

Klinik für Kardiologie, Pneumologie und
Angiologie,
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Linksventrikuläre diastolische Funktion bei Schwangeren mit
insulinpflichtigem Diabetes mellitus
Eine prospektive Untersuchung mittels
M-mode-Echokardiographie
und Doppler-Echokardiographie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf

vorgelegt von
Max Sebastian Löhnert
aus Bonn

Düsseldorf 2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang H. M. Raab
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr.Dr. Schanwell

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Hetzel

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung	4
II. Methodik	6
1.) Patientenkollektiv	6
2.) Untersuchungsablauf	7
3.) Klinische Untersuchungen	9
4.) Laboranalysen	11
5.) Echokardiographische Untersuchungen	12
III. Statistik	23
IV. Ergebnisse	24
1.) Demographische Daten	24
2.) Hämodynamische Parameter	29
3.) Echo	39
V. Diskussion	57
VI. Zusammenfassung	66
VII. Literatur	68

I. Einleitung

Unter den Errungenschaften der modernen Medizin des zwanzigsten Jahrhunderts sind unzweifelhaft die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus besonders hervorzuheben. Die Fortschritte in der medikamentösen Therapie dieser früher in der Regel letal verlaufenden Multiorganerkrankung, welche zwar noch keine Heilung jedoch eine gute Kontrolle und vor allem die Vermeidung der vormals obligaten Organschäden ermöglichen, geben dem immens großen Patientenkollektiv die Freiheit, bis auf tolerable Einschränkungen ein weitgehend symptomloses Leben führen zu können. Ebenso sind hier die Fortschritte in der Medizintechnik zu erwähnen die durch die Entwicklung portabler Blutzuckermessgeräte sowie bedienungsfreundlicher Autoinjektoren den Patienten die Möglichkeit zur Selbstkontrolle und angenehmeren Verabreichung gegeben hat.

Diese Studie untersucht nun mögliche Komplikationen beim Zusammentreffen der Grunderkrankung Diabetes mellitus mit den physiologischen und dennoch für den Körper belastenden Veränderungen des Herz-Kreislaufsystems während der Schwangerschaft.

Dies soll ermöglichen neben den bereits bekannten Spätkomplikationen des Diabetes mellitus besondere

Risikokonstellationen zu determinieren und präventiv tätig werden zu können.

Veränderungen der hämodynamischen Parameter des mütterlichen Herz- und Kreislaufsystems können mittels echokardiographischen Verlaufsuntersuchungen systematisch dokumentiert werden

[*Brunazzi 1994, Cecconi 1997*].

Vorteil der Echokardiographie ist die Möglichkeit der nichtinvasiven Verlaufsuntersuchung hämodynamischer Parameter ohne das Risiko einer Gefährdung der Schwangerschaft einzugehen. Bereits in früheren Studien wurde die Echokardiographie mehrfach zur Beschreibung der linksventrikulären systolischen Funktion und der kardialen Hämodynamik während der Schwangerschaft eingesetzt [*Katz 1978; Robson 1989; Hunter 1992; Duvekot 1994; Mabie 1994; Schannwell 2000*].

Eine systematische Erfassung von Daten zur linksventrikulären diastolischen Funktion während der Schwangerschaft wurde bisher jedoch nur vereinzelt durchgeführt. Als Ergebnis früherer Untersuchungen der Universitäts-Klinik Düsseldorf konnte dokumentiert werden, dass auch eine unkomplizierte Schwangerschaft bei gesunden Frauen mit normaler systolischer Pumpfunktion zu bedeutsamen hämodynamischen Veränderungen führt [*Schannwell 2000*].

Das Ziel dieser Untersuchung war die Evaluierung der hämodynamischen linksventrikulären Funktionsparameter bei jungen

Frauen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus während der Schwangerschaft.

II. Methodik

Patientenkollektiv

In die zu untersuchende Patientengruppe wurden von Juni 2000 bis August 2001 51 schwangere Frauen mit einem Typ-I-Diabetes mellitus aufgenommen. Ausschlusskriterien für die Aufnahme in diese Gruppe waren Risikoschwangerschaften (Erstgravide unter 16 Jahren und über 34 Jahren), der Nachweis eines diabetischen Spätsyndroms, einer vorbestehenden diabetischen Nephropathie, einer arteriellen Hypertonie sowie einer kardialen Medikation. Neben der Erhebung der allgemeinen anamnestischen Daten, wurde mittels nicht-invasiver Diagnostik

(Klinik, Elektrokardiogramm, Ergometrie, Spirometrie und Laboranalyse) eine kardiale, pulmonale sowie nephrologische Erkrankung ausgeschlossen.

Einschlusskriterien waren eine seit mindestens 48 Monaten bestehende Insulintherapie, die im allgemeinen eine gute Einstellung des Diabetes mellitus gewährleistet, sowie ein klinisch unauffälliger kardiopulmonaler Befund.

Ergaben die klinischen und echokardiographischen Untersuchungen im Rahmen der Erstdiagnose keine pathologischen Befunde, wurden die schwangeren Frauen mit ihrem Einverständnis und dem des betreuenden Gynäkologen in die Studie eingeschlossen.

Als Kontrollkollektiv wurden 45 altersentsprechende gesunde schwangere Frauen sowie 36 altersentsprechende gesunde nicht-schwangere Frauen (Alter: 25 \pm 4 Jahre, Altersspanne zwischen 19-31) in die Studie aufgenommen.

Untersuchungsablauf

Bei bestätigter Schwangerschaft erfolgten von gynäkologischer Seite die in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegten

Zusatzuntersuchungen:

klinische Allgemeinuntersuchungen,

Körpergewichtsbestimmung,

arterielle Blutdruckmessung,

Urinuntersuchungen auf Eiweiß,

Glucose und Sediment,

Hämoglobin,

Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors D,

Antikörper-Suchtest (indirekter Coombs-Test),

TPAH-Test (Syphilis-Such-Reaktion) und

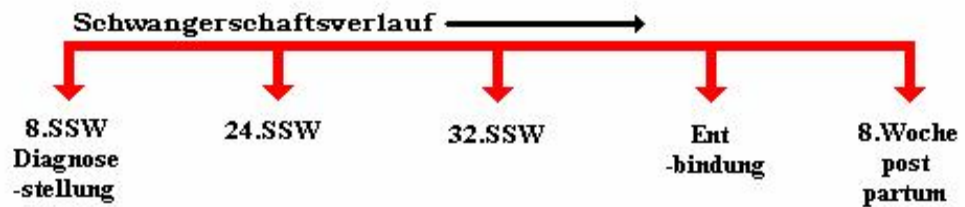
Röteln-HAH-Test.

Bei allen Frauen wurden ein 12-Kanal-EKG und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

In der 8., 24. und 33. Schwangerschaftswoche sowie acht Wochen nach Entbindung erfolgten die klinischen und echokardiographischen Untersuchungen.

Studiendesign

- Klinische Untersuchung
- Ruhe EKG
- Echokardiographie



Zur Beurteilung des Schwangerschaftsverlaufes wurden neben subjektiven Beschwerden obligatorisch Gewicht, Blutdruck, Blutbild und Urinuntersuchung protokolliert.

Klinische Untersuchung

Die Schwangerschaftsentwicklung wurde klinisch und mittels Ultraschalluntersuchungen durch den behandelnden gynäkologischen Kollegen überwacht. Neben der beschriebenen Erstuntersuchung erfolgten die folgenden Untersuchungen gemäß dem Vorsorgeschema nach Saling.

Dieses sieht bei unkomplizierten Schwangerschaften in den ersten vier Monaten (bis 16.SSW) eine Untersuchung im Abstand von vier Wochen, in den folgenden drei Monaten (bis 28.SSW) eine Untersuchung

alle drei Wochen, in den folgenden zwei Monaten (bis 36.SSW) eine Untersuchung alle zwei Wochen und im letzten Monat (bis 40.SSW) ein wöchentliches Intervall vor. Ab dem errechneten Geburtstermin sollte jeden zweiten Tag eine Untersuchung erfolgen.

Bei den Vorsorgeuntersuchungen geht es um die anamnestische Erfassung von neu aufgetretenen körperlichen Beschwerden der Mutter, Änderungen der Kindbewegungen oder Blutungen. Bei jeder dieser Untersuchungen wird das Körpergewicht der Mutter bestimmt um die gewünschte Zunahme um 250-400 g/Woche oder 1-1,5 kg/Monat zu überprüfen.

Die Messung des Blutdrucks dient zur Früherkennung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (SIH) oder eines Hypertonus.

Die Palpation des Fundusstandes mittels der Leopold'schen Handgriffe dient der Überprüfung der zeitgerechten Entwicklung.

Die Vaginale Untersuchung umfasst eine Beckenaustastung, die Bestimmung der Mutermundweite und die Erhebung des Zervixbefundes.

Eine Hämoglobinbestimmung erfolgt zum Ausschluss einer Anämie, bei einem Hb $<11,4$ g/dl werden zusätzlich die Erythrozyten bestimmt.

Beim Urinstatus gilt das besondere Augenmerk der Eiweiß- und Zuckerausscheidung als Hinweise auf eine mögliche Harnwegsinfektion, zur HES-Früherkennung und als ersten Hinweis auf einen Gestationsdiabetes. Weitere Maßnahmen sind die Durchführungen der sonographischen Screenings. Das erste Screening in der 9.-12. SSW dient zur Bestimmung der Lage der Geburt und der Berechnung des Entbindungstermins. In der 19.-22. SSW folgt ein Screening auf fetale Fehlbildungen, die dritte Ultraschalluntersuchung in der 29.-32. SSW bietet erneut Möglichkeit zur Suche nach möglichen Wachstumsverzögerungen.

Zusätzlich erfolgt ab der 28. SSW die Kontrolle der kindlichen Herztöne mittels Auskultation oder CTG, sowie zwischen 28. und 30. SSW die Durchführung des 2. Antikörpersuchtests bei allen Schwangeren und Rh-Prophylaxe bei Rh-Negativen Müttern.

Ab der 30. SSW wird die Lage des Kindes kontrolliert und möglichst nahe am Entbindungstermin ein Hepatitis-B-Screening durchgeführt (serologisch HbsAg).

Bei einer Terminüberschreitung ist neben regelmäßigem CTG und Östriolbestimmung zur Überprüfung der Intaktheit der fetoplazentaren Einheit gegebenenfalls eine Amnioskopie angezeigt.

Laboranalysen

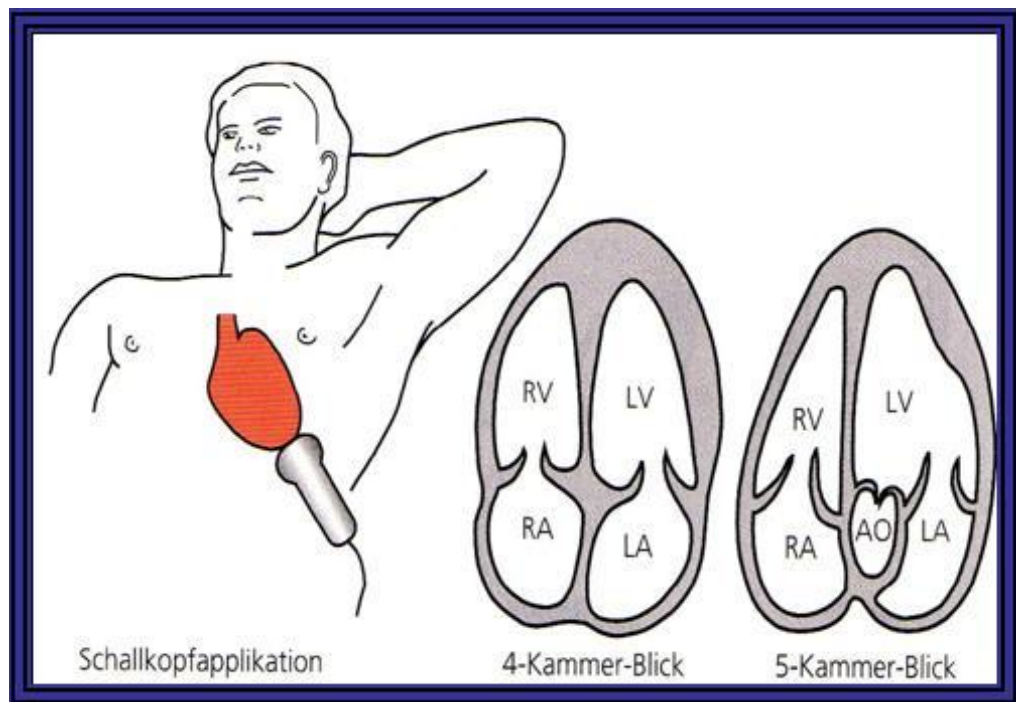
Als Kriterium der effektiven Blutglucoseeinstellung wurde das glykosylierte Hämoglobin bestimmt [*Hart 1986*]. Das HbA_{1c} als Maß für die Qualität der Langzeiteinstellung war bei den Patientinnen vor der Schwangerschaft regelmäßig vierteljährlich ambulant bestimmt worden.

Das arithmetische Mittel der HbA_{1c} Werte der jeweils zurückliegenden zwei Jahre diente der vorliegenden Untersuchung als Maß der Einstellungsqualität.

Die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte säulenchromatographisch (BIO-RAD Säulentest; BIO-RAD Laboratories; Normalwerte 5,00-8,00%).

Echokardiographische Untersuchung

Die Ultraschalluntersuchungen wurden mit einem Toshiba Ultraschallgerät, Modell SSH-160 A, durchgeführt, wobei ein elektronischer Sektor Scanner mit gepulstem Doppler (PW) bei einer Schallkopf-Frequenz von 2,5 Mhz eingesetzt wurde. Die Pulswiederholungsfrequenz betrug 4 kHz bei einem „sample volume“, das auf 3 mm eingestellt war, und einem Filter, der Frequenzanteile unter 200 Hz unterdrückt. Der linke Ventrikel wurde mit konventioneller Standardanlotung in der langen und kurzen Achse, im Vierkammer- und im Zweikammerblick untersucht.



In präkordialer Schallkopfposition wurden in der 2D-Technik in der langen und kurzen Achse ein M-mode Scan vom linken Ventrikel an der Aorten- und Mitralklappe abgeleitet und folgende morphologische Parameter dokumentiert:

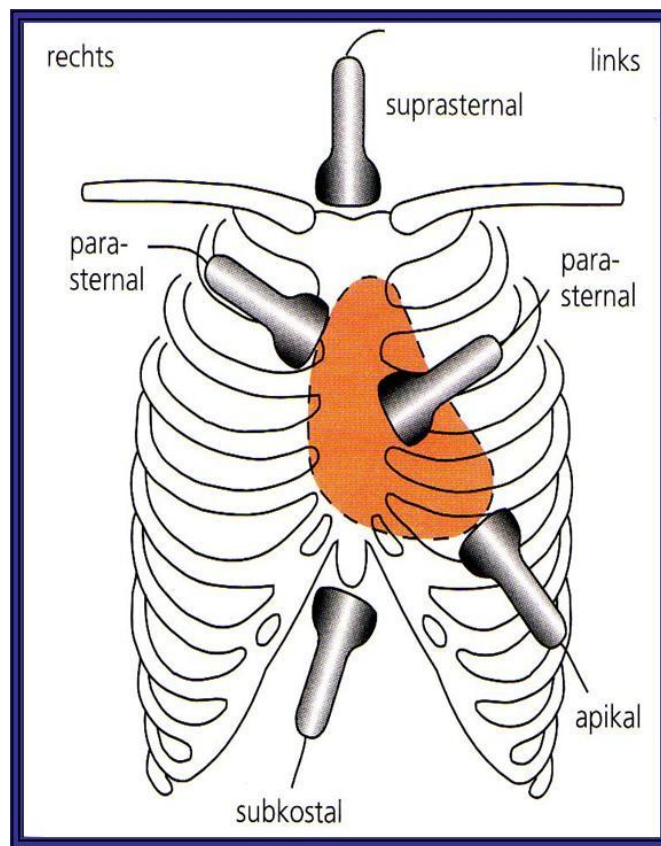
Durchmesser des linken Vorhofs (LA)

Durchmesser des enddiastolischen Ventrikeldiameters (LVED)

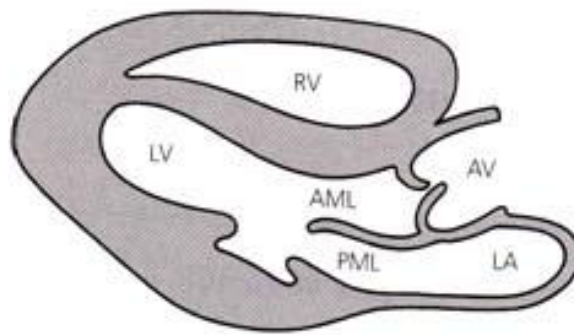
Durchmesser endsystolischen Ventrikeldiameters (LVES)

Wanddicke des Septum (IVS)

