

Aus der Klinik für Geburtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Auswirkungen einer einmaligen Lungenreifeinduktion mit
Betamethason auf die materno-plazento-fetale
Glukosehomöostase**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne-Katrin Hardt

aus Templin

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Antenatale Steroide zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt.....	1
1.2 Antenatale Steroide als Modell für Perinatale Programmierung.....	2
1.3 Fetales Wachstum – Glukose und transplazentarer Glukosetransfer.....	5
1.4 Fetales Wachstum – Hormonelle Regulation der Glukosehomöostase.....	10
1.5 Zielsetzung.....	18
2 Methodik.....	20
2.1 Studienprotokoll.....	20
2.2 Fotometrie.....	21
2.3 Immunhistochemie (IHC).....	22
2.4 Western Blot (WB).....	23
2.5 Immunradiometrischer Assay (IRMA).....	28
2.6 Enzymgekoppelte Immunadsorptionstests (ELISA).....	28
2.7 Statistische Auswertung.....	29
2.8 Materialien.....	32
3 Ergebnisse.....	35
3.1 Beschreibung des Studienkollektivs.....	35
3.2 Einfluss von Betamethason auf die maternale Glukosehomöostase.....	41
3.3 Einfluss von Betamethason auf den transplazentaren Glukosetransfer.....	46
3.4 Einfluss von Betamethason auf die fetale Glukosehomöostase.....	51
3.5 Übersicht der relevanten Ergebnisse.....	56
3.6 Korrelationen.....	56
4 Diskussion.....	57
4.1 Maternale Glukosehomöostase nach Betamethason.....	57
4.2 Transplazentarer Glukosetransfer nach Betamethason.....	68
4.3 Fetale Glukosehomöostase nach Betamethason.....	73
4.4 Schlussfolgerung.....	76
5 Literaturverzeichnis.....	78

6	Eidesstattliche Versicherung.....	93
7	Anteilerklärung	94
8	Lebenslauf	95
9	Danksagung.....	98

Abkürzungsverzeichnis

A	Mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANCOVA)
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGRP	Agouti-ähnliches Peptid
AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Antenatale Steroide (Glukokortikoide)
BET	Betamethason (-gruppe)
BM	Basale Plasmamembran (Basal membrane)
BMI	Körpermasseindex (Body-Mass-Index)
CON	Kontrollgruppe
CRH	Corticoliberin (Corticotropin-releasing hormone)
DEX	Dexamethason
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)
EZ	Endothelzelle
F	Exakter Test nach Fisher
GH	Hypophysäres Wachstumshormon (Growth hormone)
GLUT	Glukosetransporter (Glucose transporters)
H	Holm-Bonferroni Methode
HOMA-IR	HOMA-Index (Homeostasis model assessment)
11 β -HSD2	11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 2
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Hypothalamic- pituitary- adrenal axis)
IHC	Immunhistochemie (Immunohistochemistry)
i.m.	intramuskulär
IGF	Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (Insulin-like growth factors)
IGFBP	IGF-Bindungsprotein (Insulin-like growth factor-binding protein)
IQR	Interquartilsabstand (Interquartile range)
IRMA	Immunradiometrischer Assay (Immuno radiometric assay)
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion (intrauterine growth restriction)
K	Kruskal-Wallis-Test

K _M	Michaelis-Menten-Konstante
KU	Kopfumfang
LRI	Lungenreifeinduktion
M	Mann-Whitney-U-Test
MVM	Apikale Plasmamembran (Microvillous membrane)
n	Anzahl
NPY	Neuropeptid Y
o	Einfaktorielle Varianzanalyse (One-way ANOVA)
oGTT	Oraler Glukosetoleranz-Test
POMC	Proopiomelanokortin
RDS	Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome)
RT	Raumtemperatur
SE	Standardfehler (Standard error)
SGA	Small for gestational age
sig./ n.s.	Signifikant / nicht signifikant
SSW	Schwangerschaftswoche
STB	Synzytiotrophoblast
T	T-Test
VS, VSZ	Villöses Stroma, Villöse Stromazelle
WB	Western Blot
x	Chi-Quadrat-Test
ZTB	Zytotrophoblast

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phasen der fetalen Lungenentwicklung	1
Abbildung 2: Transplazentarer materno-fetaler Glukosetransfer	6
Abbildung 3: GLUT1-Lokalisation in der humanen Plazenta	8
Abbildung 4: GLUT3-Lokalisation in der humanen Plazenta	10
Abbildung 5: Immunhistochemie.....	22
Abbildung 6: Western Blot	23
Abbildung 7: Kontrolle der Spezifität des Primärantikörpers Anti-GLUT1	26
Abbildung 8: Kontrolle der Spezifität des Primärantikörpers Anti-GLUT3.....	27
Abbildung 9: Übersicht der statistischen Testverfahren.....	30
Abbildung 10: Übersicht Studienkollektiv.....	35
Abbildung 11: Maternale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft	36
Abbildung 12: Fetaler Kopfumfang bei Geburt.....	38
Abbildung 13: Fetale Körperlänge bei Geburt.....	39
Abbildung 14: Glukosehomöostase - Maternales Kompartiment.....	41
Abbildung 15: Glukose maternal venös	42
Abbildung 16: HOMA-IR maternal venös.....	43
Abbildung 17: IGFBP-1 maternal venös	44
Abbildung 18: Übersicht der Parameter und Berechnungen des Glukosetransfers..	46
Abbildung 19: GLUT1 im plazentaren Gewebe	47
Abbildung 20: GLUT3 im plazentaren Gewebe	48
Abbildung 21: Glukosehomöostase - Fetales Kompartiment.....	51
Abbildung 22: Glukose fetal umbilikal venös	52
Abbildung 23: Insulin fetal umbilikal venös und arteriell	53
Abbildung 24: HOMA-IR fetal umbilikal venös und arteriell	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lungenreifeinduktion nach aktueller Leitlinie und positive Effekte	2
Tabelle 2: Nebeneffekte von ANS	4
Tabelle 3: Einflussfaktoren auf den transplazentaren Glukosetransfer.....	7
Tabelle 4: Übersicht Studienprotokoll	20
Tabelle 5: Übersicht der ELISA-Protokolle	29
Tabelle 6: Übersicht der für die ANCOVA definierten Störvariablen (Confounder)...	30
Tabelle 7: Übersicht der Berechnungen	31
Tabelle 8: Übersicht der Materialien	32
Tabelle 9: Maternale Charakteristika	37
Tabelle 10: Fetale Charakteristika - Fetales Wachstum	40
Tabelle 11: Maternale Glukosehomöostase	45
Tabelle 12: Plazentare Glukosetransporter und Glukosetransfer	50
Tabelle 13: Fetale Glukosehomöostase	55
Tabelle 14: Übersicht der relevanten Ergebnisse	56
Tabelle 15: Relevante Korrelationen	56

Zusammenfassung

Einleitung: Antenatale Steroide (ANS) sind derzeit die bestmögliche Therapie zur fetalen Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt.¹ Jedoch zeigen sowohl Tier- als auch Humanstudien bereits nach einem einmaligen Zyklus eine fetale Wachstumsreduktion.²⁻⁴ Zudem gibt es Hinweise für langfristige metabolische Veränderungen im Sinne einer perinatalen Programmierung.⁵⁻⁷ Essenziell für das fetale Wachstum ist eine adäquate Nährstoffversorgung.⁸ Der Fetus bezieht diese aus dem mütterlichen Kompartiment via transplazentarem Transfer, wobei die maternale Glukose die Hauptenergiequelle darstellt.⁸ Veränderungen der Glukosehomöostase und ein reduzierter transplazentarer Glukosetransfer nach ANS könnten daher ursächlich sein für die beobachtete Wachstumsreduktion.

Methodik: In dieser Studie wurden 86 Schwangere nach antenatalem Betamethason (BET) (einmaliger Zyklus, 2x12 mg intramuskulär/24 h, 23+0-33+6 Schwangerschaftswochen (SSW)) mit 92 Kontrollen (CON) verglichen. Peripartal wurde maternal venöses Blut, venöses und arterielles Nabelschnurblut, sowie Plazentagewebe gewonnen. Plasmamessungen (Fotometrie, IRMA, ELISA) erfolgten für Glukose, Insulin, Leptin, insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF-1, IGF-2) und deren Bindungsproteine (IGFBP-1, IGFBP-3). Der transplazentare Glukosetransfer und der Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) wurden berechnet. Im Western Blot wurden die Proteinlevel der plazentaren Glukosetransporter 1- und 3 (GLUT1, GLUT3) bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte für das Gesamtkollektiv und nach Subgruppenunterteilung (Gestationsalter, Geschlecht). Das Signifikanzniveau wurde für $p < 0.05$ definiert. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich definierter Confounder adjustiert.

Ergebnisse: *Maternal:* Insgesamt waren nach BET-Behandlung im Vergleich zur CON-Gruppe der HOMA-IR signifikant (sig.) erhöht und die IGFBP-1-Spiegel sig. reduziert. Die maternale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft war sig. niedriger. Bei Schwangeren mit Mädchen zeigte sich eine tendenzielle Erhöhung der Plasmaglukosespiegel $\geq 37+0$ SSW und der IGF-1-Spiegel $< 37+0$ SSW. *Plazentar:* Die plazentaren GLUT1- und GLUT3-Proteinlevel und die materno-fetalen Glukosedifferenzen waren unverändert. *Fetal:* $\geq 37+0$ SSW zeigten sich sig. erhöhte umbilikal venöse Glukosespiegel. Bei den Mädchen war der HOMA-IR tendenziell erhöht und der Kopfumfang sig. reduziert. Bei Knaben zeigte sich eine sig. Körperlängenreduktion, ohne Veränderungen der Glukosehomöostase.

Schlussfolgerung: Nach antenataler BET-Therapie zeigten sich keine Hinweise für eine Beeinträchtigung des transplazentaren Glukosetransfers, welcher flusslimitiert zu sein scheint. Veränderungen der Glukosehomöostase fanden wir vor allem bei Mädchen und deren Müttern. Trotz eines ausreichenden Glukoseangebots ergaben sich sowohl im maternalen als auch im fetalen Kompartiment keine Hinweise für eine anabole Wirkung, möglicherweise assoziiert mit der beobachteten Reduktion des Kopfumfanges bei Mädchen. Bei Knaben und deren Müttern ergaben sich hingegen keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen reduzierter Körperlänge und Glukosehomöostase nach BET.

Abstract

Introduction: Antenatal steroids (ANS) are currently considered as the best therapy to accelerate fetal lung maturation in threatened preterm delivery.¹ However, both animal and human studies showed a fetal growth restriction even after a single course.²⁻⁴ Furthermore there is growing evidence for long-term metabolic changes in terms of perinatal programming.⁵⁻⁷ Human fetal growth is necessarily dependent on an adequate nutrient supply, provided by the maternal compartment via transplacental transfer, with maternal glucose being the main source of energy.⁸ Therefore ANS-induced changes in glucose homeostasis and a reduced transplacental glucose transfer could be causative for the observed fetal growth restriction.

