- Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC)	36 %
- Ungesättigtes Phosphatidylcholin (PC)	32 %
- Phosphatidylglycerol (PG)	8 %
- Phosphatidylethanolamin (PE)	3 %
- Phosphatidylinositol (PI)	2 %
- Sphingomyelin (SM)	2 %
- Lyso-Bis-Phosphatidsäure	1 %

*) Cholesterin 15 %

*) Neutralfette 2 %

- **Surfactant-assoziierte Proteine (=SP) 10 % (54)**

- SP-A
- SP-B
- SP-C
- SP-D

Die mannigfaltigen Angriffspunkte, durch die die Lunge bei Vorliegen eines mütterlichen Diabetes in der Entwicklungsphase Schaden nehmen kann, sind in Abbildung 4 anschaulich zusammengefasst.

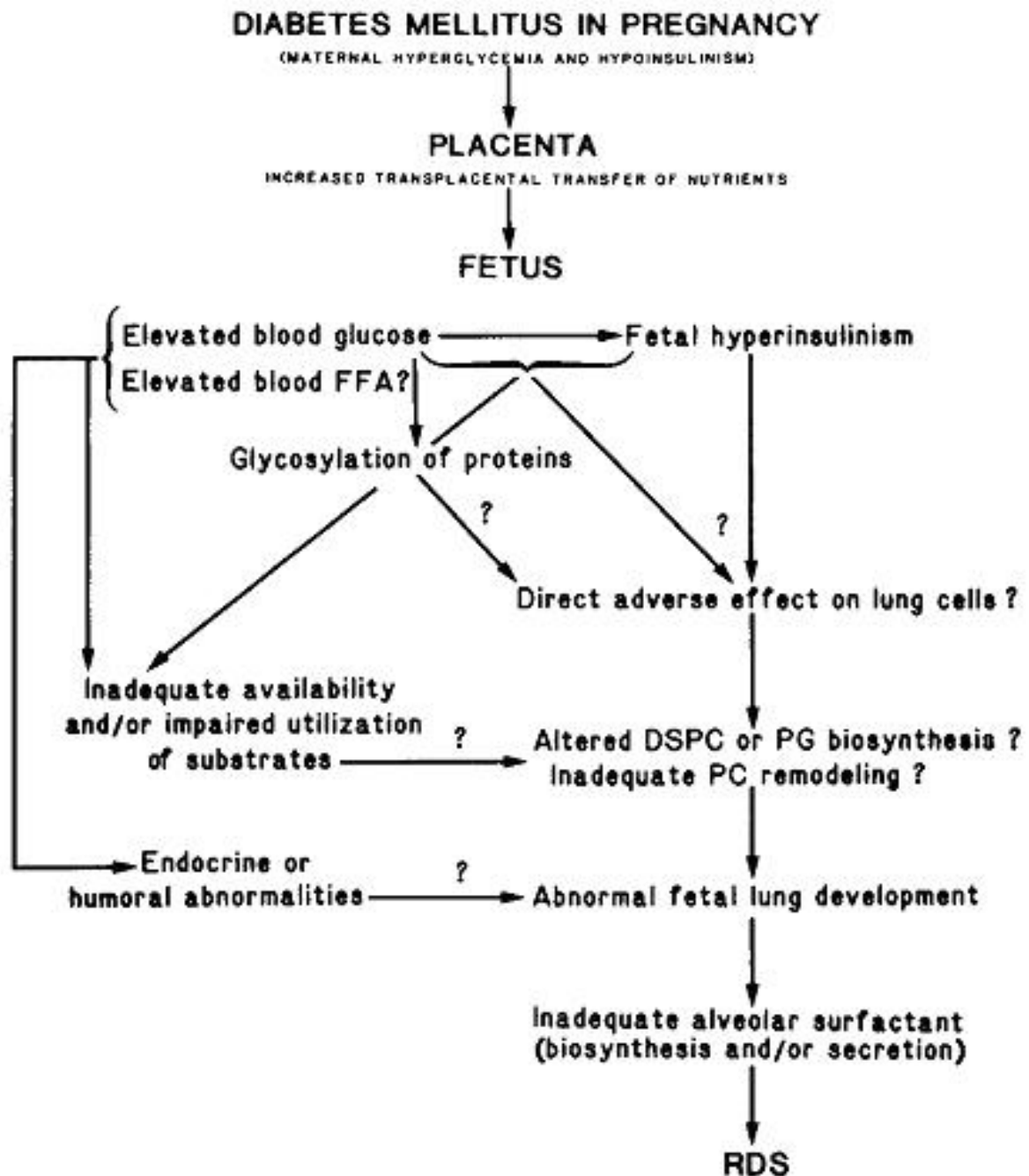


Abb. 4: Mögliche Angriffspunkte während der Lungenreifung durch mütterlichen Diabetes (52)

3.3.2.1 Experimentelle Daten

Eine Studie aus dem Jahre 1983, die sich dieser Thematik widmete, zeigte, dass Ratten von Muttertieren, bei welchen durch STZ Diabetes induziert worden war, geringere Konzentrationen von zweifach gesättigten Phosphatidylcholinen (DSPC) aufwiesen (55). Diese Phospholipide sind "wesentlich für die Reduktion der Oberflächenspannung verantwortlich" (56). Eine Verminderung derselben bei Feten in diabetischen Schwangerschaften stellt daher einen Hinweis auf die mögliche Ursache für das erhöhte Risiko für ein Respiratory Distress Syndrome dar.

Auch eine schwedische Studie kam zu dem Ergebnis einer DSPC-Verminderung. Außerdem waren hier ebenso die Mengen an Phosphatidylglycerol reduziert (57).

Bourbon et al. unterteilten die Ratten für ihre Untersuchungen in drei Gruppen: eine subdiabetische Gruppe, eine Gruppe mit mildem und eine mit schwerem Diabetes. In der Folge zeigte sich bei allen drei Gruppen in ähnlichem Ausmaß eine verzögerte Differenzierung von Typ II Pneumozyten, die die Produktionsstätten von Surfactant darstellen. Somit lagen auch die zweifach gesättigten Phosphatidylcholine vermindert vor. In der Gruppe der Ratten mit schwerem Diabetes traten gleichzeitig andere Veränderungen auf, wie reduzierte Mengen von Phosphatidylglycerol, Sphingomyelin, ungesättigtem Phosphatidylcholin und Lyso-Bis-Phosphatidsäure, sowie Lungenhypoplasie und –hypotrophie (58).

Um Lungenzellen in einer simpleren Umgebung testen zu können, führten Smith et al. ein *in vitro*-Experiment in Form einer Zellkultur mit fetalen pulmonalen Zellen von Hasen durch. Dabei verhielt es sich so, dass Insulin die normalerweise stimulatorische Wirkung von Cortisol auf die Synthese von Phosphatidylcholin hemmte. Weiters wiesen die Präparate, die mit Insulin behandelt worden waren, eine geringere Anzahl an Typ II Pneumozyten, sowie eine verzögerte Reifung derselben im Vergleich zu den unbehandelten Kulturen auf (52).

Boutwell und Goldman zeigten Ähnliches *in vivo*. Bei ihrer Untersuchung stellten sie eine verminderte Aufnahme von ^3H -Dexamethason durch die Lungenzellen bei Ratten von STZ-behandelten Muttertieren fest, was darauf hinweisen könnte, dass die Aufnahmebereitschaft der Lunge für Corticosteroide in diabetischen Schwangerschaften nur eingeschränkt vorhanden ist (52).

Anders fielen die Ergebnisse einer Studie von Bhavnani et al. aus. Die an Hasen durchgeführten Untersuchungen zeigten hier keine Unterschiede der Phospholipidkonzentration. Dennoch konnten sich die Lungen nicht gleich gut entfalten wie jene der Tiere aus der Kontrollgruppe. Es könnte also noch ein anderer wichtiger Aspekt an der reduzierten Lungenfunktion partizipieren als die Zusammensetzung des Surfactants (59).

Eine dänische Studie von Thulesen et al. aus dem Jahr 2000 (60) konzentrierte sich vor allem auf die Auswirkungen von Wachstumsfaktoren auf die Lungenentwicklung. Dem Epidermal Growth Factor (EGF) scheint hierbei eine besonders große Bedeutung zuzukommen, da EGF selbst, sowie Transforming Growth Factor α (TGF- α) und Heparin-binding EGF-like Growth Factor (HB-EGF) über den EGF-Rezeptor sowohl die Proliferation, als auch die Reifung von Lungengewebszellen vermitteln. Dafür spricht auch, dass die exogene Applikation von EGF Synthese und Freisetzung von Surfactant-assoziierten Proteinen stimuliert.

Bei der erwähnten Studie wurden Ratten mit STZ behandelt und anschließend in eine mit Insulin behandelte und eine unbehandelte Gruppe aufgeteilt. Auch eine gesunde Kontrollgruppe wurde untersucht.

Neben einem geringeren Gewicht der Lungen in beiden STZ-behandelten Gruppen, zeigten sich Tendenzen zu einer erhöhten Anzahl von Alveolen bei im Durchschnitt geringerer Größe derselben in der nicht mit Insulin behandelten diabetischen Gruppe. Allerdings wurde keine statistische Signifikanz erreicht. Andere histologische Unterschiede konnten nicht festgestellt werden.

Weiters wurde die Immunoreaktivität von EGF und SP-A getestet. Dabei zeigte sich in der Gruppe der nicht therapierten diabetischen Ratten eine verstärkte Intensität EGF betreffend (Abbildung 5), sowie eine abgeschwächte Reaktion auf das SP-A-Antiserum (Abbildung 6) in beiden diabetischen Gruppen.

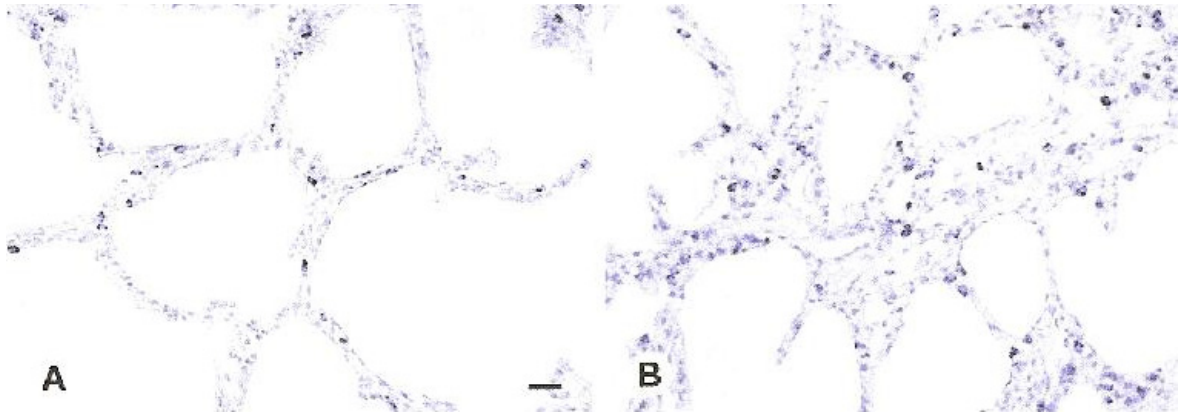


Abb. 5: verstärkte EGF-Immunoreaktivität von Rattenlungengewebe in der Gruppe der Feten von diabetischen Muttertieren [B] im Vergleich zur Kontrollgruppe [A] (60)

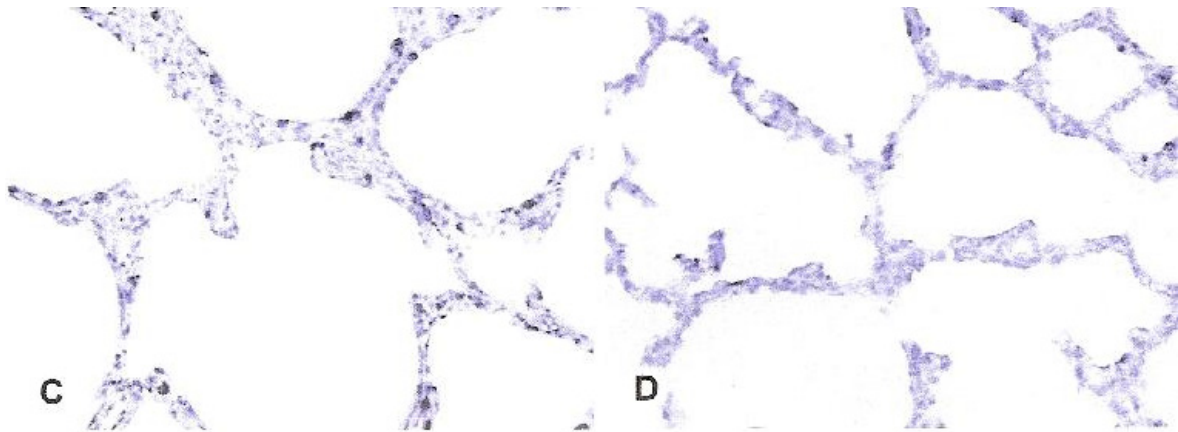


Abb. 6: verminderte SP-A-Immunoreaktivität des Lungengewebes von Feten diabetischer Muttertiere [D] im Vergleich zur Kontrollgruppe [C] (60)

Da SP-A ein Surfactant-Bestandteil ist, könnte das verstärkte EGF-Signal eine kompensatorische Reaktion auf die unterentwickelten Lungenverhältnisse darstellen (60).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der mögliche Einfluss des adrenergen Systems auf Lungenreifung und Surfactantbiosynthese. Üblicherweise steigt die Anzahl der β -adrenergen Rezeptoren mit Fortschreiten der Schwangerschaft stetig an.

Da die Sekretion von Surfactant in die Alveolen möglicherweise unter β -adrenerger Kontrolle geschieht, liegt der Verdacht nahe, dass nicht nur die Synthese, sondern ebenso die Freisetzung von Surfactant bei Feten von diabetischen Müttern gestört sein könnte.

Dafür sprechen auch einige an Hasen *in vivo* gewonnene Ergebnisse, die zeigen konnten, dass die Verabreichung von β -Sympathomimetika die Surfactantsekretion in der fetalen Lunge erhöht (52).

3.3.2.2 Humane Daten

Die Studien zur Lungenentwicklung humaner Feten in diabetischen Schwangerschaften liefern kontroverielle Ergebnisse.

So untersuchten James et al. 1984 die Phospholipidzusammensetzung des Fruchtwassers von gesunden und diabetischen Schwangeren während der letzten zehn Schwangerschaftswochen. Die Probandinnen wurden in eine Gruppe mit guter und eine mit schlechter metabolischer Kontrolle unterteilt, wobei die Grenze bei einem durchschnittlichen 24 h-Glukosespitzenwert von 153 mg/dl gezogen wurde. Dabei fanden sie in keiner der beiden Gruppen Hinweise auf eine verzögerte Surfactantproduktion beim Vorliegen von Diabetes (61).

Auch eine Untersuchung, die nur wenige Monate später veröffentlicht wurde, hob als wichtigsten Faktor für die fetale Lungenreife nicht die Blutzuckerkontrolle oder den Diabetestyp hervor, sondern die Schwangerschaftsdauer (62).

Robert et al. hingegen erhielten ein deutlich anderes Resultat. Sie sammelten zwischen 1958 und 1968 Daten von 805 Kindern diabetischer Abstammung und von 10 152 Kindern von Müttern ohne Diabetes. Selbst die nach Parametern wie Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geschlecht korrigierten Ergebnisse zeigten hierbei ein 5,6-faches RDS-Risiko für Kinder von diabetischen Müttern (52).

Die Arbeit von Naeye (1975) wies in dieselbe Richtung, da die histologischen Untersuchungen in der diabetischen Gruppe eine signifikant verminderte Lungenreife zeigten. Allerdings wurden hierbei nur 20 Kinder aus diabetischen Schwangerschaften untersucht und die Qualität der Blutzuckereinstellung nicht dokumentiert (63).

Auch die Ergebnisse von Dunn et al. (64) ergaben ein deutlich erhöhtes RDS-Risiko. Die Auswertung ihrer Daten brachte eine RDS-Häufigkeit von 25% bei

Säuglingen aus diabetischen Schwangerschaften hervor. Sie relativierten die Tragweite ihrer Ergebnisse allerdings insofern, als dass sie auch einen vergleichsweise milden Verlauf bei den betroffenen Kindern feststellten.

Neben dem RDS wiesen sie auch auf das vermehrte Auftreten eines Wet lung syndrome hin, da Kinder, die während der Schwangerschaft Diabetes ausgesetzt sind, durch ihr oft hohes Geburtsgewicht auch häufiger durch Sectiones geboren werden, was einen Risikofaktor darstellt. Auch dieses Krankheitsbild ist aber üblicherweise selbstlimitierend und zeigt keine Folgeschäden (64).

Neben all den Studien und Untersuchungen, die Hinweise auf verschiedene mögliche Auswirkungen eines mütterlichen Diabetes auf die pulmonale Entwicklung liefern, sind sich auf der anderen Seite verschiedene Autoren einig darüber, dass eine strenge Blutzucker-Einstellung eine nahezu bis sogar vollkommen normale Entwicklung der fetalen Lunge ermöglicht (57; 65; 66; 67; 68) und somit die Hyperglykämie den entscheidenden Faktor für eine Beeinträchtigung der fetalen Lunge darstellt (52).

Die dritte Forschermeinung sieht prinzipiell keine Unterschiede zwischen den Lungen der Kinder aus diabetischen und gesunden Schwangerschaften (65; 69), wobei beispielsweise in einer italienischen Studie mit ebensolchen Ergebnissen bewusst nur Diabetikerinnen mit euglykämischer Blutzuckereinstellung untersucht wurden, bei denen der Nüchternblutzucker unter 105 mg/dl und der Wert zwei Stunden postprandial unter 120 mg/dl lag (70).

Dabei wurde darauf hingewiesen, dass sie bei schlecht eingestellten diabetischen Schwangeren erwarten würden, auf Ergebnisse einer verminderten Lungenreife zu stoßen, wie sie auch eine Untersuchung von Piper et al. zu Tage förderte. Hierbei zeigte sich eine größere Lungenunreife der Kinder von diabetischen Müttern mit einem durchschnittlichen Blutzuckerwert von über 105 mg/dl, während zwischen der Gruppe mit einem Durchschnitt von 105 mg/dl und darunter und der Kontrollgruppe keine Unterschiede festzustellen waren (66).

Eine andere Studie von Delgado et al. nützte zwei verschiedene Methoden, um eventuelle Unterschiede in der Lungenreife detektieren zu können. Einerseits wurden die Konzentrationen von zweifach gesättigtem Phosphatidylcholin mittels Dünnschichtchromatographie ermittelt und andererseits das Verhältnis zwischen Surfactant und Albumin durch Fluoreszenzpolarisation bestimmt. Diese so genannte S/A-Ratio erlaubt eine Einschätzung der fetalen Lungenreife. Die Ergebnisse zeigten keinerlei Verzögerung der Lungenentwicklung bei Feten von diabetischen Müttern. Wie das Diagramm 5 veranschaulicht, war die S/A-Ratio in der diabetischen Gruppe ab der 35. SSW sogar größer, was durch eine verminderte Albuminkonzentration im Fruchtwasser verursacht sein könnte (71).

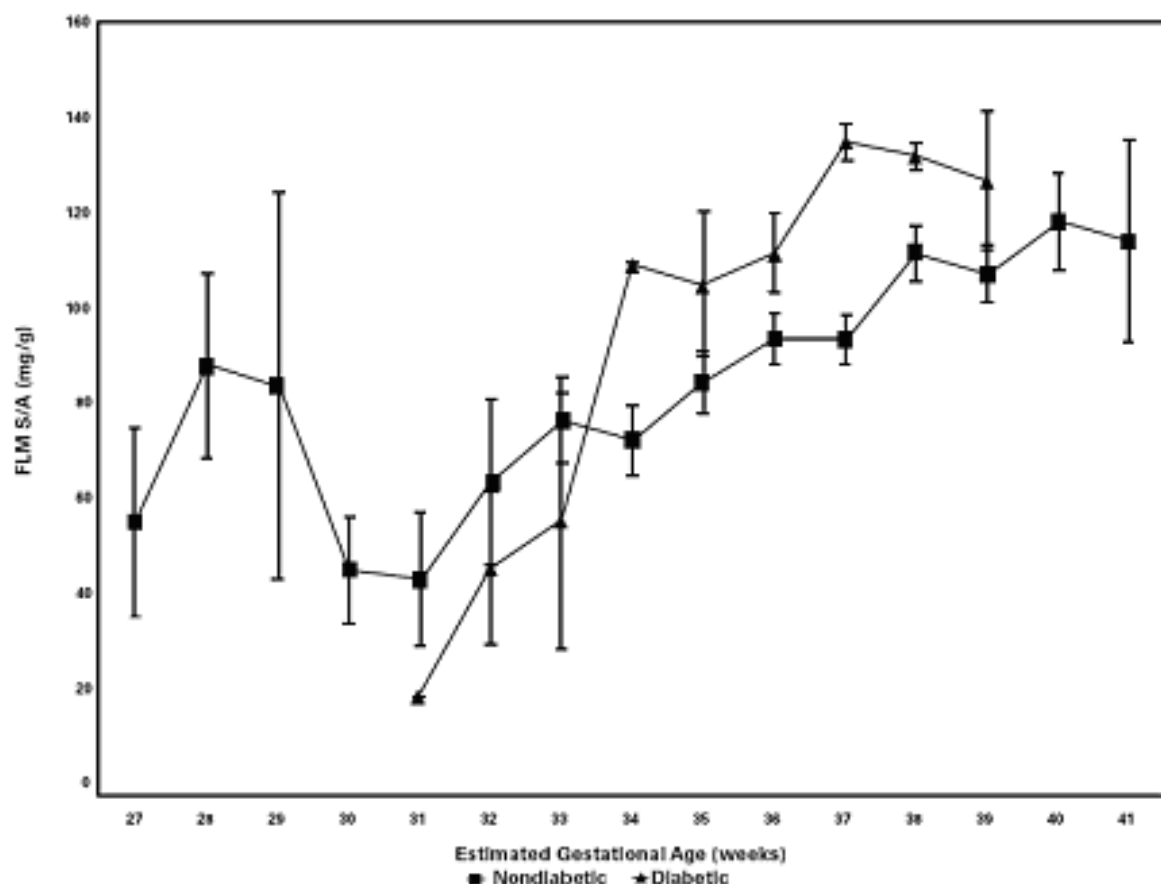


Diagramm 5: Fetale Lungenreife auf Basis der S/A-Ratio bezogen auf das Gestationsalter (71)

Einen anderen Zugangsweg hat eine Gruppe um Goldstein gewählt (72). Dazu wurden 20 Frauen mit diätetisch gut eingestelltem Gestationsdiabetes und 20 Frauen für die Kontrollgruppe ausgewählt und jeweils im letzten Schwangerschaftsdrittel die Aktivität der fetalen Atmung untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die Feten aus den diabetischen Schwangerschaften mit einer hohen statistischen Signifikanz von $p < 0,0001$ eine höhere Anzahl an Atemepisoden mit einer Dauer von über 30 Sekunden hatten und auch insgesamt mehr Zeit mit Atembewegungen verbrachten. Da die Atemaktivität einen wichtigen Faktor für die Entwicklung der Lunge darstellt, könnte die Aktivitätssteigerung kompensatorisch als Gegenregulation gegen eine Hypoplasie zu verstehen sein. Keine Unterschiede konnten hingegen bei der Anzahl der kurzen Atemepisoden, sowie bei der Atemfrequenz gefunden werden.

Die beobachteten Unterschiede traten jedoch trotz ähnlicher Blutzuckerwerte der Frauen in den beiden Gruppen auf, welche immer kurz vor der Untersuchung überprüft wurden. Das weist darauf hin, dass der Blutzucker nicht den einzigen Einflussfaktor auf die fetale Atemaktivität bei Gestationsdiabetes darstellt (72).

3.3.3 Zusammenfassung

Experimentellen Daten zufolge weisen fetale Lungen aus diabetischen Schwangerschaften weniger Belüftungsareale bei einem höheren Anteil an Bindegewebe auf. Eine Bestätigung durch humane Daten fehlt aber bisher.

Funktionell scheint die Gefahr für eine pulmonale Reifungsverzögerung erhöht zu sein (73). Das Risiko lässt sich aber wohl durch eine konsequente Behandlung des Diabetes verringern.

3.4 Herz

Das fetale Herz ist eines der am häufigsten von Veränderungen durch mütterlichen Diabetes betroffenen Organe (9; 10; 15; 74; 75; 76; 77).

Dabei ist es in doppeltem Maße in seiner Entwicklung bedroht. Einerseits ist es am Beginn der Schwangerschaft mit der teratogenen Wirkung des Diabetes konfrontiert, was die Kardiogenese beeinträchtigen kann. Andererseits ist es besonders am Ende des zweiten und am Beginn des dritten Trimenons der Gefahr der Entstehung einer kardialen Hypertrophie ausgesetzt. Somit könnten sowohl Morphologie, als auch Funktion des fetalen Herzens durch mütterlichen Diabetes beeinflusst werden (78).

3.4.1 Morphologie

3.4.1.1 Organwachstum

Zum Herzwachstum in diabetischen Schwangerschaften liegen nur Tierstudien und keine humanen Daten vor.

Das Myokard ist neben dem Skelettmuskelgewebe das am stärksten auf Insulin ansprechende Gewebe im fetalen Wachstum. Es verwendet zu einem großen Teil Glukose als Substrat für den oxidativen Stoffwechsel (79). Sind nun die Glukosespiegel in irgendeiner Form gestört, wie es in diabetischen Schwangerschaften der Fall ist, kann es daher zu einer fehlerhaften Entwicklung kommen.

Um hierbei die Rolle der Glukosetransporter näher zu betrachten, untersuchten Schroeder et al. in einer Tierstudie vor allem Glut 1 und Glut 4, welche für das Myokard die wichtigsten Glukosetransporter darstellen (79). Das

Plasmamembran-assoziierte Glut 1 ist dabei im Vergleich zum intrazellulären Glut 4 die für Wachstum und Entwicklung vorrangige Isoform.