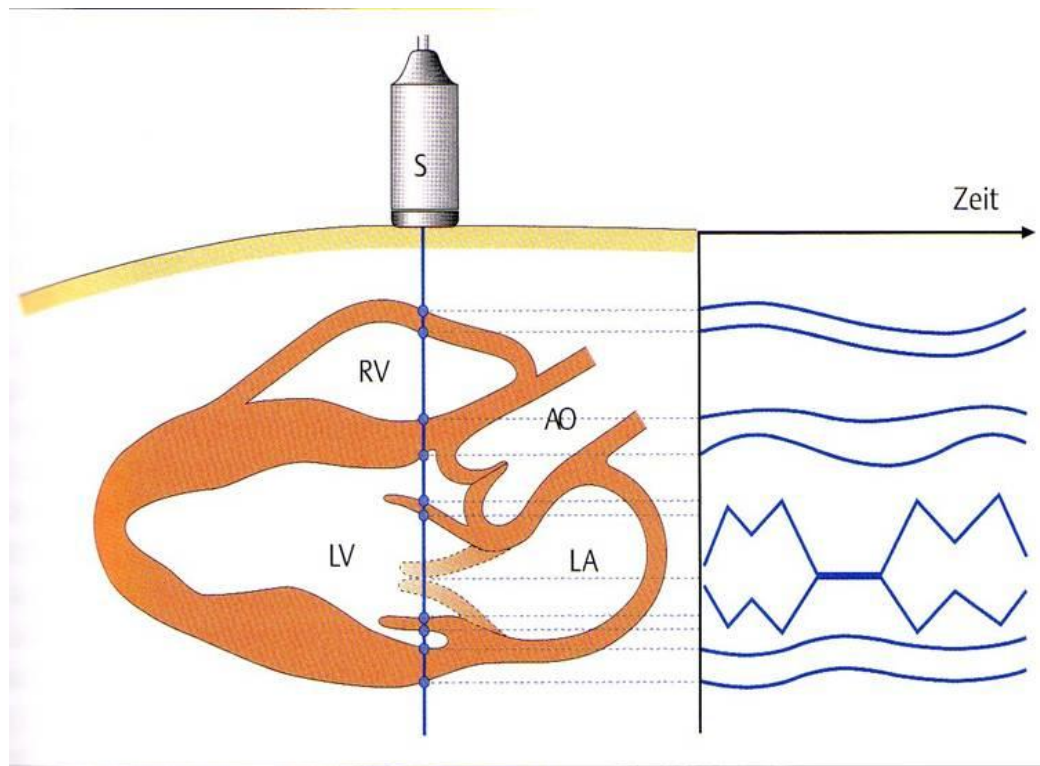
Wanddicke der linksventrikulären Hinterwand (LVPW)



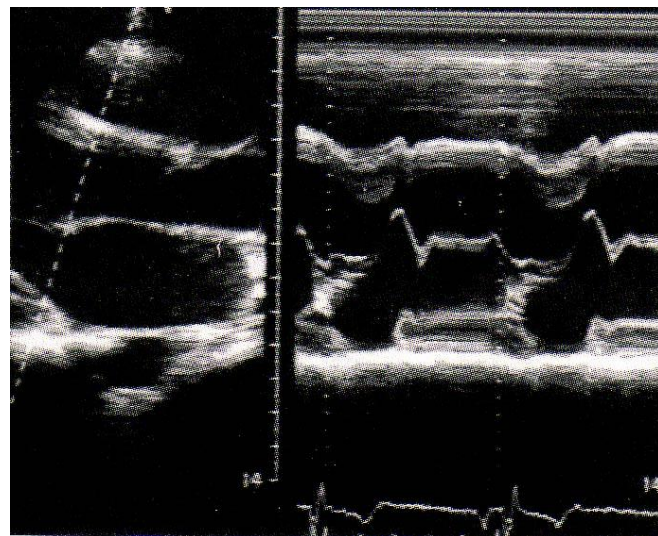
Anlotungsschema



Parasternale Anlotung



Parasternal M-Mode

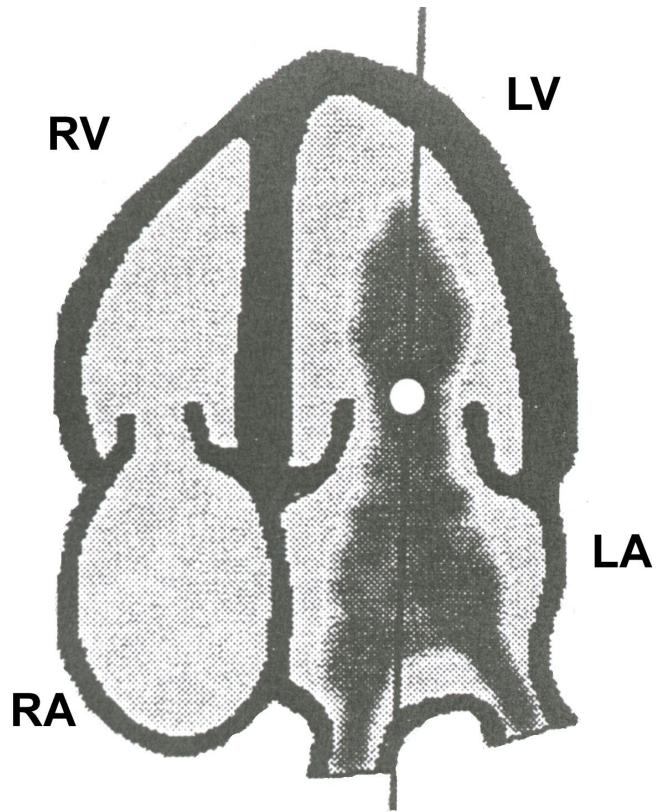


Parasternal M-Mode

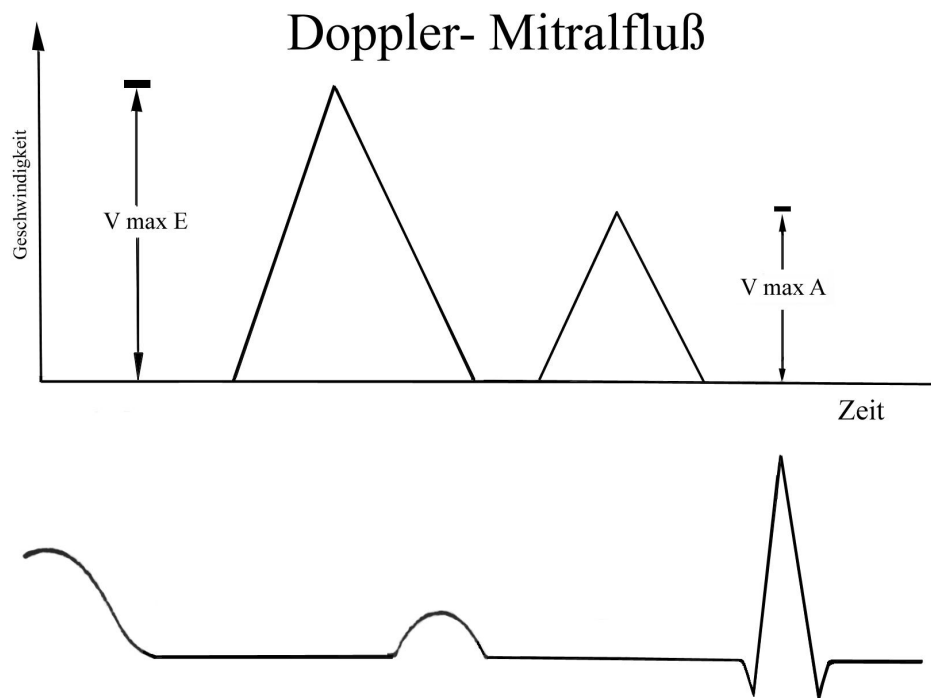
Die linksventrikuläre systolische Ventrikelfunktion wurde qualitativ und quantitativ mittels der prozentualen systolischen Durchmesserverkürzung (**fractional shortening; FS**) bestimmt.

Die linksventrikuläre Muskelmasse wurde mit Hilfe der Formel nach Devereux (*Devereux 1984*) berechnet (LV-Masse (g) = 1,04 x [(IVS+LVEDD+LVPW)³ - LVEDD³] – 13,6 g). Die Auswurfraction (**EF; %**) wurde nach der Formel $EF = (EDV - ESV) / EDV$ EF = Ejektionsfraktion (%) [**EDV = enddiastolisches Volumen (ml)**, **ESV = endsystolisches Volumen (ml)**] berechnet (*Quinones 1981*).

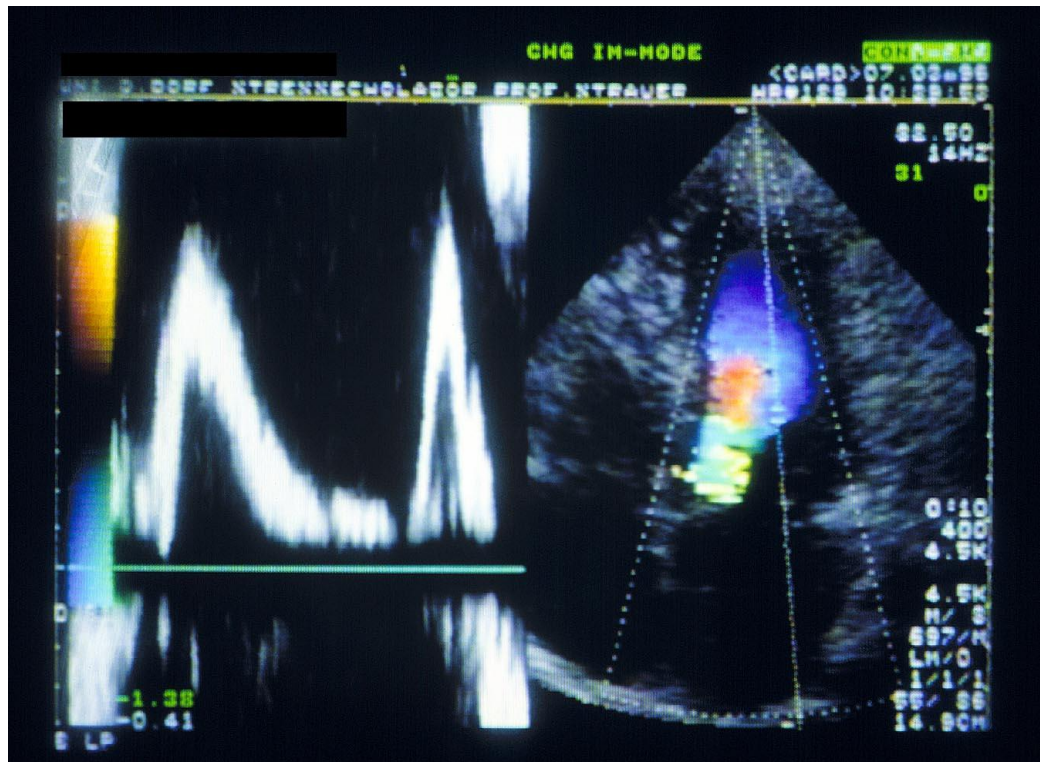
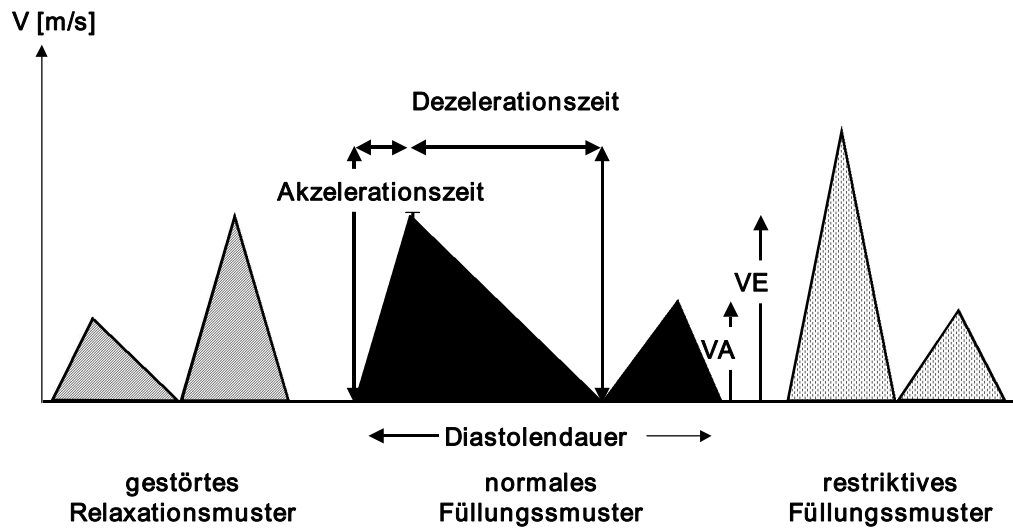
Zur Bestimmung der Indizes der diastolischen Funktion des linken Ventrikels wurde das Dopplermeßvolumen für die Registrierung des linksventrikulären Einstroms apikal der geöffneten Mitralsegel positioniert [*Klein 1994, Kuecherer 1990, Oh 1997*].



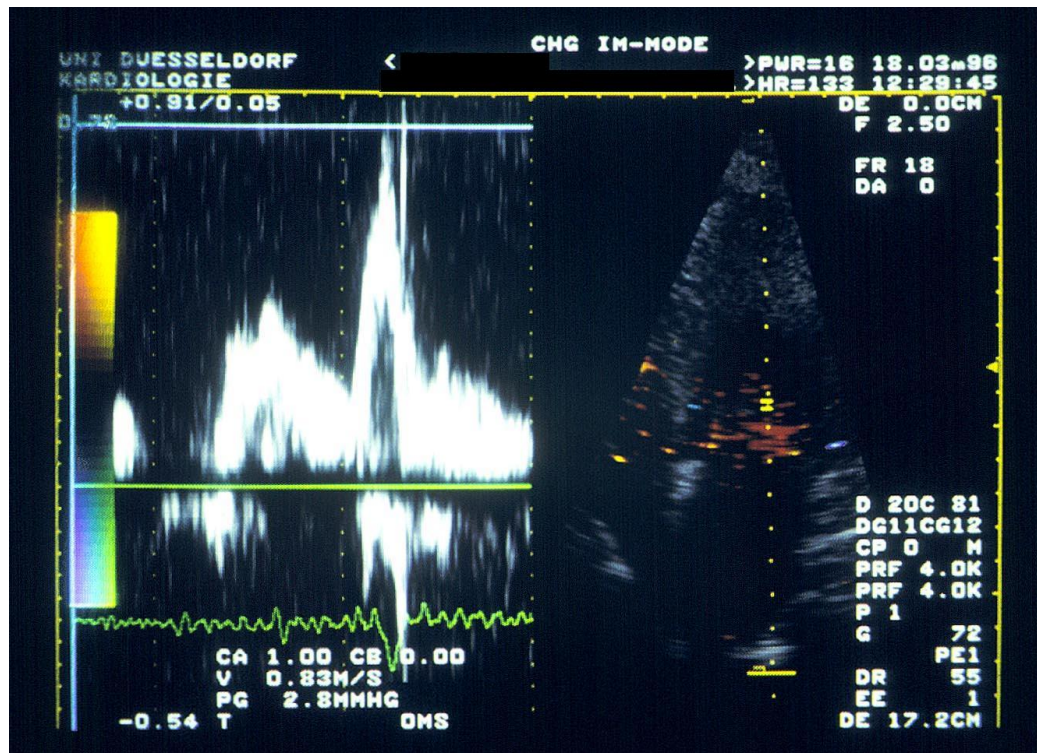
Dopplermessung apikal der Mitralsegel



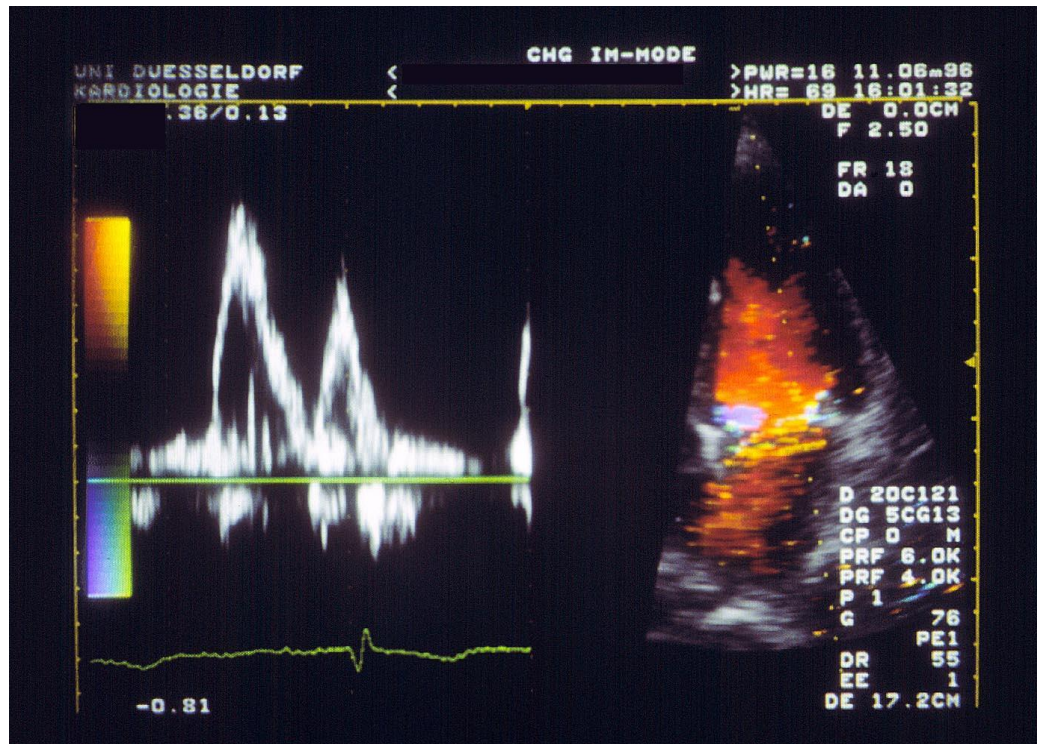
Diastolische Füllungsmuster



Regelrechtes Füllungsmuster

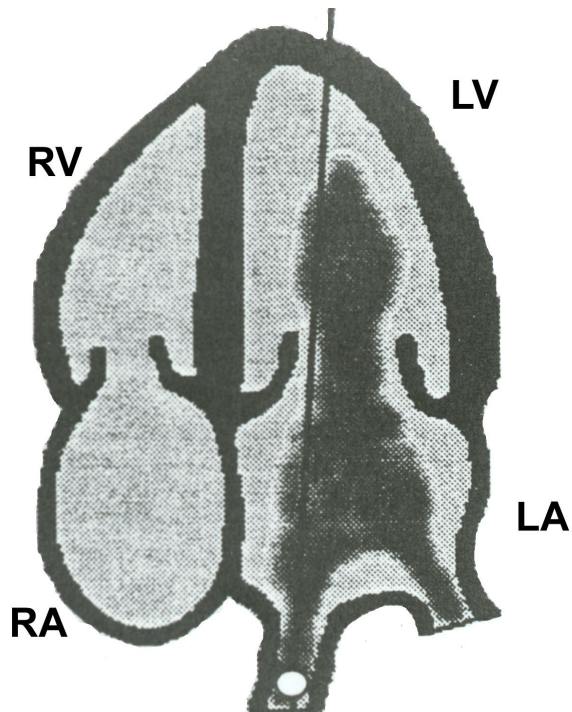


Restriktives Füllungsmuster

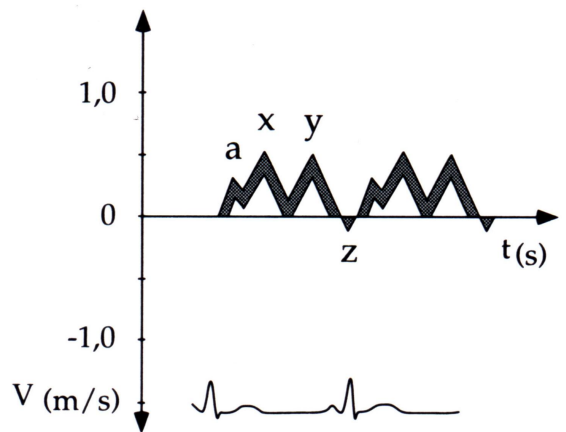
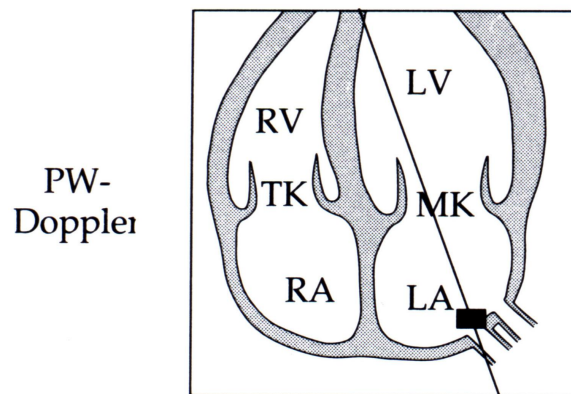