Methods: This study compared 86 women exposed to antenatal betamethasone (BET) (single course, 2x12mg/24h intramuscular, 23+0-33+6 weeks of gestation (wks)) to 92 age-matched controls (CON). Maternal venous, umbilical cord venous and arterial blood samples and placental tissues were obtained at delivery. Plasma measurements (photometry, IRMA, ELISA) were implemented for glucose, insulin, leptin, insulin-like growth factors (IGF-1, IGF-2) and their binding proteins (IGFBP-1, IGFBP-3). Transplacental glucose transfer and Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) was calculated. Placental Glucose transporter 1 and 3 (GLUT1, GLUT3) protein levels were analyzed by Western Blot. Statistics were compiled for the total collective and subgroup analysis (gestational age, sex). Significance was accepted for $p < 0.05$. Results were adjusted for possible confounder.

Results: *Maternal:* Overall, HOMA-IR was significantly (sig.) enhanced and IGFBP-1 sig. reduced after BET compared with controls. Maternal weight gain during pregnancy was sig. lower. Pregnant women with females tended to increased glucose levels $\geq 37+0$ wks and IGF-1 levels $< 37+0$ wks. *Placental:* BET did not alter GLUT1, GLUT3 and the materno-fetal glucose differences. *Fetal:* Umbilical venous glucose levels $\geq 37+0$ wks were sig. increased. HOMA-IR in females was tendentially enhanced and head circumference sig. reduced. In males a sig. reduction of body length was not accompanied by changes of glucose homeostasis.

Conclusion: After BET there was no evidence of impaired transplacental glucose transfer, which appears to be flow-limited. Changes in glucose homeostasis were most evident in females and their mothers. Despite sufficient glucose supply an anabolic

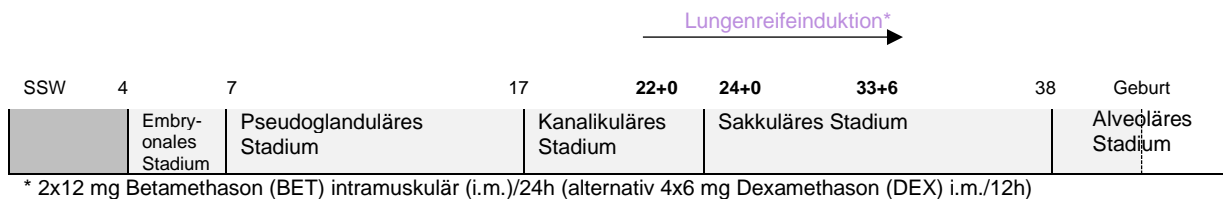
effect was apparently absent. This could be related to the observed reduced head circumference among females. In males and their mothers a link between reduced body length and glucose homeostasis was not obvious.

1 Einleitung

1.1 Antenatale Steroide zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt

Schätzungsweise 15 Millionen Neugeborene (11,1% aller Lebendgeburten) werden jährlich weltweit zu früh geboren.⁹ Die Rate an Frühgeborenen in Deutschland beträgt etwa 9%.¹⁰ Die Frühgeburt ist definiert als Entbindung vor 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) (259 Tage post menstruationem).^{11,12} Es wird zudem unterschieden zwischen extrem Frühgeborenen (<27+0 SSW), sehr Frühgeborenen (27+0 – 31+6 SSW), sowie moderat bzw. spät Frühgeborenen (32+0 – 36+6 SSW).^{9,11} Komplikationen im Rahmen einer Frühgeburt stellen die Hauptursache neonataler Mortalität dar und tragen mit einem Anteil von 17,9 % an der jährlichen weltweiten kindlichen Mortalitätsrate von 5,9 Millionen vor dem vollendetem 5. Lebensjahr bei (Stand 2015).¹³ Eine Frühgeburt tritt häufiger auf, wenn der Nachwuchs männlichen Geschlechts ist.^{14,15} Das Hauptproblem der Frühgeburt besteht in der Unreife der kindlichen Organsysteme, insbesondere der Lungen.¹⁶

Abbildung 1: Phasen der fetalen Lungenentwicklung



Dargestellt sind die Phasen der fetalen Lungenentwicklung nach Mullasery et al. und der Zeitraum der fetalen Lungenreifeinduktion in Anlehnung an die aktuelle AMWF-Leitlinie.^{12,17}

Ende der 60'er Jahre postulierte Liggins, dass die Gabe von Glukokortikoiden die fetale Lungenreifeung im Schafmodell beschleunigt.¹⁸ Als ursächlich vermutete er, eine frühzeitigere Induktion der Surfactantbildung.^{17,18} Physiologisch ist die fetale Lungenentwicklung erst mit Beginn des sakkulären Stadiums (Surfactantproduktion ab etwa 25+0 SSW) soweit fortgeschritten, dass Ventilation und dadurch ein Überleben ex utero möglich ist.^{17,19} Heute ist bekannt, dass Glukokortikoide in Fibroblasten die Synthese von parakrinen Faktoren fördern, was die Ausreifung der Typ-II-Pneumozyten und durch diese die Bildung von Surfactant beschleunigt.²⁰ Bedeutend ist zudem die Steroid-getriggerte Beschleunigung der strukturell-anatomischen Lungenausreifung.²¹ Die Ergebnisse der nachfolgenden Humanstudie von Liggins und Howie 1972 bestätigte eine signifikant reduzierte Rate an Atemnotsyndrom sowie neonataler Mortalität nach antenatalen Steroiden (ANS).²² Derzeit gibt es neben ANS (Betamethason (BET)

oder Dexamethason (DEX)) keine vergleichbar effektive Alternativmedikation, sodass die Behandlung bei gegebener Indikation die bestmögliche Therapie darstellt.¹

Tabelle 1: Lungenreifeinduktion nach aktueller Leitlinie und positive Effekte

Lungenreifeinduktion mit ANS - aktuelle Leitlinie	
Indikation	Drohende Frühgeburt
Zeitraum	24+0 – 33+6 SSW (bei Wunsch einer neonatal-intensivmedizinischen Maximaltherapie bis zu 22+0 SSW)
Präparat, Dosis, Applikationsweg- und intervall	Betamethason (BET) 2x12mg intramuskulär (i.m.) im Intervall von 24 h, (alternativ Dexamethason (DEX) 4x6 mg i.m. im Intervall von 12 h)
Wirkintervall	24 h- 7 Tage nach Applikation (Hinweise für einen Beginn der Wirkung <24h)
Erneuter Zyklus	Sollte erwogen werden bei weiter bestehendem Frühgeburtsrisiko <29+0 SSW sofern der erste Zyklus >7 Tage zurück liegt
Positive Effekte von ANS	
Perinatale Mortalität ↓ ^{12,23}	
Neonatale Mortalität ↓ ^{12,22-24}	
Atemnotsyndrom ↓ ^{12,22-24}	
Nekrotisierende Enterokolitis ↓ ^{12,23,24}	
Intraventrikuläre Blutungen ↓ ^{12,23,24}	
Systemische Infektion innerhalb 48 h postpartal ↓ ^{12,23}	
Mechanische Beatmung ↓ ^{12,23}	

Diese Tabelle fasst die aktuelle Leitlinie¹² zur Lungenreifeinduktion mit ANS und deren positive Effekte zusammen, bei den zusätzlich angegebenen Quellen handelt es sich sowohl um Original- als auch Review-Artikel.

1.2 Antenatale Steroide als Modell für Perinatale Programmierung

Während des intrauterinen Wachstums, sowie in der frühen Kindheit etablieren sich Organfunktionen und wichtige hormonelle Sollereinstellungen.²⁵ Der individuelle, zum Überleben potentiell günstigste, Phänotyp entsteht dabei abhängig von der genetischen Ausstattung und den wirkenden Umwelteinflüssen.²⁶ Veränderungen innerhalb dieses sensiblen Zeitraums prägen und „programmieren“ oder auch „fehlprogrammieren“ den Organismus, wodurch dieser prädisponiert wird für Erkrankungen im Laufe des Lebens.²⁶ Während ein „sparsamer“ Genotyp („thrifty“ genotype) in früheren Zeiten des Nahrungsmangels einen Evolutionsvorteil brachte, führt dies in den modernen Zeiten des Nahrungsüberschusses zu einem gehäuften Auftreten metabolischer Erkrankungen.²⁷ Die „thrifty phenotype“- Hypothese beschreibt bei fetaler oder frühkindlicher Mangelernährung eine Malprogrammierung des Organismus, mit einer erhöhten Anfälligkeit für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen im Laufe des Lebens.²⁸⁻
³⁰ In Abhängigkeit des jeweiligen intrauterinen Milieus findet Programmierung möglicherweise in aktiver Vorausschau auf die den Organismus potentiell zu erwartenden Umweltbedingungen („adaptive, predictive responses“) statt.³¹ Erfüllt sich die Erwartung, ist der Organismus gut angepasst, trifft dieser jedoch auf andere als die erwarteten

Bedingungen, entstehen deutliche Überlebensnachteile und ein erhöhtes Risiko zu erkranken (match vs. mismatch).³¹ Perinatale (Mal-) Programmierung mit vergleichbaren Langzeitfolgen tritt sowohl bei einem Überfluss, als auch bei einem Mangel an bestimmten Umweltstimuli auf (geringes vs. hohes Geburtsgewicht, Unter- vs. Überernährung, zu niedrige vs. zu hohe Stresslevel).³²⁻³⁶ Das Geburtsgewicht gilt als wichtiger Surrogatparameter für die intrauterine Entwicklung und Prädisposition für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen im Laufe des Lebens.^{30,37}

Ungeachtet der positiven Aspekte von ANS, zeigten sich sowohl in Human- als auch Tierstudien Nebeneffekte (Tabelle 2). Kortisol ist essentiell für die Ausreifung fetaler Organsysteme und beeinflusst den Zeitpunkt und das Voranschreiten der Geburt.^{17,18} Zum Schutz des Feten vor den höheren mütterlichen Kortisolspiegeln, existiert eine plazentare Barrierefunktion durch die 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 2 (11 β -HSD2), welche bis zu 90% des aktiven mütterlichen Kortisols in inaktives Kortison umwandelt.⁵ Die fetalen Kortisolspiegel liegen daher physiologisch etwa um ein zehnfaches niedriger als die maternalen.⁵ Im Unterschied zum endogenen Kortisol, werden synthetische Glukokortikoide von der 11 β -HSD2 jedoch kaum metabolisiert und gelangen daher beinahe ungehindert in das fetale Kompartiment.³ Die Glukokortikoid-Hypothese besagt, dass eine erhöhte Kortisolbelastung während eines vulnerablen Zeitraums der Fetalentwicklung zu einer Reduktion des Fetalwachstums und zu einer vorzeitigen und andauernden Aktivierung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse, Hypothalamic- pituitary- adrenal axis) und damit zu langfristigen Nebeneffekten führt (Tabelle 2).⁵ ANS stehen hier modellhaft für eine perinatale (Fehl)- Programmierung.^{5,37}