Für die Studie wurden Ratten in eine Gruppe mit STZ-induziertem Diabetes, eine STZ-behandelte nicht diabetische und eine Kontrollgruppe unterteilt. Die Resultate zeigten eine Abnahme des Glut 1-Proteins um 30 % und eine Reduzierung der Glut 4-Proteinmenge um 45 % in der diabetischen Gruppe im Vergleich zu den Kontrolltieren. In der STZ-behandelten, nicht diabetischen Gruppe fanden sich Werte in etwa in der Mitte der anderen beiden Gruppen, was zeigt, dass die Veränderungen in der Diabetesgruppe zumindest nicht ausschließlich auf die chemische Wirkung des STZ zurückgeführt werden können (79).

Die Abnahme der Glukosetransporter-Level könnte sich im Sinne eines Schutzmechanismus vor einem Einstrom zu großer Glukosemengen ins Myokard beim Vorliegen von Hyperglykämien entwickeln (79).

Einen weiteren Weg, der zu Fehlentwicklungen führen kann, stellt eine gestörte Migration von Neuralleistenzellen dar. Neuralleistenzellen haben nur eine geringe antioxidative Kapazität und sind daher besonders stark den Angriffen durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) ausgesetzt, die bei Hyperglykämie vermehrt gebildet werden. Da diese Zellen einen hohen Stellenwert in der kardiovaskulären Entwicklung haben, kann eine Schädigung derselben auch auf das Herz weit reichende Auswirkungen haben (80).

So zeigten Kumar et al. in einer Studie mit Mäusen, dass es bei einem schon vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes zu einer veränderten Expression von Genen wie BMP4 (bone morphogenetic protein-4), PGP 9.5 (protein gene product 9.5) und NCAM (neural cell adhesion molecule) kommen kann.

Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchung hinsichtlich der Expression von BMP4. Dabei scheint BMP4 sowohl im Ventrikelmyokard [D], also auch im Ausflusstrakt [E] und in den Kardiomyozyten über dem Endokardkissen [F: Pfeile] im Vergleich zur Kontrollgruppe [A, B, C] down-reguliert zu sein (81).

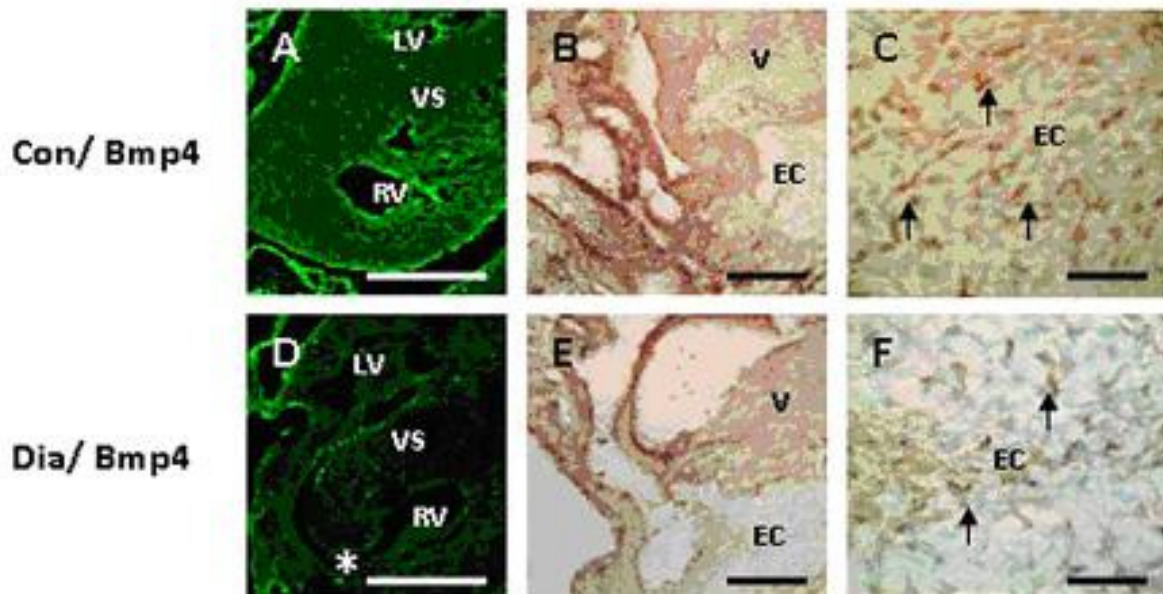


Abb. 7: Immunhistochemie; BMP4-Expression bei Mäusen der Kontrollgruppe [A, B,C], sowie der Versuchsgruppe [D, E, F] (81)

Wie anhand der eingezeichneten Pfeile in Abbildung 8 zu erkennen ist, zeigte die immunhistochemische Untersuchung bei Embryonen von diabetischen Mäusen eine geringere Anzahl an kardialen Ganglienzellen im Bereich der großen Gefäße an der posterioren Vorhofwand, die PGP 9.5 exprimierten [C, D].

Auch eine Down-Regulation von NCAM im Bereich des atrialen Epikards [G, H] im Vergleich zur Kontrollgruppe [E, F] ist zu erkennen.

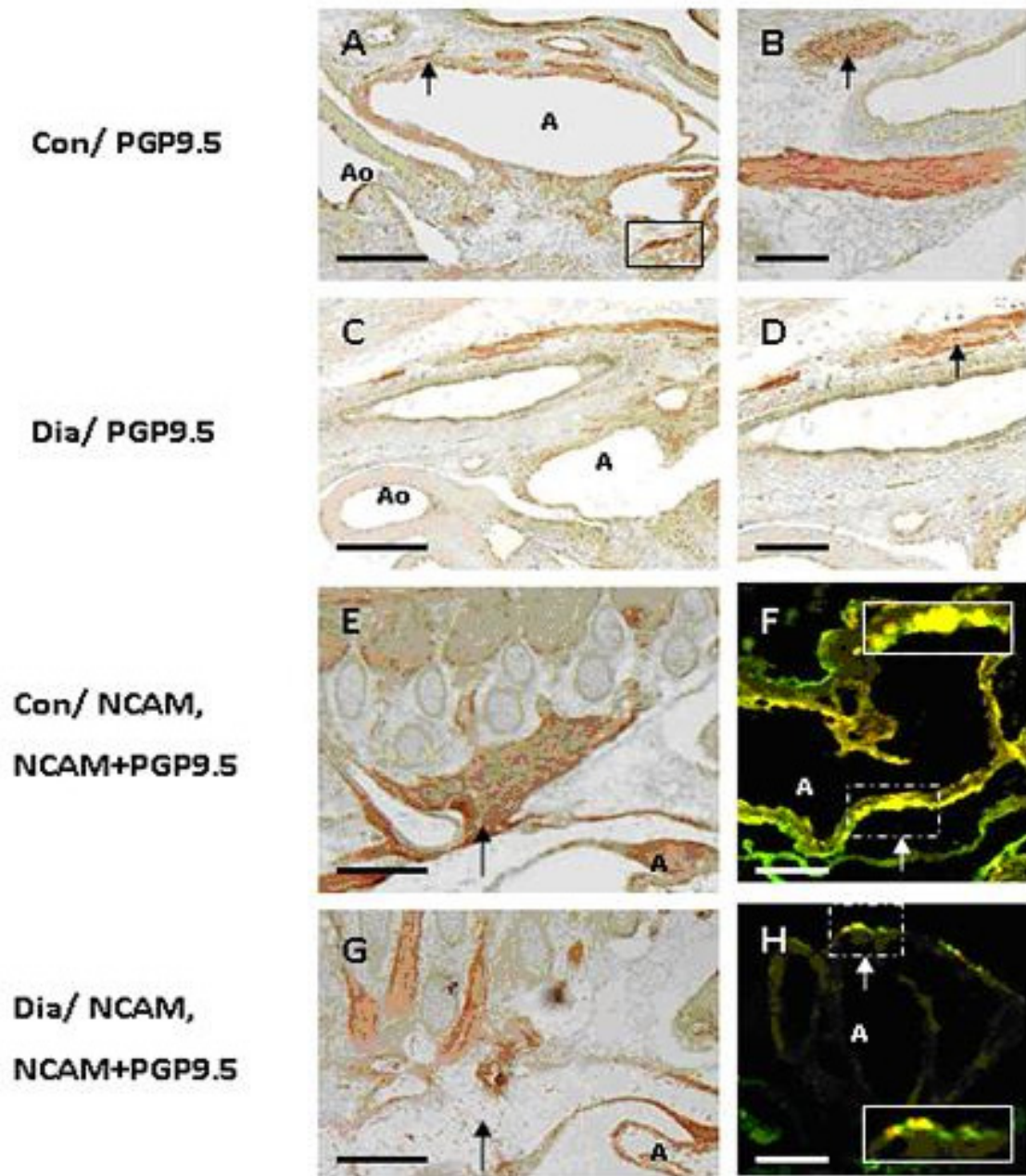


Abb. 8: Immunhistochemie; PGP 9.5-Expression in der diabetischen [C, D] und Kontrollgruppe [A, B], sowie NCAM-Expression bei diabetischen Mäusen [G, H] und bei Kontrolltieren [E, F] (81)

Diese Gene sind jedoch für die Entwicklung der kardialen Neuralleiste von Bedeutung, weshalb eine Veränderung Defekte beim Wachstum des fetalen Herzens hervorrufen kann (81).

Neben der Hyperglykämie können aber auch Hypoglykämien deutliche Konsequenzen für die fetale Entwicklung des Herzens haben.

Smoak folgerte beispielsweise aus mehreren *in vitro* und *in vivo* an Mäusen durchgeführten Studien, dass es durch zu niedere Blutzuckerwerte zu einer Beeinträchtigung der Morphologie im Sinne einer verminderten Gesamtgröße des Herzens, sowie zu einer reduzierten Wandstärke des Myokards (Abbildung 9) kommen kann (75).

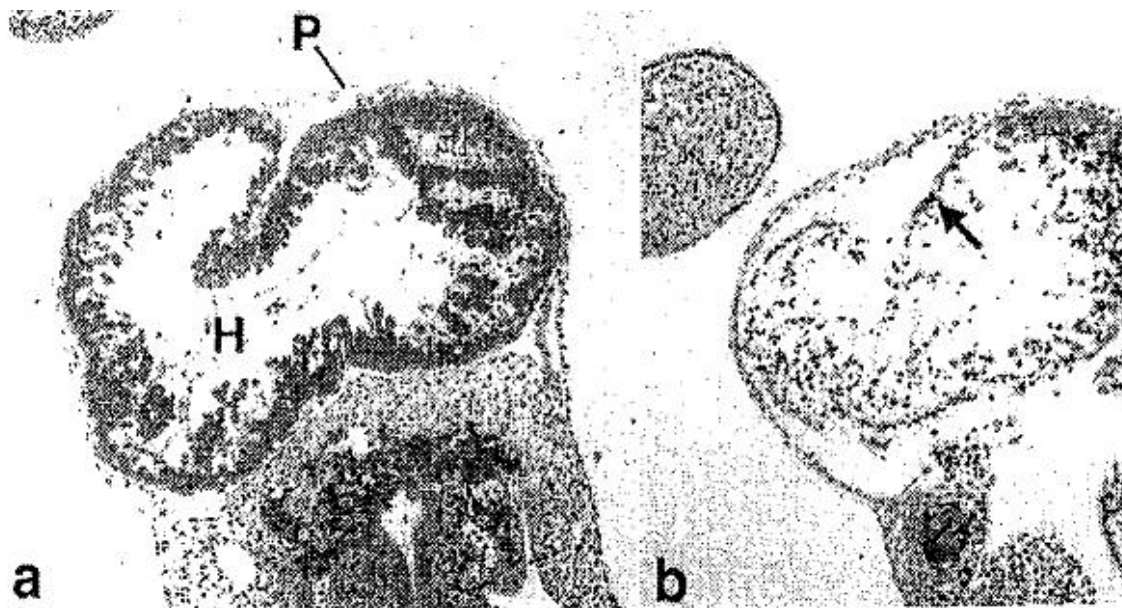


Abb. 9: Histologischer Schnitt durch das Herz von Mäuseembryonen aus einem Kontroll- [a] und einem hypoglykämischen Medium [b]; b zeigt eine verminderte Myokarddicke und eine Vermehrung der pyknotischen Zellkerne (Pfeil) als Zeichen einer Degeneration; H=Herz, P=Perikard (75)

Außerdem fanden sich eine vermehrte Expression von Glukosetransporter-Proteinen (Diagramm 6), eine verstärkte Aufnahme von Glukose durch das Herz und eine Steigerung der Glykolyse (Diagramm 7) (75).

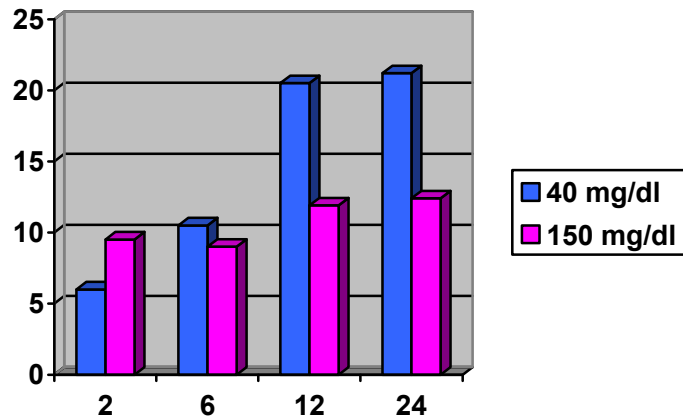


Diagramm 6: x-Achse: Expositionszeit (h), y-Achse: Glut 1-Protein-Level in Vol%; Glut 1-Protein-Level der Herzen von Mäuseembryonen bei Hypoglykämie (40 mg/dl Glukose) und im Kontrollmedium (150 mg/dl Glukose); signifikante Unterschiede nach 12 und 24 Stunden (75)

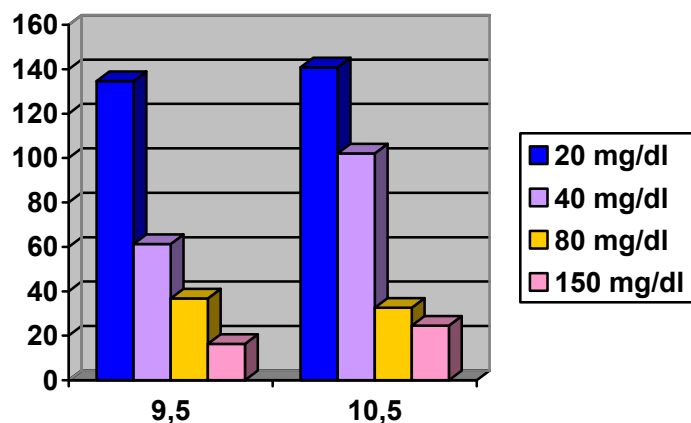


Diagramm 7: Glykolyse *in vitro* bei Herzen von Mäuseembryonen; x-Achse: Gestationszeit in Tagen, y-Achse: Glykolyse gemessen anhand der Konversion von C-Glukose zu C-Laktat; Steigerung der Glykolyse mit Abfall der Glukosekonzentration (75)

Eine Studie an Mäusen von Ghatnekar et al. lieferte indes Hinweise darauf, dass auch die Mechanismen von Zelltod und –proliferation eine wesentliche Rolle spielen könnten (82). Hierbei wurde unter anderem eine Färbemethode per Lysotracker verwendet, die je nach Intensität den Umfang der vorliegenden Apoptose anzeigt.

Wie in Abbildung 10 zu sehen ist, wurde bei den hypoglykämischen Mäusen [E] eine stärkere Färbung und somit ein größeres Ausmaß an Zelltod in den Kardiomyozyten und dem mesenchymalen Gewebe des Herzens sichtbar.

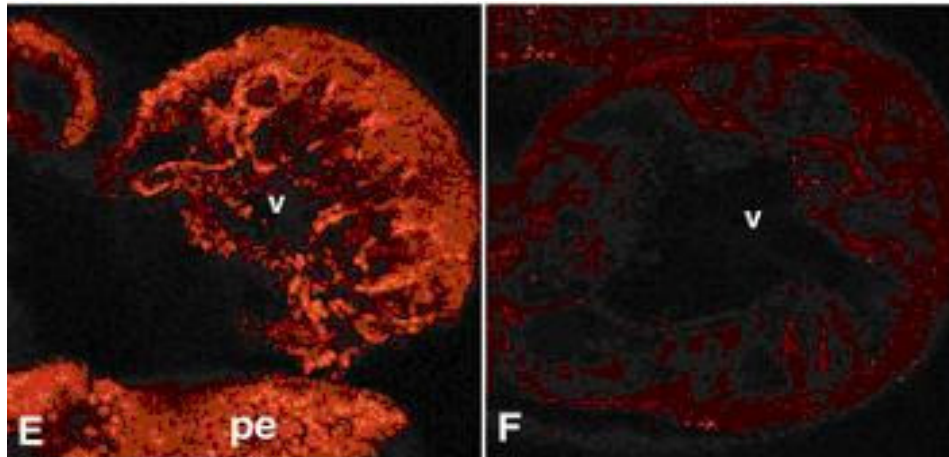


Abb. 10: LysoTracker-Färbung des Herzens zur Feststellung des Apoptose-Ausmaßes bei Hypoglykämie [E] und in der Kontrollgruppe [F]; v=Ventrikel, pe=proepikardiales Organ (82)

Auch die Resultate der Immunhistochemie wiesen in dieselbe Richtung. Wie in Abbildung 11 ersichtlich ist, zeigte sich eine vermehrte Expression des p53-Proteins bei den Herzen jener Mäuseembryonen, die über einen Zeitraum von 24 Stunden einer Hypoglykämie [C] ausgesetzt waren (82).

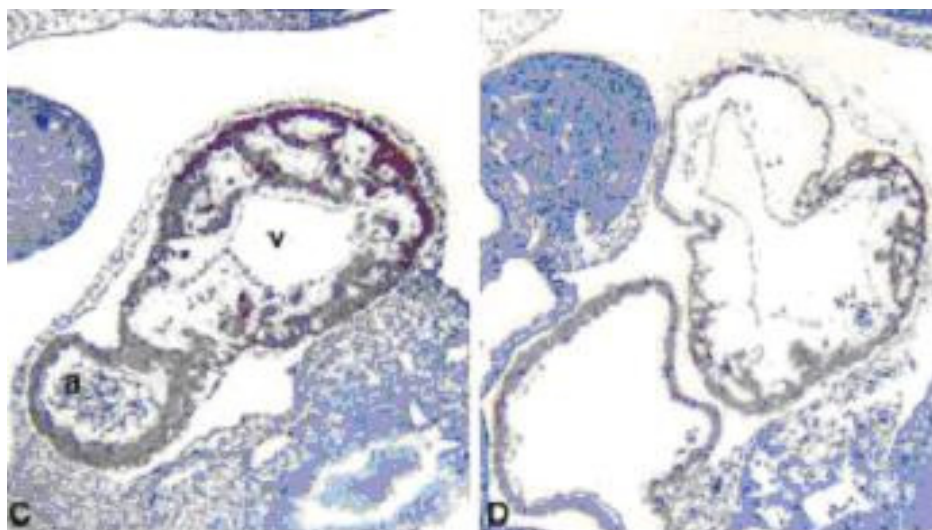


Abb. 11: Immunhistochemie; verstärkte p53-Protein-Expression durch Hypoglykämie [C] im Vergleich zur Kontrollgruppe [D] (82)

Der genaue Mechanismus, über welchen Hypoglykämie eine Steigerung des Zelltods auslösen kann, ist noch nicht bekannt. Eventuell wird durch den hypoglykämischen Zustand eine DNA-Schädigung verursacht, die ihrerseits wiederum die p53-Expression steigert, wodurch folglich auch die Zellproliferation inhibiert wird (82).

3.4.1.2 kardiale Hypertrophie

3.4.1.2.1 *Experimentelle Daten*

In Tierstudien an Ratten erwiesen sich das interventrikuläre Septum, sowie beide freien Ventrikelwände in der Versuchsgruppe als verdickt (83). Außerdem hatten die Feten diabetischer Muttertiere eine höhere Herzmasse von 0,023 Gramm im Vergleich zu 0,016 Gramm in der Kontrollgruppe. Das Verhältnis des Herzgewichts zum Körpergewicht betrug in der Versuchsgruppe 0,514 %, dem 0,294 % in der Kontrollgruppe gegenüber standen (83).

3.4.1.2.2 *Humane Daten*

Die Hypertrophie ist die häufigste kardiale Veränderung von Feten aus diabetischen Schwangerschaften. So zeigen etwa 40 % der betroffenen Säuglinge zum Zeitpunkt der Geburt ein derartiges morphologisches Erscheinungsbild (84).

Um die genauen Auswirkungen von Diabetes auf das fetale Herzwachstum zu untersuchen, wurde in mehreren Studien die Vermessung verschiedener Herzparameter herangezogen, wie zum Beispiel die Herzgröße oder die Dicke des Septum interventriculare.

Das Septum interventriculare (Abbildung 12) von Feten aus diabetischen Schwangerschaften stellte sich in mehreren Studien übereinstimmend (83; 85; 86; 87; 88; 89) signifikant verdickt dar.

Was die rechte und linke freie Herzwand betrifft, waren die Ergebnisse nicht eindeutig. Einige fanden eine beidseits gleichermaßen verdickte Ventrikelwand (27; 85; 90; 91), andere sahen die rechte Wand stärker betroffen (27; 84; 86) und bei manchen waren die Verdickungen gar nicht erst statistisch signifikant (88).

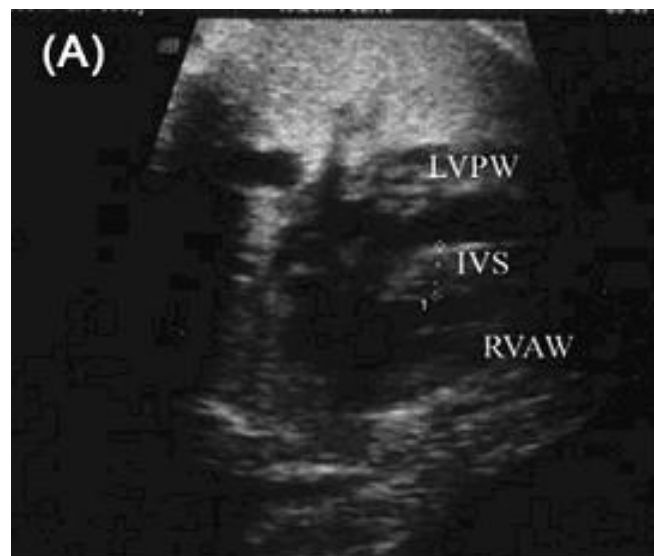


Abb. 12: pränatales Echokardiographie-Bild; Markierung: verdicktes Septum interventriculare (IVS) (78)

Passend zu diesen Ergebnissen fand Russell im Rahmen einer Untersuchung an togeborenen Säuglingen ein höheres durchschnittliches Herzgewicht (27).

Weitgehende Einigkeit besteht darüber, dass eine schlechtere Blutzuckerkontrolle mit häufigen Hyperglykämien das Risiko für fetale kardiale Veränderungen erhöht (92). Es gibt allerdings Hinweise, dass nicht nur ein längerfristig hoher Blutzucker das Herzwachstum beeinflusst, sondern vor allem Schwankungen des Glukosespiegels eine negative Auswirkung auf die Entwicklung haben könnten (93). Weiters muss beachtet werden, dass eine strenge Blutzuckerkontrolle auch immer die Gefahr von Hypoglykämien birgt, welche wiederum einen negativen Effekt auf das Wachstum und die Entwicklung des Feten haben (88).

Auffällig ist auch, dass sich die Häufigkeit von myokardialer Hypertrophie in diabetischen Schwangerschaften trotz großer Fortschritte in der Diabetestherapie seit den achtziger Jahren nicht wesentlich verändert hat (88). Zur Veranschaulichung zeigt das Diagramm 8 exemplarisch gewählte Daten aus verschiedenen Studien.

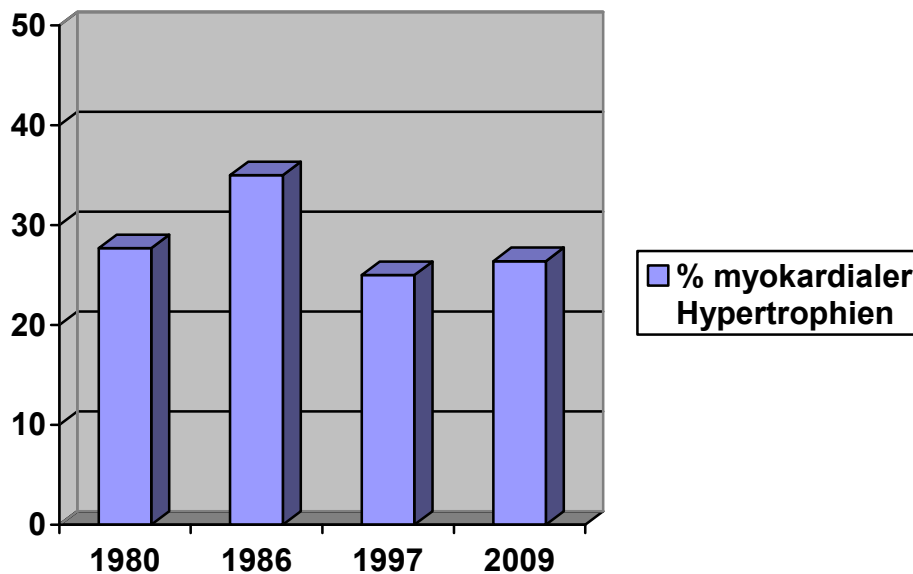


Diagramm 8: Häufigkeit (in %) fetaler myokardialer Hypertrophie in diabetischen Schwangerschaften in den Jahren 1980 (94), 1986 (95), 1997 (88) und 2009 (96)

Daher muss ebenso evaluiert werden, in welchem Ausmaß eine Einstellung des Blutzuckerspiegels innerhalb eng gesteckter Grenzen das Outcome überhaupt beeinflussen kann. Dazu wurden 1991 mittels M-Mode-Echokardiographie die Herzen von Feten vermessen, deren an Diabetes erkrankte Mütter eine gute Blutzuckereinstellung hatten, wie Blutzuckertagesprofile von durchschnittlich 110 mg/dl und HbA1c-Werte von im Durchschnitt 7,5 % belegten. Trotz der guten metabolischen Kontrolle bestand bei den Kindern aus der Versuchsgruppe im letzten Trimenon eine größere Tendenz zur Entwicklung einer kardialen Hypertrophie. Auch hier waren das interventrikuläre Septum und die rechte und linke Ventrikelwand im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verdickt (90). Zum gleichen Ergebnis kamen die Studien von Rizzo (91) und Veille (85).