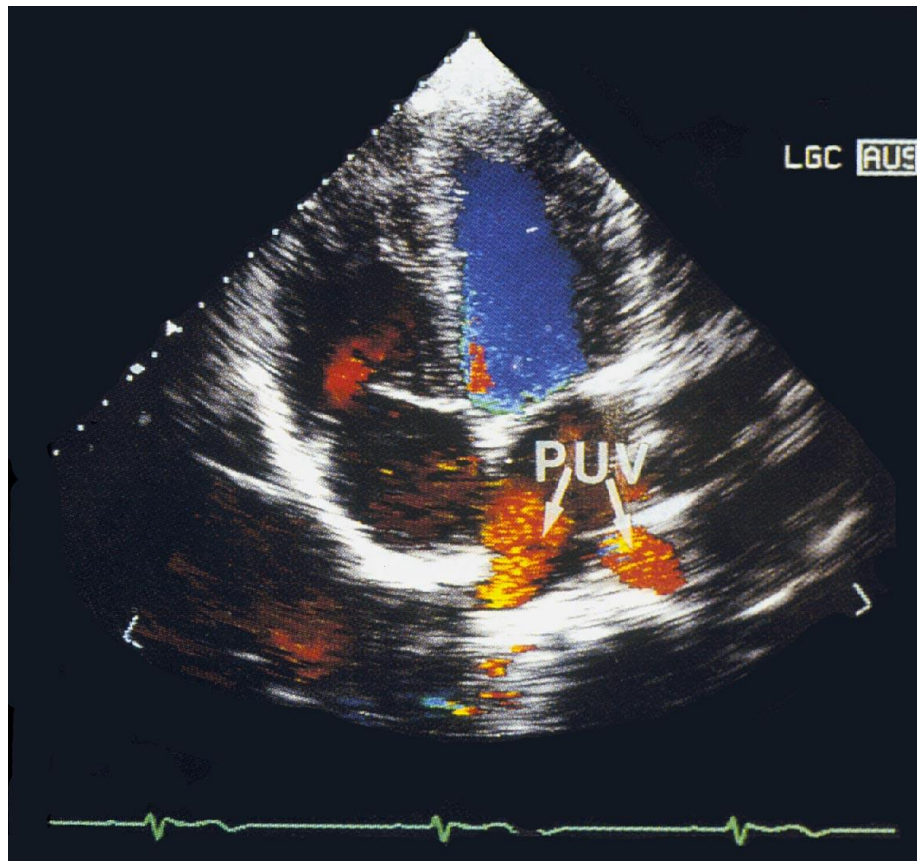
Gestörtes Relaxationsmuster

Die Geschwindigkeit des Pulmonalvenenflusses wurde dokumentiert, indem das PW-“Sample volume“ im apikalen Vierkammerblick an die Mündung der linken oberen Pulmonalvene neben das Vorhofseptum positioniert und am Ende der Expiration gemessen wurde [Appleton 1997].

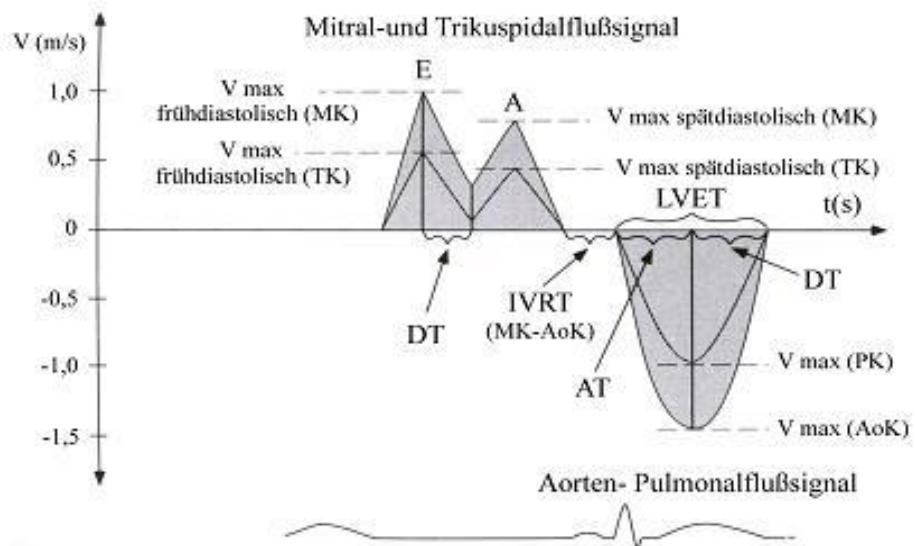


Dopplermessung apikal der Mündung der linken oberen Pulmonalvene





Pulmonalvenenfluss im Doppler



Ausgewertet wurde jeweils der Mittelwert aus 5 konsekutiven Herzzyklen zur Bestimmung folgender funktioneller Parameter

[*Nishimura 1989, 1990*]:

die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit V_E
[m/s]

die maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit V_A
[m/s]

der Quotient aus V_E/V_A

Akzelerationszeit AT [ms]

Dezelerationszeit DT [ms]

Isovolumetrische Relaxationszeit $IVRT$ [ms]

Systolischer Pulmonalvenenfluß (PV_{syst}) [m/s]

Diastolischer Pulmonalvenenfluß (PV_{diast}) [m/s]

Atrialer Pulmonalvenenfluß (PV_{atrial}) [m/s]

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden auf Video aufgezeichnet und anschließend ausgewertet.

Das Herzminutenvolumen wurde nicht-invasiv dopplerecho-kardiographisch mittels CW- bzw. PW-Doppler bestimmt.

III.Statistik

Die statistischen Auswertungen wurde mit Hilfe eines Software Programms (*Statistical Package for Social Sciences; SPSS, Version 6.1.*) vorgenommen. Die Angaben erfolgten als Mittelwerte mit Standardabweichung. Zum Vergleich der Gruppen wurde der „Kruskal-Wallis Test“ als „One-way ANOVA“-Test herangezogen. Die einzelnen Gruppen untereinander wurden mit dem „Mann-Whitney“-U-Test verglichen. Verteilungen nicht-stetiger Größen wurden mit dem „Chi-Quadrat Test“ untersucht. Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 5\%$ hinsichtlich der Gleichheit der untersuchten Gruppen angenommen.

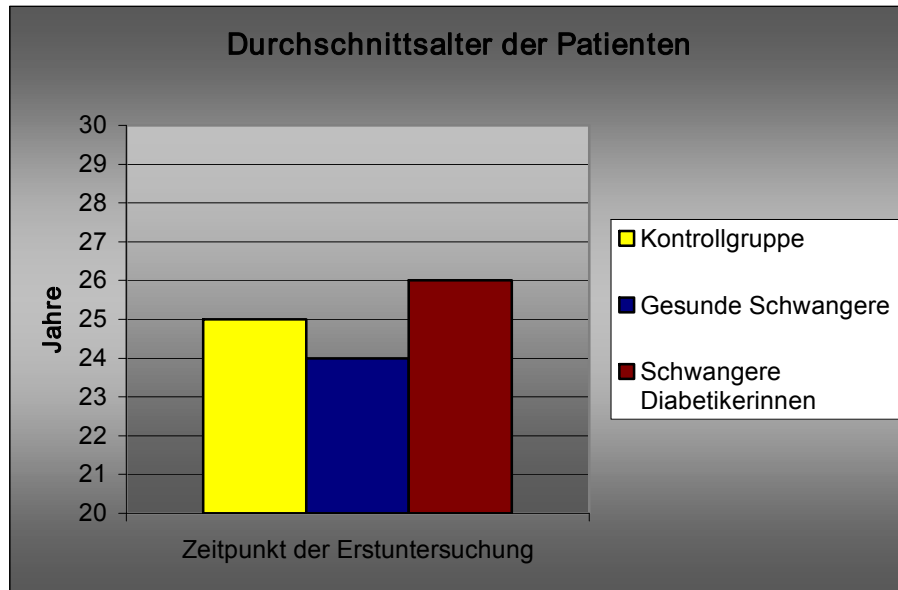
Die statistische Auswertung erfolgte mit freundlicher Unterstützung des Rechenzentrums der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.

IV. Ergebnisse

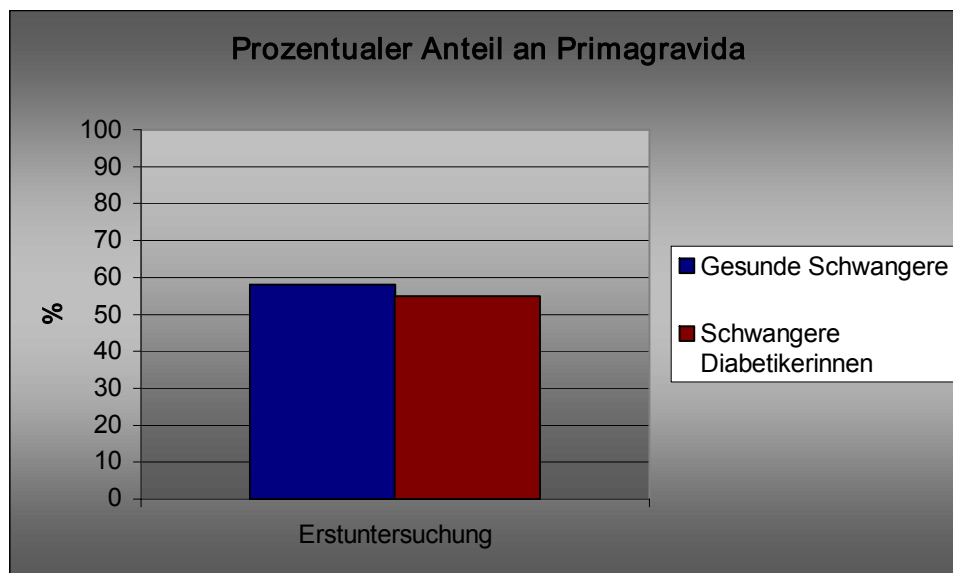
Demographische Daten

Die 51 schwangeren Frauen mit insulinpflichtigen Diabetes mellitus waren im Durchschnitt 24 ± 6 Jahre alt [Altersspanne: 20 bis 32 Jahre]. Alle untersuchten Typ-I-Diabetikerinnen waren Nichtraucher ohne signifikante Albuminurie. Laborchemisch lagen die Retentionswerte im Normbereich (Serumkreatinin, Serumharnstoff, endogene Kreatininclearance). Die am Nervus peroneus gemessene Nervenleitgeschwindigkeit zeigte einen Normalbefund.

Bezüglich des Alters waren die schwangeren Diabetikerinnen mit den 45 Frauen mit unkomplizierter Schwangerschaft sowie den 36 gesunden nicht-schwangeren Frauen vergleichbar (Schwangere Diabetikerinnen: Alter: 24 ± 6 Jahre, Altersspanne: 20-33; schwangere nicht-diabetische Frauen: Alter: 26 ± 4 Jahre, Altersspanne: 20-31) gesunde, nicht-schwangere Frauen: Alter: 25 ± 7 , Altersspanne: 22-32; $p=n.s.$).

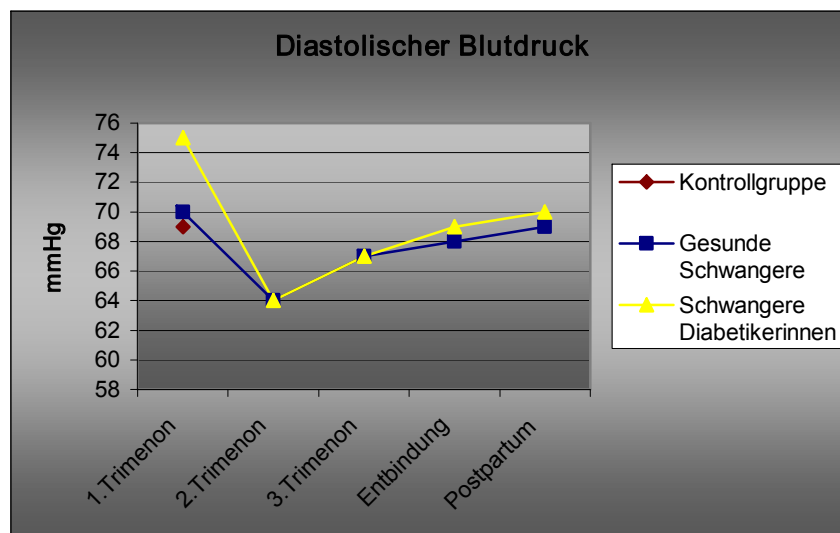


28 schwangere Diabetikerinnen (55%) und 26 gesunde Schwangere ohne Diabetes mellitus (58%) waren Primagravida ($p=n.s.$).

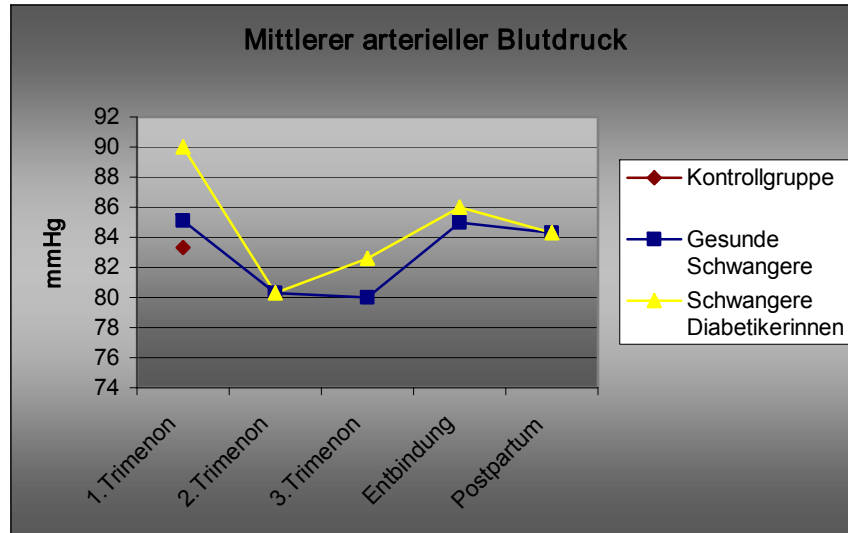


Alle schwangeren Diabetikerinnen waren mit der bestehenden Insulintherapie seit mindestens 2 Jahren gut eingestellt (HbA1c: 5,6 %; Nüchternblutzucker 87 ± 8 g/dl).

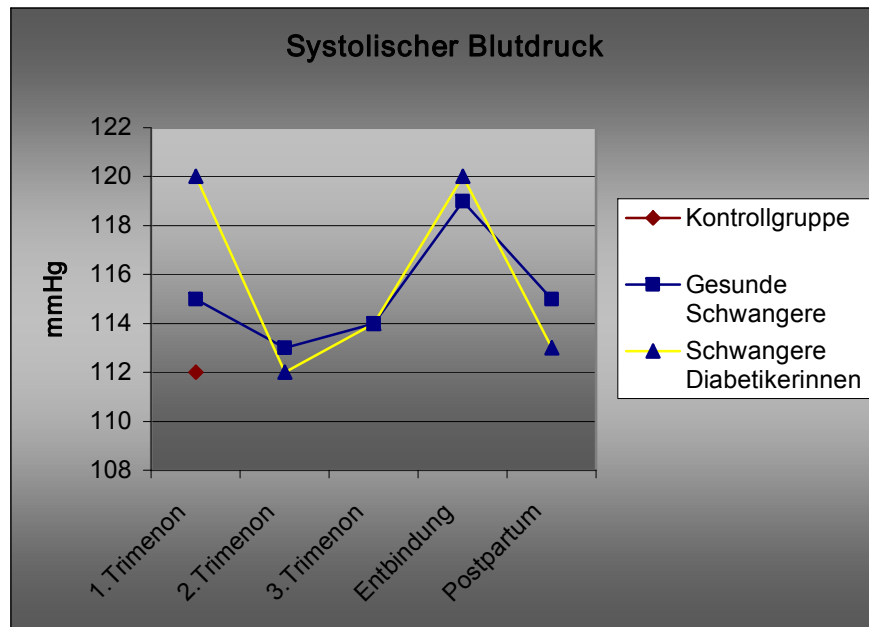
Zwischen den schwangeren Diabetikerinnen und dem Kontrollkollektiv bestand eine Übereinstimmung hinsichtlich Körperoberfläche (schwangere Diabetikerinnen: KÖF $1,69 \pm 0,16$ m² versus $1,68 \pm 0,14$ m²; $p=n.s.$), den Blutdruckwerten zu Beginn der Schwangerschaft (systolische Blutdruckwerte: 120 ± 15 versus 115 ± 15 mmHg; $p=n.s.$; diastolische Blutdruckwerte 75 ± 10 versus 70 ± 8 mmHg; $p=n.s.$).