Eine fetale Wachstumsrestriktion wurde insbesondere nach mehrfachen Zyklen mit ANS beobachtet (Tabelle 2). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass bereits nach einmaligem Zyklus und sogar bei subtherapeutischen Dosen (<24 mg BET) eine Geburtsgewichtsreduktion auftritt.³⁸ Langzeitstudien ergaben nach ANS darüber hinaus Hinweise für dauerhafte Veränderungen des metabolischen Profils (Tabelle 2). Des Weiteren wurden geschlechtsspezifische Unterschiede des fetalen Wachstums und der Adaptation auf Veränderungen der intrauterinen Bedingungen beobachtet.³⁹ Weibliche Feten scheinen auf Kosten des Wachstums in die Anpassung an die jeweilige Umweltsituation zur Sicherung des Überlebens zu investieren.^{39,40} Dahingegen blieb

das Wachstum bei männlichen Feten nahezu unverändert, jedoch zeigte sich eine erhöhte Vulnerabilität, Morbidität und Mortalität bei einem Zweitereignis.³⁹

Tabelle 2: Nebeneffekte von ANS

Nebeneffekte von ANS			
Fetales Wachstum ↓			
Mehrfache Zyklen			
Crowther 2015 ⁴¹	Human	ANS	Geburtsgewicht↓
Gatford 2008 ⁴²	Schaf	BET	Geburtsgewicht↓
Murphy 2012 ⁴³	Human	BET	Geburtsgewicht↓, Körperlänge↓, Kopfumfang↓
Jobe 1998 ⁴	Schaf	BET	Geburtsgewicht↓
Sloboda 2002 ⁴⁴	Schaf	BET	Geburtsgewicht↓
Bloom 2001 ⁴⁵	Human	DEX	Geburtsgewicht↓
Moss 2001 ⁴⁶	Schaf	BET	Geburtsgewicht↓
Li 2013 ⁴⁷	Schaf	BET	Geburtsgewicht↓, Hirngewicht↓
French 1999 ⁴⁸	Human	ANS	Geburtsgewicht↓, Kopfumfang↓
Einmaliger Zyklus			
Braun 2013 ²	Human	BET	Geburtsgewicht↓, Körperlänge↓, Kopfumfang↓, Plazenta- breite↓
Braun 2015 ³⁸	Human	BET	Geburtsgewicht↓, Plazentagewicht↓
Jobe 1998 ⁴	Schaf	BET	Geburtsgewicht↓
Nyirenda 1998 ⁴⁹	Ratte	DEX	Geburtsgewicht↓
Sugden 2001 ⁵⁰	Ratte	DEX	Geburtsgewicht↓
Miller 2012 ⁴⁰	Schaf	BET	Geburtsgewicht↓, Mädchen>Knaben
Langfristige metabolische Veränderungen			
Mehrfache Zyklen			
Moss 2001 ⁴⁶	Schaf	BET	Veränderter Glukosemetabolismus: 6 Monate postpartal (Insulinantwort↑ nach oralem Glukosetoleranz-Test (oGTT)), 1 Jahr postpartal (Glukose- und Insulinwerte↑ nüchtern, nach oGTT)
Norberg 2013 ⁵¹	Human	BET	Veränderter Glukosemetabolismus bei jungen Erwachsenen
Sloboda 2005 ⁷	Schaf	BET	Nüchterninsulin↑ 2 Jahre postpartal, basale Insulin-Glukose-Ratio↑ 2 und 3 Jahre postpartal, hepatische Glukoneogenese↑
Sugden 2001	Ratte	DEX	Hyperleptinämie 1 Jahr postpartal, Hyperinsulinämie bei männlichen Nachkommen
Einmaliger Zyklus			
Dalziel 2005 ⁶	Human	BET	Erhöhte Insulinantwort nach oGTT, 30 Jahre nach ANS
Moss 2001 ⁴⁶	Schaf	BET	Veränderter Glukosemetabolismus: 6 Monate postpartal (Insulinantwort↑ nach oGTT), 1 Jahr postpartal (Glukosewerte↑ nach oGTT)
Nyirenda 1998 ⁴⁹	Ratte	DEX	Nüchternglukose↑ 6 Monate postpartal, 30-Minuten Glukose- und Insulinwerte↑ nach oGTT
Massmann 2017 ⁵²	Schaf	BET	Gestörte Glukosetoleranz bei weiblichen Schafen 1 Jahr postpartal
Sloboda 2005 ⁷	Schaf	BET	Basale Insulin-Glukose-Ratio↑ erhöht 3 Jahre postpartal, hepatische Glukose-6-Phosphataseaktivität↑
Plazentares Wachstum ↓^{2,53,54}			
Dysregulation der HPA-Achse^{5,55-58}			
Kardiovaskuläre Störungen^{5,6,46,51}			
Beeinträchtigung des Immunsystems^{59,60}			
Neurokognitive Defizite^{5,61}			

Diese Tabelle fasst einige der Nebeneffekte von ANS zusammen. Bei den angegebenen Quellen handelt es sich sowohl um Original- als auch Review-Artikel.

1.3 Fetales Wachstum – Glukose und transplazentarer Glukosetransfer

Glukose

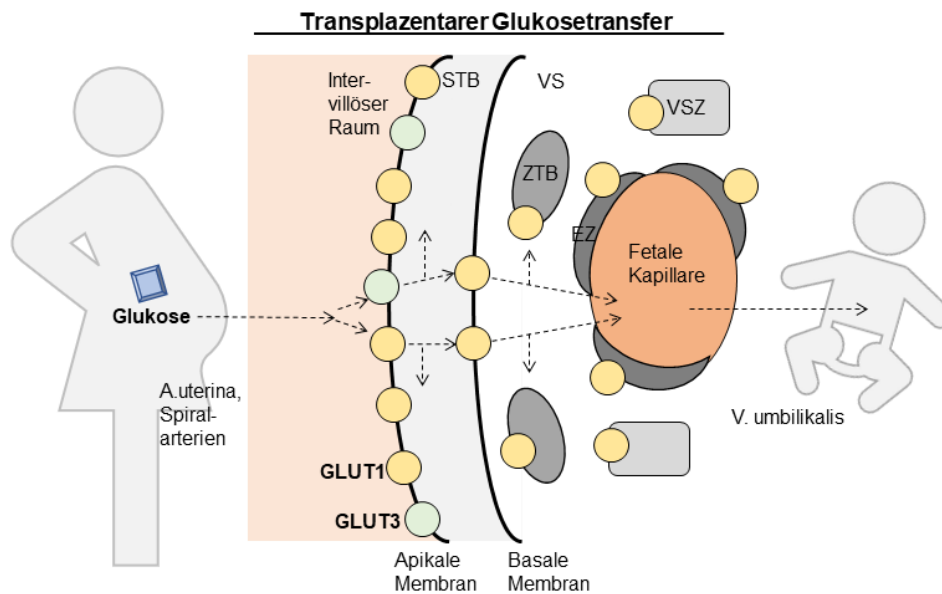
Der Fetus bezieht Nährstoffe ausschließlich aus der mütterlichen Blutbahn via transplazentarem Transfer.^{8,62} Glukose ist hierbei das Hauptenergiesubstrat und eine Minderversorgung wäre daher prinzipiell wachstumslimitierend.^{8,62,63}

Glukose maternal: Während der Schwangerschaft sind Mechanismen zur Aufrechterhaltung eines konstanten maternalen Glukosespiegels essentiell.⁶³ So besteht eine erhöhte endogene maternale Glukoseproduktionsrate, sowie eine relative Glukoseintoleranz und Insulinresistenz.⁶³ Dadurch sind insbesondere die postprandialen Glukosewerte erhöht.⁶⁴ Dagegen sinken die Nüchternglukosewerte mit zunehmendem Gestationsalter, vermutlich der steigenden fetalen Glukoseabschöpfung geschuldet.⁶⁵ Die mütterlichen Glukosewerte korrelieren mit dem fetalen Geburtsgewicht.⁶⁶ Langfristig verminderte Glukosewerte im maternalen Kompartiment, wie sich am Beispiel der Studie von Roseboom et al. zur niederländischen Hungersnot zeigte, führen zu einer fetalen Wachstumsrestriktion.⁶⁷ Hingegen geht eine maternale Hyperglykämie im Rahmen diabetischer Schwangerschaften mit einer fetalen Makrosomie einher.⁶⁶

Als „Stresshormon“ bewirkt Kortisol physiologisch primär einen Anstieg der Plasmaglukosespiegel um auch in Belastungssituationen die wichtigsten Organfunktionen aufrechtzuerhalten und insbesondere die Glukoseversorgung des Gehirns zu gewährleisten.^{68,69} Vermittelt wird dies vor allem durch eine gesteigerte Glukoneogenese, eine verminderte periphere Glukoseutilisation und Insulinresistenz.^{68,69} Auch synthetische Glukokortikoide induzieren eine Hyperglykämie.⁶⁹ Im Schafmodell zeigte sich nach Kortisolinfusion ein Anstieg der mütterlichen Plasmaglukosewerte.⁷⁰ Auch bei stoffwechselgesunden Schwangeren, ist unmittelbar nach ANS ein passagerer Steroid-induzierter Anstieg der Plasmaglukosewerte zu beobachten.⁷¹⁻⁷⁴ Über die mütterlichen Glukosewerte nach ANS bei Entbindung außerhalb des unmittelbaren Wirkzeitraums ist jedoch wenig bekannt. Die Studienlage ist zudem uneins hinsichtlich diabetogener Langzeitfolgen für die Mütter.^{72,75,76}

Transplazentarer Glukosetransfer:

Abbildung 2: Transplazentarer materno-fetaler Glukosetransfer



Dargestellt ist der transplazentare Glukosetransfer. Aus dem maternalen Kreislauf gelangt Glukose über die Arteria uterina und die Spiralarterien in den intervillösen Raum der Plazenta. Via Glukosetransporter (insbesondere GLUT1 und GLUT3) (vereinfachte Darstellung: GLUT4, 8, 9, 10, 11, 12 nicht dargestellt) der apikalen Membran (MVM), erfolgt die Aufnahme in den Synzyotrophoblasten (STB). Mittels GLUT1 der basalen Plasmamembran (BM) gelangt Glukose in den extrazellulären Raum, diffundiert in die fetalen Kapillaren und gelangt über die V. umbilikalıs in den fetalen Blutkreislauf. Ein Teil der Glukose entfällt für die placentare Eigenutilisation. Villöses Stroma (VS), villöse Stromazelle (VSZ), Zytotrophoblast (ZTB), Endothelzelle (EZ). Abbildung modifiziert nach Illsley et al.⁷⁷, Jansson et al.⁷⁸ und Day et al.⁷⁹.