Sowohl Schwangere mit Typ I- (86; 88; 91; 97; 98), als auch mit Typ II- (86) und Gestationsdiabetes (86; 88) wurden in den verschiedenen Studien untersucht, in einigen Untersuchungen fanden sich aber keine Hinweise auf die Art des Diabetes der Versuchsgruppe. Unterschiede zwischen den einzelnen Diabetestypen hinsichtlich kardialer Hypertrophie konnten in mehreren Untersuchungen nicht festgestellt werden (88).

Die Ergebnisse von Ullmo et al. aus dem Jahr 2007 wiesen jedoch in eine andere Richtung. Bei ihrer Studie über das Auftreten von pathologischen Ventrikelhypertrophien bei Feten diabetischer Mütter zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko bei Typ I- und Typ II-Diabetes, bei denen unter den Studienteilnehmerinnen 50 beziehungsweise 25 % der Neugeborenen von einer pathologischen ventrikulären Hypertrophie betroffen waren. In der Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen hingegen war von 45 Teilnehmerinnen nur ein Kind betroffen (0,02 %). Und auch hierbei stellte sich noch die Frage, ob die Mutter dieses Kindes nicht vielleicht eine zuvor nicht diagnostizierte Typ II-Diabetikerin war (78).

Laut verschiedenen Studien scheint also eine gute Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft keine sichere Prävention kardialer Hypertrophien darzustellen (78; 90; 91; 97).

Wie bei allen Studien, die auf Ultraschall-Untersuchungen basieren, muss allerdings auch beim Herzen das Ausmaß der Reproduzierbarkeit hinterfragt werden. Dieses wird als Korrelation angegeben, wobei eine Korrelation von 1 einer 100%-igen Übereinstimmung entspricht, während ein Wert von 0 bedeutet, dass keine Übereinstimmung besteht. So fanden Macklon et al. nur eine schlechte intraindividuelle Reproduzierbarkeit der Vermessung des intraventrikulären Septums von 0,44 und eine moderate Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern von 0,71. Dies kommt durch den hohen Schwierigkeitsgrad zustande, dem die Vermessung einer derart kleinen und sich schnell bewegendenden Struktur mittels M-Mode-Echokardiographie unterliegt (92). Dieses Ergebnis weist darauf hin, bei der Interpretation der Studienergebnisse Vorsicht walten zu lassen, auch wenn den Übereinstimmungen von zahlreichen Studien in einigen Punkten wie der Septumdicke sicher eine gewisse Ausdruckskraft zuteil wird.

Prognostisch gesehen ist eine alleinige kardiale Hypertrophie üblicherweise in den ersten sechs Lebensmonaten voll reversibel (88), wahrscheinlich weil die Säuglinge dann nicht mehr dem Einfluss des mütterlichen Stoffwechsels ausgesetzt sind (93).

3.4.1.3 Fehlbildungen

3.4.1.3.1 *Experimentelle Daten*

In Untersuchungen an Ratten und Mäusen konnte eine höhere Häufigkeit von kardialen Fehlbildungen bei Jungen von diabetischen Muttertieren festgestellt werden. Darunter fanden sich beispielsweise Ventrikelseptumdefekte, ein persistierender Truncus arteriosus und die Fallot-Tetralogie (80).

3.4.1.3.2 *Humane Daten*

Durch die Beeinflussung des kardialen Wachstums treten bei Kindern diabetischer Mütter auch vermehrt Malformationen auf. Die Baltimore-Washington Infant Study (BWIS), eine Fallkontroll-Studie über kardiovaskuläre Fehlbildungen, fand bei Kindern von Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft unter Diabetes gelitten hatten, eine Risikosteigerung auf das Dreifache im Vergleich zur Kontrollgruppe (99).

Zur Versuchsgruppe zählten hierbei all jene Kinder, die Lebendgeburten waren und bei denen innerhalb des ersten Lebensjahres mittels Echokardiographie, Herzkatheteruntersuchung, chirurgischen Eingriffs oder Obduktion eine kardiovaskuläre Malformation diagnostiziert wurde.

Es stellte sich heraus, dass ein bereits vor der Schwangerschaft bestehender mütterlicher Diabetes stark mit Defekten der primären Kardiogenese - wie zum Beispiel Septumdefekten und Fehlentwicklungen des Ausflusstrakts - und mit Kardiomyopathien assoziiert war, nicht jedoch mit Obstruktionen und Shunt-

Defekten. Außerdem war die Sterberate der erkrankten Kinder aus diabetischen Schwangerschaften fast doppelt so hoch wie jene der nicht-diabetischen Gruppe (99).

Allerdings gibt es auch Kritik an der erwähnten Studie. So reagierte Kalter darauf mit einem Artikel, der einige mangelhafte Punkte anführte. Beispielsweise wies er darauf hin, dass kardiovaskuläre Malformationen zu den häufigsten Fehlbildungen zählen. So treten Ventrikelseptumdefekte mit einer Prävalenz von 3 pro 1000 Geburten auf, während es in der BWIS nur 1,5 pro 1000 waren, was nur der Hälfte der erwarteten Anzahl entspricht. Daher rät er dazu, die Resultate nur mit angemessener Vorsicht zu interpretieren (11).

Andererseits kamen andere Studien auf ähnliche Ergebnisse wie die BWIS. Ullmo et al. berichten von einer Häufigkeit kongenitaler Herzerkrankungen in ihrer Versuchsgruppe von fünf Prozent (78), was deutlich über der durchschnittlichen Prävalenz von 6 pro 1000 Geburten liegt (11).

Zu den vermehrt auftretenden Herzerkrankungen gehörten in dieser Studie das hypoplastische Linksherz-Syndrom, Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte und die Fallot'sche Tetralogie, die eine Kombination von Pulmonalstenose, Ventrikelseptumdefekt, reitender Aorta und Rechtsherzhypertrophie darstellt (78).

Wren et al. fanden in diabetischen Schwangerschaften ein verfünffachtes Risiko für die Entwicklung einer kongenitalen Malformation. Zu den häufigsten zählten die Transposition der großen Arterien, der Truncus arteriosus communis und die Tricuspidalatresie (100).

Auch in einer kanadischen Studie aus dem Jahr 2006 lag die Rate kardialer Malformationen bei Kindern diabetischer Mütter mit 4,8 % deutlich über den 0,8 % der Kontrollgruppe. Am öftesten fanden sich Ventrikelseptumdefekte, persistierender Ductus arteriosus und Dextrokardie (101).

Auch bei Sheffield et al. traten Ventrikelseptumdefekte bei Kindern diabetischer Abstammung gehäuft auf, ebenso wie das hypoplastische Linksherz-Syndrom, was wiederum in Einklang mit den Ergebnissen von Ullmo et al. steht. Insgesamt

stand in dieser Studie eine kardiale Malformationsrate von 6,1 % in der diabetischen Gruppe einer Rate von 1,5 % in der Kontrollgruppe gegenüber (80).

Hinsichtlich des Vorkommens von kardialen Fehlbildungen in diabetischen Schwangerschaften scheint der Art der Malformation keine Grenze gesetzt zu sein. So zeigt die Abbildung 13 beispielhaft das Röntgen eines lebendgeborenen Kindes einer Mutter mit Typ I-Diabetes mit einem funktionierenden Herzen, das allerdings nur über einen Vorhof und einen Ventrikel verfügt (102).



Abb. 13: Röntgenbild eines Kindes einer diabetischen Mutter mit singulärem Atrium und Ventrikel (102)

Überblick über kardiale Fehlbildungen:

- Vorhofseptumdefekte
- Ventrikelseptumdefekte
- Hypoplastisches Linksherz-Syndrom
- Fallot'sche Tetralogie
- Trikuspidalatresie
- Persistierender Ductus arteriosus
- Transposition der großen Arterien
- Truncus arteriosus communis
- Dextrokardie

3.4.2 Funktion

Zur fetalen Herzfunktion in diabetischen Schwangerschaften gibt es Untersuchungen hinsichtlich der Pumpleistung des Herzens, der Herzfrequenz und ihrer Variabilität, sowie der proANP- und proBNP-Produktion.

3.4.2.1 kardiale Pumpleistung

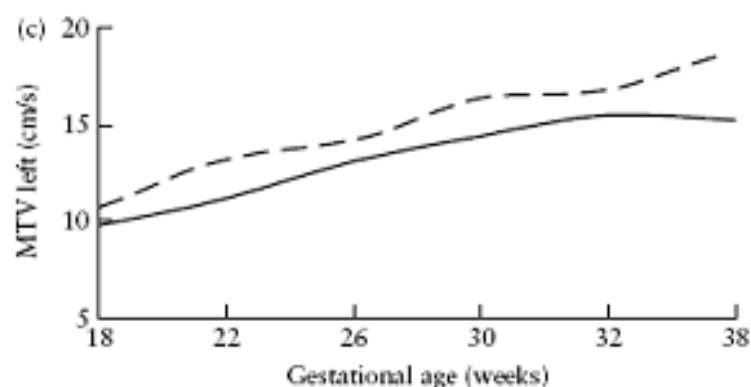
Die kardiale Pumpleistung ist ein Gebiet, auf das sich speziell humane Untersuchungen konzentrieren.

Zur Einschätzung der Pumpleistung des fetalen Herzens gibt es in den Studien mehrere verschiedene Untersuchungsansätze. Bei den meisten Methoden kommt dabei die Doppler-Echokardiographie zum Einsatz.

Eine Möglichkeit besteht in der Messung der **Flussgeschwindigkeiten** des Blutes. Rizzo et al. fanden beispielsweise eine erhöhte maximale Flussgeschwindigkeit im Bereich der Aorta und der Pulmonalarterien von Feten diabetischer Mütter (91). In Übereinstimmung hiermit zeigte sich auch bei Gardiner et al. eine höhere Flussgeschwindigkeit durch die Pulmonalklappe (103).

Hornberger stellte einen schnelleren Anstieg der Flussgeschwindigkeiten im Bereich der atrioventrikulären Klappen fest (93) und Ursem et al. beschrieben höhere Maximalflussgeschwindigkeiten im Bereich des Ausflusstrakts des fetalen Herzens, sogar bei Kindern von Frauen mit guter metabolischer Kontrolle (98).

Zum gleichen Ergebnis kam eine Studie 2003 mit Schwangeren mit Typ I-Diabetes, die durch die Therapie mittels kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion einer sehr engen Blutzuckerkontrolle unterlagen. Trotz der strengen metabolischen Einstellung zeigten die Feten erhöhte durchschnittliche (Diagramm 9) und maximale (Diagramm 10) Flussgeschwindigkeiten im Bereich der Mitral- und Trikuspidalklappe, was auch mit einer vermehrten Auswurfleistung einherging. Die Autoren der Studie ziehen als Ursache für diese Resultate eine chronische Hypoxie in Betracht, der Feten in diabetischen Schwangerschaften scheinbar häufiger ausgesetzt sind (104).



**Diagramm 9: x-Achse: Gestationsalter, y-Achse: durchschnittliche Flussgeschwindigkeit auf AV-Ebene;
--- diabetische Gruppe, — Kontrollgruppe (104)**

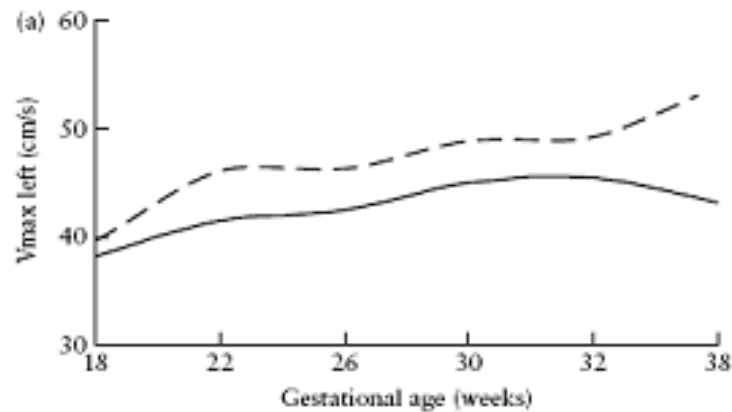


Diagramm 10: x-Achse: Gestationsalter, y-Achse: maximale Flussgeschwindigkeit auf AV-Ebene; --- diabetische Gruppe, — Kontrollgruppe (104)

In manchen Untersuchungen, wie zum Beispiel in einer australischen Studie aus dem Jahr 2003, konnten jedoch keine Differenzen bei den Flussgeschwindigkeiten im Bereich der Aorta und der Pulmonalarterie zwischen den Werten der Versuchs- und der Kontrollgruppe gefunden werden (105).

Bei der Interpretation der Ergebnisse über die Muster der Klappen-Flussgeschwindigkeiten und der Herzleistung mittels Echokardiographie muss jedoch bedacht werden, dass diese auch durch Faktoren wie Herzfrequenz, Vor- und Nachlast, sowie die Dehnbarkeit des Herzens beeinflusst werden (80; 106).

Um die systolische und diastolische Funktion näher zu bestimmen, maßen Russell et al. die jeweilige Dauer der isovolumetrischen Anspannungs- und Entspannungsphase, mittels welcher man zusammen mit der Ejektionszeit den sogenannten **myokardialen Performance Index** (MPI) berechnen kann (84). Während der linksseitige MPI in der diabetischen Gruppe im ersten Trimenon erhöht war, traten im zweiten Schwangerschaftsdrittel keine signifikanten Unterschiede auf und im dritten Drittel war der rechtsseitige MPI vermindert. Der Vergleich zwischen gut und schlecht kontrolliertem Blutzucker zeigte im zweiten Trimenon in letzterer Gruppe eine verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit, sowie einen höheren linksseitigen MPI (84), was als verminderte Herzfunktion interpretiert werden kann.

In der Studie von Macklon et al. hingegen, in welche nur Schwangere mit gut kontrolliertem Blutzucker einbezogen wurden, konnten keine Unterschiede in der Dauer der einzelnen kardialen Funktionsphasen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden (92).

Ein Maß zur Einschätzung der Myokardfunktion stellt die ebenfalls echokardiographisch ermittelte ventrikuläre **Verkürzungsfraction** dar, auch shortening fraction oder fractional shortening genannt. Dieser Wert wird aus dem Verhältnis zwischen diastolischem und systolischem Ventrikeldurchmesser berechnet.

Gandhi et al. stellten fest, dass bei Feten der diabetischen Gruppe im letzten Trimenon die rechtsventrikuläre shortening fraction sowohl im Vergleich zum linken Ventrikel, als auch zum rechten Ventrikel der Kontrollgruppe erhöht war (86). Zum gleichen Ergebnis kam eine Studie aus dem Jahr 2001, was einen Hinweis auf eine kardiale Hyperkontraktilität darstellt (107).

Man muss in die Beurteilung der Ergebnisse allerdings die Resultate einer Studie aus dem Jahr 2005 einbeziehen, die auch bei makrosomen Kindern von gesunden Müttern eine erhöhte Verkürzungsfraction ergab (108).

Ein weiterer, in mehreren Studien untersuchter Parameter ist die so genannte **E/A-Ratio**. E- und A-Welle werden anhand des transmitralen Flussmusters bestimmt, wobei die E-Welle die frühdiastolische und die A-Welle die spätdiastolische Ventrikelfüllung beschreibt. Erfasst werden sollen mittels dieser Werte diastolische Funktionsstörungen. Liegt beispielsweise eine verzögerte Relaxation vor, so ist die frühdiastolische Kammerfüllung vermindert und die E/A-Ratio liegt somit unter eins. Steigt die Ratio hingegen beim Vorliegen einer überhöhten E-Welle über eins, stellt dies einen Hinweis auf ein restriktives Füllungsverhalten dar (109).

Dahingehend fanden Russell et al. im ersten Trimenon eine verminderte E/A-Ratio in der diabetischen Gruppe als Hinweis auf eine verminderte diastolische Herzfunktion, während in den beiden letzten Schwangerschaftsdritteln keine Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe festgestellt werden konnten (84).

Auch Hornberger berichtet von einer verminderten rechtsseitigen Ratio (93), während in mehreren Untersuchungen an Frauen mit guter metabolischer Kontrolle (durchschnittliche HbA1c-Werte zwischen 5,8 und 6,4 %) keine Differenzen zur Kontrollgruppe gefunden wurden (89; 92; 110).

Bei einer prospektiven israelischen Studie, bei der die Probandinnen etwa ab der Mitte der Schwangerschaft alle vier Wochen zu einer echokardiographischen Kontrolle kamen, zeigten sich in der diabetischen Gruppe im Durchschnitt ebenfalls verminderte E/A-Rationes (Diagramm 11).

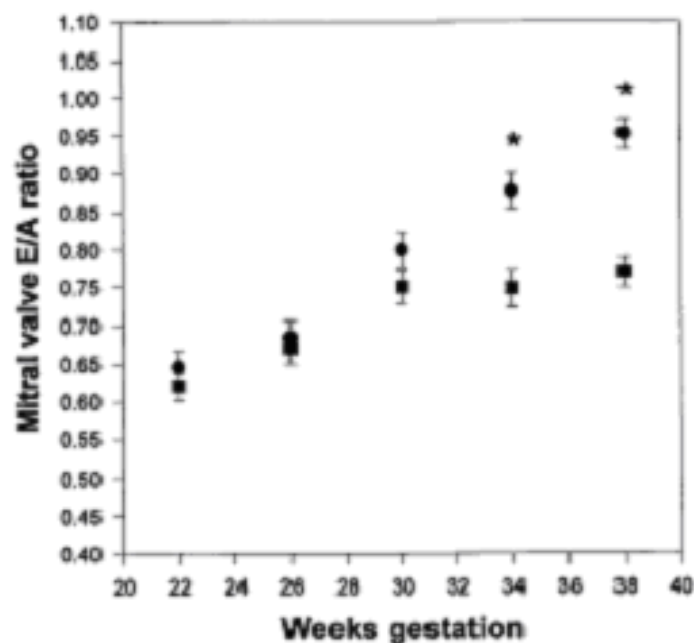
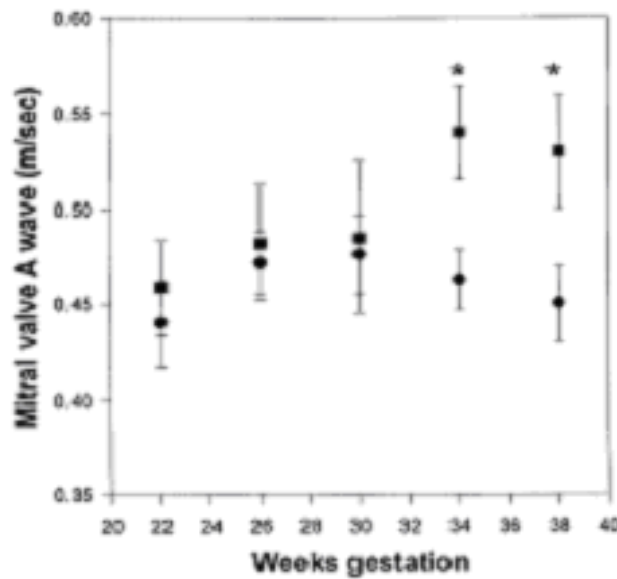


Diagramm 11: E/A-Ratio im Verlauf der Schwangerschaft;
 ■ diabetische Gruppe, ● Kontrollgruppe (111)

In normalen wie in diabetischen Schwangerschaften steigt die E-Welle üblicherweise im Verlauf der Schwangerschaft an, was in der Kontrollgruppe durch die nur unwesentlichen Veränderungen der A-Welle zu einer Zunahme der E/A-Ratio führt.

In diabetischen Schwangerschaften hingegen fand sich ein Anstieg der A-Welle (Diagramm 12), was wiederum den Wert der E/A-Ratio verringerte.



**Diagramm 12: A-Welle im Verlauf der Schwangerschaft;
▪ diabetische Gruppe, • Kontrollgruppe (111)**

Dieses Ergebnis führt zu der Schlussfolgerung, dass die verminderte Ratio nicht auf eine geringere kardiale Compliance zurück zu führen ist, sondern die hohe A-Welle einen Hinweis auf eine verstärkte Kontraktilität und Ventrikelfüllung infolge eines veränderten fetalen Herzzeitvolumens in diabetischen Schwangerschaften darstellt (111).

Beim von Wong et al. durchgeführten Vergleich von Schwangeren unter guter und schlechter metabolischer Kontrolle, wurde die Grenze zwischen den Gruppen bei einem HbA1c-Wert von 6,5 % gezogen. Es fand sich bei der zweiten Gruppe eine signifikant niedrigere E/A-Ratio der rechten Herzhälfte als in der besser eingestellten Gruppe, was den Einfluss der Qualität der Blutzuckerkontrolle hervorhebt (105). Auch in dieser Untersuchung war die verminderte Ratio auf höhere A-Wellen zurückzuführen.

Als mögliche Ursache für die verringerte E/A-Ratio ziehen die Autoren der Studie eine Vermehrung der Erythrozyten in Betracht, durch welche die Blutviskosität steigen und die Vorlast abnehmen würde (105).

Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie aus dem Jahr 2006 eine im Vergleich zur Kontrollgruppe gesteigerte E/A-Ratio detektiert, den Autoren zufolge vermutlich als Anpassungsreaktion auf die vorliegende kardiale Hypertrophie (103).

Wie bei den morphologischen Messgrößen ist auch die Evaluierung der Reproduzierbarkeit von via Echokardiographie gewonnenen Funktionsmaßen für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung.

Macklon et al. fanden hierbei eine intraindividuelle Reproduzierbarkeit von exzellentem Ausmaß für die Ermittlung der maximalen A-Wellen-Geschwindigkeit und eine gute Übereinstimmung für die ventrikuläre Füllungszeit. Zwischen den Untersuchern ergab sich für die maximalen A-Wellen-, E-Wellen- und Aorten-Flussgeschwindigkeiten eine sehr gute Korrelation zwischen 0,94 und 0,98. Die Messung der Funktionsphasen des Herzens zeigte unterschiedliche Reproduzierbarkeiten von 0,89 bei der ventrikulären Ejektionszeit bis zu 0,57 bei der isovolumetrischen Anspannungsphase (92).

3.4.2.2 fetale Herzfrequenz

3.4.2.2.1 *Experimentelle Daten*

Experimentelle Daten zur fetalen Herzfrequenz liegen kaum vor. Smoak berichtete aber von einem negativ chronotropen Effekt von Hypoglykämien, der in Studien an Mäusen nachgewiesen werden konnte (75).

3.4.2.2.2 *Humane Daten*

Die fetale Herzfrequenz und ihre Variabilität stellen einen Parameter dar, der eine Einschätzung des fetalen Wohlbefindens ermöglicht. Daher steht die Herzrate auch im Mittelpunkt einiger Studien zu den Auswirkungen von mütterlichem Diabetes auf das ungeborene Kind.

Schon eine Untersuchung aus dem Jahr 1983 berichtete von pathologischen Herzfrequenzmustern bei Feten diabetischer Mütter mit schlechter metabolischer Kontrolle (durchschnittlicher HbA1c $\geq 8\%$) im Vergleich zu jenen mit guter Blutzuckereinstellung (112).

Seither wurden mehrere Studien zu dieser Thematik durchgeführt. So dokumentierten Weiner et al. wöchentlich die fetale Herzfrequenz über eine Zeitspanne von zwanzig bis sechzig Minuten in diabetischen und gesunden Schwangerschaften im dritten Trimenon und unterzogen die erhaltenen Werte einer Computeranalyse. Die Resultate zeigten, dass die Herzratenvariabilität und die Häufigkeit der Akzelerationen bei Feten diabetischer Mütter im Laufe des letzten Schwangerschaftsdrittels weniger anstiegen als in der Kontrollgruppe (113).

Auch Hornberger berichtete in einem Artikel aus dem Jahr 2006 von einer verminderten Variabilität der Herzfrequenz, sowie von einer geringeren Anzahl an Akzelerationen im letzten Trimenon, was die Konsequenz einer chronischen Hypoxaemie darstellen könnte (93).

In die gleiche Richtung weisen die Ergebnisse einer italienischen Studie aus dem gleichen Jahr. Es zeigte sich eine höhere durchschnittliche Herzfrequenz bei Feten von Gestationsdiabetikerinnen bei einer gleichzeitigen Verminderung der Kindsbewegungen (114), was auf eine reduzierte kardiale Reaktionsfähigkeit hinweist (115).

Eine Studie von Gardiner et al. (103) und eine von Jaeggi et al. mit Probandinnen mit einem HbA1c-Durchschnittswert von 6,7 % (89) konnten zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen Herzfrequenz feststellen.

Von Bedeutung im Zusammenhang mit Diabetes ist auch der direkte Einfluss des Blutzuckerspiegels auf die fetale Herzfrequenz.

Eine aktuelle Studie (März 2009) beschäftigte sich näher mit dieser Fragestellung. Die teilnehmenden Probandinnen litten dabei etwa zu zwei Dritteln an Typ II- und zu einem Drittel an Typ I-Diabetes. Zur Interpretation der Messergebnisse wurden

die Mütter in zwei Gruppen unterteilt und zwar in diejenigen mit einem durchschnittlichen Glukosespiegel ≤ 120 mg/dl und diejenigen mit einem Wert von > 120 mg/dl.

Es stellte sich heraus, dass in der Gruppe mit dem höheren Blutzucker die basale fetale Herzfrequenz im Vergleich signifikant erhöht und die Variabilität vermindert war (Diagramm 13). Der Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe blieb allerdings aus (116).