Signifikanzen sind im Text verzeichnet



Signifikanzen sind im Text verzeichnet



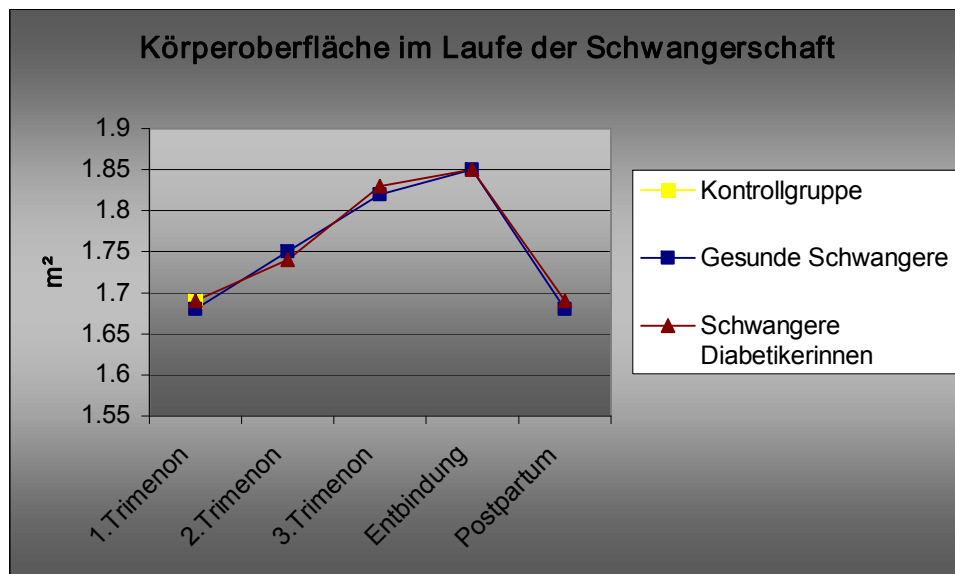
Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer (40 ± 4 versus 40 ± 5 Wochen, $p=n.s.$) und dem Schwangerschaftsverlauf zeigte sich bezüglich der Gewichtszunahme eine gleichsinnige Entwicklung (**Tabelle 2**).

8 Wochen nach der Entbindung wurde in beiden Kollektiven das Ausgangsgewicht erreicht.

Der Lipidstatus war bei beiden Gruppen vergleichbar. Unterschiede in der Belastbarkeit beider Patientengruppen (anamnestische Angaben der Patientinnen) lagen nicht vor.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe der altersentsprechenden nicht schwangeren Frauen war die Körperoberfläche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der 9./10. Schwangerschaftswoche noch vergleichbar, allerdings zeigte sich bereits in der 24. Schwangerschaftswoche eine statistisch signifikante Gewichtszunahme.



Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Hämodynamische Parameter

Die systolischen Blutdruckwerte waren während des Schwangerschaftsverlauf in beiden Kollektiven vergleichbar und schwankte zwischen einem Minimalwert von 112 ± 13 mmHg und einem Maximalwert von 120 ± 15 mmHg, vergleichbar den Werten der Kontrollgruppe die zu Beginn der Studie einmalig erhoben wurden und bei 112 ± 12 mmHg lagen.

Die diastolischen Blutdruckwerte fielen gegenüber der Kontrollgruppe (69 ± 9 mmHg) leicht ab, im ersten Trimenon bei den Gesunden Schwangeren von 70 ± 8 mmHg auf Werte zwischen 64 ± 7 mmHg und 69 ± 11 mmHg, bei den schwangeren Diabetikerinnen 75 ± 10 mmHg auf Werte zwischen 64 ± 7 mmHg und 70 ± 9 mmHg ab.

Der mittlere arterielle Blutdruck fiel ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe ($83,3 \pm 9$ mmHg) und zu den Ausgangswerten ab, bei den gesunden Schwangeren von $85,1 \pm 8$ mmHg auf Werte zwischen $80,3 \pm 9$ mmHg und 85 ± 9 mmHg, bei den Schwangeren Diabetikerinnen von 90 ± 8 mmHg auf Werte zwischen $80,3 \pm 9$ mmHg und 86 ± 5 mmHg. Das niedrigste diastolische Blutdruckniveau lag mit 64 ± 7 mmHg in beiden Kollektiven in der Mitte der Schwangerschaft ohne statistische Signifikanz. Am Ende der Schwangerschaft entsprachen die diastolischen Blutdruckwerte den Ausgangswerten. Die Herzfrequenz unterlag bei einheitlichen Ausgangswerten (Kontrollgruppe 73 ± 5 S/min, gesunde Schwangere 71 ± 7 S/min, schwangere Diabetikerinnen 70 ± 5 S/min) im Verlaufe der Schwangerschaft einem kontinuierlichen Anstieg.

Bei den gesunden Schwangeren stieg die Herzfrequenz im zweiten Trimenon auf 85 ± 6 S/min, im dritten Trimenon auf 89 ± 8 S/min und unter der Geburt auf 91 ± 6 S/min, acht Wochen nach der Entbindung kam es zu einem Abfall auf 67 ± 8 S/min, also nahe dem Ausgangswert.

Bei den schwangeren Diabetikerinnen stieg die Herzfrequenz im zweiten Trimenon auf 84 ± 3 S/min, im dritten Trimenon auf 88 ± 7 S/min und unter der Geburt auf 92 ± 8 S/min, acht Wochen nach der Entbindung kam es zu einem Abfall auf 66 ± 7 S/min was somit auch annähernd dem Ausgangswert entsprach.

Das Schlagvolumen verhielt sich ähnlich der Herzfrequenz, von ähnlichen Ausgangswerten (Kontrollgruppe 63 ± 10 ml, gesunde Schwangere 62 ± 8 ml und schwangere Diabetikerinnen 61 ± 9 ml) kam es bis zur Geburt zu einem Anstieg in beiden Gruppen.

Bei den gesunden Schwangeren stiegen die Werte auf 68 ± 12 ml im zweiten Trimenon, auf 71 ± 14 ml im dritten Trimenon und unter der Geburt auf 71 ± 13 ml, acht Wochen nach der Geburt sank das Schlagvolumen auf 68 ± 13 ml ab und verblieb somit über dem Ausgangswert. Bei der schwangeren Diabetikerinnen stieg das Schlagvolumen auf 66 ± 11 ml im zweiten Trimenon, auf 73 ± 13 ml im dritten Trimenon, unter der Geburt fiel es leicht auf 71 ± 12 ml ab, bis acht Wochen nach der Geburt fiel er weiter bis auf 69 ± 10 ml ab, verblieb also relativ höher als bei der Gruppe der gesunden Schwangeren.

Das Herzminutenvolumen ging bei allen drei Gruppen von ähnlichen Ausgangswerten aus, bei der Kontrollgruppe $4,6 \pm 0,6$ ml, bei den gesunden Schwangeren $4,4 \pm 0,8$ ml und bei den schwangeren Diabetikerinnen $4,2 \pm 0,9$ ml.

Bei den gesunden Schwangeren stieg das Herzminutenvolumen auf $5,8 \pm 1,1$ l/min im zweiten Trimenon, auf $6,3 \pm 0,9$ l/min im dritten Trimenon bis auf $6,5 \pm 0,8$ l/min unter der Geburt. Bis acht Wochen nach der Geburt fiel der Wert wieder auf $4,5 \pm 0,6$ l/min und somit in die Nähe des Ausgangswertes ab.

Bei den schwangeren Diabetikerinnen stieg das Herzminutenvolumen im zweiten Trimenon auf $5,5 \pm 1,2$ l/min an, im dritten Trimenon auf $6,4 \pm 1,1$ l/min und unter der Geburt auf $6,5 \pm 0,8$ l/min an.

Bis acht Wochen nach der Entbindung entwickelte sich das Herzminutenvolumen auf $4,5 \pm 0,4$ l/min zurück und erreichte somit beinahe die Ausgangswerte.

Auch beim Cardiac Index lagen die Ausgangswerte aller drei Gruppen dicht beieinander (Kontrollgruppe $2,7 \pm 0,6$ l/min/m², Gesunde Schwangere $3,6 \pm 0,5$ l/min/m² und schwangere Diabetikerinnen $2,4 \pm 0,5$ l/min/m²).

Bei den gesunden Schwangeren stieg der Cardiac Index im zweiten Trimenon auf $3,3 \pm 0,6$ l/min/m², im dritten Trimenon auf $3,4 \pm 0,7$ l/min/m² und unter der Geburt auf $3,5 \pm 0,8$ l/min/m² an. Bei der Kontrolle acht Wochen nach der Entbindung ergab sich ein Wert von $2,7 \pm 0,6$ l/min/m² nahe dem Ausgangswert.

Bei den schwangeren Diabetikerinnen stieg der Wert auf $3,1 \pm 0,5$ l/min/m² im zweiten Trimenon, im dritten Trimenon auf $3,7 \pm 0,7$ l/min/m² und unter der Geburt auf $3,5 \pm 0,5$ l/min/m². Acht Wochen nach der Geburt konnte eine Rückentwicklung auf $2,7 \pm 0,6$ l/min/m² beobachtet werden.

Der periphere Gefäßwiderstand lag bei allen drei Gruppen zu jedem Zeitpunkt der Studie im Normbereich, jedoch konnte man bei den gesunden Schwangeren und den schwangeren Diabetikerinnen eine kontinuierliche Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes bis hin zu einem Tiefstwert unter der Geburt beobachten.

Von ähnlichen Ausgangswerten (Kontrollgruppe 1446 ± 231 dynes x s/cm⁵, gesunde Schwangere 1465 ± 252 dynes x s/cm⁵ und schwangere Diabetikerinnen 1457 ± 249 dynes x s/cm⁵) fiel bei den gesunden Schwangeren der Wert auf 1289 ± 251 dynes x s/cm⁵ im zweiten Trimenon ab. Im dritten Trimenon konnte ein Wert von 1079 ± 236 dynes x s/cm⁵, unter der Geburt ein Wert von 982 ± 189 dynes x s/cm⁵ ermittelt werden. Bis acht Wochen nach der Geburt stieg der periphere Gefäßwiderstand auf einen Wert von 1439 ± 214 dynes x s/cm⁵ an.

Bei den schwangeren Diabetikerinnen fiel der Wert im zweiten Trimenon auf 1294 ± 253 dynes x s/cm⁵, im dritten Trimenon auf 1099 ± 24 dynes x s/cm⁵ und unter der Geburt auf 993 ± 181 dynes x s/cm⁵, bis acht Wochen nach der Geburt stieg der Wert wieder auf 1509 ± 203 dynes x s/cm⁵ an.

Im Vergleich mit den gesunden schwangeren Frauen lagen die Werte für den peripheren Gesamtwiderstand damit bei den schwangeren Diabetikerinnen in jedem Trimenon diskret höher ohne statistisch relevant zu sein.

Damit zeigte sich für die Parameter Herzfrequenz, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, Cardiac Index und peripherer Widerstand in beiden Kollektiven ein vergleichbarer Verlauf ohne statistisch relevante Unterschiede (Tabelle 2). Im Vergleich mit den nicht schwangeren Frauen des Kontrollkollektivs zeigten sich jedoch deutliche hämodynamische Veränderungen im Schwangerschaftsverlauf.

Das Herzminutenvolumen war bis zum Entbindungstermin bei einem erniedrigten peripheren Gesamtwiderstand erhöht.

Die Herzfrequenz stieg in beiden Kollektiven an, ab der 33. Schwangerschafts-woche signifikant.

Während der Schwangerschaft stieg das linksventrikuläre Schlagvolumen nicht signifikant an. Vom ersten bis zum dritten Trimenon stieg der Cardiac Index um 18% von $2,7 \pm 0,5$ auf $3,3 \pm 0,6$ l x min⁻¹ x m⁻² an ($p < 0,01$).

Dieser Anstieg lässt sich demnach sowohl auf einen Anstieg der Herzfrequenz als auch auf einen geringeren Anstieg des Schlagvolumens bei erniedrigtem peripheren Gefäßwiderstand zurückführen.

Der Hämoglobingehalt der beiden Schwangeren Gruppen lag schon im ersten Trimenon unter den Werten der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe $14,2 \pm 1,3$ g/dl, gesunde Schwangere $13,7 \pm 1,4$ g/dl und schwangere Diabetikerinnen $13,2 \pm 1,1$ g/dl), was am ehesten mit der beginnenden Schwangerschaftsanämie aufgrund der Zunahme des Plasmavolumens zu erklären ist.

Im weiteren Verlauf fiel der Hämoglobingehalt bei den gesunden Schwangeren im zweiten Trimenon auf $12,3 \pm 2,1$ g/dl, im dritten Trimenon auf $11,2 \pm 1,1$ g/dl und unter der Geburt auf $13,3 \pm 1,4$ g/dl ab.

Bis acht Wochen nach der Geburt stieg der Wert wieder auf $13,3 \pm 1,4$ g/dl an, erreichte somit nicht ganz den angenommenen Normalwert der Kontrollgruppe. Bei den schwangeren Diabetikerinnen fiel der Hämoglobingehalt im zweiten Trimenon auf $12,1 \pm 1,9$ g/dl , im dritten Trimenon auf $11,3 \pm 1,4$ g/dl und unter der Geburt auf $11,0 \pm 0,9$ g/dl ab. Bis acht Wochen nach der Entbindung erholte sich der Wert bis auf $13,6 \pm 1,6$ g/dl und blieb so ebenfalls unter dem Wert der Kontrollgruppe.

Beim Hämatokrit lagen die beiden schwangeren Gruppen wiederum unter dem Wert der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe 44 ± 3 %, gesunde Schwangere 42 ± 2 % und schwangere Diabetikerinnen 43 ± 4 %) was ebenfalls mit der Schwangerschaftsanämie zu erklären ist. Bei den gesunden Schwangeren fiel der Hämatokrit auf 40 ± 4 % im zweiten Trimenon, auf 34 ± 4 % im dritten Trimenon und auf 33 ± 5 % unter der Geburt ab. Acht Wochen nach der Entbindung erreichte der Hämatokrit einen Wert von 43 ± 2 %. Bei den schwangeren Diabetikerinnen fiel der Hämatokrit im zweiten Trimenon auf 40 ± 8 %, im dritten Trimenon auf 35 ± 2 % und unter der Geburt auf 33 ± 4 % ab. In der Erholungsphase bis acht Wochen nach der Geburt stieg der Hämatokrit auf 42 ± 3 % an. Der Wert acht Wochen nach der Geburt blieb also in beiden Fällen unter dem Wert der Kontrollgruppe.

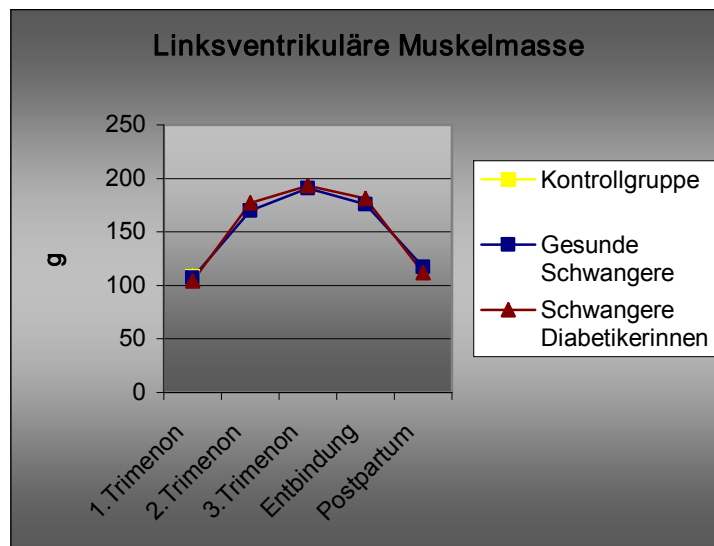
Es konnte eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse im Laufe der Schwangerschaft bei beiden Patientengruppen nachgewiesen werden.

Von den Ausgangswerten für Muskelmasse und Muskelmassenindex (Kontrollgruppe 109 ± 12 g bzw. 64 ± 7 g/m² , gesunde Schwangere 107 ± 11 g bzw. 63 ± 6 g/m² und schwangere Diabetikerinnen 104 ± 17 g bzw.

62 ± 5 g/m²) stieg die Muskelmasse bei den gesunden Schwangeren im zweiten Trimenon auf 170 ± 16 g bzw. 97 ± 8 g/m² an.

Im dritten Trimenon erreichten die Werte 191 ± 17 g bzw. 104 ± 9 g/m². Zum Zeitpunkt der Entbindung war bereits ein Rückgang auf 176 ± 12 g bzw. 95 ± 9 g/m² zu verzeichnen, acht Wochen nach der Entbindung waren die Werte auf 117 ± 14 g bzw. 69 ± 8 g/m² gefallen.