Der Transfer von Glukose aus dem maternalen in das fetale Kompartiment erfolgt über die Plazenta. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um bidirektionale erleichterte Diffusion mittels membranständiger Glukosetransporter (GLUTs) der apikalen und basalen Membran des Synzyotrophoblasten (Abbildung 2).^{8,62,80-82} Der Glukosetransfer per se ist abhängig von der maternalen Glukosehomöostase, der Plazenta und dem fetalen Bedarf (Tabelle 3).⁶⁵ Von entscheidender Bedeutung ist der zwischen maternalen und fetalem Blutkreislauf bestehende Konzentrationsgradient (Glukose [maternal arteriell] vs. Glukose [fetal umbilikal arteriell]), welcher normalerweise fetalwärts gerichtet ist.⁸³ Darüber hinaus spielt der uteroplazentare und fetoplazentare Blutfluss eine Rolle.⁸³ Veränderungen des Glukosetransfers gehen mit einem reduzierten Fetalwachstum oder einer fetalen Makrosomie einher.^{83,84}

Es gibt Hinweise darauf, dass Glukokortikoide kurzfristig den uterinen Blutfluss vermindern und dadurch die placentare Glukoseaufnahme reduzieren.^{5,85} Vaughan et al. fanden im Schafmodell einen erhöhten placentaren Glukoseverbrauch und dadurch ein vermindertes fetales Glukoseangebot.⁷⁰ Im 11 β -HSD2-knockout-Mausmodell

zeigte sich ein verminderter transplazentärer Glukosetransport.⁸⁶ Mateos et al. fanden nach Inkubation von Zottengewebe mit Hydrokortison eine gestörte plazentare Glukoseaufnahme.⁸⁷ Zudem könnten Glukokortikoide die Expression von Glukosetransportern auch direkt beeinflussen (siehe Kapitel Glukosetransporter).

Tabelle 3: Einflussfaktoren auf den transplazentären Glukosetransfer

Einflussfaktoren auf den transplazentären Glukosetransfer
- Konzentrationsgradienten (mütterliche vs. fetale Nährstoff /Hormonkonzentration) ^{62,65,70,78}
- uteroplazentärer- und umbilikaler Blutfluss ^{5,70,78}
- endokrine Wirkungen (z.B. Glukokortikoide, Insulin, Glukagon, Leptin) ³
- Expression / Aktivität plazentärer Transportproteine ^{70,78}
- Plazentaeigenschaften (Größe, Funktion, Metabolismus, Eigenutilisation) ^{62,70,80}
- fetale Homöostase (Utilisation, Nährstoffspeicherung- und Neubildung) ^{65,80}

Diese Tabelle fasst die Einflussfaktoren auf den transplazentären Glukosetransfer zusammen, bei den angegebenen Quellen handelt es sich sowohl um Original- als auch Review-Artikel.

Glukosetransporter (GLUTs)

Bislang konnten acht der vierzehn beim Menschen bekannten Glukosetransporter-Isoformen (GLUTs) in der humanen Plazenta als mRNA oder Protein nachgewiesen werden (GLUT1, GLUT3, GLUT4, GLUT8, GLUT9, GLUT10, GLUT11 und GLUT12).^{62,88} Als besonders bedeutend gelten GLUT1 und GLUT3.⁷⁹

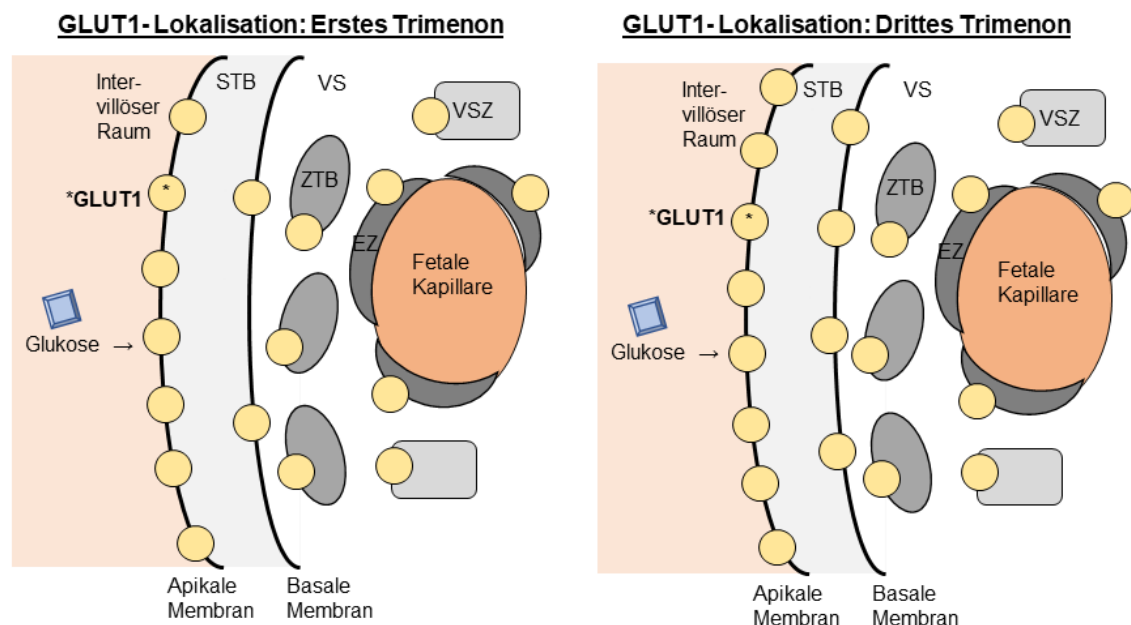
Glukosetransporter 1 (GLUT1):

GLUT1 (*glut1/slc2a1*) gilt als die wichtigste und ubiquitär vorkommende Glukosetransporter-Isoform der humanen Plazenta (Abbildung 2).^{8,77,89,90} Es ist ein Klasse-I-Glukosetransporter mit niedrigem K_M -Wert (~3 mmol/l) und hoher Affinität für Glukose, was einen kontinuierlichen Basaltransport gewährleistet.^{77,79,88} GLUT1 ist in der apikalen (mikrovillären, MVM, mütterlich zugewandten) und als einziger Glukosetransporter auch in der basalen (BM, dem Fetus zugewandten) Plasmamembran des Synzytiotrophoblasten lokalisiert und hierbei asymmetrisch verteilt.^{8,91} Das Vorhandensein in der MVM ist zum Ende der Schwangerschaft etwa dreifach höher als in der BM, was einer etwa 20-fach größeren Glukosetransportkapazität entspricht.^{8,92} Die MVM hat zudem eine etwa 6-fach größere Fläche als die BM, was synzytial eine Glukosekonzentration vergleichbar mit der im mütterlichen Blut schafft und damit ein Konzentrationsgefälle, welches einen optimalen Glukosefluss zum Fetus hin begünstigt.⁸ Die Transporterdichte an GLUT1 in der MVM ist ab der 16.SSW konstant hoch, während sich die Dichte an GLUT1 in der BM bis zum Ende des 2.Trimesters verdoppelt.⁸ Des Weiteren wird die Transporterdichte der MVM und BM unabhängig voneinander reguliert.⁸ Der

Netto-Glukoseumsatz entspricht der GLUT1-Dichte, wobei die Basalmembran hierbei den entscheidenden limitierenden Faktor darstellt.^{8,92} Die gesteigerte Glukosetransportrate in der Spätschwangerschaft wird durch ein Größenwachstum der Plazentafläche garantiert und nicht über eine Zunahme der GLUT1-Dichte, diese bleibt konstant.⁸ Die GLUT1-Expression in der BM, nicht jedoch die in der MVM, ist positiv korreliert mit dem Geburtsgewicht.^{93,94} Beeinflusst wird die GLUT1-Expression sowohl vom maternalen Ernährungsstatus als auch von endokrinen Faktoren.⁷⁷ Die Regulationsmechanismen sind komplex und teilweise kontrovers. So konnten bei IUGR in den meisten Studien keine Veränderungen von GLUT1 nachgewiesen werden.^{8,95,96} Bei Schwangerschaften mit vorbestehendem Diabetes mellitus zeigte sich eine erhöhte BM-GLUT1-Expression.^{97,98} Keine Veränderungen zeigten sich hingegen bei Gestationsdiabetes mellitus.^{97,99}

Auch die Datenlage über die Auswirkung von Glukokortikoiden auf GLUT1 in der Plazenta ist widersprüchlich. In Abhängigkeit der Studie, des Designs, der Spezies und des Geschlechts wurde entweder eine Herabregulierung von GLUT1,¹⁰⁰⁻¹⁰³ keine Veränderungen^{70,86} oder sogar eine Heraufregulierung^{87,102,104-106} beobachtet.

Abbildung 3: GLUT1-Lokalisation in der humanen Plazenta



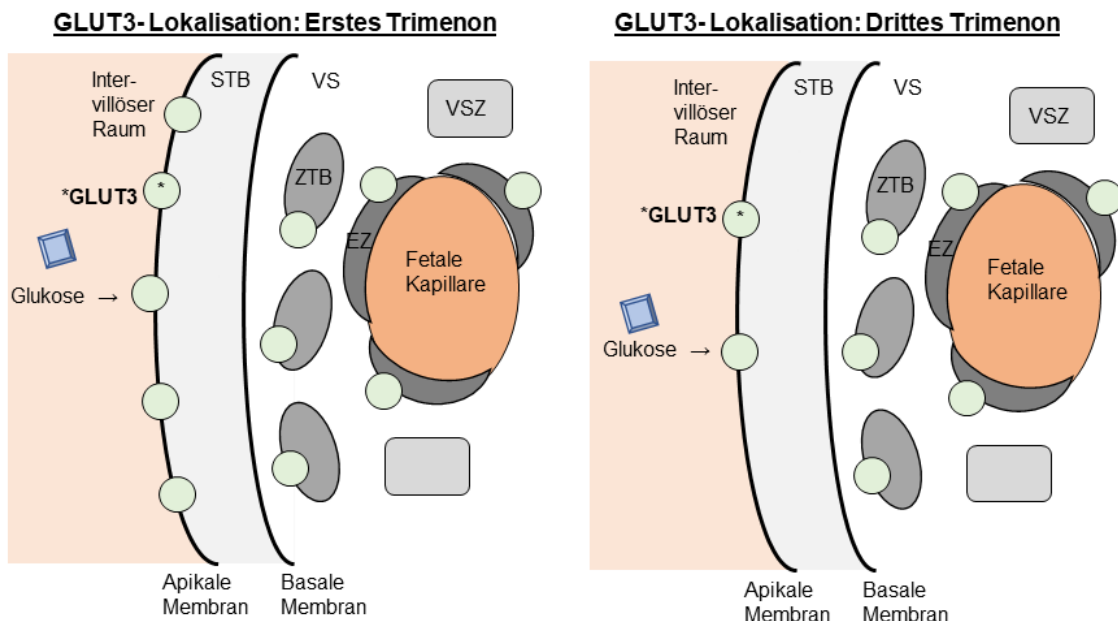
Überblick über die Lokalisation von GLUT1 in der humanen Plazenta im ersten und dritten Trimenon, modifiziert nach Illsley et al.⁷⁷. Synzytiotrophoblast (STB), Zytotrophoblast (ZTB), villöses Stroma (VS), villöse Stromazelle (VSZ), Endothelzelle (EZ).