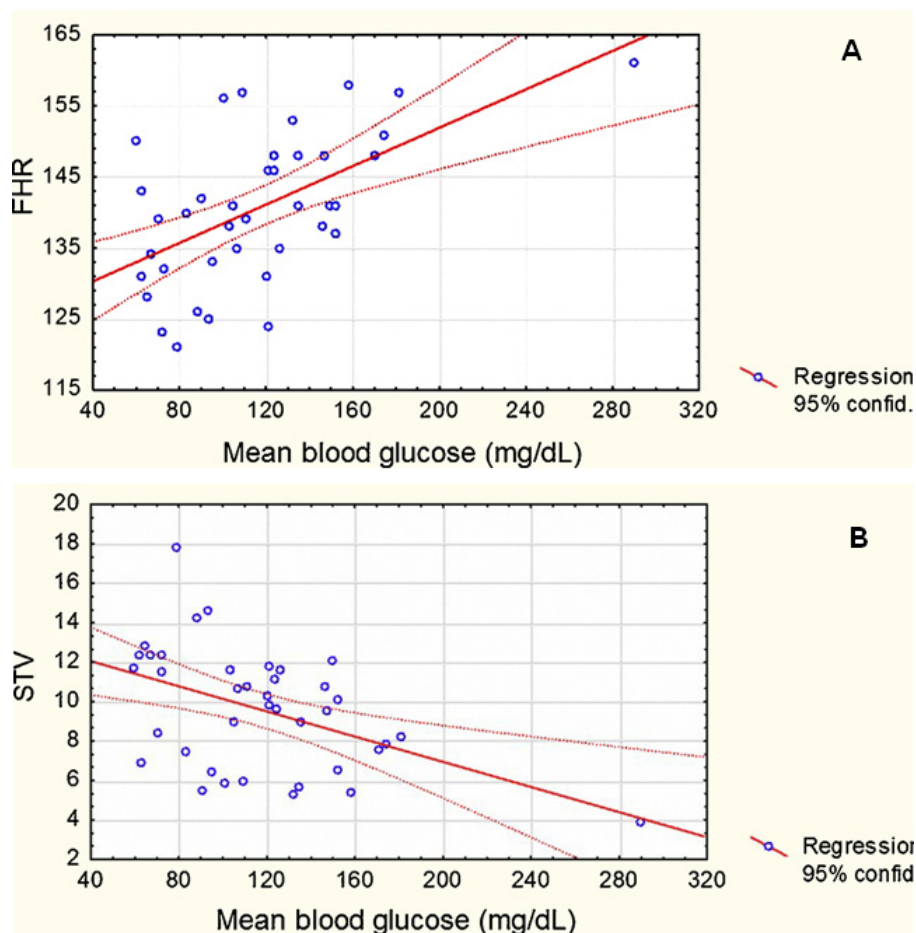


Diagramm 13: höhere Herzrate [A] und geringere Variabilität [B] bei steigenden Glukosekonzentrationen; FHR=fetal heart rate, STV=short-term variation (116)

3.4.2.3 proANP- und proBNP-Produktion

Auch wenn die Hauptaufgabe des Herzens mechanischer Natur ist, so stellt doch auch seine Arbeit als endokrine Drüse mit der Produktion von pro-atrialem natriuretischem Peptid (proANP) und pro-B-type natriuretischem Peptid (proBNP) einen wichtigen Faktor dar.

Die proANP-Produktion der myoendokrinen Zellen der Herzvorhöfe wird durch die atriale Dehnung gefördert, während proBNP von den Kardiomyozyten sezerniert wird. Die pro-Formen werden dann in das aktive ANP beziehungsweise BNP und das größere, aber unwirksame NT-proANP und NT-proBNP gespalten (117).

3.4.2.3.1 *Experimentelle Daten*

Zu dieser Thematik stellte eine kanadische Studie an Ratten fest, dass Feten diabetischer Muttertiere erhöhte ANP- und BNP-Spiegel aufwiesen. Als Ursache hierfür zogen sie die kardiale Hypertrophie in Betracht (118).

Diesen Resultaten entgegengesetzt zeigte sich in einer weiteren Tierstudie, die an Mäusen durchgeführt wurde, eine verminderte kardiale BNP-mRNA-Expression. Die Autoren folgerten, diese Abweichungen könnten eine speziesabhängige Eigenheit darstellen (119).

3.4.2.3.2 *Humane Daten*

Halse et al. untersuchten das Nabelschnurblut von humanen Neugeborenen Typ I-diabetischer Mütter und fanden heraus, dass insgesamt bei Diabetes die durchschnittliche proBNP-Konzentration höher lag als in der Kontrollgruppe. Zusätzlich lagen die Werte von proBNP und BNP derer mit einem durchschnittlichen HbA1c $\geq 6,2$ % über jenen der Kinder von Probandinnen mit besserer metabolischer Kontrolle (120).

Ähnlich fielen die Resultate 2008 von Girsan et al. aus. Auch hier wurden Typ I-Diabetikerinnen untersucht. Die Auswertung der gesammelten Ergebnisse zeigte, dass die Konzentrationen von NT-proANP und NT-proBNP bei Neugeborenen aus diabetischen Schwangerschaften signifikant höher lagen als in der Kontrollgruppe. Zusätzlich war NT-proANP ab einem HbA1c-Wert von 7,5 % weiter erhöht, während NT-proBNP hiervon nicht beeinflusst war (121).

3.4.3 Zusammenfassung

Experimentelle und humane Daten weisen übereinstimmend darauf hin, dass eine gute Einstellung des Blutzuckers in diabetischen Schwangerschaften zwar dazu beiträgt, das Risiko für Veränderungen des Herzens zu verringern, jedoch dadurch keine Angleichung an das durchschnittliche Risiko gesunder Schwangerschaften zu erreichen ist. Das gilt insbesondere für die kardiale Hypertrophie, aber auch für die Entwicklung von kongenitalen Malformationen wie von Septumdefekten oder Abnormitäten der Blutgefäßversorgung.

Die auftretenden Abweichungen gehen ebenso mit erhöhten Blutflussgeschwindigkeiten, Kontraktilitätsstörungen und einer Verminderung der Herzratenvariabilität einher. Auch bei diesen funktionellen Störungen hat eine schlechtere metabolische Kontrolle ausgeprägtere Konsequenzen auf die kardiale Entwicklung als gut eingestellte Blutzuckerwerte.

3.5 Leber

Im Rahmen von diabetischen Schwangerschaften kommt es vor allem bei Feten mit einem überdurchschnittlich hohen Körpergewicht zum Zeitpunkt der Geburt zur Entstehung einer Hepatomegalie, die sowohl auf einer Hyperplasie, als auch auf einer Hypertrophie der Zellen basiert (19).

Ein Risikofaktor für ein verstärktes Leberwachstum scheint auch ein höheres mütterliches Alter zum Zeitpunkt des Beginns der Diabeteserkrankung zu sein (26).

Die vorliegenden Studien zur Entwicklung der Leber in diabetischen Schwangerschaften umfassen vor allem drei Gebiete:

- Leberlänge
- Lebervolumen mit Fluss durch die Vena umbilicalis
- hepatische Syntheseleistung

3.5.1 Morphologie

3.5.1.1 Leberlänge

Die Ergebnisse der Leberlängenmessung bei Feten diabetischer Mütter basieren ausschließlich auf humanen Daten.

Zur Messung der Leberlänge wurde in verschiedenen Studien auf die Methode der Sonographie zurückgegriffen.

So stellten Roberts et al. (122) 1994 fest, dass die Leber, gemessen in der 18. Schwangerschaftswoche, bei Feten aus diabetischen Schwangerschaften mit einem $p < 0,001$ um zwölf Prozent länger war als es dem Durchschnitt entsprach. In der 36. SSW lag der Unterschied sogar bei 19%.

Um gleichzeitig zu überprüfen, ob die Größenzunahme durch das durchschnittlich höhere Körpergewicht der Schwangeren mit Diabetes verursacht sein kann, wurde auch der Vergleich mit einer übergewichtigen Kontrollgruppe durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass zwar auch hier die Leberlänge über dem Durchschnitt lag, aber doch noch signifikant unter jenem der diabetischen Gruppe. Durch das Übergewicht allein kann die größere Leberlänge also nicht erklärt werden (122).

2007 widmete sich auch eine arabische Studie diesem Thema (123). Hierbei wurden allerdings nur Frauen mit Gestationsdiabetes in die Studie einbezogen. Gemessen wurden hier die Leberlängen von Feten in der 21. bis 24. Schwangerschaftswoche. Abbildung 14 zeigt die für die Datenerhebung gewählten Messpunkte.



Abb. 14: Messpunkte zur Erhebung der Leberlänge [+] (123)

Ähnlich wie in der zuvor erwähnten Studie, fanden sich auch hier signifikante Unterschiede. Während das durchschnittliche Maß bei der gesunden Kontrollgruppe 31 mm betrug, waren es bei der diabetischen Gruppe 36 mm ($p < 0,01$). Dabei war ein Zusammenhang mit dem Nüchternblutzucker zu erkennen, nicht aber mit dem 2h-Wert des oralen Glukosetoleranztestes. Eine mögliche Erklärung für das vermehrte Leberwachstum bei Diabetes ist die hohe Sensitivität des Gewebes für Glukose (123).

Da bei der Anwendung eines Ultraschalls theoretisch auch eine große inter- und auch intraindividuelle Variabilität der Untersuchungsergebnisse möglich wäre, richteten Anderson et al. ihre Studie gezielt auf die Klärung dieses Aspektes aus, speziell im Hinblick auf die sonographische Messung der fetalen Leberlänge (124).

Ihre über acht Monate hinweg gesammelten Daten ergaben, dass die Ultraschallmessergebnisse im Durchschnitt recht gut reproduzierbar waren.

Die Standardabweichung (SD) ein- und desselben Untersuchers lag bei 3,06 mm, was eine statistische Korrelation von 0,77 ergibt. Interindividuell fand sich eine SD von 2,17 mm und somit eine Korrelation von 0,84. Die Reproduzierbarkeit wurde dabei weder vom Gestationsalter, noch vom BMI der Schwangeren beeinflusst. Für die Autoren der Studie waren diese Resultate ein wichtiger Hinweis dafür, dass die Messung der fetalen Leberlänge auch ein wertvolles Instrument zur Evaluierung der Effektivität einer Diabetestherapie darstellen könnte (124).

3.5.1.2 Lebervolumen und Volumenfluss der Vena umbilicalis

3.5.1.2.1 *Experimentelle Daten*

Tierversuche zeigten, dass die fetale Glukoseaufnahme in diabetischen Schwangerschaften zwar erhöht ist, diese Steigerung aber nicht durch einen erhöhten Blutfluss zustande kommt, sondern durch den Transport von höheren Glukosemengen über die Plazenta (125).

3.5.1.2.2 *Humane Daten*

Ein Hauptfaktor, der prinzipiell das fetale Wachstum beeinflusst, ist das Ausmaß, in dem Substrate dem Feten zur Verfügung gestellt werden. Das wiederum hängt einerseits von der Nährstoffaufnahme durch die Mutter und vom Blutfluss zur Plazenta ab, andererseits aber auch vom fetoplazentaren Teil des Kreislaufs (125). Daher ist es von Bedeutung, diesen Blutfluss und eventuelle Abweichungen beim Vorliegen von Diabetes zu messen. So fanden Olofsson et al. einen erhöhten Blutfluss durch die Nabelvene bei Kindern diabetischer Mütter (126). Auch Bioto et al. (125) widmeten sich der Untersuchung dieses venösen Volumenflusses mittels Duplex-Sonographie, sowie der Messung des fetalen Lebervolumens mittels Ultraschall. Um das Lebervolumen zu ermitteln, wurden in

allen drei Dimensionen jeweils in mehreren Ebenen Messungen durchgeführt und mit den erhaltenen Werten das Volumen näherungsweise bestimmt.

Es stellte sich heraus, dass das durchschnittliche Lebervolumen in der Diabetesgruppe um zwanzig Prozent über dem der Kontrollgruppe lag (Diagramm 14).

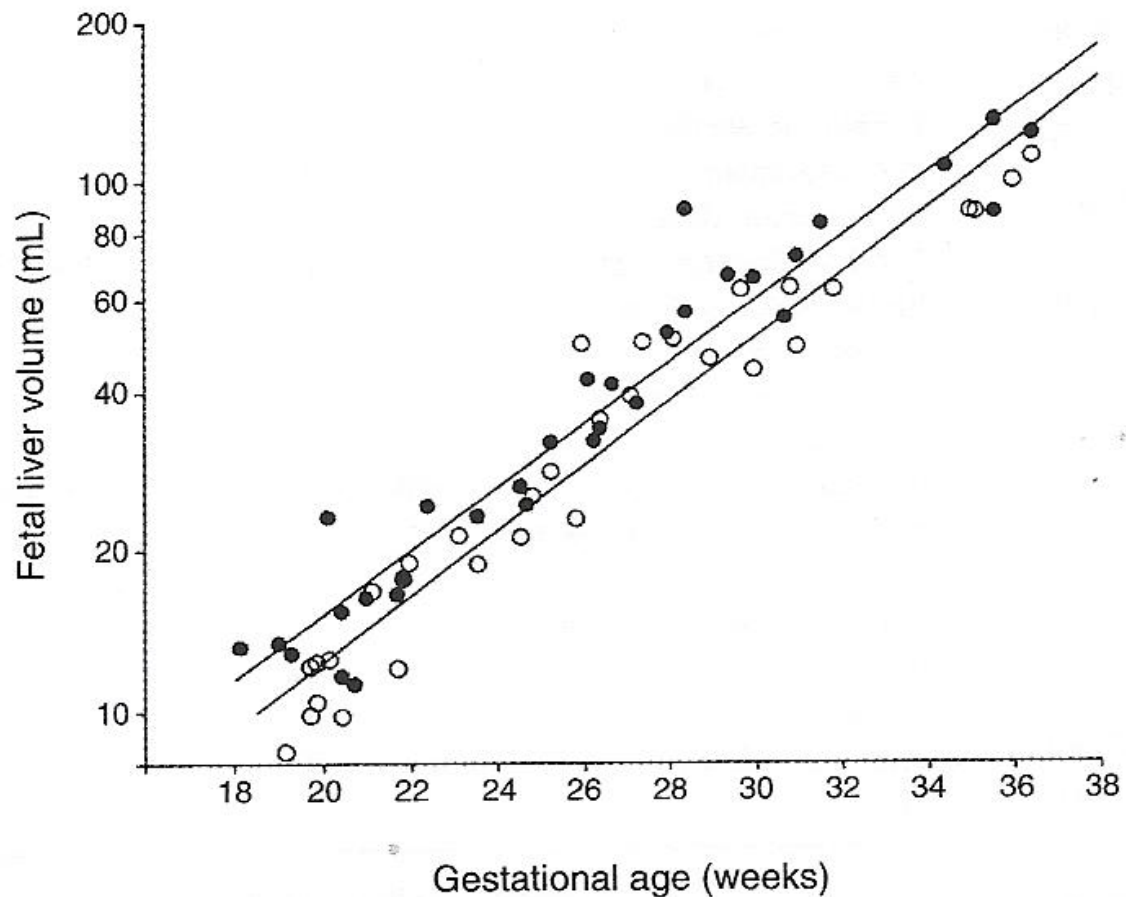


Diagramm 14: Fetales Lebervolumen im Verhältnis zum Gestationsalter (125)

● = Feten aus diabetischen Schwangerschaften, ○ = Kontrollgruppe

Auch das Verhältnis zwischen Lebervolumen und geschätztem Körpergewicht des Feten war erhöht. Weiters fiel eine positive Korrelation des Lebervolumens mit den HbA1c-Werten der Mutter auf (125). Diese Resultate zeigen, dass die Vermessung des Lebervolumens hilfreich sein kann, um ein beschleunigtes fetales Wachstum in diabetischen Schwangerschaften zu erkennen.

Den Volumenfluss der Vena umbilicalis betreffend ergaben sich hingegen bei Boito et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen den Feten diabetischer und nicht-diabetischer Mütter. Auch der Pulsatility Index der Arteria umbilicalis, der den plazentaren Gefäßwiderstand beschreiben soll, war in beiden Gruppen gleich.

3.5.2 Funktion

Zur Funktion der Leber liegen nur Ergebnisse aus Tierstudien und keine humanen Daten vor.

So führten Singh und Feigelson eine Studie mit Ratten durch, bei denen mittels STZ Diabetes induziert worden war, um die Beeinflussung von fetalen Leberenzymen durch Diabetes zu untersuchen (127). Bei den Feten der Kontrollgruppe stieg die Aktivität der Glycogen-Synthase erst an, fiel aber mit Fortschreiten der Schwangerschaft wieder ab. Ähnlich verhielt es sich mit Phosphofructokinase und Pyruvatkinase. Diese Prozesse sind wichtig, weil sie den Fetus auf die plötzliche Loslösung von der mütterlichen Glukosezufuhr nach der Geburt vorbereiten. In der diabetischen Gruppe zeigte sich aber ein verzögerter Abfall aller drei Enzyme, was einen vermehrten Glycogengehalt der Leber, sowie eine mangelhaftere Vorbereitung auf die frühe postpartale Phase zur Folge hatte (127).

Außerdem wurde eine Steigerung von Enzymen beobachtet, welche an der Lipogenese beteiligt sind, während jene zur Steuerung der Glukoneogenese vermindert waren (128).

Eine weitere Syntheseleistung der Leber bis zur Geburt stellt die Erythropoiese dar. In einer Zellkulturstudie mit fetalen Leberzellen von Ratten kam es bei den Kulturen von Zellen aus der diabetischen Gruppe zu einer verstärkten Produktion der Globinketten. Die aufgetretenen Unterschiede verschwanden jedoch, sobald der Übergang vom embryonalen zum adulten Hämoglobin vollzogen war. Die genaue Ursache dafür ist nicht bekannt. Ein möglicher Grund könnte eine

Downregulation der Erythropoietinrezeptoren sein, um nach der gesteigerten Stimulation die normale Erythrozytenfunktion wieder herzustellen (129).

3.5.3 Zusammenfassung

Die Auswirkungen von mütterlichem Diabetes auf die fetale Leber scheinen vor allem morphologischer Natur zu sein, wie die Entwicklung einer durchschnittlich längeren Leber mit höherem Volumen.

Der normalerweise stetige Abfall von in der Leber produzierten Enzymen tritt erst verzögert ein, was dem Kind die Trennung von der mütterlichen Glukose erschwert und die Entstehung einer postpartalen Hypoglykämie begünstigt.

3.6 Milz

Nur wenige Studien untersuchen die Auswirkungen von mütterlichem Diabetes auf die fetale Milz.

3.6.1 Morphologie

Die vorhandenen Studien zur Morphologie der Milz liefern kontroverse Ergebnisse.

3.6.1.1 Experimentelle Daten

Verhaeghe et al. fanden bei histologischen Untersuchungen der Milz von Rattenfeten diabetischer Muttertiere keine Auffälligkeiten (130).

Wie in Diagramm 15 zu sehen ist, kamen Widness et al. im Gegensatz dazu in ihrer Untersuchung an Rhesusaffen zu dem Ergebnis, dass mütterlicher Diabetes zu einem durchschnittlich höheren Milzgewicht des Feten führt (131).

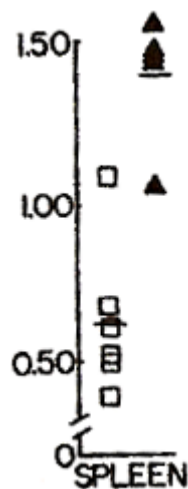


Diagramm 15: Milzgewicht (g) von Rhesusaffenfeteten diabetischer Muttertiere im Vergleich zur Kontrollgruppe; ▲ diabetische Gruppe, □ Kontrollgruppe (131)

3.6.1.2 Humane Daten

Ähnlich uneinheitlich präsentieren sich die Ergebnisse der humanen Studien.

So zeigte sich bei Hultquist und Olding eine Verminderung des Milzgewichts in Relation zum Geburtsgewicht (26), während Cardell und auch Warren et al. in den meisten Fällen gar keine Abweichungen feststellten und bei einem sehr kleinen Teil der betroffenen Säuglinge eine geringfügige Vergrößerung der Milz vorfanden (26; 39).

White und Hunt (26) wiederum berichteten von einem durchschnittlich höheren Milzgewicht aufgrund einer verstärkten Hämatopoiese.

Die jeweils unterschiedlich ausgeprägte Hämatopoiese, sowie gegebenenfalls das Vorliegen von Veränderungen des Herzens und der Leber dürften auch insgesamt einen wesentlichen Faktor für die uneinheitlichen Ergebnisse der Milzuntersuchungen darstellen (26).

3.6.2 Funktion

Studien, die explizit mögliche Funktionsveränderungen der Milz bei Feten diabetischer Mütter untersuchten, konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Allerdings ist durch die mehrfach erwähnte Steigerung der Hämatopoiese (37; 104; 131) davon auszugehen, dass bei den betroffenen Feten auch in der Milz eine höhere Blutbildungsrate vorliegt, da die fetale Hämatopoiese neben dem Knochenmark auch in Leber und Milz stattfindet (132).

3.7 Pancreas

Das Pancreas ist sowohl eine exokrine, als auch eine endokrine Drüse. Die Acini des exokrinen Teils stellen Verdauungsenzyme zur Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettspaltung her, die in den Darm abgegeben werden, während die Langerhans-Inselzellen des endokrinen Teils verschiedene Hormone wie Insulin und Glucagon produzieren (133).

Da Diabetes eine Erkrankung des Glukosestoffwechsels darstellt, welcher durch die Bauchspeicheldrüse reguliert wird, steht das fetale Pancreas in diabetischen Schwangerschaften im zentralen Interesse vieler Studien. Sowohl zu morphologischen, als auch zu funktionellen Gesichtspunkten wurden daher schon seit mehreren Jahrzehnten verschiedene Untersuchungen durchgeführt.

3.7.1 Morphologie

Da Glukose im Gegensatz zu Insulin die Plazenta passieren und somit auf den Feten einwirken kann (134), liegt der Schluss nahe, dass durch Störungen des mütterlichen Glukosestoffwechsels die Entwicklung des fetalen Pancreas beeinflusst werden könnte.

3.7.1.1 Experimentelle Daten

In einigen Tierstudien mit Ratten wurde eine Entwicklungsverzögerung der Bauchspeicheldrüse festgestellt, die mit einer Volumenverminderung einherging (130; 135; 136).

Aerts et al. stellten fest, dass sich bei Feten von Muttertieren mit nur mildem Diabetes die Größe des endokrinen Pancreas und die Langerhans-Inseln nicht von jenen der Kontrollgruppe unterschieden, während bei einer schweren Form von Diabetes eine deutliche Hypertrophie des endokrinen Pancreas vorlag (137).

Auch Calvo et al. zogen für ihre Untersuchungen Ratten heran. Es zeigte sich in der diabetischen Gruppe eine signifikante Vermehrung des Inselzellgewebes, wobei die vergrößerten Inselzellen eine unregelmäßige Begrenzung aufwiesen (Abbildung 15) (138).

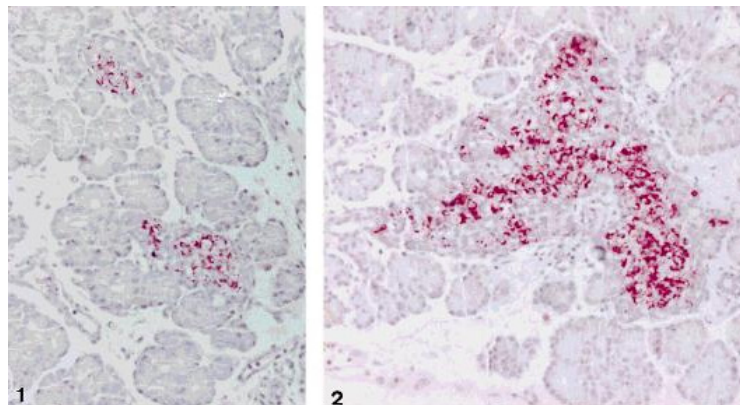


Abb. 15: Morphologie von Langerhans-Inseln von Rattenfeten: gut abgegrenzte Langerhans-Inseln in der Kontrollgruppe [1] im Gegensatz zu unregelmäßiger Begrenzung und vergrößerten Inseln in der diabetischen Gruppe [2] (138)

Da die β -Zellen die insulinproduzierenden Zellen darstellen, kommt ihnen eine besondere Rolle in diabetischen Schwangerschaften zu.

So konnte mittels Immunhistochemie sichtbar gemacht werden, dass sich bei Feten von gesunden Muttertieren die β -Zellen im Zentrum der Inseln befinden

(Abbildung 16-3) und das Zytoplasma zum Großteil Insulin-positiv ist. In der Versuchsgruppe zeigte das spärliche Zytoplasma jedoch nur eine reduzierte Insulin-Positivität (Abbildung 16-5), während die Anzahl der Insulin-negativen Zellen erhöht war (Abbildung 16-6) (138).

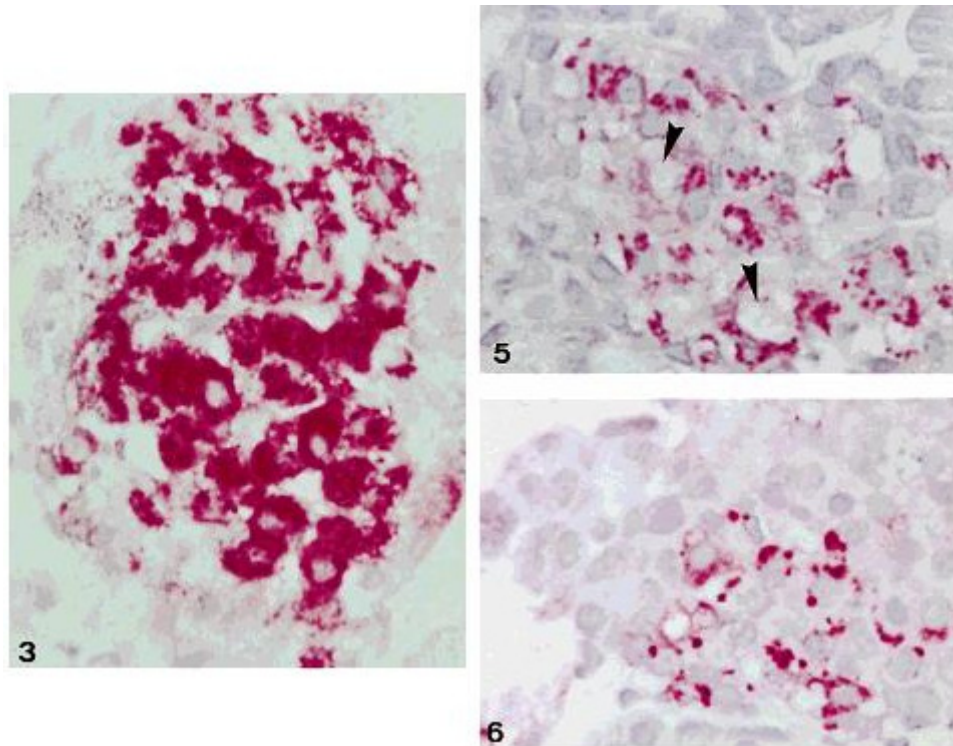


Abb. 16: Immunhistochemie des Pankreas von Rattenfeten: β -Zellen in der Kontrollgruppe [3]; verminderte Insulin-Positivität [5] und Vermehrung der Insulin-negativen Zellen [6] in der diabetischen Gruppe (138)

Wie in Tabelle 2 zu sehen ist, zeigte sich in der quantitativen Auswertung der Immunhistochemie insgesamt eine erhöhte Anzahl an Inselzellen, die auf eine Vermehrung sowohl der Insulin-positiven, als auch der Insulin-negativen Zellen zurückzuführen war (138).