Bei den schwangeren Diabetikerinnen stiegen die Werte im zweiten Trimenon auf 177 ± 13 g bzw. 101 ± 11 g/m² und im dritten Trimenon auf einen Höchstwert von 193 ± 17 g bzw. 105 ± 12 g/m². Zum Zeitpunkt der Entbindung waren die Werte auf 181 ± 14 g bzw. 97 ± 17 g/m² gefallen, bis acht Wochen post partum entwickelte sich die Muskelmasse auf 112 ± 17 g bzw. 67 ± 14 g/m² zurück.



Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Die Septumwanddicke nahm von ähnlichen Werten ausgehend (Kontrollgruppe 8 ± 2 mm, gesunde Schwangere 8 ± 3 mm und schwangere Diabetikerinnen 8 ± 4 mm) bei den beiden schwangeren Gruppen im Laufe der Schwangerschaft kontinuierlich zu.

Bei den Frauen ohne Diabetes mellitus wurde eine Zunahme der Septumwanddicke auf 10 ± 4 mm im zweiten Trimenon, auf 11 ± 3 mm im dritten Trimenon und auf 12 ± 2 mm unter der Geburt beobachtet. Bis acht Wochen nach der Entbindung kam es zu einer Rückbildung auf 8 ± 2 mm. Bei den schwangeren Diabetikerinnen nahm die Septumwanddicke im zweiten Trimenon auf 9 ± 7 mm, im dritten Trimenon auf 11 ± 6 mm und unter der Geburt auf 12 ± 4 mm zu. Hier bildete sich das Septum bis acht Wochen post partum auf 9 ± 3 mm zurück.

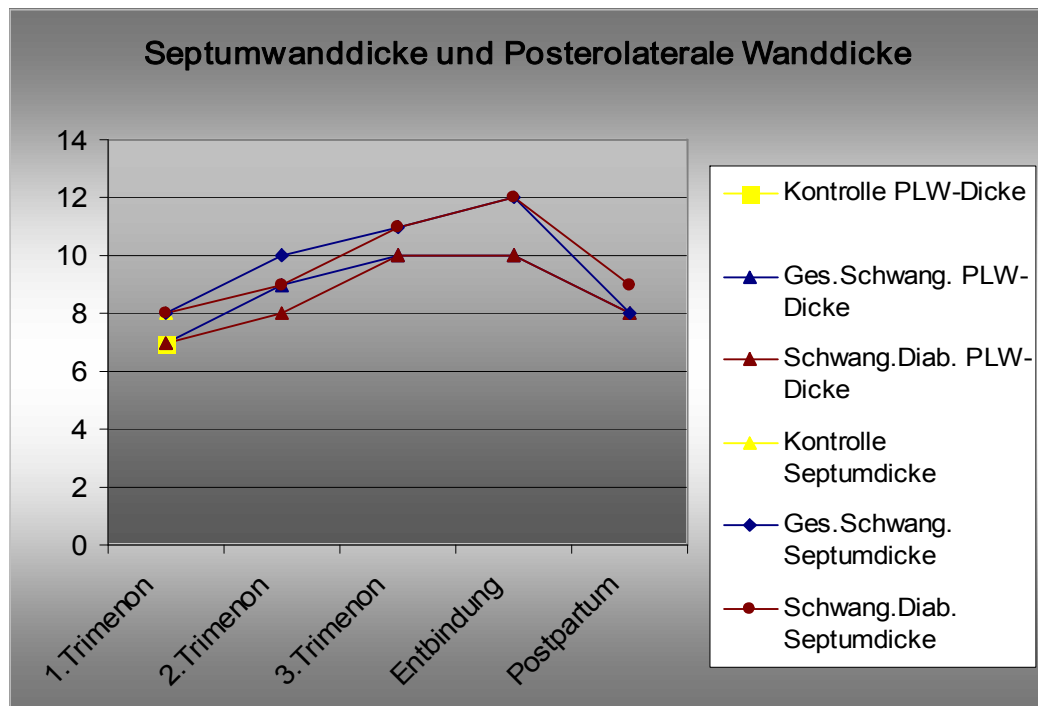
Die Dicke der posterolateralen Wand des linken Ventrikels zeigte bei der Erstuntersuchung in allen drei Gruppen vergleichbare Werte (Kontrollgruppe 7 ± 4 mm, gesunde Schwangere 7 ± 3 mm und schwangere Diabetikerinnen 7 ± 5 mm). Bei den gesunden Schwangeren nahm die Dicke der linksventrikulären Wand im zweiten Trimenon auf 9 ± 2 mm, im dritten Trimenon auf 10 ± 2 und zu Zeitpunkt der Entbindung auf 10 ± 4 mm zu.

Bis acht Wochen nach der Entbindung kam es zu einer Rückbildung auf 8 ± 2 mm.

Bei den Diabetikerinnen nahm die Wanddicke im zweiten Trimenon auf 8 ± 7 mm, im dritten Trimenon auf 10 ± 5 mm, dieser Höchstwert wurde auch zum Zeitpunkt der Entbindung nicht überschritten.

Es kam bis acht Wochen nach der Entbindung zu einer Rückentwicklung auf 8 ± 4 mm.

Somit kam es schon acht Wochen nach Entbindung zu einer Normalisierung der linksventrikulären Wanddicken bzw. Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse in beiden Kollektiven.



Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Echokardiographie

Die echokardiographisch ermittelten enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Dimensionen wie der linksventrikuläre Durchmesser, der linksatriale Durchmesser, linksventrikuläres Fractional Shortening und linksventrikuläre Auswurffraktion veränderten sich in der Schwangerschaft nicht signifikant, unabhängig von der Tatsache ob die Schwangere einen Diabetes mellitus hatte oder nicht.

Der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser betrug bei der Erstuntersuchung beim Kontrollkollektiv 43 ± 6 mm, bei den gesunden Schwangeren 44 ± 4 mm und bei den schwangeren Diabetikerinnen 45 ± 5 mm. Im zweiten Trimenon betrug der Durchmesser bei den gesunden Schwangeren 46 ± 4 mm, bei den schwangeren Diabetikerinnen 47 ± 2 mm, im dritten Trimenon bei den gesunden Schwangeren 44 ± 4 mm und bei den schwangeren Diabetikerinnen 44 ± 5 mm.

Zum Zeitpunkt der Entbindung betrug der Durchmesser 43 ± 5 mm bei den gesunden Schwangeren beziehungsweise 43 ± 7 mm bei den schwangeren Diabetikerinnen,

acht Wochen nach der Entbindung 44 ± 3 mm für die gesunden Schwangeren und 45 ± 4 mm für die schwangeren Diabetikerinnen.

Der endsystolische linksventrikuläre Durchmesser verhielt sich ähnlich dem enddiastolischen Durchmesser.

Von Anfangswerten mit 28 ± 5 mm bei der Kontrollgruppe, 27 ± 4 mm bei den gesunden Schwangeren und 28 ± 5 mm bei den schwangeren Diabetikerinnen, stiegen die Werte im zweiten Trimenon bei den gesunden Schwangeren auf 29 ± 3 mm und bei den schwangeren Diabetikerinnen auf 29 ± 2 mm, im dritten Trimenon auf 30 ± 3 mm beziehungsweise 31 ± 4 mm.

Zum Zeitpunkt der Entbindung betrug der Wert bei den gesunden Schwangeren 29 ± 5 mm und bei den schwangeren Diabetikerinnen 29 ± 4 mm, acht Wochen nach der Entbindung 28 ± 4 mm beziehungsweise 28 ± 7 mm.

Der linksatriale Durchmesser betrug bei der Erstuntersuchung 32 ± 4 mm bei der Kontrollgruppe, 31 ± 5 mm bei den gesunden Schwangeren und 33 ± 4 mm bei den schwangeren Diabetikerinnen. Im zweiten Trimenon betrug er bei den gesunden Schwangeren 32 ± 6 mm und bei den schwangeren Diabetikerinnen 31 ± 4 mm, im dritten Trimenon 33 ± 6 mm beziehungsweise 33 ± 5 mm.

Zum Zeitpunkt der Entbindung betrug der Durchmesser 33 ± 5 mm bei den gesunden Schwangeren und 34 ± 4 mm bei den schwangeren Diabetikerinnen, acht Wochen post partum 31 ± 4 mm bei den Gesunden und 33 ± 3 mm bei den Diabetikerinnen.

In allen drei Kollektiven waren die linksventrikuläre Fractional Shortening und die linksventrikuläre Auswurfraction, als Ausdruck der systolischen linksventrikulären Funktion, im Normbereich.

Die Fractional shortening betrug bei der Erstuntersuchung bei der Kontrollgruppe $35\pm 5\%$, bei den gesunden Schwangeren $38\pm 4\%$ und bei den schwangeren Diabetikerinnen $37\pm 5\%$. Im zweiten Trimenon betrug der Wert bei den gesunden Schwangeren $37\pm 6\%$ und bei den schwangeren Diabetikerinnen $38\pm 2\%$. Im dritten Trimenon fielen die Werte in beiden Kollektiven signifikant ab auf $31\pm 3\%$ bei den gesunden Schwangeren und auf $30\pm 3\%$ bei den schwangeren Diabetikerinnen.

Zum Zeitpunkt der Entbindung betrugen die Werte $32\pm 6\%$ bei den gesunden Schwangeren und $32\pm 3\%$ bei den schwangeren Diabetikerinnen. Acht Wochen nach der Entbindung hatten sich die Werte auf $36\pm 5\%$ bei den Gesunden und $37\pm 3\%$ bei den Diabetikerinnen erholt.

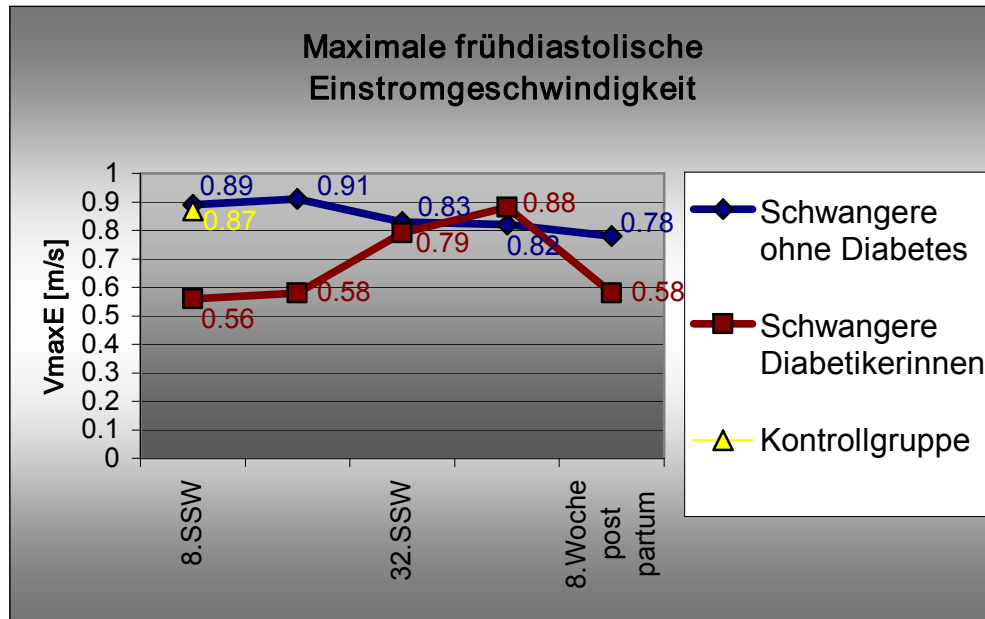
Die linksventrikuläre Auswurffraktion fiel von den Ausgangswerten im ersten Trimenon (Kontrollgruppe $61\pm 4\%$) von $64\pm 5\%$ bei den gesunden Schwangeren und $63\pm 4\%$ bei den schwangeren Diabetikerinnen und im zweiten Trimenon $61\pm 4\%$ beziehungsweise $62\pm 7\%$ im dritten Trimenon auf Werte von $55\pm 5\%$ und $56\pm 4\%$ ab. Zum Zeitpunkt der Entbindung betrug die Auswurffraktion bei den gesunden Schwangeren $57\pm 7\%$ und bei den schwangeren Diabetikerinnen $58\pm 7\%$. Bis acht Wochen nach der Entbindung betrugen die Werte $60\pm 4\%$ bei den Gesunden und $62\pm 5\%$ bei den Diabetikerinnen und erreichten somit die Ausgangswerte nicht ganz.

Die doppler-echokardiographisch erhobenen linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter zeigten ein diskrepantes Verhalten zwischen den schwangeren Frauen mit und ohne Diabetes mellitus.

Schon zu Beginn der Untersuchung betrug die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit gegenüber den Ausgangswerten der Kontrollgruppe von $0,87 \pm 0,10$ m/s und der gesunden Schwangeren von $0,89 \pm 0,11$ m/s bei den schwangeren Diabetikerinnen nur $0,56 \pm 0,11$ m/s. Im zweiten Trimenon betrug der Wert bei den gesunden Schwangeren $0,91 \pm 0,19$ m/s und bei den schwangeren Diabetikerinnen $0,58 \pm 0,07$ m/s.

Im dritten Trimenon glichen sich die Werte auf $0,83 \pm 0,19$ m/s bei den Gesunden und $0,79 \pm 0,09$ m/s, unter der Entbindung auf $0,82 \pm 0,08$ m/s bei den Gesunden und $0,88 \pm 0,15$ m/s bei den Diabetikerinnen an, wobei diese hier erstmals über dem Wert der gesunden Schwangeren lagen.

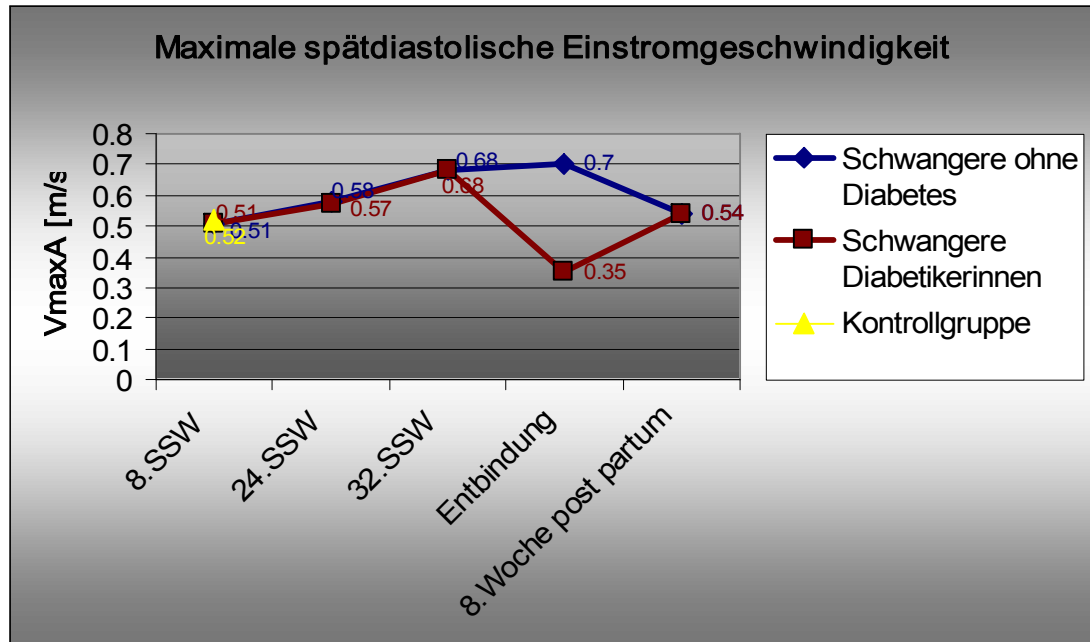
Acht Wochen nach der Entbindung wurde erneut ein Wert von $0,78 \pm 0,13$ m/s bei den gesunden Schwangeren und $0,58 \pm 0,10$ m/s bei den schwangeren Diabetikerinnen gemessen.



Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Die maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit betrug zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei der Kontrollgruppe $0,52 \pm 0,09$ m/s und sowohl bei den gesunden Schwangeren als auch bei den schwangeren Diabetikerinnen $0,51 \pm 0,13$ m/s. Im zweiten Trimenon betrug der Wert bei den Gesunden $0,58 \pm 0,12$ m/s und bei den Diabetikerinnen $0,57 \pm 0,12$ m/s, im dritten Trimenon bei beiden Gruppen $0,68 \pm 0,14$ m/s.

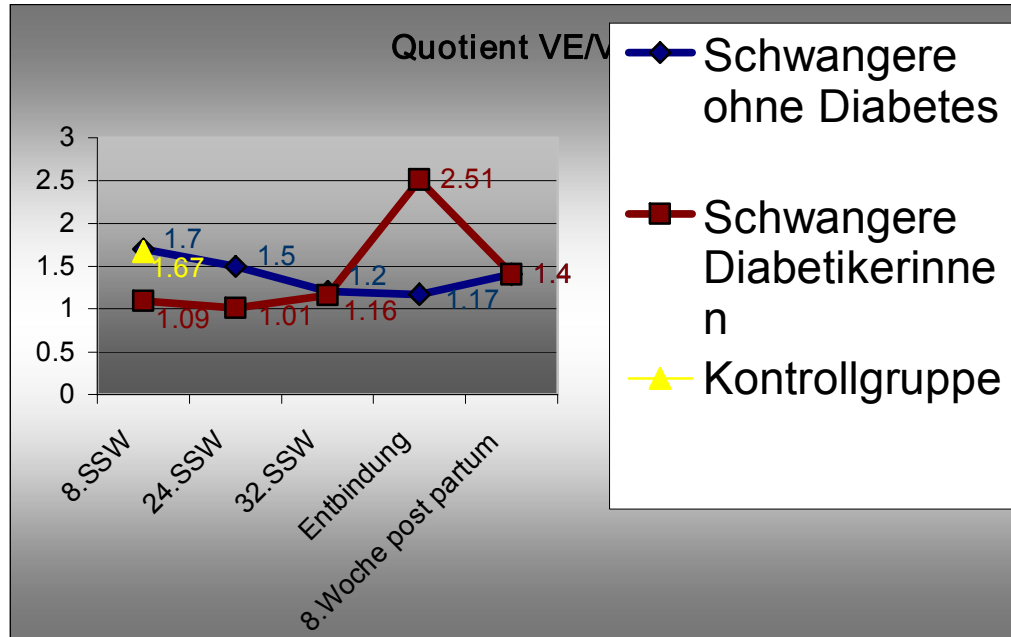
Zum Zeitpunkt der Entbindung zeigte sich ein diskrepantes Verhalten zwischen den Werten beider Gruppen mit $0,70 \pm 0,06$ m/s bei den Gesunden und $0,35 \pm 0,09$ m/s bei den Diabetikerinnen. Acht Wochen nach der Entbindung betrug der Wert sowohl bei den gesunden als auch bei den an Diabetes mellitus leidenden Schwangeren ein Wert von $0,54 \pm 0,12$ m/s.



Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Der E/A-Quotient fiel während der Schwangerschaft durch den Anstieg der A-Welle signifikant ab. Von den Ausgangswerten (Kontrollgruppe $1,67 \pm 0,6$) der gesunden Schwangeren bei $1,7 \pm 0,4$ und der schwangeren Diabetikerinnen $1,09 \pm 0,8$ fielen die Werte im zweiten Trimenon auf $1,5 \pm 0,5$ bei den Gesunden und $1,01 \pm 0,06$ bei den Diabetikerinnen.

Im dritten Trimenon und zum Zeitpunkt der Entbindung betragen die Werte der gesunden Schwangeren $1,2 \pm 0,4$ bzw. $1,17 \pm 0,07$, bei den schwangeren Diabetikerinnen stieg der Quotient durch die Erhöhung der spätdiastolischen Einstromgeschwindigkeit im dritten Trimenon auf $1,16 \pm 0,09$ und zur Entbindung auf $2,51 \pm 0,1$ an. Acht Wochen nach der Entbindung erreichten beide Gruppen nahezu die Ausgangswerte mit $1,4 \pm 0,2$ bei den Gesunden und $1,07 \pm 0,08$ bei den Diabetikerinnen.



Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Keine signifikanten Veränderungen wurden während der Schwangerschaft bezüglich der Akzelerationszeit registriert. Die Werte gingen hier von

78 ± 6 ms bei der Kontrollgruppe, 78 ± 9 ms bei den gesunden Schwangeren und ebenfalls 78 ± 9 ms bei den schwangeren Diabetikerinnen aus.

Die Folgewerte betragen bei den Gesunden im zweiten Trimenon 79 ± 7 ms, im dritten Trimenon 78 ± 9 ms und zur Entbindung und acht Wochen post partum 78 ± 7 ms, bei den Diabetikerinnen im zweiten Trimenon 79 ± 7 ms, im dritten Trimenon 77 ± 7 ms, zur Entbindung 75 ± 9 ms und acht Wochen post partum 76 ± 7 ms.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den schwangeren Diabetikerinnen eine signifikante Verlängerung der Dezelerationszeit. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung betragen die Werte bei der Kontrollgruppe 192 ± 15 ms, bei den gesunden Schwangeren 189 ± 17 ms und bei den schwangeren Diabetikerinnen bereits 243 ± 13 ms.

Im zweiten Trimenon betrug die Dezelerationszeit bei den Gesunden 199 ± 12 ms, bei den Diabetikerinnen 189 ± 17 ms. Ab diesem Zeitpunkt kam es erneut zu einer deutlichen Divergenz mit Werten von 227 ± 18 ms bei den gesunden Schwangeren im dritten Trimenon im Vergleich zu 167 ± 28 ms bei den schwangeren Diabetikerinnen und zum Zeitpunkt der Entbindung von 244 ± 14 ms bei den Gesunden und 155 ± 19 ms bei den Diabetikerinnen.

Acht Wochen nach der Entbindung wurden die Ausgangswerte mit 196 ± 15 ms bei den Gesunden und 231 ± 18 ms bei den Diabetikerinnen nahezu erreicht.

Die isovolumetrische Relaxationszeit verhielt sich entsprechen der Dezelerationszeit. Die Ausgangswerte betragen hier 74 ± 10 ms für die Kontrollgruppe, 72 ± 12 ms für die gesunden Schwangeren und 119 ± 4 ms für die schwangeren Diabetikerinnen.

Im zweiten Trimenon näherten sich die Werte der zwei untersuchten Gruppen mit 87 ± 12 ms bei den Gesunden und 71 ± 5 ms bei den Diabetikerinnen an.

Im dritten Trimenon zeigte sich dann wiederum eine diskrepante Entwicklung mit Werten von 114 ± 12 ms bei den gesunden Schwangeren und 62 ± 5 ms bei den schwangeren Diabetikerinnen, welche zur Entbindung mit Werten von 123 ± 7 ms bei den Gesunden und weiterhin 62 ± 5 ms bei den Diabetikerinnen noch zunahm. Acht Wochen nach der Entbindung wurden Werte von 79 ± 9 ms bei den Gesunden und 104 ± 8 ms bei den Diabetikerinnen gemessen.

Keine signifikanten Veränderungen wurden während der Schwangerschaft bezüglich der Akzelerationszeit registriert. Die Werte gingen hier von 78 ± 6 ms bei der Kontrollgruppe, 78 ± 9 ms bei den gesunden Schwangeren und ebenfalls 78 ± 9 ms bei den schwangeren Diabetikerinnen aus.

Die Folgewerte betragen bei den Gesunden im zweiten Trimenon 79 ± 7 ms, im dritten Trimenon 78 ± 9 ms und zur Entbindung und acht Wochen post partum 78 ± 7 ms, bei den Diabetikerinnen im zweiten Trimenon 79 ± 7 ms, im dritten Trimenon 77 ± 7 ms, zur Entbindung 75 ± 9 ms und acht Wochen post partum 76 ± 7 ms.

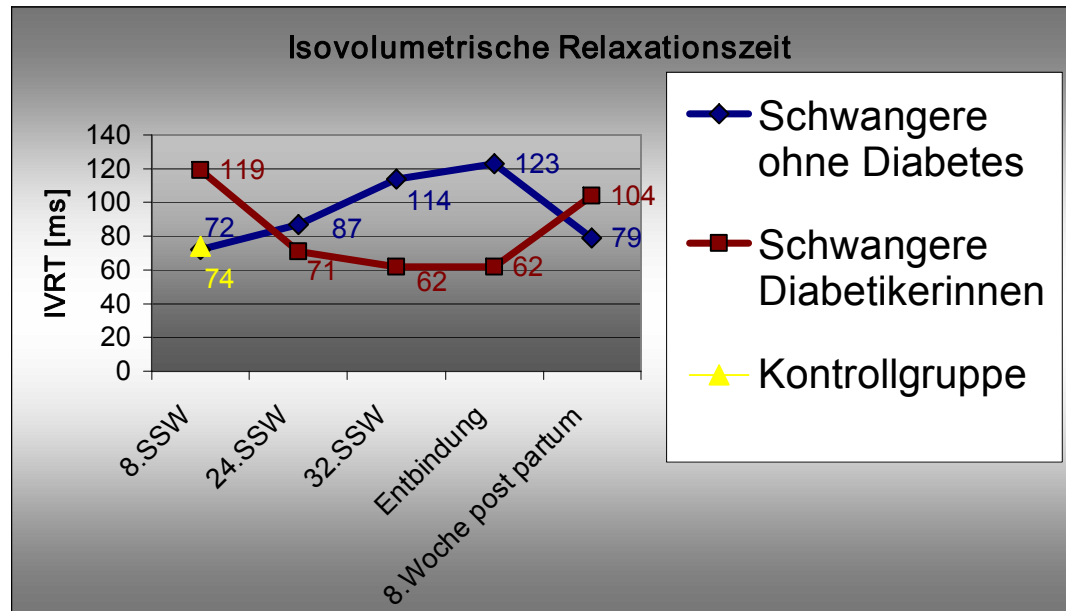
Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den schwangeren Diabetikerinnen eine signifikante Verlängerung der Dezelerationszeit. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung betragen die Werte bei der Kontrollgruppe 192 ± 15 ms, bei den gesunden Schwangeren 189 ± 17 ms und bei den schwangeren Diabetikerinnen bereits 243 ± 13 ms.

Im zweiten Trimenon betrug die Dezelerationszeit bei den Gesunden 199 ± 12 ms, bei den Diabetikerinnen 189 ± 17 ms. Ab diesem Zeitpunkt kam es erneut zu einer deutlichen Divergenz mit Werten von 227 ± 18 ms bei den gesunden Schwangeren im dritten Trimenon im Vergleich zu 167 ± 28 ms bei den schwangeren Diabetikerinnen und zum Zeitpunkt der Entbindung von 244 ± 14 ms bei den Gesunden und 155 ± 19 ms bei den Diabetikerinnen.

Acht Wochen nach der Entbindung wurden die Ausgangswerte mit 196 ± 15 ms bei den Gesunden und 231 ± 18 ms bei den Diabetikerinnen nahezu erreicht.

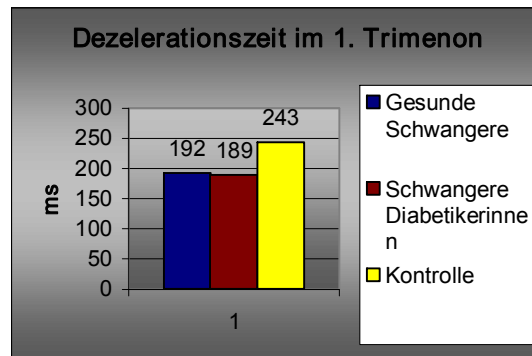
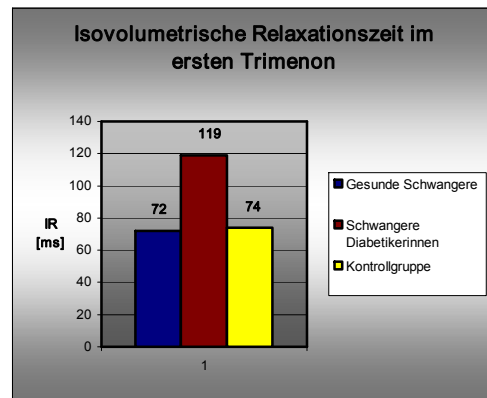
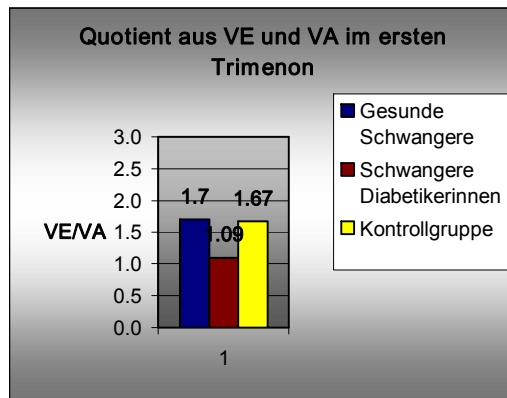
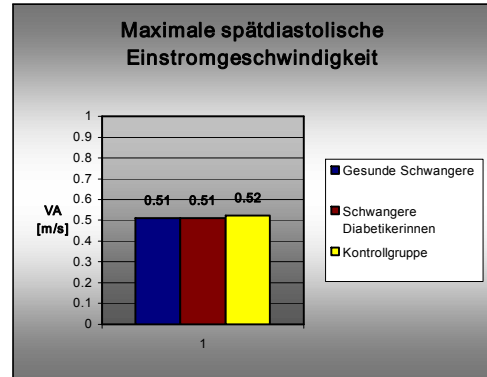
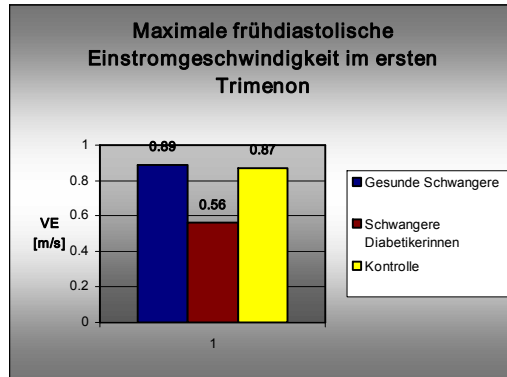
Die isovolumetrische Relaxationszeit verhielt sich entsprechen der Dezelerationszeit. Die Ausgangswerte betrugen hier 74 ± 10 ms für die Kontrollgruppe, 72 ± 12 ms für die gesunden Schwangeren und 119 ± 4 ms für die schwangeren Diabetikerinnen.

Im zweiten Trimenon näherten sich die Werte der zwei untersuchten Gruppen mit 87 ± 12 ms bei den Gesunden und 71 ± 5 ms bei den Diabetikerinnen an. Im dritten Trimenon zeigte sich dann wiederum eine diskrepante Entwicklung mit Werten von 114 ± 12 ms bei den gesunden Schwangeren und 62 ± 5 ms bei den schwangeren Diabetikerinnen, welche zur Entbindung mit Werten von 123 ± 7 ms bei den Gesunden und weiterhin 62 ± 5 ms bei den Diabetikerinnen noch zunahm. Acht Wochen nach der Entbindung wurden Werte von 79 ± 9 ms bei den Gesunden und 104 ± 8 ms bei den Diabetikerinnen gemessen.



Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Zusammenfassend lag bei den Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der 9./10. Schwangerschaftswoche eine Relaxationsstörung vor (V_E $0,52 \pm 0,01$ m/s, V_A $0,51 \pm 0,03$ m/s, V_E/V_A $0,72 \pm 0,08$; Dezelerationszeit 243 ± 13 ms; isovolumetrische Relaxationszeit 119 ± 4 ms).



Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Im Verlauf der Schwangerschaft zeigten sich bei diesen Frauen Veränderungen, die einem restriktivem Füllungsmuster und somit einer schweren diastolischen Funktionsstörung entsprechen.

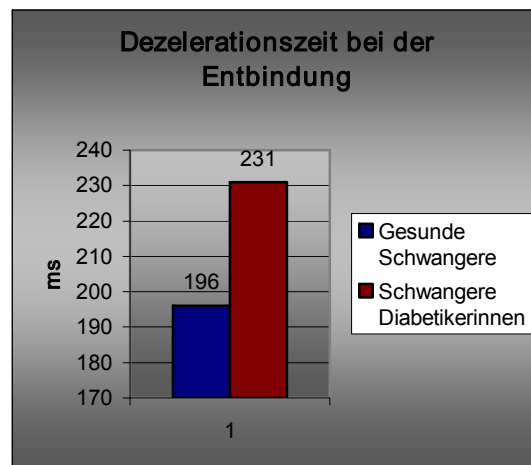
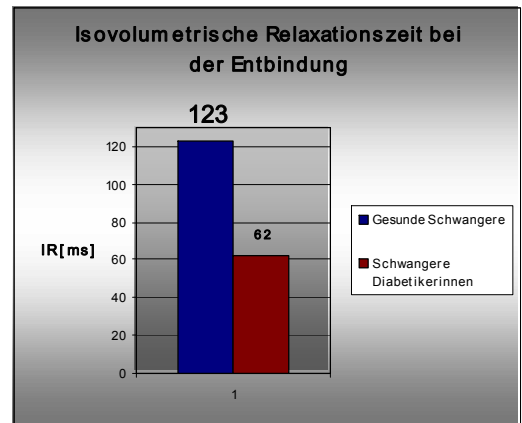
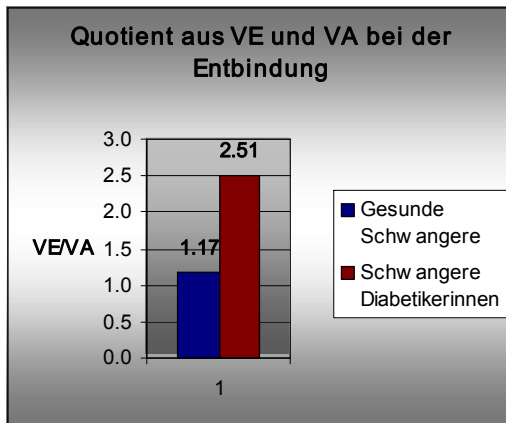
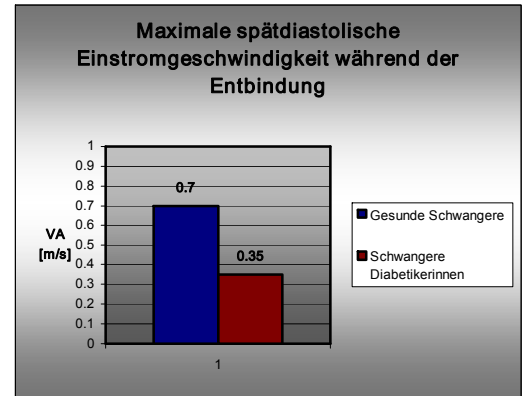
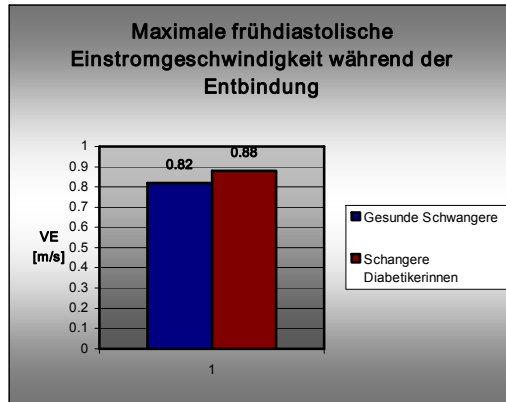
29 schwangere Diabetikerinnen entwickelten ab der 24.Schwangerschaftswoche ein restriktives diastolisches Füllungsmuster, während die übrigen 22 schwangeren Diabetikerinnen erst unter den Wehen und der Einleitung der Geburt kurzfristig eine Restriktion entwickelten.

Demgegenüber war die isovolumetrische Relaxationszeit und die Dezelerationszeit bei den schwangeren Frauen ohne Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Normbereich und stieg erst im 3. Trimenon auf pathologische Werte an. 8 Wochen nach der Entbindung lagen die Werte wieder im Normbereich.