Glukosetransporter 3 (GLUT3):

Lange Zeit galt das Vorkommen an sich, sowie die Verteilung von GLUT3 in der humanen Plazenta als umstritten. Brown et al. konnten GLUT3 schließlich in der MVM, jedoch nicht in der BM, des Synzytiotrophoblasten in allen Schwangerschaftstrimestern nachweisen, wobei der Gehalt mit zunehmenden Gestationsalter abnimmt.¹⁰⁷ Janzen et al. gelang der Nachweis von GLUT3 zudem im Zytotrophoblasten und Gao et al. fanden GLUT3 darüber hinaus im Gefäßendothel.^{90,96} GLUT3 (*glut3/slc2a3*) ist ein Klasse-I-Glukosetransporter und besitzt eine höhere Glukoseaffinität ($K_M \sim 1.4$ mmol/l) als GLUT1 und ist so in der Lage auch bei niedrigen maternalen Glukosespiegeln einen adäquaten Glukosetransfer zu gewährleisten.^{77,79,88,108} Zudem zeigte sich eine Heraufregulierung von GLUT3 unter Hypoxiebedingungen.^{96,109} GLUT3 scheint daher insbesondere eine essentielle Rolle für die fetale Glukoseaufnahme in der Frühschwangerschaft zu spielen, in einer Umgebung mit geringeren Glukosespiegeln und einer noch unvollständigen Vaskularisation.^{107,110} Hier führte eine beide Allele betreffende GLUT3-null-Mutation im Mausmodell zum Frühabort.¹¹⁰ Darüber hinaus zeigte sich jedoch auch bei einer GLUT3-null-Mutation ein Allel betreffend in der Spätschwangerschaft eine fetale Wachstumsrestriktion.¹¹⁰ Eine weitere Aufgabe von im Gefäßendothel lokalisiertem GLUT3 könnte, zur Vermeidung eines Glukoseüberflusses im fetalen Kompartiment, die Wiederaufnahme von Glukose in die Plazenta sein, welche die überschüssige Glukose nachfolgend als Glykogen speichert.^{97,111} Welchen Stellenwert GLUT3 letztlich für den transplazentaren Glukosetransfer, insbesondere in der reifen Plazenta, einnimmt, konnte bislang nicht abschließend geklärt werden.⁹⁷ In IUGR-Schwangerschaften fanden Janzen et al. eine kompensatorische Heraufregulierung von GLUT3 und postulierten dies als Hypoxie-induziert.⁹⁶

Studien über den Einfluss von Glukokortikoiden auf GLUT3 in der Plazenta kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Sowohl eine Herabregulierung,^{86,90,100,102} keine Veränderungen^{103,104,112} oder eine Heraufregulierung^{87,101,102,105,106} von GLUT3 wurde beobachtet.

Abbildung 4: GLUT3-Lokalisation in der humanen Plazenta



Überblick über die Lokalisation von GLUT3 in der humanen Plazenta im ersten und dritten Trimenon, modifiziert nach Illsley et al.⁷⁷. Synzytiotrophoblast (STB), Zytotrophoblast (ZTB), villöses Stroma (VS), villöse Stromazelle (VSZ), Endothelzelle (EZ).

Glukose fetal: Der Großteil des fetalen Energiebedarfs wird durch Glukose gedeckt, welche in factio ausschließlich maternalen Ursprungs ist.^{62,80} Eigenständige Glukoneogenese liefert unter normalen Umständen noch keinen relevanten Anteil an den fetalen Glukosespiegeln.¹¹³ Eine Minderversorgung des Feten mit Glukose führt zu einer Wachstumsrestriktion, ein Glukoseexzess induziert eine fetale Makrosomie.^{66,83}

In Abhängigkeit von Spezies, Studiendesign und Zeitpunkt, wurden nach Glukokortikoidgabe sowohl reduzierte,^{47,86,101} unveränderte¹¹⁴ oder sogar erhöhte fetale Glukosewerte beschrieben.^{44,115}

1.4 Fetales Wachstum – Hormonelle Regulation der Glukosehomöostase

Die Glukosehomöostase unterliegt hormonellen Regulationsmechanismen. Eine bedeutende Rolle spielt hierbei Insulin, als anaboles Hormon und als wichtiger Wachstumsfaktor.¹¹⁶ In engem Zusammenhang hierzu steht Leptin („adipoinsulinäre Achse“) und moduliert Glukosehomöostase, Energiehaushalt, Körperfettmasse und Körpergewicht insbesondere über das Appetitverhalten.^{117,118} Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und deren Bindungsproteine vermitteln weitere metabolische Effekte und sind essentiell für das fetale und plazentare Wachstum.^{119,120}

Insulin

Das Peptidhormon Insulin wird in den Beta-Zellen der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse gebildet.¹²¹ Insulin ist ein anaboles Hormon.¹²¹ Es senkt den Blutglukosespiegel durch GLUT4-vermittelte Steigerung der Glukoseaufnahme in Muskulatur- und Fettzellen.¹²¹ Glykolyse und Glykogensynthese werden gesteigert, Glukoneogenese und Glykogenolyse gehemmt.¹²¹ Des Weiteren regt Insulin die Fettspeicherung und Fettsäuresynthese an.¹²¹ Es stimuliert zudem die Proteinbiosynthese und hemmt die Proteolyse.¹²¹

Insulin maternal: Während der Schwangerschaft ist von einer diabetogenen Situation auszugehen.¹²² Zu beobachten ist eine Vergrößerung der maternalen Langerhans-Inseln, verbunden mit einer Betazellhyperplasie.¹²³ Es besteht dadurch eine physiologische Hyperinsulinämie mit erhöhten basalen Insulinwerten, sowie einer vermehrten postprandialen Insulinantwort⁶⁴ bei gleichzeitig erhöhter peripherer Insulinresistenz.⁸⁰ Maßgeblicher Stimulus für die mütterliche Insulinsekretion ist die Blutglukosekonzentration, darüber hinaus Enterohormone, sowie das vegetative Nervensystem.¹²¹

Es gibt Hinweise dafür, dass Glukokortikoide sekundär eine Hyperinsulinämie hervorrufen.^{69,121,124} Sie induzieren zudem eine gesteigerte Insulinresistenz.^{68,69} Matthews et al. etablierten als Maß für eine Insulinresistenz den so genannten Homeostasis model Assessment (HOMA-Index, HOMA-IR).¹²⁵ Nach ANS fanden Ahmad et al. und Ogueh et al. im Wirkzeitraum erhöhte maternale Insulinwerte, ebenso Vaughan et al. im Schafmodell.^{74,75,114} Darüber hinaus wurden jedoch auch unveränderte maternale Insulinwerte beobachtet.^{47,75} Die Datenlage hinsichtlich Veränderungen der maternalen Insulinwerte außerhalb des ANS-Wirkfensters ist rar.

Insulin und die Plazenta: Insulin wird nicht diaplazentar ausgetauscht, das heißt, es besteht weder ein Insulintransfer von der Mutter zum Feten noch umgekehrt vom fetalen in den mütterlichen Blutkreislauf.¹²⁶ Insulin hat eine direkte anabole Wirkung auf plazentare Insulinrezeptoren und bewirkt z.B. eine Steigerung des plazentaren Aminosäuretransports.¹²⁷ Des Weiteren fördert Insulin die Zellinvasion- und Migration, sowie den plazentaren Gewebeumbau und die Angiogenese.¹²⁸ Der transplazentare Glukosetransfer per se ist jedoch insulinunabhängig.¹²⁹

Insulin fetal: Beim Fetus ist bereits ab der 11.SSW eine Insulinproduktion nachweisbar.⁸⁰ Im späten Schwangerschaftsverlauf beginnt die fetale Insulinausschüttung zunehmend glukosestimuliert stattzufinden.⁸⁰ Bis sich jedoch eine adäquate Insulinsekretionsdynamik etabliert, dauert es bis in die Neugeborenenzeit an.⁸⁰ Während der Fetalzeit ist das fetale Pankreas hier insbesondere durch hohe Glukoseschwankungen, weniger durch kontinuierlich erhöhte oder reduzierte Glukosewerte stimulierbar.^{63,80} Fetales Insulin wirkt gleichzeitig als anaboles Hormon und als essentieller Wachstumsfaktor und hat daher maßgeblich Einfluss auf den fetalen Phänotyp.¹¹⁶ So korreliert fetales Insulin mit dem fetalen Glukoseverbrauch und dem Geburtsgewicht.⁹²

Li et al. fanden nach BET in der Spätschwangerschaft bei Schafen signifikant reduzierte fetale Insulinspiegel, sowie eine Geburtsgewichtsreduktion.⁴⁷ Andere Studien beschrieben jedoch auch eine transiente Hyperinsulinämie nach ANS, welche sich anschließend normalisierte.^{115,130} Generell wird fetale Hyperinsulinämie mit Makrosomie assoziiert, Hypoinsulinämie hingegen mit Wachstumsinderung.^{63,84,116}

Leptin

Leptin ist ein endokrin aktives Protein (Adipokin), das hauptsächlich in Fettzellen, sowie während der Schwangerschaft auch plazentar gebildet wird.¹³¹⁻¹³³ Nach Passage der Blut-Hirn-Schranke bindet Leptin an Rezeptoren im Hypothalamus (Nucleus arcuatus) und bewirkt eine Herabregulierung der (appetitstimulierenden) Peptide Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-ähnliches Peptid (AGRP), sowie eine Aktivierung des (appetitmindernden) Proteins Proopiomelanokortin (POMC).^{117,131} Infolge kommt es zu einer Appetitminderung bzw. einem Sättigungsgefühl, einer reduzierten Nahrungsaufnahme und Gewichtsreduktion (katabol).^{117,132} Leptin trägt so zur Regulation der Energiebilanz bei, um das Körpergewicht und die Körperfettmasse möglichst konstant zu halten.¹¹⁷ Eine Abnahme der Körperfettmasse geht einher mit reduzierten Leptinspiegeln und wiederum einer Appetitsteigerung.¹¹⁷ Nimmt die Körperfettmasse zu, so steigen auch die Leptinspiegel, wodurch wiederum eine Appetitminderung eintritt.¹¹⁷ Bei Adipositas (unphysiologisch erhöhter Körperfettmasse) ist dieser Rückkopplungsmechanismus jedoch außer Kraft gesetzt, durch eine sich entwickelnde Leptinresistenz.^{117,131}