Gruppe	Zellen gesamt	Insulin-pos. Zellen	Insulin-neg. Zellen
Kontrollgruppe	7989 $\pm$ 934	4026 $\pm$ 590	3963 $\pm$ 609
Diabetes-Gruppe	10060 $\pm$ 1245	5333 $\pm$ 980	4727 $\pm$ 996

Tab. 2: Anzahl der Langerhans-Inselzellen pro mm² (138)

Zwei weitere beobachtete Aspekte sind eine Vergrößerung des Zellkerns von β -Zellen (26; 138) und eine Degranulierung der Inselzellen (13; 130; 138) bei Feten von diabetischen Muttertieren.

3.7.1.2 Humane Daten

Zum ersten Mal wurde von einer Vermehrung des fetalen Inselzellgewebes in diabetischen Schwangerschaften schon im Jahre 1920 von Dubreuil und Anderodias berichtet, was in zahlreichen Untersuchungen in den folgenden Jahrzehnten bestätigt wurde (26).

Auch in der Studie von Hultquist und Olding fand sich bei den betroffenen Kindern ein größeres Inselzellvolumen im Vergleich zur Kontrollgruppe, was auch nach der Korrektur hinsichtlich des Körpergewichts und des Gestationsalters statistisch signifikant blieb (26; 139).

Es finden sich hierzu Angaben von einer Verdoppelung bis hin zu einer Verdreißigfachung des Inselzellvolumens (19). Dazu scheint es durch eine Vermehrung sowohl der Zellanzahl (2), als auch der Zellgröße zu kommen. Salafia spricht in diesem Zusammenhang von einer Versechsfachung der Inselzellanzahl und von einem Durchmesser einzelner Inselzellen, der acht bis neun mal so groß sein kann wie in der Kontrollgruppe (19).

Hauptsächlich auf eine Hyperplasie führten Hahn von Dorsche et al. die Vermehrung des Inselzellvolumens zurück. Sie nahmen als Ursache eine kontinuierliche Stimulation des fetalen Pankreas während der Schwangerschaft an (140). In Einklang damit steht auch, dass die Differenz des Inselzellvolumens zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe gegen Ende der Schwangerschaft zunimmt (26).

Eine weitere mögliche morphologische Abweichung des fetalen Pankreas in diabetischen Schwangerschaften stellen diffuse zelluläre Infiltrate dar, die im Interstitium zu finden sind. Während fokale diffuse Ansammlungen vor allem von

Lymphozyten auch in normalen Schwangerschaften zu finden sind, setzen sich diese diffusen Infiltrate in variierendem Ausmaß aus Lymphozyten, Histiozyten, Makrophagen und neutrophilen, sowie eosinophilen Granulozyten zusammen. Der eosinophile Anteil ist besonders charakteristisch für das Pancreas von Kindern diabetischer Mütter. Die Produkte, die durch die Auskristallisation der Eosinophilen entstehen, werden Charcot-Leyden'sche Kristalle genannt und können ebenfalls im Pancreas betroffener Feten vorkommen (19; 26).

Hultquist und Olding fanden eine Korrelation des eosinophilen Zellgehalts mit dem Inselzellvolumen, wobei vor allem der Zusammenhang mit den größten vorkommenden Langerhans-Inseln auffiel. Eine ähnliche Korrelation fand sich mit der Kerngröße der β -Zellen (26).

Als Ursache für die zelluläre Infiltration kommen hauptsächlich zwei Theorien in Betracht. Entweder die Infiltrate entstehen als Produkt einer extramedullären Blutbildung im Pancreas oder durch eine lokale Entzündungsreaktion (19). Es könnten aber auch andere Aspekte wie metabolische, immunologische und endokrine Faktoren ursächlich involviert sein (26).

3.7.2 Funktion

3.7.2.1 Experimentelle Daten

Über die Funktion des endokrinen Pancreas lassen sich bereits aus den Aspekten, die im Kapitel über morphologische Veränderungen besprochen wurden, einige Rückschlüsse ziehen.

So kommt es scheinbar durch den mütterlichen Diabetes, vor allem durch Hyperglykämien, zu einer deutlichen Steigerung der **proliferativen Aktivität**. Wie in Tabelle 3 zu sehen ist, konnten Calvo et al. dies an Ratten mittels anti-Ki-67-Antikörpern feststellen, da diese Antikörper in der Lage sind, zelluläre Proliferation zu detektieren (138).

Gruppe	Ki-67-positive Zellen
Kontrollgruppe	2473 ± 748
diabetische Gruppe	4672 ± 1496

**Tab. 3: Anzahl der für den Proliferationsmarker
Ki-67 positiven Zellen pro mm² Inselzellgewebe (138)**

Die kontinuierliche hyperglykämische Situation kann das fetale Pancreas auf Dauer überfordern, sodass es unter Umständen nicht mehr angemessen auf den Anstieg des Glukosespiegels reagieren kann. In Tierstudien konnte sowohl *in vitro*, als auch *in vivo* eine verminderte Antwort auf einen Glukoseanstieg nachgewiesen werden (13).

Eine andere mögliche funktionelle Auswirkung von Diabetes auf den Feten betrifft die Synthese von **Insulin-Like Growth Factor-II** (IGF-II), welcher ein wichtiger Regulator des Wachstums und der Differenzierung von Zellen verschiedener Gewebe ist. IGF-II wird hauptsächlich in der Leber, aber auch im fetalen Pancreas produziert. Weiters fungiert Insulin während der Fetalperiode auch als Wachstumsfaktor und die Regulation von IGF ist unabhängig von GH (Growth Hormone) (141).

Serradas et al. führten eine Untersuchung an sogenannten Goto-Kakizaki-Ratten (GK-Ratten) durch, die ein Tiermodell für Typ II-Diabetes darstellen (142). Sie konnten zeigen, dass sowohl die Expression von IGF-II im Pancreas der GK-Ratten um 55 Prozent reduziert, als auch der Serumspiegel von IGF-II vermindert war. Da IGF-II in normalen Schwangerschaften in die Regulierung des Wachstums und der Differenzierung von Langerhans-Inseln involviert ist, könnten die verminderten Spiegel einen wesentlichen Grund für die Verminderung der β -Zellen bei GK-Ratten darstellen (141).

3.7.2.2 Humane Daten

Eine Auswirkung von Diabetes, zu der Daten aus humanen Studien vorliegen und die möglicherweise von großer Bedeutung ist, ist die Beeinflussung der so genannten **adipoinsulären Achse**.

Die adipoinsuläre Achse stellt eine hormonelle Verbindung zwischen dem endokrinen Pankreas und dem Fettgewebe dar (143). Während Insulin die Leptinproduktion im Fettgewebe anregt, inhibiert Leptin umgekehrt die Insulinproduktion durch die β -Zellen des endokrinen Pankreas (Abbildung 17).

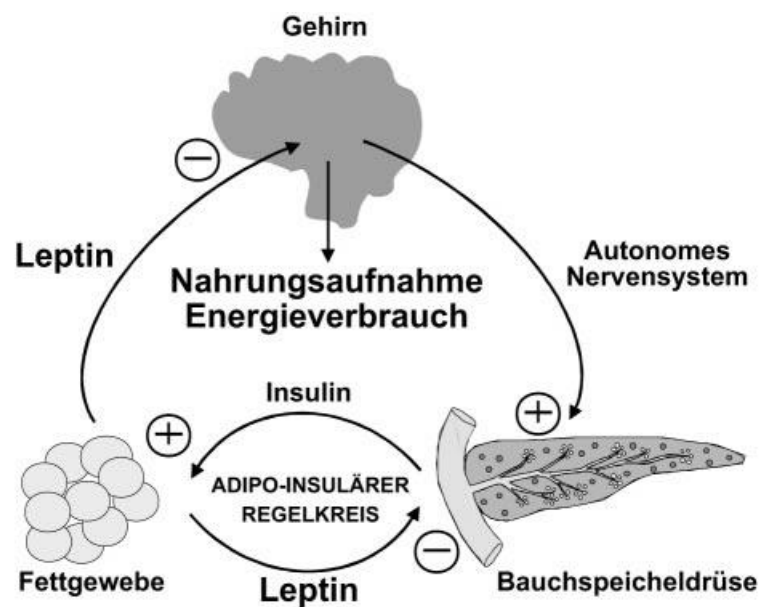
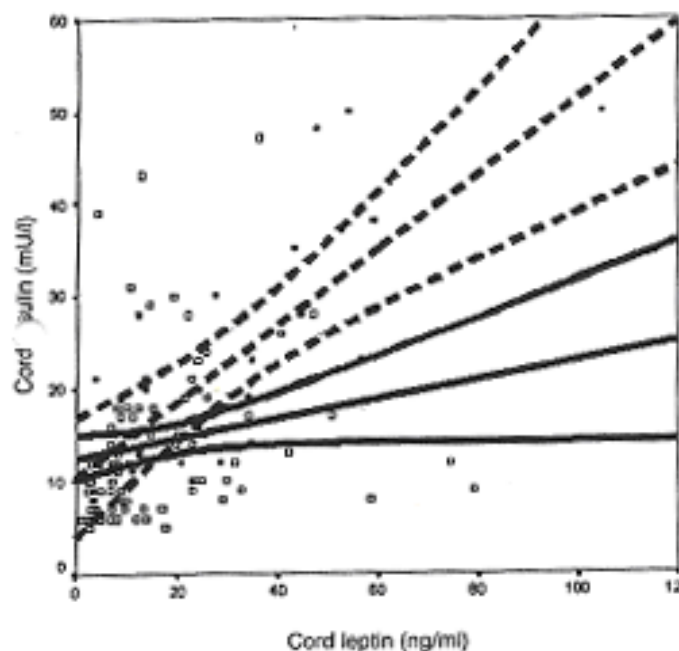


Abb. 17: Modell der adipoinsulären Achse (143)

Dieser Zusammenhang zeigt, dass die adipoinsuläre Achse auch im Rahmen von Diabetes eine wichtige Rolle spielen könnte. Da durch Leptin nicht nur die Insulinsekretion an sich, sondern auch die Insulingenexpression gehemmt wird, trägt es sowohl zur kurzfristigen, als auch zur langfristigen Regulierung von Nahrungsaufnahme, Stoffwechsel und Körpergewicht bei (143).

Bei Feten aus diabetischen Schwangerschaften konnte ein Zusammenhang der fetalen Leptinkonzentration mit dem Geburtsgewicht und der Insulinkonzentration im Nabelschnurblut festgestellt werden (144). In einer Untersuchung von Simmons und Breier fanden sich Hinweise darauf, dass die Leptinfunktion in GDM-Schwangerschaften mangelhaft sein könnte, da es bei Hyperglykämien zu einer übermäßigen Vermehrung der fetalen Insulinsekretion und des Fettgewebes kommt. Das bedeutet, dass die steigenden Leptinspiegel die Insulinsekretion scheinbar nicht ausreichend regulieren können (144). Durch eine adäquate GDM-Therapie kann die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut jedoch verringert werden (145).

Diagramm 16 zeigt das Verhältnis von Leptin zu Insulin im Nabelschnurblut bei Feten aus diabetischen Schwangerschaften und aus der Kontrollgruppe (144).



**Diagramm 16: x-Achse: Leptin in ng/ml, y-Achse: Insulin in mU/l;
--- diabetische Gruppe, — Kontrollgruppe (144)**

Zu den Auswirkungen von mütterlichem Diabetes auf den fetalen **exokrinen Pancreas** gibt es vergleichsweise wenige Untersuchungen. Da die Zellen sowohl des endokrinen, als auch des exokrinen Pancreas jedoch embryologisch von

gemeinsamen Strukturen abstammen, wäre es möglich, dass auch die Produkte des exokrinen Teils durch Diabetes beeinflusst werden.

Zusätzlich zeigten *in vitro* Untersuchungen, dass Insulin das Wachstum von exokrinen Pancreaszellen anregt (146).

Daher führten Gollin et al. eine Studie durch, in deren Vorfeld sie annahmen, dass parallel zum endokrinen, auch das exokrine pankreatische System angeregt wird und diese Stimulation weiters proportional zum Schweregrad des mütterlichen Diabetes ist. Als Maß für die endokrine Funktion verwendeten sie das C-Peptid, zur Bestimmung der exokrinen Funktion den Trypsinspiegel, wobei beide aus dem Fruchtwasser bestimmt wurden (146).

Die Resultate zeigten signifikant höhere C-Peptid-Konzentrationen im Fruchtwasser von diabetischen Müttern im Vergleich zur Kontrollgruppe, sowie auch von Schwangeren, die bereits vor der Schwangerschaft an Diabetes gelitten hatten, im Vergleich zu den Gestationsdiabetikerinnen.

Was die Trypsinkonzentrationen betrifft, konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Somit fand sich auch keine Korrelation zwischen C-Peptid- und Trypsin-Konzentrationen.

Für die fehlende Konsequenz des mütterlichen Diabetes auf den Trypsinspiegel im Fruchtwasser kann es mehrere Gründe geben. Einerseits entwickelt sich der exokrine Pancreas später als der endokrine Teil, wodurch er über eine vergleichsweise kürzere Zeit der diabetischen Stoffwechsellaage der Mutter ausgesetzt ist. Andererseits wird Trypsin möglicherweise nicht im gleichen Ausmaß wie C-Peptid, das vollständig über den Urin ausgeschieden wird, ins Fruchtwasser abgegeben. Weiters ist es möglich, dass Trypsin keinen geeigneten Marker für die Einschätzung der exokrinen Pancreasfunktion darstellt. Dieser Untersuchung nach scheint eine fetale Hyperinsulinämie jedoch keine stimulatorische Wirkung auf das exokrine Pancreas auszuüben (146).

3.7.3 Zusammenfassung

Beim fetalen Pancreas kommt es durch Diabetes in der Schwangerschaft bevorzugt zur Entstehung einer Hypertrophie und Hyperplasie mit einer Vermehrung des Inselzellgewebes, einer Vergrößerung des Zellkerns der β -Zellen und zu einer Degranulation der Inselzellen. Diverse Marker weisen auf eine verstärkte proliferative Aktivität hin und im Interstitium finden sich gehäuft diffuse zelluläre Infiltrate.

Alle in experimentellen und humanen Studien geschilderten Veränderungen stellen einen Hinweis darauf dar, dass durch den gestörten mütterlichen Glukosestoffwechsel, vor allem beim Vorkommen vieler hyperglykämischer Phasen, die fetalen β -Zellen übermäßig stimuliert und damit teilweise auch überfordert werden (13; 138; 147).

Nach der Geburt können sich die β -Zellen scheinbar wieder erholen und zu ihrer normalen Sekretion zurückkehren, doch in Tierstudien fanden sich auch in dritter Generation noch Veränderungen wie Inselzellhyperplasie und B-Zell-Degranulation (13; 138), was wiederum das Risiko für die Entwicklung eines gestörten Glukosestoffwechsels im Laufe des Lebens erhöht (13).

Auswirkungen auf den exokrinen Teil des Pancreas konnten bisher nicht nachgewiesen werden.

3.8 Urogenitaltrakt

Veränderungen des fetalen Urogenitaltraktes zählen zu den häufigsten Anomalien im Rahmen einer diabetischen Schwangerschaft (17; 148), wobei in den verschiedenen Studien der Schwerpunkt vor allem dem Bereich der Nierenmorphologie zugewandt ist.

3.8.1 Morphologie

3.8.1.1 Niere

3.8.1.1.1 *Experimentelle Daten*

Wie bei den bereits besprochenen Organen wurden auch zu den Veränderungen des fetalen Urogenitaltraktes in diabetischen Schwangerschaften einige Tierstudien durchgeführt.

So betrachteten Amri et al. die Thematik der Nephrogenese unter dem Einfluss einer mütterlichen Diabeteserkrankung in mehreren Studien näher. 1999 konnten sie an einem Rattenmodell nachweisen, dass Rattenfeten, die Hyperglykämien ausgesetzt waren, eine um 35 % verminderte Anzahl an Nephronen entwickelten. Dies führt zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz und einer Hypertonie im Erwachsenenalter (149).

Abbildung 18 zeigt das histologische Bild von fetalen Rattennieren aus diabetischen und normalen Schwangerschaften. Bei der diabetischen Gruppe sind eine vergleichsweise dünne nephrogene Zone und weniger Nephrone, sowie eine reduzierte Anzahl an Glomeruli [F] und proximalen Tubuli [H] zu erkennen (150).

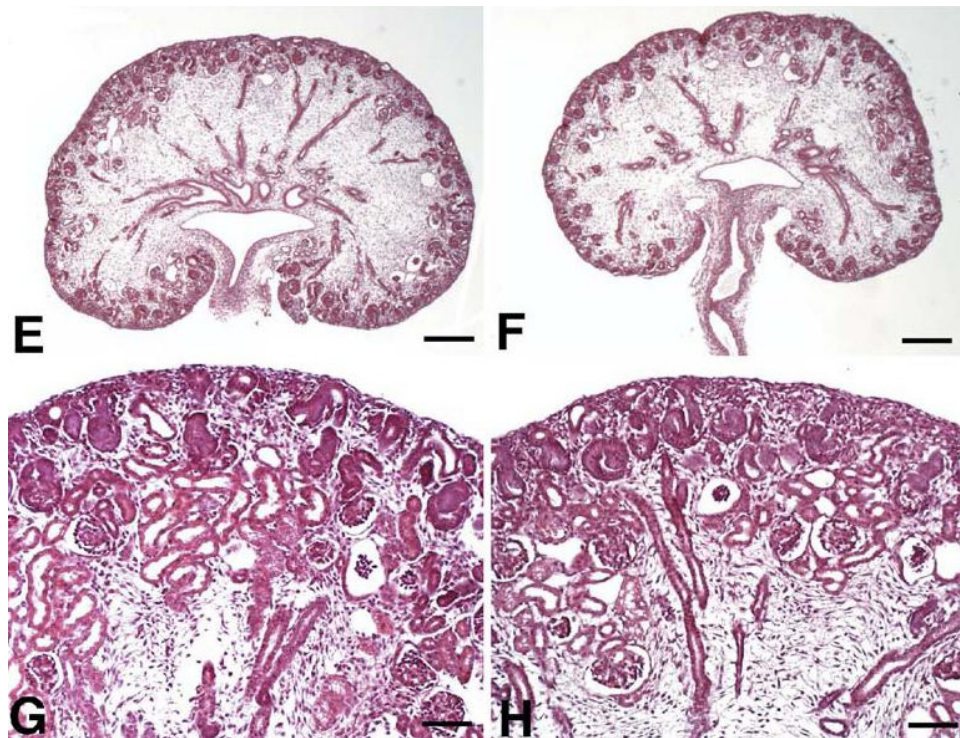


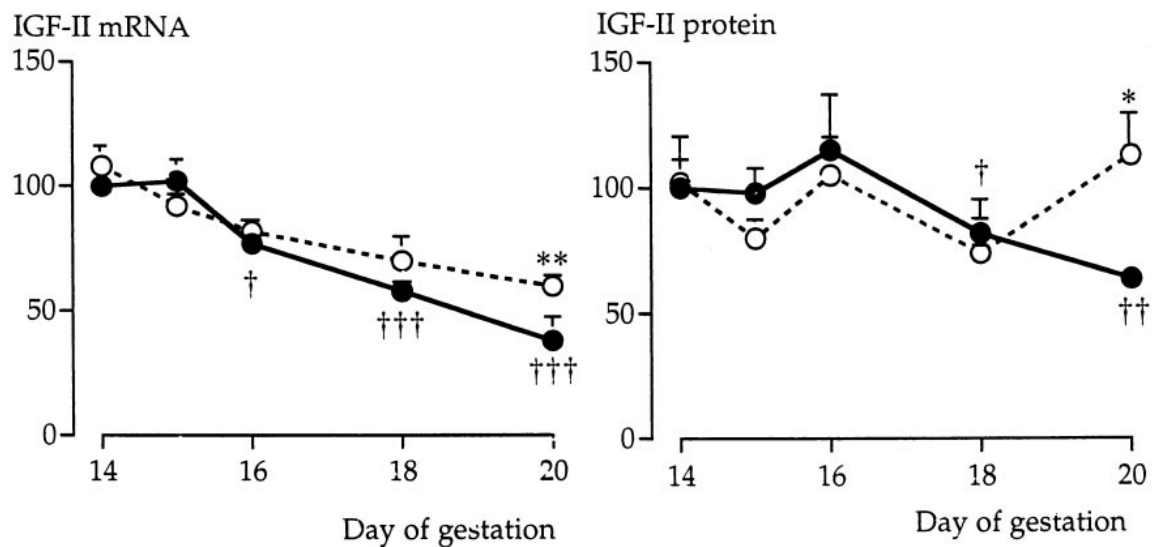
Abb. 18: Histologisches Bild der fetalen Niere in der Kontroll- [E, G] und Versuchsgruppe [F, H] (150)

Den nächsten Schritt ihrer Untersuchungen stellte die nähere Betrachtung von IGFs und deren Rezeptoren dar, da IGF-I und IGF-II im sich entwickelnden Metanephron hergestellt werden und die Nierenentwicklung fördern (151). Die Genexpression wurde jeweils mittels Northern und Western Blot ermittelt.

Dabei zeigte sich die IGF-I-mRNA betreffend kein Unterschied zwischen der diabetischen und der Versuchsgruppe.

Die IGF-I-Rezeptor-mRNA und der -Proteingehalt waren ebenfalls nicht durch den mütterlichen Diabetes beeinflusst.

Wie in Diagramm 17 zu sehen ist, waren auch die IGF-II-mRNA- und -Proteinmengen erst gleich, später in der Schwangerschaft stiegen sie bei den Feten diabetischer Muttertiere jedoch deutlich an.



**Diagramm 17: IGF-II-mRNA- und -Protein-Verlauf während der Schwangerschaft;
--- diabetische Versuchsgruppe, — Kontrollgruppe (151)**

Ein weiterer untersuchter Faktor war der sogenannte IGF-II/Mannose-6-Phosphat-Rezeptor (IGF-II/M6PR). Mittels in situ Hybridisierung konnte er in den Vorstufen der Nephrone und in den unreifen Glomeruli detektiert werden. Die Hauptfunktion dieses Rezeptors ist der Transport von lysosomalen Enzymen zu den Lysosomen und die Entfernung von IGF-II aus Serum und Gewebsflüssigkeit.

In der Studie von Amri et al. zeigte sich nun sowohl ein Anstieg der Rezeptor-mRNA, als auch des Rezeptor-Proteins (Diagramm 18) (151).

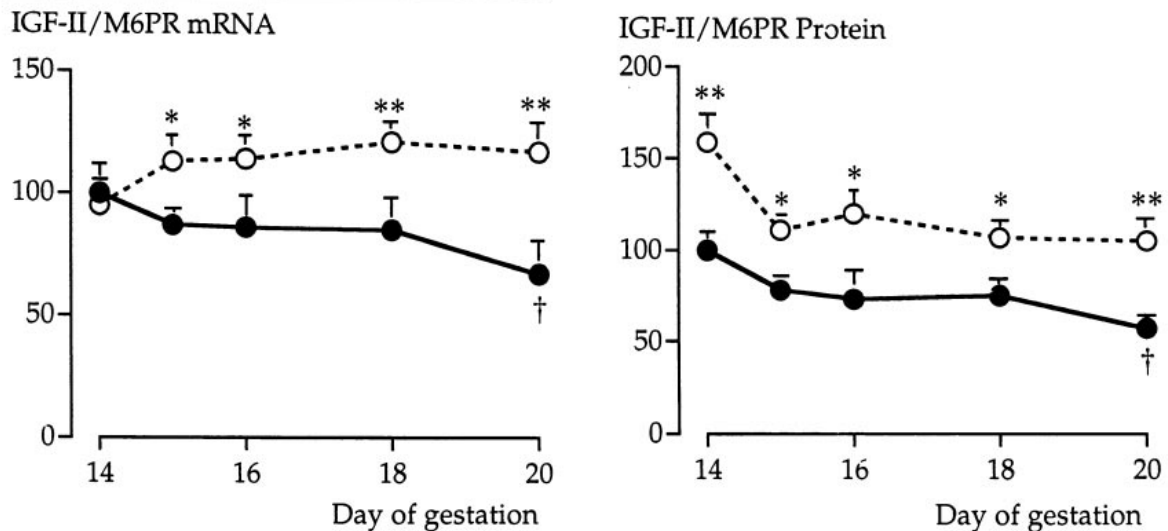


Diagramm 18: IGF-II/M6PR-mRNA und -Proteingehalt im Verlauf der Schwangerschaft; --- diabetische Versuchsgruppe, — Kontrollgruppe (151)

Da eine Form von IGF-II/M6PR als eine Art spezifisches Bindungsprotein für IGF-II agiert, könnte ein vermehrtes Vorliegen des Rezeptors somit zu einer Verminderung der IGF-II-Bioverfügbarkeit und damit auch seiner Aktivität führen, was wiederum eine Erklärung für die Abweichungen in der Nierenentwicklung bei Feten aus diabetischen Schwangerschaften darstellen könnte (151).

Auch bei *in vitro* Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Glukose per se Auswirkungen auf die IGF-Expression (151), sowie direkt auf das Metanephron (152) haben kann.

In einer dritten Studie, die an die Ergebnisse der zweiten anknüpfte, wurde die raumzeitliche Verteilung der IGF-Rezeptoren mittels *in situ* Hybridisierung und Immunhistochemie näher beleuchtet (150). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Expression des IGF-I-Rezeptors überall in der Niere und während der gesamten Entwicklung vorzufinden war, wohingegen die Expression des Insulinrezeptors vermehrt in den proximalen Tubuli und in späten Entwicklungsstadien stattfand. Unterschiede zwischen diabetischer und Kontrollgruppe waren bei diesen beiden Rezeptoren keine festzustellen.