Bei den Schwangeren ohne Diabetes mellitus kam es zu einem signifikanten Anstieg der Dezelerationszeit (von 189 ± 17 auf 244 ± 14 ms; $p < 0,01$). 8 Wochen nach Entbindung zeigte sich tendenziell eine Normalisierung ohne jedoch den Normbereich zu erreichen.

Die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit V_E war bei den schwangeren Frauen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu den schwangeren Nichtdiabetikerinnen und den nicht schwangeren Frauen initial signifikant erniedrigt. Bei normaler maximaler spätdiastolischer Einstromgeschwindigkeit war deshalb das E/A Verhältnis signifikant erniedrigt.

Im zweiten Trimenon zeigte sich bei 29 schwangeren Diabetikerinnen bereits eine diastolische Dysfunktion im Sinne einer Restriktion, während sich zum Zeitpunkt der Entbindung bei schwangeren Frauen mit Diabetes mellitus sogar ein restriktives Füllungsmuster dokumentieren ließ.



Signifikanzen sind im Text verzeichnet

Während der Schwangerschaft kam es in beiden Kollektiven zu einem nicht-signifikanten Anstieg des systolischen Pulmonalvenenflusses mit einem Maximum im zweiten Trimenon. Von den Werten der Erstuntersuchung ausgehend (Kontrollgruppe $0,49 \pm 0,7$ m/s, gesunde Schwangere $0,49 \pm 0,11$ m/s und schwangere Diabetikerinnen $0,48 \pm 0,1$ m/s), stiegen die Werte im zweiten Trimenon bei den Gesunden auf ein Maximum von $0,53 \pm 0,13$ m/s, bei den Diabetikerinnen auf $0,51 \pm 0,11$ m/s.

Im weiteren Verlauf fielen die Werte bei den gesunden Schwangeren im dritten Trimenon auf $0,47 \pm 0,1$ m/s und zum Zeitpunkt der Entbindung auf $0,46 \pm 0,1$ m/s ab, bei den schwangeren Diabetikerinnen auf $0,46 \pm 0,12$ m/s im dritten Trimenon und $0,45 \pm 0,09$ m/s zur Entbindung. Bis acht Wochen nach der Entbindung fielen die Werte auf $0,43 \pm 0,9$ m/s bei den Gesunden und $0,42 \pm 0,6$ m/s bei den Diabetikerinnen ab.

Der diastolische Pulmonalvenenfluss ging von einem Ausgangswert von $0,53 \pm 0,06$ m/s bei der Kontrollgruppe, $0,55 \pm 0,08$ m/s bei den gesunden Schwangeren und $0,58 \pm 0,04$ m/s bei den schwangeren Diabetikerinnen aus.

Im zweiten Trimenon fiel der Wert bei den Gesunden auf $0,47 \pm 0,08$ m/s, bei den Diabetikerinnen auf $0,45 \pm 0,07$ m/s, im dritten Trimenon auf $0,45 \pm 0,11$ m/s bei den Gesunden und $0,43 \pm 0,09$ m/s bei den Diabetikerinnen und zum Zeitpunkt der Geburt auf $0,43 \pm 0,09$ m/s bei den Gesunden und auf $0,41 \pm 0,07$ m/s bei den Diabetikerinnen ab.

Acht Wochen nach der Geburt erreichten die Werte mit $0,51 \pm 0,14$ m/s bei den gesunden Schwangeren und $0,54 \pm 0,10$ m/s bei den schwangeren Diabetikerinnen nicht ganz die Ausgangswerte. Der atriale Pulmonalvenenfluss nahm signifikant im Verlauf der Schwangerschaft um 23% zu.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurde bei der Kontrollgruppe ein Wert von $0,24 \pm 0,06$ m/s, bei den gesunden Schwangeren ein Wert von $0,23 \pm 0,07$ m/s und bei den schwangeren Diabetikerinnen ein Wert von $0,22 \pm 0,09$ m/s gemessen.

Bei den gesunden Schwangeren betragen die Werte im zweiten Trimenon auf $0,30 \pm 0,05$ m/s, im dritten Trimenon auf $0,30 \pm 0,07$ m/s und unter der Geburt $0,29 \pm 0,05$ m/s, acht Wochen post partum wurde mit $0,24 \pm 0,09$ m/s der Ausgangswert fast erreicht.

Bei den schwangeren Diabetikerinnen betragen die Werte im zweiten Trimenon $0,31 \pm 0,07$ m/s, im dritten Trimenon $0,32 \pm 0,06$ m/s und zum Entbindungszeitpunkt $0,34 \pm 0,11$ m/s, auch hier wurde acht Wochen post partum mit $0,24 \pm 0,07$ m/s der Ausgangswert beinahe erreicht.

Die Zeitdauer des atrialen Pulmonalvenenfluss zeigte über den Zeitraum der Schwangerschaft in beiden Gruppen keine signifikanten Schwankungen.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurden hier die Werte 117 ± 17 ms für die Kontrollgruppe, 118 ± 18 ms für die gesunden Schwangeren und 116 ± 15 ms für die schwangeren Diabetikerinnen gemessen.

Im zweiten Trimenon betrug die Zeitdauer bei den Gesunden 116 ± 21 ms, im dritten Trimenon 115 ± 19 ms und zum Zeitpunkt der Entbindung 111 ± 12 ms. Acht Wochen nach der Entbindung wurde mit 117 ± 19 ms wieder nahezu der Ausgangswert erreicht.

Bei den Diabetikerinnen betrug die Werte im zweiten Trimenon 115 ± 12 ms, im dritten Trimenon 113 ± 17 ms und zum Zeitpunkt der Entbindung 112 ± 14 ms.

Acht Wochen post partum wurde hier mit 116 ± 14 ms der Ausgangswert erreicht.

Daraus lässt sich ableiten, dass bei den Werten des Pulmonalvenenflusses zwischen den schwangeren Frauen mit und ohne Diabetes mellitus kein signifikanter Unterschied bestand.

Es zeigte sich auch kein statistisch relevanter Unterschied der initialen Daten mit dem altersentsprechenden Normalkollektiv nicht schwangerer Frauen.

Im Rahmen der Entbindung wurden bei 10 Frauen mit Diabetes mellitus Komplikationen registriert.

Diabetikerinnen mit ausschließlich gestörtem Relaxationsmuster während des Schwangerschaftsverlaufs wiesen ebenso wie die schwangeren Frauen ohne Diabetes mellitus einen klinisch unauffälligen Verlauf auf.

Ausschließlich bei Frauen mit Diabetes mellitus welche schon im Verlauf der Schwangerschaft ein restriktives diastolisches Füllungsmuster entwickelt hatten, wurden während der Wehentätigkeit und der Entbindung Komplikationen registriert.

Bei sieben Frauen musste bei hochgradigen ventrikulären Herzrhythmusstörungen (Salven; ventrikuläre Tachykardien) der Mutter sowie pathologischen Kardiotokographien des Kindes eine Notfall-Sectio eingeleitet werden da.

Bei drei der Frauen musste bei progredienter Dyspnoesyndromatik im Rahmen einer beginnenden kardialen Dekompensation frühzeitig die Entbindung eingeleitet werden. Insgesamt zeigten sich bei 34% (10 von 29 Frauen) vital bedrohliche Komplikationen.

Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf

Normalkollektiv (n=45)	Schwangere Diabetikerinnen mit diastolischer Dysfunktion i.S. einer gestörten Relaxationszeit (n=22)	Schwangere Diabetikerinnen mit frühzeitiger diastolischer Dysfunktion i.S. einer Restriktion (n=29)
Klinisch unauffälliger Schwangerschaftsverlauf: Keine Probleme für Mutter und Kind	Klinisch unauffälliger Schwangerschaftsverlauf: Keine Probleme für Mutter und Kind	<u>Komplikationen bei insgesamt 10 Patientinnen:</u> <u>2 Patientinnen:</u> Notfall-Sectio bei pathologischem EKG des Kindes bei Einsetzen der Wehen <u>3 Patientinnen:</u> Vorzeitige Einleitung der Geburt wegen progredienter Dyspnoe der Mutter <u>5 Patientinnen:</u> Notfall-Sectio bei vital gefährlichen Herzrhythmusstörungen der Mutter (VT`s, Salven, Couplet`s und SVT)

V.Diskussion

Wie bereits in früheren Studien belegt [*McAnulty 1990*] treten im Verlauf der normalen Schwangerschaft charakteristische hämodynamische Veränderungen im Sinne veränderter systolischer und diastolischer Füllungsmuster. Als Grund dafür ist vor allem der Anstieg des Gesamtkörperwassers um 40-100% sowie eine Zunahme des Blutvolumens um 30-50% mit einer daraus resultierenden „physiologischen“ Anämie zu nennen. Resultat dieser zusätzlichen Volumenbelastung ist eine reaktive Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten belegen zum einen diese Muskelmassenzunahme des linken Ventrikels sowohl bei den Gesunden Schwangeren als auch bei den schwangeren Diabetikerinnen, zum anderen einen Anstieg der Herzfrequenz sowie des Herzminutenvolumens als zusätzliche Zeichen der chronischen Volumenbelastung bei korrespondierendem Abfall des systemischen vaskulären Widerstands in beiden Patientenkollektiven.

In Analogie zu den Ergebnissen früherer Studien [*Laird-Meeter 1979, Robson 1987*] fielen auch in der vorliegenden Studie bei beiden Kollektiven die linksventrikuläre Auswurfraction und Verkürzungsfraktion signifikant im dritten Trimenon ab.

Zu Erwähnen bleibt hierbei, dass von einigen Autoren allerdings auch eine unveränderte linksventrikuläre Auswurffraktion während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs beschrieben wird [*Clapp 1997, Katz 1978*].

Sowohl im Verlauf der Schwangerschaft gesunder Frauen als auch in dem von Diabetikerinnen treten vergleichbare reversible hämodynamische Veränderungen in Ruhe mit Abnahme der systolischen Pumpfunktion und einer Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse bzw. des linksventrikulären Muskelmassenindex auf. Die Zunahme der linksventrikulären Wanddicke und linksventrikulären Muskelmasse trat in beiden Kollektiven im zweiten Trimenon mit einem Maximum im dritten Trimenon auf. Hierbei ließ sich eine Korrelation zwischen dem Anstieg des Herzminutenvolumens und der linksventrikulären Hypertrophie beobachten.

Nach der Entbindung zeigt sich bereits acht Wochen später eine komplette Regression der unter der Schwangerschaft in beiden Untersuchungsgruppen aufgetretenen linksventrikulären Hypertrophie [*Robson 1987*]. Die Werte für die linksventrikuläre Masse und den Muskelmassenindex des linken Ventrikels waren am Ende der Schwangerschaft bei den schwangeren Frauen mit und ohne Diabetes mellitus höher als bei den alters-entsprechenden nicht schwangeren Frauen des Kontrollkollektivs.

Die schwangeren Frauen ohne Diabetes mellitus zeigten trotz vergleichbarer Zunahme der linksventrikulären Masse bis vor der eigentlichen Entbindung, ein normales linksventrikuläres Füllungsverhalten.

Vergleichbar mit der „physiologischen“ Hypertrophie beim Sportlerherzen könnte der Begriff der „physiologischen“ Schwangerschaftshypertrophie geprägt werden, welche sich von den „pathologischen“ Hypertrophieformen bei arterieller Hypertonie, Aortenklappenstenose und hypertroph obstruktiver Kardiomyopathie mit eingeschränkter linksventrikulärer Füllungsdynamik abgrenzt.

Unsere Daten bestätigen, dass sich bei noch normaler linksventrikulärer systolischer Pumpfunktion bereits eine signifikante Einschränkung der diastolischen Funktion zu verzeichnen ist.

In der Mehrzahl der Fälle wird die frühdiastolische Störung der schnellen linksventrikulären Füllung auch vor der Entwicklung elektro- oder echokardiographischer Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie beobachtet [*Snider 1985*].

Im Verlauf der Schwangerschaft gesunder Frauen ließ sich eine reversible diastolische Dysfunktion im Sinne eines gestörten Relaxationsmusters kurzfristig zum Zeitpunkt der Volumen- und Druckbelastung während der Wehentätigkeit und Entbindung nachweisen. Bei den schwangeren Diabetikerinnen bestand allerdings bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, noch vor Zunahme der Muskelmasse eine diastolische Dysfunktion im Sinne eines gestörten Relaxationsmusters.

Diese offenbar schon sehr frühzeitig auftretenden funktionellen Störungen der Diastole müssen demnach als erste Zeichen einer „diabetischen Herzmuskelerkrankung“ gedeutet werden [*Rubler et al. 1972, Hamby 1974, Fein 1985/94, Zarich 1989, Gelderisi 1991, Schannwell 1999, Büyükgebiz 2000, Mihm 2001*].

Zuerst in postmortem Studien beschrieben, wurde später auch in anderen Patientenkollektiven mit der Haupterkrankung Kardiomyopathie eine stark erhöhte Inzidenz für Diabetes mellitus entdeckt. Es folgen vor allem Einzelfallbeschreibungen, die als gemeinsamen Nenner die Entwicklung einer Kardiomyopathie als erste Komplikation eines Diabetes mellitus haben. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die rechtzeitige Bestimmung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter bei Schwangeren mit arterieller Hypertonie frühzeitig die Erkennung funktioneller Endorganschädigung des Herzmuskels noch vor Einschränkung der linksventrikulären systolischen Funktion ermöglicht.

Im experimentellen Tiermodell (Rattenherz) [*Mihm 2001*] konnte bewiesen werden, dass es beim Diabetes mellitus Typ 1 zu einer einzigartigen Form der Kardiomyopathie kommt und zwar ohne die normalerweise begleitenden arteriosklerotischen Veränderungen. Wie in der vorliegenden Studie konnte auch hierbei die Effektivität der echokardiographischen pathologischer Veränderungen im Hinblick auf eine mögliche Prävention des Fortschreitens der Erkrankung gezeigt werden.

Das Hauptaugenmerk unserer Untersuchung lag deshalb auf der Beobachtung des Effektes eines Zusammentreffens der vorbeschriebenen Risikofaktoren und deren Wechselwirkungen.

Doppler-echokardiographische Befunde von Zarich und Airaksinen [*Zarich1988/89; Airaksinen1989*] deuten auf eine Betonung der atrialen Füllung beim Diabetes mellitus hin, die auf eine Verlangsamung der linksventrikulären Relaxation mit Störung eines aktiven, energieverbrauchenden Prozesses hinweisen.

Eine diffuse Myokardischämie infolge einer Mikroangiopathie kann desweiteren zum Untergang von Myozyten mit nachfolgender Fibrosierung führen.

In der Literatur wurde beschrieben [*Brilla 1991, Gaasch, Grossmann*], wie bei fibrotischen Umbauprozessen und Störungen der Zellmatrix, eine Erhöhung der Steifigkeit sowohl des Gesamtventrikels als auch des linksventrikulären Myokards zu einer Beeinträchtigung diastolischer Funktionsparameter führen kann.

Die veränderte Gewebetextur mit Zunahme des Kollagengehalts als Zeichen einer reparativen Fibrose bewirkt eine Abnahme der myokardialen Dehnbarkeit des linken Ventrikels und dadurch Zunahme der myokardialen Steifigkeit [*Brilla 1991, Weber 1992*].

Neueste Studien sehen metabolische Veränderungen auf zellulärer Ebene als mitursächlich für die Entstehung der diabetischen Kardiomyopathie an, vor allem die verminderte Aktivität von Proteinkinasen und Phosphatasen, sowie Störungen der intrazellulären pH-Regulation und des Calciumstoffwechsels.

Ebenso spielt die abnehmende exogene Regulation der Herzaktivität zum Beispiel durch mangelnde Sympatikusaktivität eine Rolle.

Nachfolgend reduziert die bestehende Kardiomyopathie die Empfindlichkeit der Myozyten für Noradrenalin und andere trophische Faktoren die für die Ionenkanalexpression eine bedeutende Rolle spielen [*Casis O et al. 2004*].

Bei 57% der Diabetikerinnen wurde im Verlauf der Schwangerschaft bereits am Ende des zweiten Trimenon eine Verschlechterung der diastolischen Dysfunktion im Sinne einer Restriktion dokumentiert.

Bei vorbestehender Verzögerung der Relaxation und mit der Erhöhung der Kammersteifigkeit verbundenen Verschlechterung der passiven diastolischen Eigenschaften des Ventrikels verringert sich die Koronarreserve und verschiebt die Druck-Volumen-Schleife auf ein ungünstigeres Arbeitsniveau. In der Literatur werden diese Veränderungen als eine Risikokonstellation für potentiell bedrohliche Herzrhythmusstörungen beschrieben [*Melina 1992*].

Im Rahmen der Entbindung dokumentierten wir bei 34% der Frauen, die bereits frühzeitig ein restriktives Füllungsmuster entwickelten vital bedrohliche Komplikationen im Rahmen der durch Druck- und Volumenbelastung ausgezeichneten Zeit der Entbindung.

Die frühzeitige Entwicklung eines restriktiven Füllungsmuster scheint prädiktiv für vitale Herzrhythmusstörungen und Herz-Kreislaufprobleme im Verlauf der Schwangerschaft und der Entbindung zu sein.

Nur mittels Notfall-Sectio und frühzeiger Einleitung der Entbindung konnten die Komplikationen beherrscht werden.

Herauszustellen ist hierbei noch einmal, das es sich bei den untersuchten Patientinnen um „ideale“ Diabetikerinnen, das heißt das neben der guten Einstellung des Diabetes mellitus und der vorhandenen Compliance der Patienten, sämtliche diabetogenen Organveränderungen als Ausschlusskriterium galten. Im Sinne der Vergleichbarkeit war dies eine Notwendigkeit, man muss jedoch bedenken, dass im Normalfalle eine solch gute Ausgangssituation nicht als selbstverständlich angesehen werden kann.