Leptin maternal: Während der Schwangerschaft zeigen sich zweifach erhöhte maternale Leptinspiegel, mit Maximalwerten am Ende des 2. Trimesters.^{80,132} Bei nicht signifikant erhöhter Leptinproduktion durch mütterliches Fettgewebe, resultiert ein Großteil des schwangerschaftsbedingten Serumleptinanstiegs aus plazentar gebildetem Leptin.^{131,132} Hierauf weist auch die postpartal rasche Normalisierung der Leptinspiegel hin.¹³² Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte zentrale Leptinresistenz, wodurch der normalerweise zu beobachtende Effekt einer Hyperleptinämie (Appetitreduktion, Gewichtsverlust) ausbleibt.^{131,132} Man nimmt an, dass die erhöhten Leptinspiegel während der Schwangerschaft zu einer vermehrten Mobilisierung von Fettdepots führen und einem dadurch erhöhten Angebot an zirkulierenden Lipidsubstraten für den transplazentaren Transfer.¹³²

Generell werden Glukokortikoide meist assoziiert mit einem Anstieg der Plasmaleptinspiegel.^{50,134,135} Bei stoffwechselgesunden schlanken Probanden zeigte sich nach DEX ein signifikanter Anstieg der Leptinspiegel, zudem fand man erhöhte Leptinwerte beim Cushing-Syndrom.^{134,135} Nach Glukokortikoidgabe in der Schwangerschaft wurden sowohl erhöhte,^{50,136} als auch unveränderte⁴⁷ Leptinspiegel beobachtet.

Leptin und die Plazenta: Die Plazenta bildet während der Schwangerschaft Leptin.¹³² Es wird in Synzytiotrophoblasten (maternale Seite), sowie in Gefäßendothelzellen (fetale Seite) gebildet.¹³² 95-98,4% des plazentaren Leptins gehen in das mütterliche und 1,6-5% in das fetale Kompartiment über.^{132,137} Mütterliches und fetales Leptin wird nur zu einem vernachlässigbaren Anteil diaplazentar ausgetauscht.¹³² Plazentare Leptin-Genexpressionsmuster korrelieren mit den mütterlichen Serumleptinspiegeln.¹³¹ Leptin ist an der Regulierung des plazentaren Nährstofftransportes beteiligt.¹³¹ Es steigert den transplazentaren Aminosäuretransfer, die Synthese von Matrixproteinen und Metalloproteasen, Mitogenese und Angiogenese und modifiziert den Lipidstoffwechsel.¹³²

Es gibt sowohl Hinweise dafür, dass Glukokortikoide die plazentare Leptin-Proteinexpression supprimieren⁵⁰ oder erhöhen.¹³⁸

Leptin fetal: Man geht davon aus, dass ein Großteil des fetalen Leptins endogen produziert wird, wobei dennoch etwa 1,6-5% des plazentar gebildeten Leptins, jedoch nur ein unwesentlicher Teil maternalen Leptins, in den fetalen Kreislauf übergeht.^{131,132,137} Für eine hauptsächlich endogene Produktion spricht, dass die fetalen Leptinspiegel

mit der fetalen Körperfettmasse korrelieren.^{131,132} Leptin kann daher als Adipositasmarker gewertet werden.^{131,132} Weibliche Feten haben generell höhere Leptinspiegel als männliche.⁸⁰ Fetale Leptin- und Insulinspiegel korrelieren positiv miteinander.⁸⁰ Fetales Leptin gilt nicht als wachstumsstimulierendes Hormon, ferner sind die fetalen Leptinspiegel Ausdruck fetalen Wachstums (erhöhte Werte bei Makrosomie, reduzierte Werte bei fetaler Wachstumsrestriktion).¹³² Davon unabhängig gibt es Hinweise, dass Veränderungen der fetalen und neonatalen Leptinspiegel den Metabolismus im Sinne einer perinatalen Programmierung dauerhaft beeinflussen.^{139,140}

In Zusammenhang mit Glukokortikoiden wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden. So fanden Li et al. im Schafmodell und Sugden et al. bei Ratten signifikant reduzierte Leptinspiegel, während Su et al. signifikant erhöhte fetale Leptinwerte zeigten.^{47,50,141}

Insulinähnliche Wachstumsfaktoren

Es existieren zwei Formen insulinähnlicher Wachstumsfaktoren (Somatomedine, insulin-like growth factors, IGFs), IGF-1 und IGF-2, wobei es sich um einkettige Polypeptide handelt, die strukturell dem Insulin ähneln.¹⁴² Als Hauptbildungsort der IGFs gilt die Leber, wobei sie auch gewebespezifisch gebildet werden und hier parakrin wirken.^{121,143} IGFs sind im Blut zu 99% gebunden an Plasmaproteine (IGF-Bindungsproteine 1-6, Insulin-like growth factor-binding proteins, IGFBPs).¹²¹ Postprandial kommt es zu einem Anstieg der IGFs, insbesondere durch Insulin-vermittelte Hemmung der IGFBP-1-Sekretion.¹⁴⁴ Darüber hinaus werden sie reguliert durch das hypophysäre Wachstumshormon (growth hormone, GH), wobei ein Feedback-Mechanismus besteht.¹⁴⁴ Ihre Wirkung wird vermittelt über Signalkaskaden durch Bindung an IGF-1- oder IGF-2-Rezeptoren (IGF-IR, IGF-IIR), Insulinrezeptoren (IR-A, IR-B) oder Hybridrezeptoren (IR-A/IGF-IR, IR-B/IGF-IR).^{120,142}

Das klinische Bild der Akromegalie verdeutlicht die Effekte eines Überschusses an GH und konsekutiv IGF-1.¹²⁰ IGF-1 hat wie Insulin einen anabolen Einfluss auf den Metabolismus, indem es die Proteinbiosynthese und Verwertung von freien Fettsäuren, sowie die Aufnahme von Glukose in die Muskulatur steigert.¹⁴⁴ Bei adäquatem Ernährungsstatus ist IGF-1 dann ein potenter Vermittler von Wachstumsprozessen.¹⁴⁴ Die Stimulation der IGF-1-Sekretion erfolgt hauptsächlich nahrungsabhängig, durch Insulin und GH.¹⁴⁴ Die Regulierung erfolgt insbesondere durch die IGFBPs.¹⁴⁴

Eine Überproduktion von IGF-2 zeigt sich tumorassoziiert und führt zu rezidivierenden Hypoglykämien (extrapancreatische Tumorhypoglykämie), was die metabolische Bedeutung von IGF-2 in der Vermittlung insulinähnlicher Effekte widerspiegelt.¹⁴⁵ Darüber hinaus spielt IGF-2 eine Rolle für die Zelldifferenzierung von Adipozyten und für den Aufbau von Muskulatur.¹²⁰ Holly et al. postulierten, dass die metabolische Rolle von IGF-2 in der Feinabstimmung der Homöostase interprandial und belastungsabhängig liegt.¹²⁰

Insulinähnliche Wachstumsfaktoren maternal: Während der Schwangerschaft liegen höhere IGF-Serumspiegel vor, da die mütterliche IGF-Bildung zusätzlich durch plazentar gebildetes GH stimuliert wird.¹⁴⁶ Im Schwangerschaftsverlauf steigen die maternalen IGF-1-Spiegel weiter an, die IGF-2-Spiegel bleiben auf gleichem Niveau.¹⁴⁷

Sowohl beim Cushing-Syndrom, als auch bei Stoffwechselgesunden nach DEX-Gabe zeigten sich erhöhte IGF-1- und unveränderte IGF-2-Serumspiegel.^{148,149}

Die Datenlage über die Auswirkung von Glukokortikoiden bei Schwangeren ist weniger eindeutig, hier wurden sowohl reduzierte,⁴⁷ unveränderte¹⁵⁰ und erhöhte⁷⁵ maternale IGF-1-Spiegel gefunden, sowie unveränderte IGF-2-Spiegel.⁷⁵

Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und die Plazenta: Die Plazenta ist in der Lage IGF-1 und IGF-2 zu bilden.^{119,128,151} Diese wirken lokal wachstumsregulierend, indem sie die Implantation und Proliferation fördern, den Glukose- und System A Aminosäure-Transfer steigern und die Apoptose hemmen.^{119,128,142,144} Ob plazentar gebildetes IGF einzig parakrin wirkt oder zum Teil in das maternale und fetale Kompartiment übergeht, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden.^{128,152} Die Literaturrecherche ergab keine Hinweise für einen diaplazentaren Austausch von maternalem und fetalem IGF.

Insulinähnliche Wachstumsfaktoren fetal: IGFs spielen eine wichtige Rolle während des fetalen, sowie postnatalen Wachstums.¹¹⁹ IGFs werden in der Präpartalzeit gewebespezifisch gebildet und wirken parakrin, da die IGF-Biosynthese anders als beim adulten Organismus noch nicht GH-reguliert ist.¹⁵² Fowden et al. beschrieben die Aktivierung der GH-IGF-Achse im Schafmodell, ausgelöst durch die endogene Kortisolserhöhung peripartal.¹⁵³ Sowohl die fetalen IGF-1- als auch IGF-2-Serumspiegel steigen mit zunehmendem Gestationsalter.¹⁴⁷ Die IGF-1-Serumspiegel sind höher bei weiblichen Feten¹⁵⁴, die IGF-2-Serumspiegel hingegen bei männlichen Feten.¹¹⁹

Man nimmt an, dass präpartal insbesondere IGF-2 bedeutsam ist für das plazentare und fetale Wachstum.^{119,155} Die Auswirkungen eines Exzesses oder Mangels von IGF-2 zeigen sich anhand des Beckwith-Wiedemann Syndroms und des Silver-Russell Syndroms.¹⁵⁶ Im Mausmodell führte jedoch sowohl das Ausschalten von IGF-1 oder IGF-2 zu einer Wachstumsrestriktion um 60%.¹¹⁹ In zahlreichen Studien wurde eine positive Korrelation von fetalem IGF-1 und Geburtsgewicht gefunden.^{94,119} IUGR wird assoziiert mit reduzierten fetalen IGF-1- und IGF-2-Spiegeln.^{119,157,158} Bei Makrosomie zeigten sich erhöhte fetale IGF-1-Spiegel.¹⁵⁷

Die Studienlage über Glukokortikoide und fetale IGFs ist widersprüchlich. So zeigten sich in Abhängigkeit von Spezies und Studiendesign reduziertes,^{42,159,160} unverändertes^{42,75,101} oder erhöhtes¹⁶¹ fetales IGF-1. Fetales IGF-2 war entweder reduziert^{75,161} oder unverändert.⁴²