Die IGF-II/M6PR-Expression wiederum konnte in früheren Entwicklungsphasen überall detektiert werden, nahm aber bei normaler Nierenentwicklung zu einem späteren Zeitpunkt drastisch ab. Diese Verminderung war jedoch bei Feten diabetischer Muttertiere beeinträchtigt, wie Abbildung 19 verdeutlicht (150).

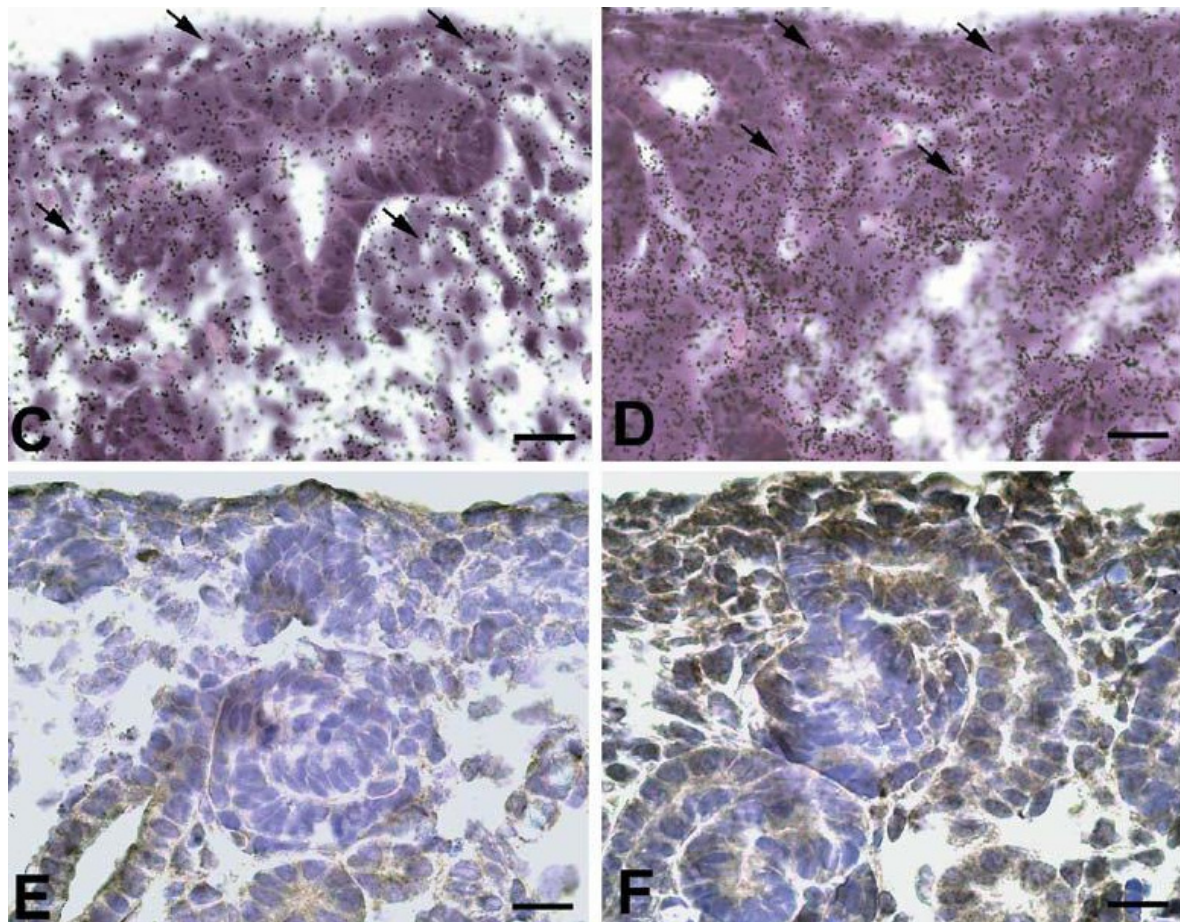


Abb. 19: Fehlende Abnahme der IGF-II/M6PR-Expression in der diabetischen Gruppe [D, F], im Vergleich zur Kontrollgruppe [C, E] (150)

Einen gänzlich anderen Weg wählten Abrass et al. Sie zogen normale Rattenfeteten heran, deren Nierengewebe entnommen und in die Vorderkammer der Augen von gesunden und von diabetischen Versuchstieren transplantiert wurde, wobei jeweils einer Untergruppe Insulin verabreicht wurde und einer nicht. Anhand dieses „*in oculo*“ (134) liegenden Nierengewebes wurden die Auswirkungen von Hyperglykämie und Insulintherapie auf die Reifung der Glomeruli und die Proteinsynthese untersucht.

Die Studie zeigte eine direkte Auswirkung der diabetischen Stoffwechselsituation auf die Nierenentwicklung. In der unbehandelten, diabetischen Gruppe konnte eine verzögerte Differenzierung der Mesangiumzellen festgestellt werden, sowie eine verminderte Expression von β 2-Laminin. Die große Bedeutung von β 2-Laminin für die Niere kann man durch die Tatsache verdeutlichen, dass β 2-LM-Nullmutanten-Mäuse kurz nach ihrer Geburt ein schweres nephrotisches Syndrom entwickeln. Die Ratten der Diabetes-Gruppe, die mit Insulin therapiert wurden, wiesen allerdings ähnlich gereifte Glomeruli wie die Kontrollgruppe auf (134).

Nehiri et al. fanden in den ersten Lebensmonaten von Ratten diabetischer Muttertiere keine signifikanten Unterschiede die Morphologie der Niere betreffend. Langfristig traten jedoch histopathologische Veränderungen wie eine ausgeprägte interstitielle Fibrose mit einer Atrophie der Tubuli, eine Glomerulosklerose und glomeruläre Zysten auf. Diese Veränderungen standen einer nur geringgradigen Fibrose und Atrophie in der Kontrollgruppe gegenüber (14).

3.8.1.1.2 *Humane Daten*

Bei den Nieren von Kindern diabetischer Abstammung konnte insgesamt keine Größen- oder Gewichtsabweichung im Vergleich zu Kindern aus gesunden Schwangerschaften festgestellt werden. Es besteht zwar eine Tendenz in Richtung einer Gewichtsverminderung, statistische Signifikanz erreichten die Ergebnisse jedoch nicht (26).

Dennoch scheint ein erhöhtes Risiko für Malformationen vorzuliegen (148), wie für die Entwicklung eines Ureter duplex, einer Hydronephrose, einer renalen Agenesie und einer Zystenniere (16; 64; 77).

3.8.1.2 Genitale

Für Feten aus diabetischen Schwangerschaften besteht neben Nierenveränderungen auch die Gefahr für die Entwicklung von Anomalien der Genitalien.

3.8.1.2.1 Experimentelle Daten

In einem aktuellen Artikel (Juni 2009) berichten Jelodar et al. von ihren Untersuchungen an Ratten, die genauere Auswirkungen von mütterlichem Diabetes auf die Hodenstruktur aufzeigen sollten (153). Dazu wurde bei den Muttertieren mittels Alloxan Diabetes induziert und die Jungtiere nach ihrer Geburt drei Monate lang beobachtet. Dabei ergaben sich signifikant verminderte Serumspiegel von Testosteron, Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Gewicht und Volumen der Testes lagen zwar höher, dieser Unterschied verschwand jedoch, sobald die Ergebnisse hinsichtlich des Körpergewichts korrigiert wurden.

Die histologische Aufarbeitung zeigte weiters eine Verminderung fast aller testikulärer Parameter. Diese umfassen die Kapseldicke, die Sertolizell- und Spermatogonien-Anzahl in den einzelnen Tubuli seminiferi, den Durchmesser der Tubuli, sowie die Anzahl der Leydig-Zellen pro Quadratmillimeter. Nur die Anzahl an Tubuli seminiferi pro Quadratmillimeter war erhöht, was wohl auf deren verminderten Durchmesser zurückzuführen ist.

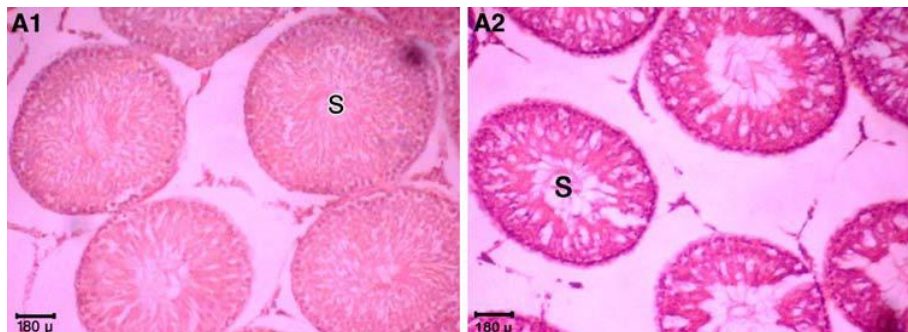


Abb. 20: Vergleich der gesunden Tubuli seminiferi der Ratten aus der Kontrollgruppe [A1] mit den zellärmeren Tubuli der diabetischen Gruppe [A2] (153)

3.8.1.2.2 Humane Daten

Bisher wurde in mehreren Fallberichten von verschiedenen Fehlbildungen des äußeren Genitale berichtet, wie beispielsweise von einer zweigeschlechtliche

Genitalentwicklung (Abbildung 21) (17), einer Penisaplasie (Abbildung 22), einem weiblichen Neugeborenen mit einer Rektovaginalfistel, einem Hemiuterus und einem verkümmerten Eileiter, sowie von einem Mädchen mit einem Uterus bicornuatus (154).



Abb. 21: zweigeschlechtliches Genitale mit Clitorishypertrophie und – hyperpigmentierung (17)

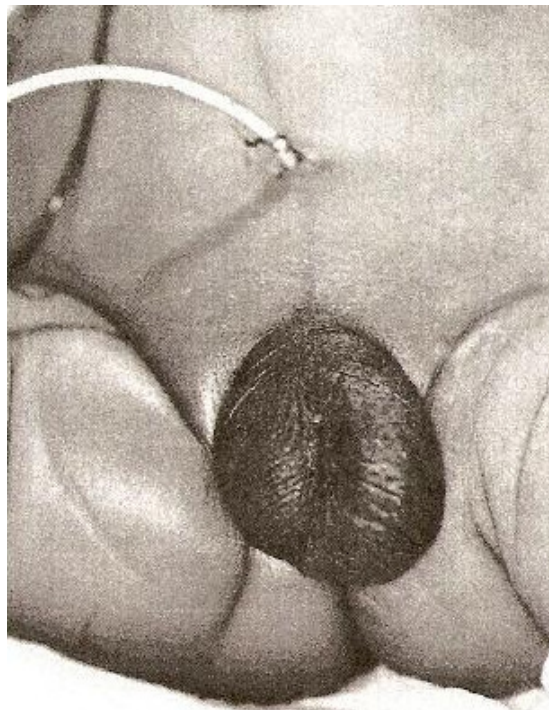


Abb. 22: Penisaplasie mit normalem Scrotum und suprapubischem Blasenkatheter (154)

Neben den äußeren können auch die inneren Geschlechtsorgane Abweichungen aufweisen.

So fanden Hultquist et al. beim durchschnittlichen Gewicht der Testes zwar keine Differenzen, die Anzahl der Leydig-Zellen war jedoch bei Kindern aus der Versuchsgruppe im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Ergebnissen aus Tierstudien gleich viermal so hoch wie bei jenen aus der Kontrollgruppe. In einigen Fällen nahmen die Zellen sogar eine tumorartige Anordnung ein.

Beim Ovar hingegen fanden sich in dieser Untersuchung keine Unterschiede. Das durchschnittliche Gewicht war in beiden Gruppen gleich. Ebenso verhielt es sich mit der Anzahl der Luteinzellen, welche zwar in der diabetischen Gruppe am höchsten lag, aber keine statistische Signifikanz erreichte (26).

Zum gleichen Ergebnis hinsichtlich der Leydig- und Luteinzellen kamen Zondek und Zondek (155). Auch die Häufigkeit von Ovarialzysten unterschied sich nicht, was allerdings im Gegensatz zu anderen Untersuchungen steht (26).

3.8.2 Funktion

3.8.2.1 Niere

3.8.2.1.1 *Experimentelle Daten*

2008 wurde eine Studie zur renalen Ausscheidungsfunktion und damit auch zur Blutdruckregulation von Jungtieren diabetischer Abstammung in der Zeit nach der Geburt durchgeführt (14). Dazu wurden männliche Ratten von STZ-induziert diabetischen Muttertieren mehrere Monate lang beobachtet. Es stellte sich heraus, dass nach sechs Lebensmonaten ein allmählicher Blutdruckanstieg der Tiere aus der diabetischen Gruppe stattfand, der auch über den gesamten restlichen Beobachtungszeitraum anhielt (Diagramm 19) (14).

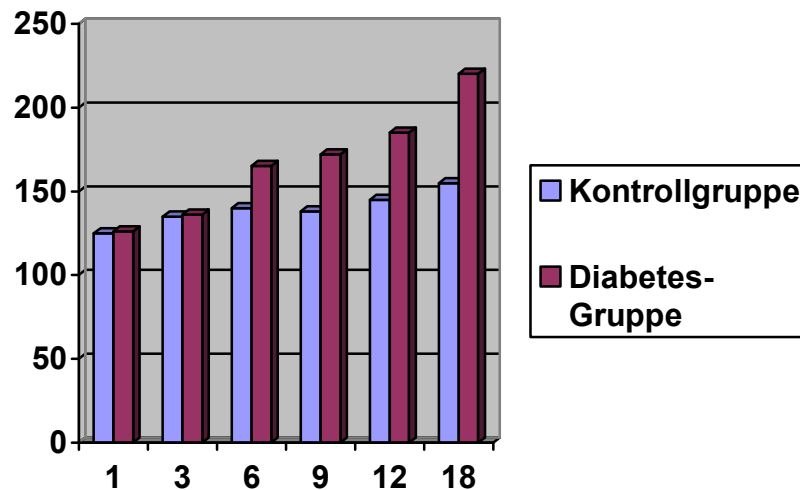


Diagramm 19: Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg (y-Achse) im Verlauf der Lebensmonate (x-Achse) in der diabetischen und Kontrollgruppe (14)

Zur näheren Betrachtung der Blutdruckentwicklung wurde weiters untersucht, wie sich die Verabreichung von Nahrung mit hohem Salzgehalt auswirkt. Der wie erwartet eingetretene Anstieg der Natriumausscheidung über die Niere in der Kontrollgruppe zeigte in der Versuchsgruppe eine Verzögerung, was auch mit einem systolischen Blutdruckanstieg einherging.

Weitere Gruppendifferenzen waren eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate, sowie eine vermehrte Eiweißausscheidung.

Aus den Studienresultaten ergibt sich an langfristigen Konsequenzen von mütterlichem Diabetes ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie, sowie einer reduzierten Nierenfunktion im Erwachsenenalter. Bei den Versuchstieren zeigte sich außerdem ein deutlich vermindertes Langzeitüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe (14).

3.8.2.1.2 *Humane Daten*

Eine weitläufig bekannte funktionelle Auswirkung von Diabetes auf die menschliche Niere in diabetischen Schwangerschaften ist die fetale Polyurie, die

durch hohe Blutzuckerspiegel zustande kommt und zur Entwicklung eines Polyhydramnions führt. Vor allem in Schwangerschaften mit schlechter metabolischer Kontrolle lässt sich diese Abweichung beobachten (156).

3.8.2.2 Genitale

In der Untersuchung von Jelodar et al. an männlichen Ratten war neben der Anzahl an Leydig-Zellen auch deren Funktion eingeschränkt (Abbildung 23).

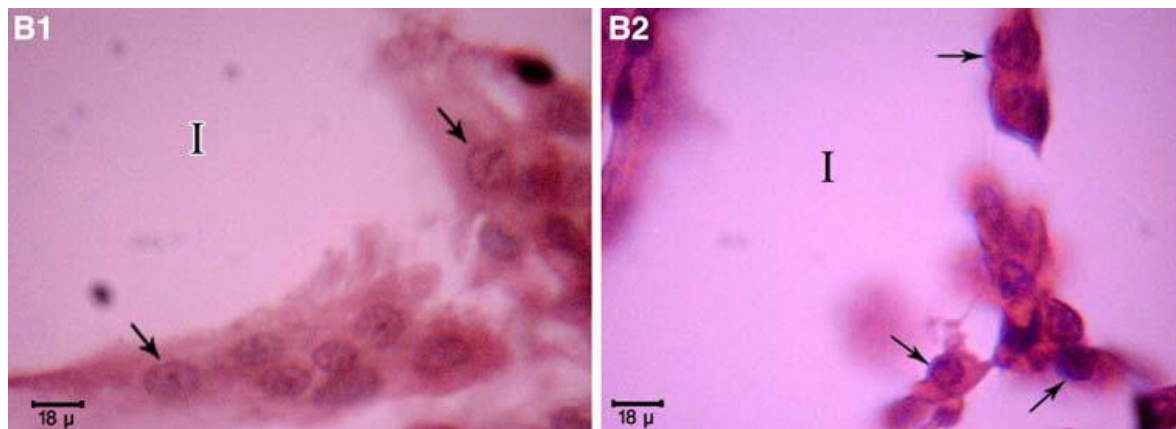


Abb. 23: Hämatoxylin-Eosin-Färbung eines Hodenschnitts von 90 Tage alten Ratten; Leydig-Zellen (Pfeile) der Kontrollgruppe [B1]: aktiver Zellkern, mehrere Nucleolen; Leydig-Zellen der diabetischen Gruppe [B2]: nur spärlich vorhanden mit unregelmäßig geformten Zellkernen (153).

Weiters führt die Verminderung des FSH-Spiegels zu einer Reduzierung der FSH-Rezeptoren der Tubuli seminiferi, was eine Abnahme der Spermatogenese zur Folge hat (153).

3.8.3 Zusammenfassung

Eine Konsequenz von Diabetes auf die fetale Niere stellt die reduzierte Gesamtanzahl an Nephronen und möglicherweise auch an Glomeruli dar.

Es gibt Hinweise darauf, dass durch diesen Umstand die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Hypertonie erhöht ist, was später im Leben zu einer Niereninsuffizienz führen kann und das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko anhebt. Auch die Häufigkeit von verschiedenen Malformationen wie einer renalen Agenesie oder einem Ureter duplex wird durch mütterlichen Diabetes gesteigert.

Beim Genitale kommt es bei beiden Geschlechtern verstärkt zu Fehlbildungen wie Fisteln, Penisaplasie oder Uterus bicornuatus.

Doch während das Ovar betreffend keine Unterschiede auf funktioneller Ebene festgestellt werden konnten, weisen die Ergebnisse von experimentellen und humanen Hodenuntersuchungen in verschiedene Richtungen. Denn obwohl in Tierstudien eine Verminderung von Zellen des Hodens wie von Sertolizellen, Spermatogonien und Leydig-Zellen gezeigt wurde, deuten humane Ergebnisse auf eine Erhöhung der Leydig-Zell-Anzahl hin.

3.9 Gastrointestinaltrakt

3.9.1 Morphologie

3.9.1.1 Experimentelle Daten

Die vorliegenden Tierstudien zur Untersuchung des Gastrointestinaltrakts bei Feten von diabetischen Muttertieren weisen verschiedene Ansätze auf.

Cooke et al. setzten Dünndarmtransplantate unter die Nierenkapsel von gesunden und diabetischen Ratten ein. Während die Transplantate der Kontrollgruppe sich normal entwickelten, war das Wachstum in der diabetischen Gruppe um 25 % vermindert. Allerdings zeigten sich histologisch keine Abweichungen und auch der Wachstumsrückstand konnte mittels Insulinverabreichung vermieden werden (157).

In einer belgischen Studie wiederum wurde zwischen Rattenfeten von Muttertieren mit milden und schwerem STZ-induziertem Diabetes unterschieden. Morphologische Differenzen des Darmgewebes wiesen die Feten aus Schwangerschaften mit mildem Diabetes im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht auf. Allerdings fand sich eine vermehrte Anzahl an Blutgefäßen, die das Duodenum versorgen, wofür möglicherweise Insulin, IGFs oder Glukose selbst verantwortlich sind (158).

Was die schwer diabetische Gruppe betrifft, fanden sich ebenso keine Unterschiede hinsichtlich der zeitlichen Abfolge der Entwicklung von Darmstrukturen wie von ersten Zotten, endokrinen Zellen oder Becherzellen. Der innere Darmdurchmesser, die Gesamtlänge der Zotten und auch die Absorptionsfläche von Duodenum und Jejunum zeigten jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verminderung (158).

3.9.1.2 Humane Daten

In einer Studie über das Small left colon syndrome des Neugeborenen fanden Davis et al. 1974 eine auffällige Häufung des Krankheitsbildes bei Kindern von Müttern mit Diabetes. Bei diesem Syndrom liegt eine Verschmälerung des Colons vom Anus bis zur Flexura lienalis vor. Das Colon proximal davon ist dilatiert und mit Mekonium gefüllt (Abbildung 24) (77; 159).

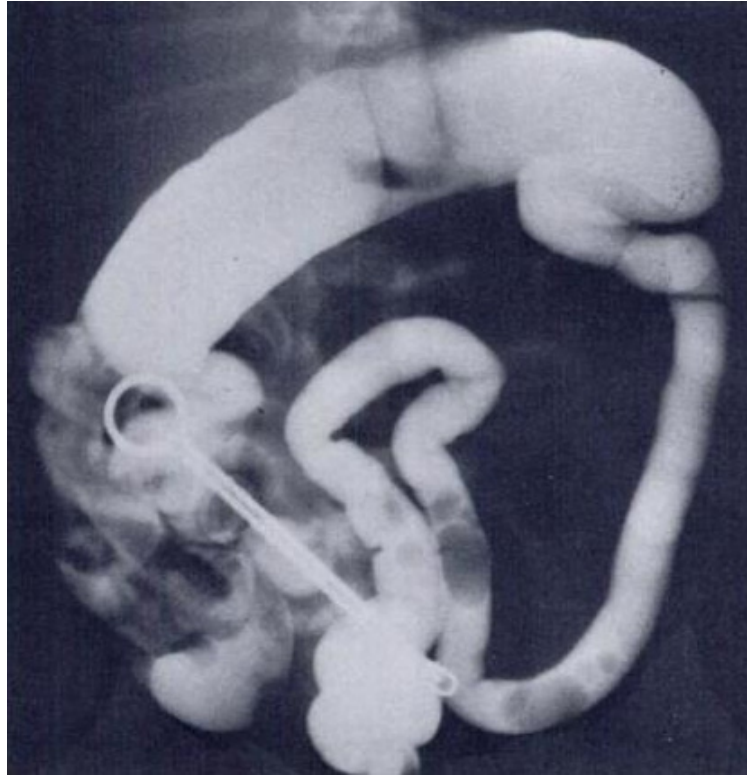


Abb. 24: Untersuchung mittels Barium-Klysma, 34 Stunden altes Kind aus einer diabetischen Schwangerschaft, fehlende Mekonium-Ausscheidung; von der linken Flexur distalwärts deutliche Colonverschmälerung (159)

In einer anschließend durchgeführten Studie zeigte sich bei sechs von zwölf untersuchten Neugeborenen diabetischer Mütter eine derartige Verschmälerung, obwohl die Kinder symptomfrei waren (160).

Wichtig ist eine frühe Diagnosestellung, um eine Darmperforation zu verhindern. Ein chirurgischer Eingriff ist kontraindiziert und auch eine Biopsie wird nicht benötigt. Üblicherweise ist die Anwendung eines Klysmas mit Barium kurativ und somit ausreichend (64; 159).

Andere Malformationen, die unter dem Einfluss von Diabetes gehäuft auftreten, sind anorektale und duodenale Atresien, Pylorusstenosen und Darm-Nabel-Fisteln (16; 77).

3.9.2 Funktion

Das Gros der funktionellen Beeinträchtigungen des Darms leitet sich aus den morphologischen Störungen ab, wie zum Beispiel eine fehlende Ausscheidung von Mekonium beim Small left colon syndrome oder Erbrechen der Nahrung beim Vorliegen einer Pylorusstenose.

Ohara berichtete weiters von einer deutlich verminderten intestinalen Kalziumabsorption in einer Untersuchung an Ratten. Die Veränderungen konnten allerdings durch eine Insulintherapie verhindert werden (161).

3.9.3 Zusammenfassung

Darmanomalien treten bei Kindern aus diabetischen Schwangerschaften vermehrt auf. Besonders das Small left colon syndrome zeigt sich häufig im Vergleich zu Kindern von gesunden Müttern.

Aber auch das Risiko für andere Malformationen wie für die Entwicklung einer Pylorusstenose oder von Fisteln ist erhöht.

Die in experimentellen Studien festgestellte Wachstumshehmung, sowie die verminderte Kalziumabsorption scheinen jedoch durch eine geeignete Insulintherapie verhindert werden zu können.

4 Diskussion

Zusammenfassend soll die Abbildung 25 einen schematischen Überblick über die nach momentanem Forschungsstand wahrscheinlichsten fetalen Veränderungen aufzeigen, die im Rahmen von diabetischen Schwangerschaften auftreten können.