Zu vermuten ist daher, das unter weniger idealen Bedingungen, also mangelhafter Blutglukoseeinstellung sowie einer kardiologischen, pulmonalen oder nephrologischen Vorschädigung sich die Zahl der Geburtskomplikationen noch erhöhen würde.

Die in unseren Untersuchungen registrierten Komplikationen bei den Kinder ergaben sich aus den veränderten hämodynamischen Verhältnissen der Mütter, die einen arrhythmogenen Effekt auf den Kreislauf der Kinder ausübten.

Aufgabe von Folgestudien könnte es sein, zu untersuchen, ob die von uns beschriebenen hämodynamischen Veränderungen bei den Müttern auch einen langfristigen Effekt auf den Kreislauf der Kinder haben und bei diesen eine nochmals höhere Inzidenz für hämodynamisch bedeutsame Fehlentwicklungen besteht, welche bei Kindern diabetischer Mütter ohnehin erhöht ist.

Dies wäre insbesondere wünschenswert da Studien mit größeren Patientenkollektiven weitaus mehr Missbildungen bei Kindern diabetischer Mütter beschrieben als bei Kinder von Frauen ohne Diabetes mellitus.

Nachdem Cordero [*Cordero 1994*] in seinen empfohlenen Maßnahmen zur Prävention kongenitaler Fehlbildungen eine Verbindung zum Diabetes mellitus der Mutter aufzeigte, wird in einer Folgestudie [*Loffredo 2001*] der mütterliche Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor für solche Fehlbildungen beschrieben. Im Laufe neuerer Studien konnte bei der Untersuchung von einhundert Kindern an Diabetes Mellitus erkrankter Mütter in 38 Prozent der Fälle eine Hypertrophe Kardiomyopathie nachgewiesen werden, in 70 Prozent der Fälle ein persistierender Ductus Arteriosus und in 68 Prozent der Fälle ein offenes Foramen ovale [*Abu-Sulaiman RM et al. 2004*]. Grund für diese bereits fetale Entstehung der Hypertrophen Kardiomyopathie könnte eine bei Schwangerschaften an Diabetes Mellitus erkrankter Frauen nachgewiesene signifikante Steigerung des fetalen Kreislaufs im Sinne eines Kompensationsmechanismus bei suboptimaler Blutversorgung sein [*Lisowski LA et al. 2003*]

Nach der Literatur [*Green et al. 1989, Kitzmiller et al. 1991, Reece and Eriksson 1996*] kann trotzdem die Anzahl der vorgeschädigten Kinder durch einen konsequente HbA1c-Einstellung der Mütter vermindert werden kann.

Besonders innerhalb des Kollektivs der kardiovaskulären Fehlbildungen sehen verschiedene Studien [*Becerra et al. 1990, Forenoz et al. 1990, Ramos-Arollo et al. 1992*] ein großes Potential präventiv tätig zu werden.

Neue Studien [*Suhonen et al. 2000*] belegen, das im Gegensatz zu der früher angenommenen „HbA1c-Schwelle“, ab der eine Fruchtschädigung als wahrscheinlich anzunehmen ist, auch schon bei geringen Werten (2-6 SD Units) kardiovaskuläre Komplikationen häufiger auftreten als beim Kontrollkollektiv.

Zu überlegen wäre hier eine Korrektur des bisher empfohlenen HbA1c-Wertes von unter 10 SD Units auf unter 2-5 SD Units bei Schwangeren Frauen.

Zu begrüßen wäre dies auch deshalb, weil bisher der genaue Pathomechanismus zwischen Diabetes mellitus und Kardiomyopathie nicht genau bekannt ist und somit nur eine ideale HbA1c-Einstellung eine gewisse Sicherheit bieten kann.

Auch könnte das zusätzliche Risiko für das zu erwartende Kind eine verbesserte Compliance der betroffenen Frauen bewirken, wenn diese behutsam an das Thema herangeführt werden.

Erwähnt sei hier auch, dass gemäß einer psychologischen Studie der Betreuung der Mutter ein großer Stellenwert beigemessen werden muss, da sie einerseits über das mit ihrer Krankheit verbundene Risiko für sich selbst und das Kind aufgeklärt werden muss um eine geeignete Compliance zu erreichen, andererseits aber auch der damit verbundene Stress beachtet werden muss der sich zusätzlich negativ auf den Kreislauf auswirken kann [*Berg und Honkasalo2000*].

VI.Zusammenfassung

Während die Volumenbelastung in der normalen Schwangerschaft zu einer reversiblen „physiologischen“ linksventrikulären Hypertrophie, einer kurzfristigen Abnahme der systolischen Pumpfunktion kurz vor der Entbindung und einer signifikanten Veränderung der linksventrikulären diastolischen Funktion im Sinne eines gestörten Relaxationsmusters führt, konnte bei einigen schwangeren Frauen mit Diabetes mellitus frühzeitig Veränderungen im Sinne einer restriktiven Kardiomyopathie dokumentiert werden. Bei 34% dieser schwangeren Diabetikerinnen führten diese Veränderungen zu vital bedrohlichen Komplikationen. Demnach gilt es festzuhalten, dass ein bestehender Diabetes mellitus immer ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer Kardiomyopathie ist und unter der zusätzlichen kardialen Belastung einer Schwangerschaft besondere Aufmerksamkeit verlangt.

Im Sinne vorangegangener Studien ist gemäß unseren Ergebnissen neben der frühzeitigen HbA_{1c} Kontrolle mit nachfolgender genauen Einstellung der Diabetikerinnen, der psychologischen Betreuung der Mutter sowie der echokardiographischen Untersuchung des Kindes auch eine engmaschige echokardiographische Untersuchung inklusive der Bestimmung der diastolischen Füllungsparameter der Mutter anzuraten.

Ergibt sich hierbei eine vollkommen normale kardiale Funktion ohne Relaxationsstörungen und hämodynamische Veränderungen der diastolischen Füllungsparameter über die schwangerschaftsinduzierten Veränderungen hinaus ist nicht mit einer erhöhten Rate an vital bedrohlichen Kreislaufsituationen bei Mutter und Kind zu rechnen.

Fällt bei der initialen Untersuchung jedoch bereits ein gestörtes Relaxationsmuster auf, müssen diese Frauen im Hinblick auf die möglichen Komplikationen besonders im letzten Trimenon unbedingt intensiv überwacht werden.

Zeigt sich bei den Folgeuntersuchungen im zweiten Trimenon ein beginnendes restriktives Füllungsmuster besteht die Gefahr vermehrter Komplikationen unter der Geburt, eventuell muss zu einer zeitigen Sectio geraten werden, bevor die Komplikationen für Mutter und Kind vital bedrohlich werden.

Man muss gemäß unserer Studie annehmen, dass die diastolischen Funktionsparameter als frühzeitige Prädiktoren einer erhöhten Gefährdung durch vitale Komplikationen bei schwangeren Diabetikerinnen nicht erst im letzten Trimenon kurz vor der Entbindung Veränderungen zeigen, sondern in Gegenteil schon im ersten Trimenon fassbar sind.

Durch das damit geschaffene therapeutische Fenster sollte eine ausreichende Möglichkeit zur klinischen Überwachung und gegebenenfalls zur frühzeitigen Intervention bestehen.

VII.Literatur

1. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatric cardiology* 2004;25:137-140
2. Airaksinen KEJ, Koistinen MJ, Ikäheimo MJ. Augmentation of atrial contribution to left ventricular filling in IDDM subjects as assessed by pulsed Doppler echocardiography. *Diabetes Care* 1989; 12:159-161
3. Appleton CP. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary venous flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1562-1574
4. Becerra JE, Khoury MJ, Codero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: A population based case-control study. *Pediatrics* 1990;85:1-9
5. Berg M, Honkasalo M-L. Pregnancy and diabetes – a hermeneutic phenomenological study of women's experiences. *J. Psychosom Obstet Gynecol* 2000;21:39-48

6. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension: role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries.
Circ Res 1991; 69: 107-115
7. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, Gemelli M, Franceschini-Grisolia E, Longhini C, Giommi L, Barbaresi F, Stritoni P. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. Am Heart J 1994; 128: 293-300
8. Büyükgebiz A, Saylam G, Dündür B, Böber E, Ünal N, Akcoral A. Dilated cardiomyopathy as the first early complication in a 14-year old girl with diabetes mellitus type I. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2000;13:1143-1146
9. Casis O, Echevarria E. Diabetic cardiomyopathie: electromechanical cellular alterations. Current vascular pharmacology 2004;2:237-248
10. Cecconi M, Manfrin M, Zanolli R, Colonna P, Ruga O, Pangrazi A, Soro A. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular end-diastolic pressures in patients with coronary artery disease. J Am Soc Echocardiogr 1996; 9: 241-250

11. Clapp JF III, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-1473
12. Cordero JF. Finding the cause of birth defects. *N Engl J Med* 1994; 331:48-49
13. Devereux RB, Casale PN, Eisenberg RR, Miller DH, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 82-87
14. Duvekot JJ, Peeters LH. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49 (12 suppl) S1- S14
15. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Pro Cardiovasc Dis* 1985; xxvii:255-270
16. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic Cardiomyopathy *Drugs Ther* 1994; 8:65-73
17. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Clark EB. Maternal Diabetes and cardiovascular malformations: predominance of double-outlet right ventricle and truncus arteriosus. *Teratology* 1990; 41:319-326

18. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991;68:85-89
19. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First trimester haemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989; 39:225-231
20. Hart MV, Morton MJ, Hosenpud JD, Metcalfe J. Aortic function during normal. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 887-891
21. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *Jama* 1974;229:1749-1754
22. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68: 540-543
23. Katz R, Karliner JS, Resnik R. Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978; 58: 434-441
24. Kitzmiller JL, Gavin CA, Gin GD, Peterson LJ, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes – glycemic control prevents congenital abnormalities. *Jama* 1991;265:731-736

25. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. Mayo Clin Proc 1994; 69: 212-224
26. Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, Lee E, Moulinier LE, Cahalan MK, Schiller NB. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. Circulation 1990; 82: 1127-1139
27. Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. Am Heart J 1987; 114: 836-851
28. Laird-Meeter K, van de Ley G, Bom TH, Wladimiroff JW, Roelandt J. Cardiocirculatory adjustments during pregnancy: an echocardiographic study. Clin Cardiol 1979; 2: 328-332
29. Lisowski LA, Vweheijen PM, De Smedt MM, Visser GH, Meijboom EJ. Altered fetal circulation in type-1 diabetic pregnancies. Ultrasound in Obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2003;21:365-369

30. Loffredo CA, Wildon PD, Ferencz C. Maternal Diabetes: An independent risk factor for major cardiovascular Malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology* 2001; 64:98-106
31. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 849-856
32. McAnulty JH, Metcalfe J, Ueland K. Heart disease and pregnancy. In: Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, Sonnenblick EH, Wenger NK (eds) (1990) *The Heart, Arteries and Veins*. Ed 7. New York, NY: McGraw-Hill pp 1465-1478
33. Melina D, Colivicchi F, Guerrera G, Melina G, Frustaci A, Caldarulo M, Guerrera C. Prevalence of left ventricular hypertrophy and cardiac arrhythmias in borderline hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 570-573
34. Mihm MJ, Seifert JL, Coyle CM, Bauer JA. Diabetes related cardiomyopathy: Time dependent echocardiographic evaluation in an experimental rat model. *Life sciences* 2001; 69:527-542

35. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Holmes DR Jr, Housmans PR, Ritman EL, Tajik AJ (1989) Significance of Doppler indices of Diastolic filling of the left ventricle: comparison with invasive hemodynamics in a canine model. *Am Heart J* 118: 1248-1258
36. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography: effect of different loading conditions. *Circulation* 1990; 81: 1488-1497
37. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 246-270
38. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL Jr, Ribeiro LG, Miller RR. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 64: 744-753
39. Robson SC, Dunlop W, Moore M, Hunter S. Combined Doppler and echocardiographic measurement of cardiac output: theory and application in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1014-1027

40. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W (1989) Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256: H1060-H1065
41. Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Hemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1028-1039
42. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1687-1696
43. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595-602
44. Schannwell CM, Heggen S, Schoebel FC, Marx R, Perings Ch, Leschke M, Strauer BE. Frühzeitige Einschränkung der diastolischen Funktion bei jungen Typ-I-Diabetikern als Erstmanifestation einer diabetischen Herzmuskelerkrankung. *Z Kardiol* 1999; 88: 338-346

45. Snider AR. Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension.
Am J Cardiol 1985; 56: 921- 926
46. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. Circulation 1989; 79: 1226-1236
47. Suhonen L, Hiilismaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. Diabetologia 2000; 43: 79-82
48. Weber KT, Brilla CG. Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system.
J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl 1): S48-S54
49. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler-echocardiography.
J AM Coll Cardiol 1988; 12: 114-120
49. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy.
Am Heart J 1989; 118: 1000-1012

Sebastian Löhnert

Lebenslauf

Geboren	23.07.1977 in Bonn
Vater	Gert Löhnert, Lehrer
Mutter	Dr.med. Gabriele Löhnert, Ärztin
1984-1988	Besuch der St.-Franziskus-Grundschule in Düsseldorf Mörsenbroich
1989-1997	Besuch des St.-Suitbertus-Gymnasiums in Düsseldorf Kaiserswerth
Mai 1997	Abitur
ab Juli 1997	Fünfmonatiges Pflegepraktikum im Marienkrankenhaus Kaiserswerth
01.01.1998	Eintritt in die Bundeswehr als Soldat auf Zeit, Sanitätsoffizieranwärter Grundausbildung, Fahnenjunkerlehrgang, Offizierlehrgang
15.10.1998	Beginn des Studiums an der Heinrich.Heine-Universität Düsseldorf
Aug. 2000	Physikum
Aug. 2001	1.Staatsexamen
Aug. 2003	2.Staatsexamen
Nov. 2004	3.Staatsexamen
03.12.2004	Approbation

Linksventrikuläre diastolische Funktion bei Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, eine prospektive Studie mittels M-Mode- und Doppler-Echokardiographie

Abstract

Die vorliegende Studie soll den Zusammenhang zwischen früh auftretenden linksventrikulären Funktionsstörungen bei schwangeren Typ I Diabetikerinnen und bei diesem Kollektiv auftretende kardiale Veränderungen und dadurch bedingte Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen aufzeigen. Trotz der bekannten Folgeerkrankungen durch einen langjährigen und schlecht eingestellten Diabetes mellitus konnte die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Patienten in den letzten Jahren durch Screeningmaßnahmen und veränderte Behandlungsregime deutlich verbessert werden.

Die optimale Diabeteseinstellung erfordert aber auch eine möglichst konstante Stoffwechsel- und Kreislaufsituation. Gerade die Kreislaufsituation ändert sich aber im Laufe einer Schwangerschaft bei einer gesunden Frau natürlicherweise, so dass diese physiologischen Veränderungen bei Diabetes mellitus Erkrankung erhöhte Aufmerksamkeit benötigen.

Folgen wie die Makrosomie oder vermehrte Fehlentwicklungen des Herz-Kreislauf-Systems Bei Kindern von Typ-I Diabetikerinnen wurden in der Literatur schon beschrieben und weisen auf die Notwendigkeit einer adäquaten Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft hin. Ziel unserer Studie war es nun, bereits im Schwangerschaftsverlauf auftretende Vorboten einer möglichen Gefährdung von Mutter und Kind im Sinne nicht-invasiv messbarer pathologischer Parameter zu diskriminieren.

Diese sollen zukünftig eine zusätzliche Überwachung der sich durch die Grunderkrankung ergebenden risikoreicheren Schwangerschaft ermöglichen, somit eine frühzeitige Intervention z.Bsp. im Sinne einer Sectio caesarea erlauben und damit die Möglichkeit bieten, potentiell gefährliche Verläufe von Mutter und Kind abzuwenden.

Wir untersuchten 51 schwangere Frauen mit gut eingestelltem Typ-I Diabetes ohne manifeste Folgeerkrankungen, sowie als Kontrollgruppe a) 45 gesunde Schwangere und b) 36 gesunde, nicht schwangere Frauen.

Während jedes Trimenons sowie zum Zeitpunkt der Geburt und acht Wochen danach wurden zusätzlich zu den vorgeschriebenen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen durch uns echokardiographisch die linksventrikulären Parameter der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit, der maximalen spätdiastolischen Einstromgeschwindigkeit, des Quotienten aus Akzelerations- und Dezelerationszeit, der isovolumetrischen Relaxationszeit, des systolischen Pulmonalvenenflusses, des diastolischen Pulmonalvenenflusses und des atrialen Pulmonalvenenflusses erhoben.

Das Resultat der Studie war, dass neben den gewöhnlichen in der Schwangerschaft zu erwartenden Änderungen der Kreislaufverhältnisse bei den Diabetikerinnen zusätzliche hämodynamische Veränderungen auftraten.

So kam es in 22 Fällen zu einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion im Sinne einer gestörten Relaxationszeit, die jedoch klinisch ohne Folgen blieb.

In 29 Fällen, ausnahmslos bei schwangeren Diabetikerinnen die schon frühzeitig die obengenannte gestörte Relaxationszeit aufwiesen, kam es zusätzlich zu einer weitergehende diastolischen Dysfunktion im Sinne einer Restriktion. Bei 10 Patientinnen aus dieser Gruppe kam es im Geburtsverlauf zu potentiell lebensbedrohlichen Zuständen für Mutter und Kind, so dass in 3 Fällen die Geburt vorzeitig eingeleitet werden musste, in 7 Fälle sogar eine Notfall-Sectio unumgänglich war.

Als Ergebnis kann festgehalten werden, dass dem Schwangerschaftsverlauf bei Typ-I Diabetikerinnen auch bei guter Stoffwechseleinstellung erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden muss. Insbesondere würde sich hier bei schwangeren Diabetikerinnen ein routinemäßiges echokardiographischen Screening anbieten, mit dessen Hilfe Risikoverläufe frühzeitig erkannt und adäquat therapiert werden könnten.