IGF-Bindungsproteine

Man unterscheidet sechs IGF-Bindungsproteine (IGFBP-1-6), welche hauptsächlich in der Leber gebildet werden.^{80,162} Diese binden IGFs, erhöhen dadurch deren Halbwertszeit und regulieren ihre Bioverfügbarkeit.^{144,152} Nur ungebundenes IGF-1 und IGF-2 vermittelt eine Rezeptoraktivierung.¹⁶² Die IGFBPs besitzen teils eine höhere Affinität für IGF-1 und IGF-2 als die Rezeptoren, wodurch die Rezeptoraktivierung indirekt durch die IGFBPs limitiert wird.¹⁶² Proteasen, z.B. PAPP-A, spalten IGFBPs.¹⁶² IGFBPs wirken zudem IGF-unabhängig, indem sie mit extrazellulären Matrixproteinen, Proteoglykanen der Zelloberflächen und spezifischen Zelloberflächenrezeptoren interagieren, zudem induzieren sie intrazelluläre Signalkaskaden.¹⁶² Man unterscheidet lokale parakrine Wirkungen von Blutbahn-vermittelten endokrinen Wirkungen.¹⁶²

IGFBP-3 ist das bei Erwachsenen dominierende IGFBP und wird hauptsächlich in der Leber gebildet.¹²⁰ Es ist das Hauptbindungsprotein für die IGFs im Serum (90-95%) und unter physiologischen Bedingungen nahezu gesättigt.^{143,144} IGFBP-3 kann die IGFs anders als IGFBP-1 mittels eines trinären Komplexes binden (IGF+IGFBP-3+ALS (acid labile subunit)), wodurch die Halbwertszeit von weniger als 5 min auf 16 h gesteigert wird.^{120,144} Der trinäre Komplex ist zu groß um Kapillaren zu überwinden.¹²⁰ IGFBP-3 hat daher großen Einfluss auf die langfristigen IGF-Serumkonzentrationen.^{120,144} Die Stimulation der IGFBP-3-Sekretion erfolgt insbesondere durch GH.^{120,144}

IGFBP-1 ist ein 30 kDa großes Protein, welches endogen auch hauptsächlich in der Leber gebildet wird.¹⁴³ IGFBP-1 ist nicht-GH-abhängig.¹⁴⁴ Die IGFBP-1-Spiegel schwanken im Tagesverlauf nahrungsabhängig, da Insulin die IGFBP-1-Sekretion postprandial supprimiert.¹⁶² IGFBP-1 bindet die IGFs anders als IGFBP-3 mittels eines kleineren, binären Komplexes, steigert die IGF-Halbwertszeit von weniger als 5 min auf 90 min bis 2 h und transportiert die IGFs zu ihren Zielorganen.¹⁴⁴ Kurzfristige Konzentrationsänderungen von IGFBP-1 bestimmen maßgeblich den Gehalt an freiem IGF-1 und dadurch die IGF-1-Effekte.¹⁴⁴ IGFBP-1 und IGF-1 sind invers korreliert (\uparrow IGFBP-1 \rightarrow IGF-1 \downarrow , \downarrow IGFBP-1 \rightarrow IGF-1 \uparrow).¹⁶²

IGF-Bindungsproteine maternal: Die maternalen IGFBP-Serumspiegel sind verglichen mit Nichtschwangeren erhöht, bleiben hierbei im Schwangerschaftsverlauf jedoch ab dem 2. Trimester auf gleichem Niveau.¹⁴⁷ Die Dezidua bildet IGFBPs, insbesondere IGFBP-1.^{119,163} Man geht davon aus, dass ein Teil des maternalen IGFBP-1 aus der Dezidua stammt.^{119,163}

Bei Nichtschwangeren zeigten sich in Zusammenhang mit Glukokortikoiden entweder reduzierte¹⁴⁹ oder unveränderte^{148,164} IGFBP-1-Spiegel, hingegen erhöhte^{148,149,164} IGFBP-3-Spiegel. Der Zusammenhang zwischen maternalen IGFBP-1-Spiegeln und Geburtsgewicht wird als invers beschrieben.^{165,166}

IGF-Bindungsproteine und die Plazenta: IGFBPs werden plazentar gebildet.¹¹⁹ Sie regulieren die IGFs, wirken insbesondere parakrin und vermitteln lokale Effekte, modulieren insbesondere Zellproliferation und Zelldifferenzierung.¹⁵¹

IGF-Bindungsproteine fetal: IGFBP-1 ist insbesondere in der fetalen Leber, Lunge, Muskulatur, Nieren, Pankreas, Nebennieren und Darm lokalisiert und die Plasmaspiegel liegen bei männlichen Feten höher als bei weiblichen.¹¹⁹ Die fetalen IGFBP-1-Spiegel bleiben im Schwangerschaftsverlauf auf gleichem Niveau.¹⁴⁷ Fetales IGFBP-1 und Geburtsgewicht sind invers korreliert.¹¹⁹ Erhöhte fetale IGFBP-1-Spiegel zeigten sich bei IUGR.¹¹⁹ Die fetalen IGFBP-3-Spiegel steigen mit zunehmendem Gestationsalter und liegen bei weiblichen Feten höher als bei männlichen.^{119,147} Fetales IGFBP-3 und Geburtsgewicht sind positiv korreliert.¹¹⁹ Bei IUGR zeigten sich reduzierte fetale IGFBP-3-Spiegel.¹¹⁹

1.5 Zielsetzung

Frühgeburt ist die Hauptursache neonataler Mortalität.¹³ Insbesondere die Unreife der fetalen Atmungsorgane gilt hier als lebenslimitierender Faktor.¹⁶ Die derzeit bestmögliche Option zur fetalen Lungenreifeinduktion ist die ANS-Gabe.¹ Seit langem weisen jedoch sowohl Tier- als auch Humanstudien auf einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen ANS und einem verminderten Fetalwachstum hin (Tabelle 2). Das Geburtsgewicht gilt als Surrogatparameter für die fetale Entwicklung.³⁰ Eine Reduktion von Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang wurde nicht nur bei hohen ANS-Dosen und repetitiven Gaben beobachtet, sondern auch nach einem leitliniengerechten einmaligen Zyklus und sogar bei subtherapeutischen Dosen.^{2,38,41,43} Darüber hinaus wurden langfristige metabolische Veränderungen nach ANS beobachtet.^{3,5} Die grundlegenden Mechanismen der beschriebenen Nebeneffekte der ANS-Gabe sind bislang unzureichend verstanden. Essenziell für das fetale Wachstum ist eine adäquate Nährstoffversorgung, insbesondere mit Glukose als Hauptenergiesubstrat.^{8,62,63} ANS-induzierte Beeinträchtigungen der Glukosehomöostase im maternalen Kompartiment, auf Ebene des transplazentaren Glukosetransfers oder der fetalen Glukosehomöostase, könnten daher ursächlich sein für die beobachtete Wachstumsrestriktion.

Das Ziel dieser Arbeit war daher die Untersuchung der Auswirkungen eines einmaligen Zyklus mit BET auf die Glukosehomöostase. Hierfür wurden die mütterlichen Glukose-, Insulin-, Leptin-, IGF-1-, IGF-2-, IGFBP-1- und IGFBP-3-Plasmaspiegel, die fetalen Glukose-, Insulin-, IGF-1- und IGF-2-Plasmaspiegel, sowie die Proteinlevel der plazentaren Glukosetransporter 1- und 3 bestimmt. Die Glukosetransferverhältnisse und der HOMA-Index als Indikator für eine Insulinresistenz wurden berechnet.

Fragestellungen:

- I. Führt ein einmaliger Zyklus mit BET zu längerfristigen (außerhalb des unmittelbaren Behandlungszeitraums, noch bei Geburt nachweisbaren) Veränderungen der materno-plazento-fetalen Glukosehomöostase?
- II. Könnten diese Veränderungen in Zusammenhang stehen mit der fetalen Anthropometrie?
- III. Zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede?

Hypothesen

I. Ein einmaliger Zyklus mit BET führt zu längerfristigen (außerhalb des unmittelbaren Behandlungszeitraums, noch bei Geburt nachweisbaren) Veränderungen der materno-plazento-fetalen Glukosehomöostase:

- Maternal: Glukose ↔ ?

- Plazentar: Verminderter transplazentärer Glukosetransfer (GLUT1↓ und GLUT3↓)

- Fetal: Glukose↓, Insulin↓, IGF-1↓, IGF-2↓

II. Diese Veränderungen könnten verantwortlich sein für ein reduziertes Fetalwachstum.

III. Es zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede im Sinne von ausgeprägteren metabolischen Veränderungen bei Mädchen.³⁹

2 Methodik

2.1 Studienprotokoll

Tabelle 4: Übersicht Studienprotokoll

23+0 – 33+6 SSW	<ul style="list-style-type: none"> -> Drohende Frühgeburt -> Lungenreifeinduktion mit BET 2x12 mg/ 24h i.m. -> Studieneinschluss 	
Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> - Indikation zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt (zervixwirksame, zu einer kritischen Zervixlänge führende Wehentätigkeit, primäre Zervixinsuffizienz, vorzeitige Zervixöffnung mit oder ohne Prolaps fetaler Membranen, vorzeitiger Blasensprung) - Einlingsschwangerschaften - Pränatales Ultraschallschätzwert 5.-95. Perzentile - Gestationsalter 23+0 SSW – 33+6 SSW - Mütterliches Alter 18-45 Jahre - einmaliger Zyklus Betamethason (2x12 mg/ 24h i.m.) (Präparat Celestan®, Betnesol®) 	<ul style="list-style-type: none"> - Entbindung vor Abschluss der Lungenreifeinduktion - andere Präparate als Celestan®, Betnesol® - Steroidbehandlung aufgrund anderweitiger Indikation - HELLP-Syndrom, Präeklampsie, Eklampsie - dopplersonographisch pathologische Widerstände der Aa. uterinae - (Gestations-) Diabetes mellitus, Hyperkortisolismus, HIV, Hepatitis - wiederholte Zyklen Betamethason - Mehrlingsschwangerschaften - höhergradige fetale Fehlbildungen 	
Entbindungstag	<ul style="list-style-type: none"> -> Studienpatientinnen, Einschluss Kontrollkollektiv -> schwangerschaftsrelevante Daten aus Mutterpass und Krankenakte (KIM Version 5.9.3.4, View Point 5) 	
	<ul style="list-style-type: none"> -> Blutentnahme maternal peripher venöses Blut (Zervixbefund 5 cm – postpartal) 	<ul style="list-style-type: none"> -> Zentrifugieren (für 10 min, bei 3500 U/min)
Unmittelbar Postpartal	<ul style="list-style-type: none"> -> Blutentnahme umbilikal arterielles Blut 	<ul style="list-style-type: none"> -> Blutgasanalyse (pH_{arteriell}, pH_{venös}, Base Excess, Glukose)
	<ul style="list-style-type: none"> -> Blutentnahme umbilikal venöses Blut 	<ul style="list-style-type: none"> -> Abpipettieren des Plasmas -> Gefrieren bei -20°C
	<ul style="list-style-type: none"> -> Erhebung fetaler Daten (Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang, Apgar) 	
Nach Geburt der Plazenta	<ul style="list-style-type: none"> -> Prüfung der Vollständigkeit, Auffälligkeiten -> Erhebung plazentarer Daten (Gewicht, Länge, Breite, Dicke, Morphologie, Nabelschnurinsertion), Photographie 	
	<ul style="list-style-type: none"> -> Plazentagewebe: Randomisierte Probenentnahme¹⁶⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> -> Gefrieren in Stickstoff, später bei -80°C -> Lagerung in Formaldehyd: Poidopathologische Untersuchung, Herstellung von Paraffinblöcken