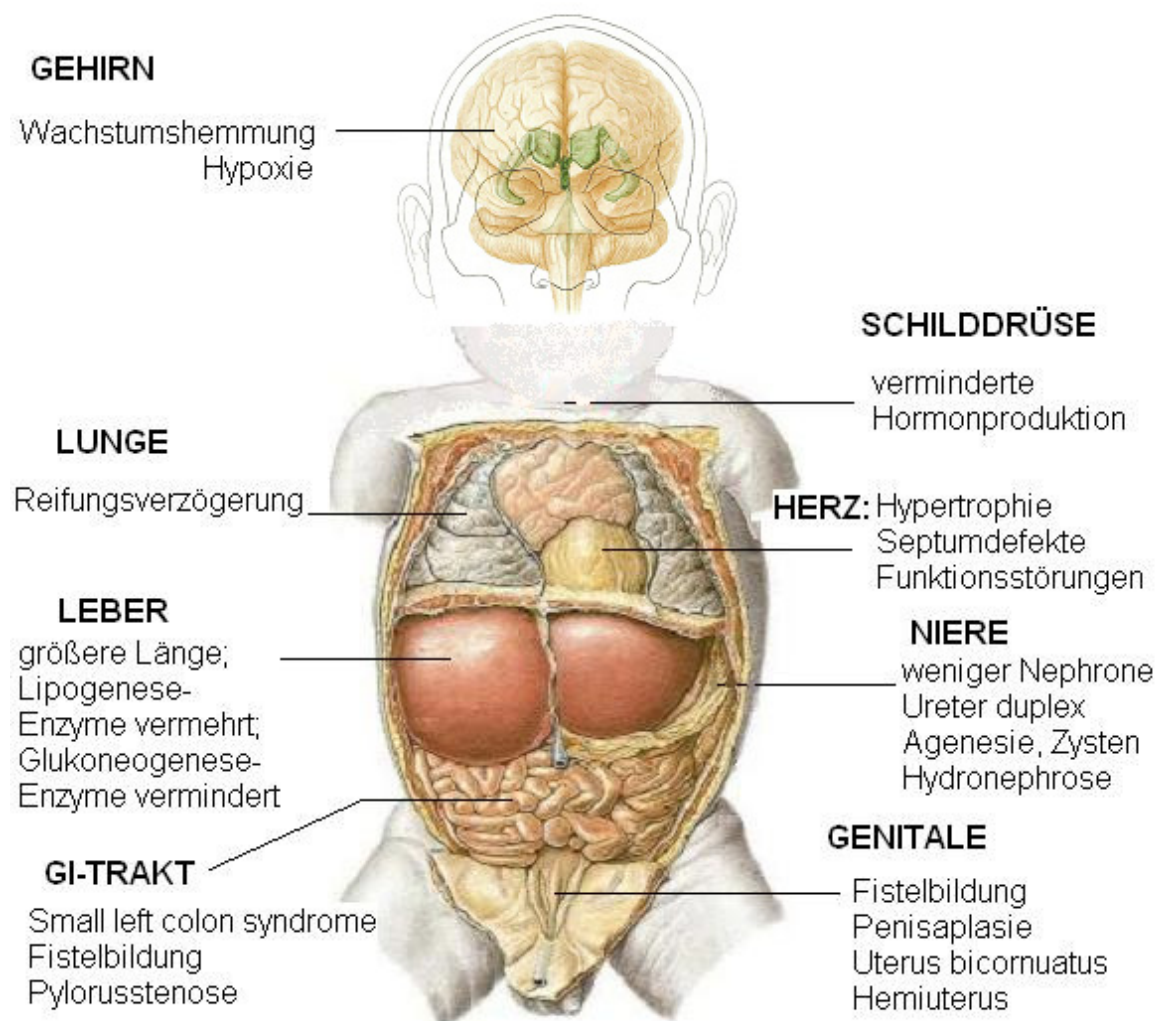


Abb. 25: zusammenfassender Überblick über fetale Organveränderungen im Rahmen von diabetischen Schwangerschaften, Grafiken zur Bearbeitung entnommen aus (162)

Bei der Betrachtung der verschiedenen Studienergebnisse müssen einige Aspekte kritisch bedacht werden.

So wird in sehr vielen Studien nicht klar erläutert, welcher **Diabetestyp** untersucht wurde, beziehungsweise wurde der Typ bei der Auswahl der Probandinnen und somit auch bei der Auswertung der Ergebnisse oft gar nicht berücksichtigt.

Das könnte insofern von Bedeutung sein, als dass beispielsweise einige Untersuchungen darauf hinweisen, dass Gestationsdiabetes im Vergleich zu den anderen Diabetestypen mit keinem oder einem nur geringfügig erhöhten Fehlbildungsrisiko einhergeht, vor allem, wenn er nur einer diätetischen Behandlung bedarf (163; 164; 165; 166). Als mögliche Erklärung für eine geringe Risikosteigerung wird des Öfteren die These erwähnt, dass ein Teil der Gestationsdiabetikerinnen tatsächlich unter einem Typ II Diabetes leiden könnte, der vor der Schwangerschaft lediglich nicht diagnostiziert worden war (164; 165).

Weiters ist es für die Praxis von immenser Bedeutung, welchen Einfluss die Qualität der **Blutzuckereinstellung** auf die Fehlbildungsrate hat. Der überwiegende Teil der dahingehenden Studien kommt zu dem Ergebnis, dass mit einer besseren metabolischen Einstellung das Risiko für fetale Malformationen sinkt (9; 10; 167; 168; 169). Andererseits birgt ein zu geringer Blutzuckerspiegel die Gefahr von Hypoglykämien, was sich ebenfalls negativ auf die Entwicklung des Kindes auswirken und mit einem verringerten Geburtsgewicht einhergehen kann (170; 171; 172).

Trotz jahrelangen Studiums in vielen verschiedenen Untersuchungen weltweit ist also noch immer nicht geklärt, welcher Blutzuckerwert angestrebt werden sollte, um dem Fetus die Möglichkeit auf eine normale Entwicklung zu bieten (173).

Zusätzlich gibt es mehrere Ansätze, ob beziehungsweise welche **Substitutionen** zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen könnten.

So scheint es durch Hyperglykämien auch zu einer Steigerung von oxidativem Stress und Apoptose zu kommen (Abbildung 26), während sich das antioxidative System des Fetus nur unzureichend entwickeln kann (24). Mehrere experimentelle Studien berichteten von einer positiven Auswirkung einer exogenen

Antioxidatienzufuhr auf die fetale Malformationsrate (174; 175; 176; 177; 178; 179; 180; 181; 182; 183).

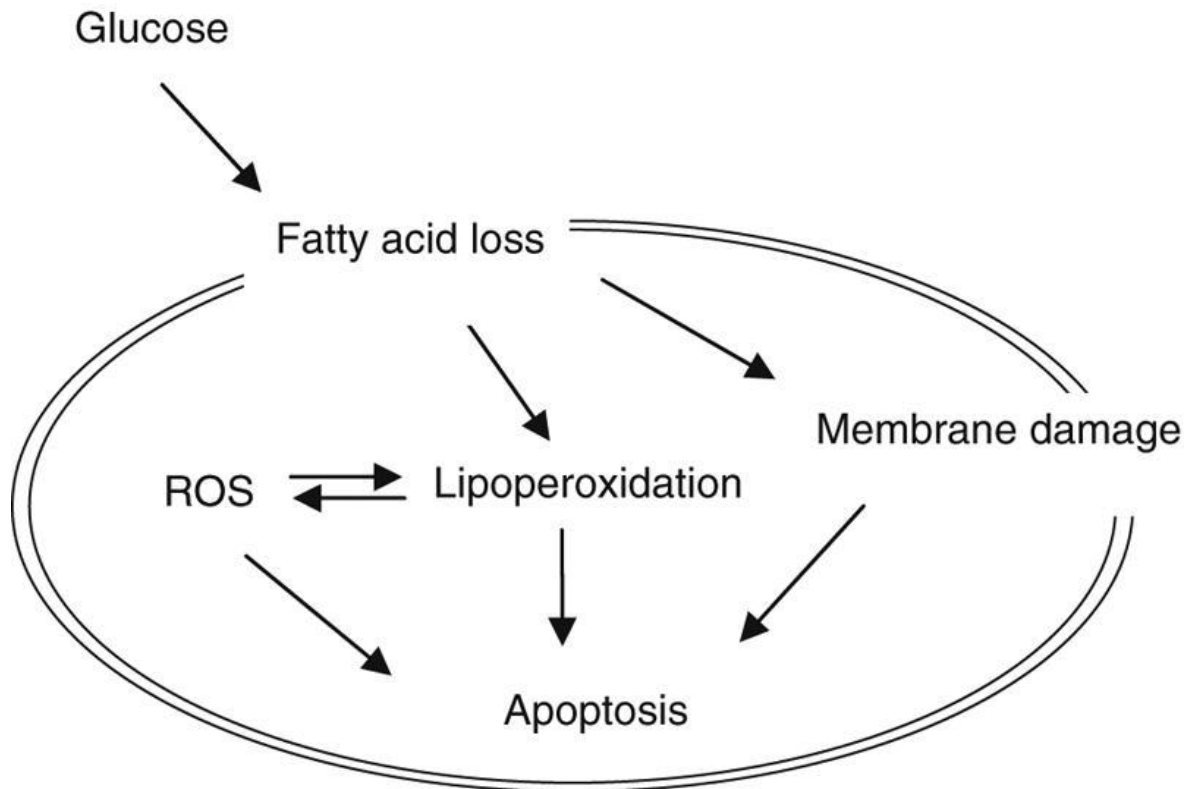


Abb. 26: Schema der Steigerung von ROS-Bildung und Apoptose durch erhöhte Glukosekonzentrationen (77)

Wahrscheinlich ist die Entstehung von diabetischen Malformationen aber **multifaktoriell** bedingt, wie durch oxidativen Stress, mangelhafte Antioxidatienbildung, abnorme Proteinkinase-Aktivierung, vermehrte Apoptose, Hypoxie und einige weitere Faktoren in Kombination. Ob die Substitution verschiedener exogener Substanzen tatsächlich auch beim Menschen positive Folgen für die fetale Entwicklung haben kann, muss erst in weiteren Studien herausgefunden werden (8; 173; 184).

Schließlich kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich die Ergebnisse von **Tierstudien** in jedem Fall auf die humane Situation übertragen lassen (136).

Immerhin zeigten schon einige Beispiele - wie Contergan - in der Vergangenheit, dass sich die Reaktionen von Mensch und Tier wesentlich voneinander unterscheiden können. Auch bei den in dieser Arbeit angeführten Ergebnissen treten Abweichungen auf, wie eine zerebrale Wachstumsförderung und eine Verminderung der Leydig-Zellen in Tierversuchen, die einer zerebralen Wachstumshemmung und einer Vermehrung von Leydig-Zellen in humanen Studien gegenüberstehen.

Schon zwischen den verschiedenen Tierspezies sind die Übereinstimmungen von Studien oft mangelhaft. Eine bedenkenlose Übertragung von Ergebnissen auf die komplexe Physiologie des Menschen sollte daher vermieden werden. Im konkreten Fall der experimentellen Untersuchungen der Auswirkungen von Diabetes in der Schwangerschaft auf den Feten kommt hinzu, dass der Diabetes durch chemische Substanzen wie Streptozotocin oder Alloxan induziert werden muss. Der Zeitpunkt der Applikation kann entscheidende Konsequenzen für die Studienresultate haben und ist in den vorliegenden Studien uneinheitlich gewählt. Weiters wird nur in den wenigsten Studien eine nicht-diabetische, mit STZ oder Alloxan behandelte Gruppe zum Vergleich herangezogen, weshalb meist ein fundamentaler Beitrag der Chemikalie selbst zu den Studienresultaten nicht ausgeschlossen werden kann.

Darüber hinaus liegt in vielen Fällen das Ausmaß der Hyperglykämie bei den Versuchstieren weit über den tatsächlich beim Menschen vorliegenden Werten, was die Repräsentativität der Untersuchungsergebnisse wiederum schwächt (52).

Die gleiche Vorsicht sollte man bei der Interpretation von *in vitro*-Ergebnissen walten lassen. Durch verzerrende Faktoren wie nicht repräsentative Konzentrationen im Medium oder die zahlreichen fehlenden Wechselwirkungen, denen alle Substanzen in der physiologischen Umgebung des menschlichen Körpers ausgesetzt sind, können unter Umständen große Unterschiede zwischen *in vitro*- und *in vivo*-Resultaten entstehen (52).

Aber auch bei humanen Studien können verschiedenartige Fehlerquellen zu Abweichungen im Vergleich zu anderen Studien und auch zur tatsächlichen Situation beim Menschen führen.

So sind viele der Studien zum vorliegenden Thema **retrospektiv** und nicht-standardisiert, was deren Ausdruckskraft im Vergleich zu prospektiven standardisierten Studien abschwächt.

Auch bei **geringen Fallzahlen** stellen die Resultate eher eine Momentaufnahme als eine allgemeingültige Tatsache dar.

Wie bereits erwähnt gehen sehr viele Untersuchungen auf den Diabetestyp nicht näher ein. Zudem muss davon ausgegangen werden, dass auch Frauen in der jeweiligen Kontrollgruppe unter undiagnostiziertem Diabetes leiden könnten. Zusätzlich stimmen oft die Definitionen einer als Malformation gewerteten Veränderung nicht zur Gänze überein.

Einen wichtigen Punkt den Studienaufbau betreffend stellt die Qualität der **metabolischen Kontrolle** während der Schwangerschaft dar.

Einige Studien beziehen diesen Aspekt überhaupt nicht in die Auswahl ihrer Versuchsgruppen und die Interpretation der Ergebnisse ein. Wird der mütterliche Blutzucker berücksichtigt, werden oft verschiedene Messmethoden verwendet und unterschiedliche Grenzen für die Zuteilung zu den Gruppen der gut beziehungsweise schlecht eingestellten Probandinnen gezogen.

Ebenso ausschlaggebend kann eine ungenügende Berücksichtigung von möglichen Einflussfaktoren auf das Outcome sein. Einen solchen Faktor stellt beispielsweise **Übergewicht** dar, woran Diabetikerinnen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung im Durchschnitt öfter leiden (185). Da in mehreren Untersuchungen festgestellt wurde, dass ein erhöhter mütterlicher BMI in Kombination mit Diabetes zu einer Risikosteigerung für fetale Fehlbildungen führt (10; 16; 185; 186; 187; 188; 189), könnte eine fehlende Berücksichtigung dieser Komponente zu einer mangelhaften Auswertung einer Studie führen.

Ähnliche Überlegungen werden für den mütterlichen **Hypertonus** angestellt. Bei einigen Fehlbildungen – zum Beispiel kardiovaskulärer Art – konnte bereits eine Risikosteigerung durch Bluthochdruck festgestellt werden (99).

Weiters führt auch Hypertonie ohne Diabetes zu einer Zunahme der Insulinresistenz und der HbA1c-Werte in der Schwangerschaft (102; 190; 191;

192), was sich in Kombination mit Diabetes zusätzlich negativ auf die Morbidität des Feten auswirken kann (193; 194).

Für die Zukunft von großer Bedeutung wird auf jeden Fall die Forcierung von Beratungen vor der Schwangerschaft sein. Denn obwohl es dahingehend bereits recht umfangreiche Angebote gibt, ist die Rate von Diabetikerinnen, die bereits vor Eintritt der Schwangerschaft Experten aufsuchen, bei weitem nicht so hoch, wie es wünschenswert wäre.

Da eine Schwangerschaft jedoch meist allerfrühestens nach zwei Wochen, in der Regel noch deutlich später, erkannt wird, vergeht bis zur ersten Konsultation kostbare Zeit in einer kritischen embryonalen Entwicklungsphase (173; 195). Daher ist es bei Vorliegen einer Diabeteserkrankung von besonderer Relevanz, eine Schwangerschaft sorgfältig zu planen und schon vor der Konzeption eine euglykämische Blutzuckereinstellung zu erreichen (16).

In mehreren Studien konnte bereits der positive Effekt der so genannten **Preconceptional Care (PCC)** auf die mütterliche Blutzuckerkontrolle und die fetale Malformationsrate bestätigt werden (73; 74; 76; 174; 196; 197). Der Anteil der PCC-Frequentierung liegt allerdings in verschiedenen Untersuchungen nur zwischen 11,9 und 58 %, wobei im Durchschnitt Typ I Diabetikerinnen das Angebot wesentlich öfter in Anspruch nehmen als Typ II Diabetikerinnen (8; 74; 195; 198; 199).

Auch vom ökonomischen Standpunkt aus gesehen würde eine hohe Beteiligung an PCC-Programmen eine Kostenersparnis für das Gesundheitssystem einbringen (200; 201; 202).

Das stetige Wachstum der Anzahl an Frauen mit schon vor der Schwangerschaft bestehendem Diabetes trägt ebenso zur Brisanz dieses Aspektes bei. So machte der Anteil der bereits vor der Empfängnis an Diabetes erkrankten Schwangeren im Jahr 1999 noch etwa 10 % aus, wohingegen 90 % Gestationsdiabetikerinnen waren, während sie 2005 bereits mit 21 % vertreten waren (80).

Es ist daher äußerst wichtig, Strategien zu finden, mittels derer dem Großteil der Diabetikerinnen einerseits eine möglichst effektive Kontrazeption zuteil wird und andererseits bei Bestehen eines Kinderwunsches die bestmögliche Vorbereitung getroffen werden kann.

Die American Diabetes Association beschreibt vier Schlüsselemente der PCC:

- gute Aufklärung und Ausbildung der Patientinnen über die Wechselwirkungen von Diabetes und Schwangerschaft und die Bedeutung für die Familienplanung
- Ausbildung in der selbständigen Handhabung der Diabeteserkrankung
- ärztliche medizinische Versorgung und Laboruntersuchungen
- Beratung im Bereich der psychischen Gesundheit durch einen Experten wenn indiziert, um Stress zu vermindern und die Compliance hinsichtlich des Behandlungsplans zu verbessern

Auch ein Beginn der konkreten Beratung bereits in der Pubertät wird angeraten, um die Sensibilität für dieses wichtige Thema zu erhöhen (203).

Da verschiedene Studien darauf hinweisen, dass die Abstammung aus einer diabetischen Schwangerschaft mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Übergewicht, gestörter Glukosetoleranz beziehungsweise Typ II Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Bluthochdruck im späteren Leben vergesellschaftet ist, sollte eine effektive Diabetesprävention schon im Kindesalter beginnen, um den drohenden Teufelskreis in seiner Aufwärtsspirale zu unterbrechen (13; 204; 205).

5 Literaturverzeichnis

1. Catalano, PM, Drago, NM, et al. Longitudinal changes in pancreatic beta-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. Diabetes Care 1998; 21: 403-8.
2. Stauber, M, Weyerstahl, T (2007). Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
3. Fee, BA, Weil, WB Jr. Body Composition Of Infants Of Diabetic Mothers By Direct Analysis. Ann N Y Acad Sci 1963; 110: 869-97.
4. Freinkel, N, Metzger BR. Pregnancy as a tissue culture experience: The critical implications of maternal metabolism for fetal development. Ciba Found Symp 1979; 63: 3-28.
5. Kehl, RJ, Krew, MA, et al. Fetal growth and body composition in infants of women with diabetes mellitus during pregnancy. J Matern Fetal Med 1996; 5: 273-80.
6. Simmons, D. Interrelation between umbilical cord serum sex hormones, sex hormone-binding globulin, insulin-like growth factor I, and insulin in neonates from normal pregnancies and pregnancies complicated by diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2217-21.
7. Whitelaw, A. Subcutaneous fat in newborn infants of diabetic mothers: an indication of quality of diabetic control. Lancet 1977; 1: 15-18.
8. Suhonen, L, Hiilesmaa, V, et al. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with Type I diabetes mellitus. Diabetologia 2000; 43: 79-82.
9. Schaefer-Graf, UM, Buchanan, TA, et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 313-20.

10. Garcia-Patterson, A, Erdozain, L, et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. Diabetologia 2004; 47: 509-14.
11. Kalter, H. Maternal diabetes and malformations. Teratology 2002; 66: 3; author reply 4-5.
12. McCarter, RJ, Kessler, II, et al. Is diabetes mellitus a teratogen or a coteratogen? Am J Epidemiol 1987; 125: 195-205.
13. Fetita, LS, Sobngwi, E, et al. Review: Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. J Clin Endocr Metab 2006; 91: 3718-3724.
14. Nehiri, T, Duong Van Huyen, JP, et al. Exposure to maternal diabetes induces salt-sensitive hypertension and impairs renal function in adult rat offspring. Diabetes 2008; 57: 2167-75.
15. Macintosh, MC, Fleming, KM, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. Bmj 2006; 333: 177.
16. Allen, VM, Armson, BA, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 927-44.
17. Tantbirojn, P, Taweewisit, M, et al. Diabetic fetopathy associated with bilateral adrenal hyperplasia and ambiguous genitalia: a case report. J Med Case Reports 2008; 2: 251.
18. Kousseff, BG. Diabetic embryopathy. Curr Opin Pediatr 1999; 11: 348-52.
19. Salafia, CM (1988). Diabetes Mellitus in Pregnancy: Principles and Practice. New York, Churchill Livingstone.
20. Saintonge, J and Cote, R. Fetal Brain-Development In Diabetic Guinea-Pigs. Pediatr Res 1984; 18: 650-653.

21. Chase HP, Dabiere CS, Welch NN, O'Brien D. Intra-uterine undernutrition and brain development. Pediatrics 1971; 47: 491.
22. Chase HP, Welch NN, Dabiere CS, Vasan NS, Butterfield LJ. Alterations in human brain biochemistry following intrauterine growth retardation. Pediatrics 1972; 50: 403.
23. Schroeder, RE, Rajakumar, PA, et al. Effect of streptozotocin-induced maternal diabetes on fetal rat brain glucose transporters. Pediatr Res 1997; 41: 346-52.
24. Akazawa, S. Diabetic embryopathy: studies using a rat embryo culture system and an animal model. Congenit Anom (Kyoto) 2005; 45: 73-9.
25. Atkins, V, Flozak, AS, et al. The effects of severe maternal diabetes on glucose transport in the fetal rat. Endocrinology 1994; 135: 409-15.
26. Hultquist, GT and Olding, LB. Endocrine Pathology Of Infants Of Diabetic Mothers - A Quantitative Morphological Analysis Including A Comparison With Infants Of Isoimmunized And Of Non-Diabetic Mothers. Acta Endocrinol 1981; 97: 1-202.
27. Russell, NE, Holloway, P, et al. Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers. Pediatr Dev Pathol 2008; 11: 10-4.
28. Poliakova, SM and Nedz'ved, MK. Morphological changes in the brain of fetuses and newborn infants with diabetic fetopathy. Arkh Patol 1985; 47: 61-6.
29. Schroeder, RE, Devaskar, UP, et al. Effect of maternal diabetes on the expression of genes regulating fetal brain glucose uptake. Diabetes 1993; 42: 1487-96.
30. Lapidot, A and Haber, S. Effect of acute insulin-induced hypoglycemia on fetal versus adult brain fuel utilization, assessed by (13)C MRS isotopomer analysis of [U-(13)C]glucose metabolites. Dev Neurosci 2000; 22: 444-55.

31. Lueder FL, Burocker CA, Kim SB, Flozak AS, Ogata ES. Differential effects of short and long durations of insulin-induced maternal hypoglycemia upon fetal rat tissue growth and glucose utilization. Pediatr Res 1992; 32: 436-440.
32. Bissonnette JM, Hohimer AR, Richardson BS, Machida CM. Effect of acute hypoglycemia on cerebral metabolic rate in fetal sheep. J Dev Physiol 1985; 7: 421-426.
33. Singh, BS, Westfall, TC, et al. Maternal diabetes-induced hyperglycemia and acute intracerebral hyperinsulinism suppress fetal brain neuropeptide Y concentrations. Endocrinology 1997; 138: 963-969.
34. Philipps AF, Porte PJ, Strabinsky S, Rosenkranz TS, Raye JR. Effects of chronic fetal hyperglycemia upon oxygen consumption in the ovine uterus and conceptus. J Clin Invest 1984; 74: 279-286.
35. JR, Milley, JS, Papacostas, et al. Effect of insulin on uptake of metabolic substrates by the sheep fetus. Am J Physiol 1986; 256: E349-356.
36. Raman L, Tkac I, Ennis K, Georgieff MK, Gruetter R, Rao R. In vivo effect of chronic hypoxia on the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. Dev Brain Res 2005; 156: 202-209.
37. Georgieff, MK. The effect of maternal diabetes during pregnancy on the neurodevelopment of offspring. Minn Med 2006; 89: 44-7.
38. Calvo, R, Morreale de Escobar, G, et al. Maternal Nonthyroidal Illness and Fetal Thyroid Hormone Status, as Studied in the Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus Rat Model. Endocrinology 1997; 138: 1159-1169.
39. Cardell, B. The infants of diabetic mothers. J Obstet Gynaecol Br Emp 1953; 60: 834-853.
40. Rössle, R. Bemerkungen zu der vorstehenden Arbeit von J Bayer: Die Hypertrophie der Pankreasinseln bei Neugeborenen diabetischer Mütter. Virchows Arch pathol Anat 1942; 308: 676-678.

41. Smyth, F and M, Olney. Diabetes and pregnancy. J Pediatr 1938; 13: 772-786.
42. Calvo, R, Morreale de Escobar, G, et al. Maternal Diabetes Mellitus, a Rat Model for Nonthyroidal Illness: Correction of Hypothyroxinemia with Thyroxine Treatment Does Not Improve Fetal Thyroid Hormone Status. Thyroid 1997; 7: 79-87.
43. Wilker, RE, Fleischman, AR, et al. Thyroid hormone levels in diabetic mothers and their neonates. Am J Perinat 1984; 1: 259-262.
44. Herbstman, J, Apelberg, BJ, et al. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. Thyroid 2008; 18: 67-76.
45. Medda, E, Olivieri, A, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). Eur J Endocrinol 2005; 153: 765-773.
46. Franklin, RC, Carpenter, LM, et al. Neonatal Thyroid-Function - Influence Of Perinatal Factors. Arch Dis Child 1985; 60: 141-144.
47. Sosenko, I, Frantz, I. D, et al. Morphologic Disturbance Of Lung Maturation In Fetuses Of Alloxan Diabetic Rabbits. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 687-696.
48. Pinter, E, Peyman, JA, et al. Effects Of Maternal Diabetes On Fetal-Rat Lung Ion-Transport - Contribution Of Alveolar And Bronchiolar Epithelial-Cells To Na⁺,K⁺-Atpase Expression. J Clin Invest 1991; 87: 821-830.
49. Kemnitz, JW, Perelman, RH, et al. An experimental model for studies of fetal maldevelopment in the diabetic pregnancy. Pediatr Pulmonol 1985; 1: S79-85.
50. Kida, K, Utsuyama, M, et al. Changes In Lung Morphologic Features And Elasticity Caused By Streptozotocin-Induced Diabetes-Mellitus In Growing-Rats. Am Rev Respir Dis 1983; 128: 125-131.
51. Mansell, AL. Invited Editorial on "Strain-induced growth of the immature lung". J Appl Physiol 1996; 81: 1469-1470.

52. Bourbon, JR and Farrell, PM. Fetal Lung Development In The Diabetic Pregnancy. Pediatr Res 1985; 19: 253-267.

53. Jehle, R (2005). Untersuchungen zur oxidativen Schädigung der Lunge: Hyperoxie in vivo und Kultivierung isolierter Typ-II-Pneumozyten in Gegenwart von H₂O₂. Klinik fuer Neonatologie. Berlin, Medizinischen Fakultät der Charité. Dr. med.

54. Zerr, H (2007). Einfluß des surfactantassoziierten Proteins B auf die Aufnahme von Lipiden in Typ II-Zellen im Vergleich mit und ohne das surfactantassoziierte Protein A. Berlin, Medizinische Fakultät Charité. Dr. med.

55. Singh, M and Feigelson, M. Effects Of Maternal Diabetes On The Development Of Carbohydrate-Metabolizing Enzymes, Glycogen Deposition And Surface-Active Phospholipid Levels In Fetal-Rat Lung. Biol Neonate 1983; 43: 33-42.

56. Fehrenbach, H. Die Entwicklung des pulmonalen Surfactantsystems. Pneumologie 2007; 61: 488-489.

57. Tyden, O, Eriksson, UJ, et al. Fetal lung maturation in diabetic pregnancy. Acta Endocrinol Suppl (Copenh) 1986; 277: 101-6.

58. Bourbon, JR, Pignol, B, et al. Maturation of fetal rat lung in diabetic pregnancies of graduated severity. Diabetes 1985; 34: 734-43.

59. Bhavnani, BR, Enhorning, G, et al. Maternal diabetes and its effect on biochemical and functional development of rabbit fetal lung. Biochem Cell Biol 1988; 66: 396-404.

60. Thulesen, J, Poulsen, SS, et al. Epidermal growth factor and lung development in the offspring of the diabetic rat. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 103-12.

61. James, D. K, Chiswick, ML, et al. Maternal diabetes and neonatal respiratory distress. I. Maturation of fetal surfactant. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91: 316-24.

62. Ferroni, KM, Gross, TL, et al. What affects fetal pulmonary maturation during diabetic pregnancy? Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 270-4.
63. Naeye, RL. Fetal lung and kidney maturation in abnormal pregnancies. Arch Pathol 1975; 99: 533-5.
64. Dunn, V, Nixon, GW, et al. Infants of diabetic mothers: radiographic manifestations. AJR Am J Roentgenol 1981; 137: 123-8.
65. Fadel, HE, Saad, SA, et al. Effect of maternal-fetal disorders on lung maturation. I. Diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 544-53.
66. Piper, JM and Langer, O. Does maternal diabetes delay fetal pulmonary maturity? Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 783-6.
67. Zapata, A, Grande, C, et al. Influence Of Metabolic Control Of Pregnant Diabetics On Fetal Lung Maturity. Scand J Clin Lab Inv 1994; 54: 431-434.
68. Goldstein, I, Jakobi, P, et al. Fetal breathing activity in well-controlled dietary-treated gestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Med 1994; 3: 232.
69. Berkowitz, K, Reyes, C, et al. Fetal lung maturation. Comparison of biochemical indices in gestational diabetic and nondiabetic pregnancies. J Reprod Med 1997; 42: 793-800.
70. Piazza, JJ, Anceschi, MM, et al. Fetal lung maturity in pregnancies complicated by insulin-dependent and gestational diabetes: a matched cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 83: 145-50.
71. Delgado, JC, Greene, MF, et al. Comparison of disaturated phosphatidylcholine and fetal lung maturity surfactant/albumin ratio in diabetic and nondiabetic pregnancies. Am J Clin Pathol 2000; 113: 233-9.
72. Piper, JM, Xenakis, EM, et al. Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. J Matern Fetal Med 1998; 7: 148-53.

73. Group, Diabetes and Pregnancy. French Multicentric Survey of Outcome of Pregnancy in Women With Pregestational Diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2990-2993.
74. Jensen, DM, Damm, P, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. Diabetes Care 2004; 27: 2819-23.
75. Smoak, IW. Hypoglycemia and embryonic heart development. Front Biosci 2002; 7: d307-18.
76. Guerin, A, Nisenbaum, R, et al. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1920-5.
77. Reece, EA and Homko, CJ. Prepregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. Clin Obstet Gynecol 2007; 50: 990-997.
78. Ullmo, S, Vial, Y, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. Eur Heart J 2007; 28: 1319-25.
79. Schroeder, RE, DoriaMedina, CL, et al. Effect of maternal diabetes upon fetal rat myocardial and skeletal muscle glucose transporters. Pediatr Res 1997; 41: 11-19.
80. Corrigan, N, Brazil, DP, et al. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009; 85: 523-530.
81. Kumar, SD, Dheen, ST, et al. Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by altering the expression of genes involved in cardiovascular development. Cardiovasc Diabetol 2007; 6.
82. Ghatnekar, GS, Barnes, JA, et al. Hypoglycemia induced changes in cell death and cell proliferation in the organogenesis stage embryonic mouse heart. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004; 70: 121-31.

83. Menezes, HS, Barra, M, et al. Fetal myocardial hypertrophy in an experimental model of gestational diabetes. Cardiol Young 2001; 11: 609-13.
84. Russell, NE, Foley, M, et al. Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 312 e1-7.
85. Veille, JC, Hanson, R, et al. Fetal Cardiac Size In Normal, Intrauterine Growth-Retarded, And Diabetic Pregnancies. Am J Perinat 1993; 10: 275-279.
86. Gandhi, JA, Zhang, XY, et al. Fetal Cardiac-Hypertrophy And Cardiac-Function In Diabetic Pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1132-1136.
87. Botta, R. M, Pipitone, S, et al. Cardiac Changes, Anatomic And Functional, In Fetuses Of Type-1 Diabetic Mothers During Early Intrauterine Life. Diabetologia 1993; 36: A167-A167.
88. Oberhoffer, R, Hogel, J, et al. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. Eur J Pediatr 1997; 156: 262-5.
89. Jaeggi, ET, Fouron, JC, et al. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. Ultrasound Obst Gyn 2001; 17: 311-315.
90. Weber, HS, Copel, JA, et al. Cardiac Growth In Fetuses Of Diabetic Mothers With Good Metabolic Control. J Pediatr 1991; 118: 103-107.
91. Rizzo, G, Arduini, D, et al. Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type I diabetic mothers. Obstet Gynecol 1992; 80: 369-76.
92. Macklon, NS, Hop, WC, et al. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 661-6.
93. Hornberger, LK. Maternal diabetes and the fetal heart. Heart 2006; 92: 1019-21.

94. Breitwieser, JA, Meyer, RA, et al. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. J Pediatr 1980; 96: 535-9.
95. Sheehan, P, Rowland, T, et al. Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. Clin Pediatr (Phila) 1986; 25: 266-71.
96. Zielinsky, P, Luchese, S, et al. Left atrial shortening fraction in fetuses with and without myocardial hypertrophy in diabetic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 182-7.
97. Rizzo, G, Arduini, D, et al. Cardiac-Function In Fetuses Of Type-I Diabetic Mothers. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 837-843.
98. Ursem, NT, Clark, EB, et al. Fetal heart rate and umbilical artery velocity variability in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. Ultrasound Obst Gyn 1999; 13: 312-6.
99. Loffredo, CA, Wilson, PD, et al. Maternal diabetes: an independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. Teratology 2001; 64: 98-106.
100. Wren, C, Birrell, G, et al. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. Heart 2003; 89: 1217-1220.
101. Yang, J, Cummings, EA, et al. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. Obstet Gynecol 2006; 108: 644-650.
102. Hadden, DR. How to improve prognosis in type 1 diabetic pregnancy. Old problems, new concepts. Diabetes Care 1999; 22 Suppl 2: B104-8.
103. Gardiner, HM, Pasquini, L, et al. Increased periconceptual maternal glycated haemoglobin in diabetic mothers reduces fetal long axis cardiac function. Heart 2006; 92: 1125-30.

104. Lisowski, LA, Verheijen, PM, et al. Altered fetal circulation in type-1 diabetic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 365-9.
105. Wong, SF, Chan, FY, et al. Cardiac function in fetuses of poorly-controlled pre-gestational diabetic pregnancies - A pilot study. Gynecol Obstet Inves 2003; 56: 113-116.
106. Rizzo, G, Pietropolli, A, et al. Analysis of factors influencing ventricular filling patterns in fetuses of type I diabetic mothers. J Perinat Med 1994; 22: 149-57.
107. Ren, Y, Chang, C, et al. The evaluation of fetal cardiac function in diabetic pregnancies. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2001; 36: 69-71.
108. Demiroren, K, Cam, L, et al. Echocardiographic measurements in infants of diabetic mothers and macrosomic infants of nondiabetic mothers. J Perinat Med 2005; 33: 232-5.
109. Hess, OM. Herzinsuffizienz: Definition, Ursachen und Formen. Schweiz Med Forum 2003; 48: 1158-1163.
110. Kozak-Barany, A, Jokinen, E, et al. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. Early Hum Dev 2004; 77: 13-22.
111. Weiner, Z, Zloczower, M, et al. Cardiac compliance in fetuses of diabetic women. Obstet Gynecol 1999; 93: 948-951.
112. Teramo, K, Ammala, P, et al. Pathologic Fetal Heart-Rate Associated With Poor Metabolic Control In Diabetic Pregnancies. Obstet Gynecol 1983; 61: 559-565.
113. Weiner, Z, Thaler, I, et al. Fetal heart rate patterns in pregnancies complicated by maternal diabetes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 70: 111-5.
114. Kainer, F, Prechtl, H, et al. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. Early Hum Dev 1997; 50: 13-25.

115. Buscicchio, G, Gentilucci, L, et al. Computerized analysis of fetal heart rate shows decreased reactivity in fetuses from pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: S152.
116. Costa, VN, Nomura, RM, et al. Effects of maternal glycemia on fetal heart rate in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 143: 14-7.
117. Hübl, W. (2004, 2004/12/29). "BNP (Brain Natriuretic Peptide, B-Type Natriuretic Peptide)." Retrieved 07/09, 2009, from http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_bnp.htm.
118. Mulay, S, Conliffe, PR, et al. Increased natriuretic peptides in fetal hearts of diabetic rats. J Endocrinol 1995; 146: 255-9.
119. Lindegaard, MLS and Nielsen, LB. Maternal diabetes causes coordinated down-regulation of genes involved with lipid metabolism in the murine fetal heart. Metabolism 2008; 57: 766-773.
120. Halse, K, Lindegaard, M, et al. Increased plasma Pro-B-type natriuretic peptide in infants of women with type I diabetes. Clin Chem 2005; 51: 2296-2302.
121. Girsén, A, Ala-Kopsala, M, et al. Increased fetal cardiac natriuretic peptide secretion in type-1 diabetic pregnancies. Acta Obstet Gyn Scan 2008; 87: 307-312.
122. Roberts, AB, Mitchell, J, et al. Fetal Liver Length In Diabetic Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1308-1312.
123. Mirghani, H, Zayed, R, et al. Gestational diabetes mellitus: Fetal liver length measurements between 21 and 24 weeks' gestation. J Clin Ultrasound 2007; 35: 34-37.
124. Anderson, NG, Notley, E, et al. Reproducibility of sonographic assessment of fetal liver length in diabetic pregnancies. Ultrasound Obst Gyn 2008; 31: 529-534.

125. Boito, SM, Struijk, PC, et al. Assessment of fetal liver volume and umbilical venous volume flow in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. Bjog 2003; 110: 1007-13.
126. Olofsson, P, Lingman, G, et al. Fetal Blood-Flow In Diabetic Pregnancy. J Perinat Med 1987; 15: 545-553.
127. Singh, M and Feigelson, M. Effects Of Maternal Diabetes On The Development Of Carbohydrate Metabolizing Enzymes In Fetal Rat-Liver. Arch Biochem Biophys 1981; 209: 655-667.
128. Schwartz, R and Susa, J. Fetal macrosomia--animal models. Diabetes Care 1980; 3: 430-2.
129. Mulay, S and Congote, LF. Influence of maternal diabetes in rats on hemoglobin synthesis and uridine uptake by fetal liver cells. Diabetes 1985; 34: 212-6.
130. Verhaeghe, J, Peeters, TL, et al. Maternal And Fetal Endocrine Pancreas In The Spontaneously Diabetic Bb Rat. Biol Neonate 1989; 55: 298-308.
131. Widness, JA, Susa, JB, et al. Increased Erythropoiesis And Elevated Erythropoietin In Infants Born To Diabetic Mothers And In Hyperinsulinemic Rhesus Fetuses. J Clin Invest 1981; 67: 637-642.
132. Böcker, W, Denk, H, et al. (2004). Pathologie. Muenchen, Urban & Fischer.
133. Silbernagl, S and Despopoulos, A (2003). Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
134. Abrass, CK, Spicer, D, et al. Diabetes induces changes in glomerular development and laminin-beta 2 (s-laminin) expression. Am J Pathol 1997; 151: 1131-40.
135. Swenne, I and Eriksson, U. Diabetes In Pregnancy - Islet Cell-Proliferation In The Fetal-Rat Pancreas. Diabetologia 1982; 23: 525-528.

136. Eriksson, U and Swenne, I. Diabetes in pregnancy: growth of the fetal pancreatic B cells in the rat. Biol Neonate 1982; 42: 239-48.
137. Aerts, L, Vercruysse, L, et al. The endocrine pancreas in virgin and pregnant offspring of diabetic pregnant rats. Diabetes Res Clin Pract 1997; 38: 9-19.
138. Calvo, RM, Forcen, R, et al. Immunohistochemical and morphometric studies of the fetal pancreas in diabetic pregnant rats. Effects of insulin administration. Anat Rec 1998; 251: 173-180.
139. Reiher, H, Fahrman, K, et al. Age dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and nondiabetic patients. Diabetes Care 1983; 5: 446-451.
140. Hahn von Dorsche, H, Reiher, H, et al. Quantitative-histologic studies of human fetal pancreas from metabolically healthy and insulin-dependent diabetic women. Acta Anat (Basel) 1984; 118: 139-43.
141. Serradas, P, Goya, L, et al. Fetal insulin-like growth factor-2 production is impaired in the GK rat model of type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 392-397.
142. Ganten, D and Aretz, S (2008). Grundlagen der molekularen Medizin. Berlin, Springer Verlag.
143. Seufert, J. Die Bedeutung von Leptin für die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2. Internist 1999; 40: 894-897.
144. Simmons, D and Breier, BH. Fetal overnutrition in polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinular axis in offspring. Diabetes Care 2002; 25: 1539-44.
145. Pirc, LK, Owens, JA, et al. Mild gestational diabetes in pregnancy and the adipoinular axis in babies born to mothers in the ACHOIS randomised controlled trial. BMC Pediatr 2007; 7: 18.

146. Gollin, YG, Gracia, C, et al. Effect of maternal diabetes on the fetal exocrine pancreas. Early Hum Dev 1999; 53: 179-83.
147. Fallucca, F, Sabbatini, A, et al. Fetal pancreatic function in infants of diabetic and rhesus-isoimmunized women. Obstet Gynecol 2000; 95: 195-198.
148. Ray, JG, Vermeulen, MJ, et al. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. Qim 2004; 97: 651-3.
149. Amri, K, Freund, N, et al. Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats: in vivo and in vitro studies. Diabetes 1999; 48: 2240-2245.
150. Duong Van Huyen, JP, Amri, K, et al. Spatiotemporal distribution of insulin-like growth factor receptors during nephrogenesis in fetuses from normal and diabetic rats. Cell Tissue Res 2003; 314: 367-79.
151. Amri, K, Freund, N, et al. Altered nephrogenesis due to maternal diabetes is associated with increased expression of IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in the fetal kidney. Diabetes 2001; 50: 1069-75.
152. Chugh, SS, Wallner, EI, et al. Renal development in high-glucose ambience and diabetic embryopathy. Semin Nephrol 2003; 23: 583-92.
153. Jelodar, G, Khaksar, Z, et al. Endocrine profile and testicular histomorphometry in adult rat offspring of diabetic mothers. J Physiol Sci 2009; 59: 377-382.
154. Gripp, KW, Barr, M Jr, et al. Aphallia as part of urorectal septum malformation sequence in an infant of a diabetic mother. Am J Med Genet 1999; 82: 363-7.
155. Zondek, LH and Zondek, T. Fetal Ovarian Hilar Cells And Testicular Leydig-Cells In Various Complications Of Pregnancy. Biol Neonate 1984; 45: 17-24.

156. Mathew, M, Saquib, S, et al. Polyhydramnios - Risk factors and outcome. Saudi Med J 2008; 29: 256-260.
157. Cooke, PS, Yonemura, CU, et al. Growth And Differentiation Of Fetal-Rat Intestine Transplants - Dependence On Insulin And Growth-Hormone. Biol Neonate 1986; 49: 211-218.
158. Reusens-Billen, B, Remacle, C, et al. The development of the fetal rat intestine and its reaction to maternal diabetes. II. Effect of mild and severe maternal diabetes. Diabetes Res Clin Pract 1989; 6: 213-9.
159. Davis, WS, Allen, RP, et al. Neonatal Small Left Colon Syndrome. Am J Roentgenol 1974; 120: 322-329.
160. Davis, WS and Campbell, JB. Neonatal Small Left Colon Syndrome - Occurrence In Asymptomatic Infants Of Diabetic Mothers. Am J Dis Child 1975; 129: 1024-1027.
161. Ohara, N. Impaired intestinal active calcium absorption and reduction of serum 1alpha, 25(OH)2D3 in streptozotocin-induced diabetic pregnant rats with hypocalcemia in their fetuses. Clin Exp Obstet Gynecol 2000; 27: 100-2.
162. Sobotta, J, Putz, R, et al. (2004). Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen. München, Elsevier GmbH.
163. Sarkar, S, Watman, J, et al. A prospective controlled study of neonatal morbidities in infants born at 36 weeks or more gestation to Women with diet-controlled gestational diabetes (GDM-class A1). J Perinatol 2003; 23: 223-8.
164. Aberg, A, Westbom, L, et al. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. Early Hum Dev 2001; 61: 85-95.
165. Farrell, T, Neale, L, et al. Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. Diabet Med 2002; 19: 322-6.

166. Chung, CS and Myrianthopoulos, NC. Factors affecting risks of congenital malformations. II. Effect of maternal diabetes on congenital malformations. Birth Defects Orig Artic Ser 1975; 11: 23-38.
167. Brownscheidle, CM, Wootten, V, et al. The effects of maternal diabetes on fetal maturation and neonatal health. Metabolism 1983; 32: 148-55.
168. Mello, G, Parretti, E, et al. What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? Diabetes Care 2000; 23: 1494-8.
169. de Veciana, M, Major, CA, et al. Postprandial Versus Preprandial Blood-Glucose Monitoring In Woman With Gestational Diabetes-Mellitus Requiring Insulin Therapy. New Engl J Med 1995; 333: 1237-1241.
170. Langer, O, Levy, J, et al. Glycemic control in gestational diabetes mellitus - How tight is tight enough - Small for gestational age versus large for gestational age. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 646-653.
171. Langer, O, Rodriguez, DA, Xenaris, EM, McFarland, MB, Berkus, MD, Arrendondo, F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1036-1047.
172. ter Braak, EW, Evers, IM, et al. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: 96-105.
173. Eriksson, UJ. Congenital anomalies in diabetic pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14: 85-93.
174. Goldman, AS, Baker, L, et al. Hyperglycemia-induced teratogenesis is mediated by a functional deficiency of arachidonic acid. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82: 8227-31.
175. Siman, M. Congenital malformations in experimental diabetic pregnancy: aetiology and antioxidative treatment. Minireview based on a doctoral thesis. Ups J Med Sci 1997; 102: 61-98.

176. Persson, B. Prevention of fetal malformation with antioxidants in diabetic pregnancy. Pediatr Res 2001; 49: 742-743.
177. Li, RL, Chase, M, et al. Hypoxic stress in diabetic pregnancy contributes to impaired embryo gene expression and defective development by inducing oxidative stress. Am J Physiol-Endoc M 2005; 289: E591-E599.
178. Reece, EA, Wu, YK, et al. Dietary vitamin and lipid therapy rescues aberrant signaling and apoptosis and prevents hyperglycemia-induced diabetic embryopathy in rats. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 580-5.
179. Ornoy, A. Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. Reprod Toxicol 2007; 24: 31-41.
180. Sakamaki, H, Akazawa, S, et al. Significance of glutathione-dependent antioxidant system in diabetes-induced embryonic malformations. Diabetes 1999; 48: 1138-44.
181. Pampfer, S, Vanderheyden, I, et al. Possible Role For Tnf-Alpha In Early Embryopathy Associated With Maternal Diabetes In The Rat. Diabetes 1995; 44: 531-536.
182. Moley, KH. Hyperglycemia and apoptosis: mechanisms for congenital malformations and pregnancy loss in diabetic women. Trends Endocrinol Metab 2001; 12: 78-82.
183. Phelan, SA, Ito, M, et al. Neural tube defects in embryos of diabetic mice - Role of the Pax-3 gene and apoptosis. Diabetes 1997; 46: 1189-1197.
184. Gareskog, M, Eriksson, UJ, et al. Combined supplementation of folic acid and vitamin E diminishes diabetes-induced embryotoxicity in rats. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006; 76: 483-90.
185. Martinez-Frias, ML, Frias, JP, et al. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. Diabetic Med 2005; 22: 775-781.

186. Moore, LL, Singer, MR, et al. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. Epidemiology 2000; 11: 689-94.
187. Garcia-Patterson, A, Martin, E, et al. Is there a relationship between major congenital malformations and blood glucose in women with gestational diabetes mellitus? Diabetologia 2001; 44: 40.
188. Schaefer-Graf, UM, Kjos, SL, et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2003; 26: 193-8.
189. Correa, A, Gilboa, SM, et al. Diabetes mellitus and birth defects. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 237 e1-9.
190. Roberts, RN, Henriksen, JE, et al. Insulin sensitivity in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 1095-1100.
191. Roberts, R. Hypertension in women with gestational diabetes. Diabetes Care 1998; 21: B27-B32.
192. Roberts, RN, Traub, AI, et al. Glycosylated haemoglobin and hypertension arising in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 1122-1124.
193. Suhonen, L and Teramo, K. Hypertension And Preeclampsia In Women With Gestational Glucose-Intolerance. Acta Obstet Gyn Scan 1993; 72: 269-272.
194. Nordlander, E, Hanson, U, et al. Factors Influencing Neonatal Morbidity In Gestational Diabetic Pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 671-678.
195. Galindo, A, Burguillo, AG, et al. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. J Perinat Med 2006; 34: 323-31.

196. Ray, JG, O'Brien, TE, et al. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. Qim 2001; 94: 435-44.
197. Willhoite, MB, Bennert, HW, et al. The Impact Of Preconception Counseling On Pregnancy Outcomes - The Experience Of The Maine Diabetes In Pregnancy Program. Diabetes Care 1993; 16: 450-455.
198. Cousins, L. The California Diabetes And Pregnancy Program - A Statewide Collaborative Program For The Pre-Conception And Prenatal-Care Of Diabetic Women. Bailliere Clin Ob Gy 1991; 5: 443-459.
199. Hunger-Dathe, W, Kohn, B, et al. Prevalence of congenital malformations in infants of women with diabetes mellitus prior to pregnancy. Geburtsh Frauenheilk 2005; 65: 1147-1155.
200. Herman, WH, Janz, NK, et al. Diabetes and pregnancy - Preconception care, pregnancy outcomes, resource utilization and costs. J Reprod Med 1999; 44: 33-38.
201. Elixhauser, A, Weschler, JM, et al. Cost-Benefit-Analysis Of Preconception Care For Women With Established Diabetes-Mellitus. Diabetes Care 1993; 16: 1146-1157.
202. Scheffler, RM, Feuchtbaum, LB, et al. Prevention - The Cost-Effectiveness Of The California Diabetes And Pregnancy Program. Am J Public Health 1992; 82: 168-175.
203. AmericanDiabetesAssociation. Preconception care of women with diabetes. Diabetes Care 2004; 27 Suppl 1: S76-78.
204. Hillier, TA, Pedula, KL, et al. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes Care 2007; 30: 2287-92.
205. Clausen, TD, Mathiesen, ER, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. Diabetes Care 2008; 31: 340-6.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

<u>Name:</u>	Kronschachner Nadja-Samantha
<u>geboren am:</u>	30. Dezember 1983 in Graz
<u>Religion:</u>	römisch-katholisch
<u>Familienstand:</u>	ledig
<u>Staatsbürgerschaft:</u>	Österreich

Schulbildung:

9/1994 – 6/2002	Höhere Internatsschule des Bundes Graz-Liebenau, Gymnasium mit vier obligatorischen Fremdsprachen, Reifeprüfung mit Auszeichnung bestanden
-----------------	--

Universitäre Laufbahn:

10/2002	Studienbeginn Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
---------	---

Famulaturen:

7/2005 (2 Wochen)	Universitätsklinik für Orthopädie LKH Graz
8/2007 (4 Wochen)	Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe LKH Graz
9/2007 (4 Wochen)	Hals-, Nasen-, Ohren-Universitätsklinik LKH Graz
2/2008 (2 Wochen)	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde LKH Graz
6/2008 (4 Wochen)	Interne Abteilung Krankenhaus der Elisabethinen Graz

Praktika im 6. Studienjahr:

- 10 Wochen Praktikum an der Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie im LKH Graz
- 10 Wochen Praktikum an der Abteilung für Innere Medizin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz Eggenberg
- 5 Wochen Famulatur bei Herrn Dr. Reiter Ferdinand, Arzt für Allgemeinmedizin
- 5 Wochen Praktikum an der Abteilung für Gynäkologie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz Marschallgasse

Spezielle Studienmodule:

WS 2004	Hypnose und erweiterte Kommunikation im ärztlichen Bereich
SS 2006	Der Krebspatient im interdisziplinären Betreuungskonzept
SS 2007	Allgemeinmedizin
WS 2007	Betriebswirtschaft im Gesundheitswesen
SS 2008	Case-based Learning in Klinik und Praxis

Zusätzliche Qualifikationen:

EDV	MS Office
Sprachen	Deutsch als Muttersprache
	Englisch fließend, Cambridge Advanced Certificate
	Französisch gut in Wort und Schrift
	Latein gute Kenntnisse
	Russisch Grundkenntnisse
Wahlfächer	Gebärdensprache Grundkenntnisse
	Akupunktur Teil 1
	Allgemeine Psychologie 1
	Einführung in die Psychologische Geschlechterforschung