Messungen			
Maternal venöses Plasma (mv)	Fetal umbilikal arterielles Plasma (fa)	Fetal umbilikal venöses Plasma (fv)	Plazentagewebe
Glukose (fotometrisch)	Glukose (BGA)	Glukose (BGA)	
			GLUT1 (IHC, WB)
			GLUT3 (IHC, WB)
Insulin (RIA)	Insulin (RIA)	Insulin (RIA)	
Leptin (ELISA)			
IGF-1 (ELISA)		IGF-1 (ELISA)	
IGF-2 (ELISA)		IGF-2 (ELISA)	
IGFBP-1 (ELISA)			
IGFBP-3 (ELISA)			

Für die klinisch-experimentelle Fall-Kontroll-Studie wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Virchow-Klinikum, Campus Charité Mitte) auf Grundlage des Ethikantrages EA2/149/07 Studienpatientinnen akquiriert (Zeitraum 03/2008 bis 02/2013). Anhand einer Powerberechnung (power=0,9, alpha=0,05, sd1=4,0, sd2=2,5, r=0,6) ergab sich eine Zielprobandinnenanzahl von je 88 pro Gruppe (Kontrollgruppe (CON)/ Betamethason (-behandelte Gruppe) (BET)). Grundlage der Studie war die Behandlung der Schwangeren mit BET (2x12 mg i.m. im Intervall von 24h) zur fetalen Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt. Darüber hinaus wurde eine dem Gestationsalter und Geschlecht äquivalente unbehandelte Kontrollgruppe akquiriert.

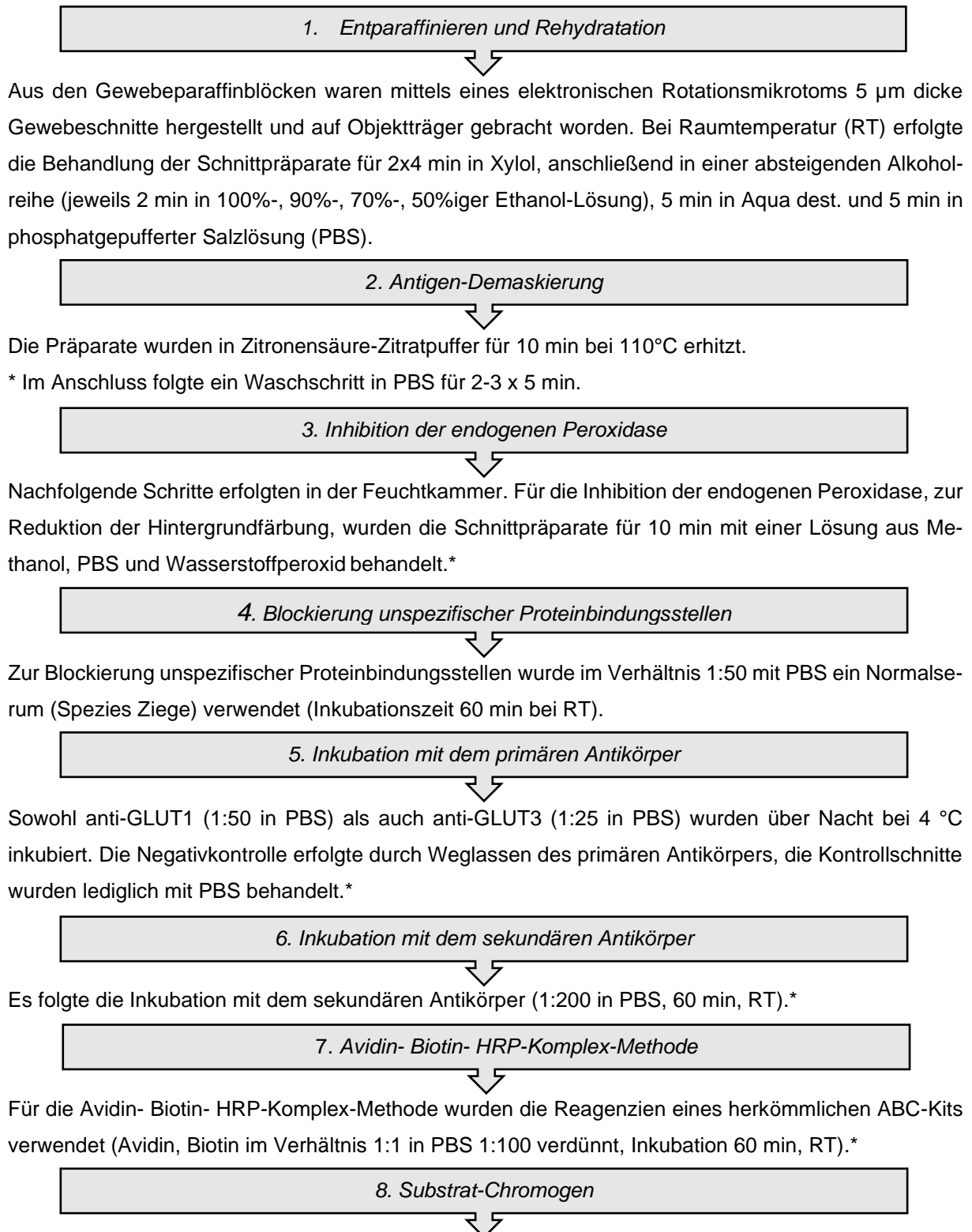
2.2 Fotometrie

Die Bestimmung des Glukosegehaltes im fetalen Nabelschnurblut erfolgte unmittelbar nach der Geburt im Rahmen der obligaten Blutgasanalyse (Blutgasanalysator, Radiometer, ABL800 FLEX). Hierbei konnten Daten über den fetal umbilikal arteriellen Blutglukosegehalt für 166 Neugeborenen erhoben werden, sowie für den fetal umbilikal venösen Blutglukosegehalt für 162 Neugeborene. In 12 und 16 Fällen wurden die Glukosewerte durch abweichende Einstellungen des Blutgasanalysators nicht mitbestimmt oder konnten bei Fehlermeldung nicht für die Auswertung genutzt werden. Der Glukosegehalt im maternalen Plasma wurde im Labor fotometrisch bestimmt. Hierfür wurde die Glukose-Oxidase-Peroxidase-Methode (Dr. Lange Test, GOD-POD-Test) verwendet.¹⁶⁸ Zur Qualitätssicherung der Messreihen wurde der Standardkontrollwert hinzugezogen, sowie eine interne Probenkontrolle, die am Anfang, in der Mitte und am Ende jeder Messreihe bestimmt wurde. Die Messung der Proben erfolgte jeweils in Doppelbestimmung. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient betrug 5,40 % und der Inter-Assay-Variationskoeffizient 6,43%.

2.3 Immunhistochemie (IHC)

Die Immunhistochemie wurde als qualitative Methode verwendet zur Lokalisation der Glukosetransporter im plazentaren Gewebe.

Abbildung 5: Immunhistochemie



Es folgten Inkubationsschritte mit Tris/HCl-Puffer (5 min), einer Lösung aus DAB, Tris/HCl und H₂O₂ (20 min), Tris/HCl (10 min), PBS (5 min) und Aqua dest. (5 min).

9. Hämatoxylin-Färbung

Mittels Hämatoxylin wurde eine Kerngegenfärbung durchgeführt (ca. 60 sek), sowie ein anschließendes Bläuen unter Leitungswasser (15 min).

10. Dehydratation in aufsteigender Alkoholreihe, Fixierung

Die Dehydratation erfolgte für 5 min in Aqua dest., sowie jeweils 2 min in Ethanol 50%, 70%, 90%, 100%-Lösung, sowie 2x 4 min in Xylol. Die Schnitte wurden mit Entellan benetzt, mittels Deckgläschen fixiert und bei RT unter dem Abzug getrocknet.

11. Bildanalyse

Für die Bildanalyse wurde ein Fluoreszenzmikroskop (Keyence, HS Modellreihe BZ-9000) mit entsprechender Software verwendet.

2.4 Western Blot (WB)

Zur Bestimmung der Unterschiede des Proteingehaltes der Glukosetransporter wurde der WB als semiquantitative Methode angewendet.

Abbildung 6: Western Blot

Vorbereitung: Proteinextraktion

Zur Proteasehemmung folgte je 10 ml RIPA-Lysepuffer eine Tablette EDTA-Protease-Inhibitor und 5 µl Sodiumorthovanadat. Eppendorf-Gefäße wurden mit je 800 µl RIPA-Lysepuffer und jeweils einer Metallkugel vorbereitet. Hinzu kam jeweils 200 mg Plazentagewebe, das auf Trockeneisplatten mittels Skalpell und Pinzette zugeschnitten worden war. Es folgte die Homogenisierung des Gewebe-RIPA-Lysepuffer-Gemisches durch einen Tissue Lyser für 3x5 min bei 25Hz. Nach Entnahme der Metallkugeln wurden die Homogenisate zentrifugiert (10.000 U/min, 15 min, bei 4°C). Der Überstand wurde in je 100 µl große Mengen aliquotiert und erneut bei -80°C tiefgefroren.

Vorbereitung: Bestimmung der Proteinkonzentration mittels Bradford-ASSAY

Zur Bestimmung der Proteinkonzentration (Bradford-Assay)¹⁶⁹ wurden die Proben im Verhältnis 1:100 mit Aqua dest. und Bradford-Reagenz 1:5 mit Aqua dest. vorbereitet. Die BSA-Standardreihe umfasste die Konzentrationen 23,8µg/ml, 47,5µg/ml, 95µg/ml, 190µg/ml, 380µg/ml, 760µg/ml und 1500µg/ml. In die Kammern (wells) einer Mikrotiterplatte wurden jeweils 10 µl vorverdünnter Probe oder Standard, sowie 200 µl vorbereiteter Bradford-Reagenz, pipettiert. Nach 5-minütiger Inkubation bei RT wurde die Proteinkonzentration mittels Mikroplatten-Reader (Fluostar Omega, BMG Labtech) bei 595 nm fotometrisch gemessen.

Vorbereitung: Herstellung von SDS-Polyacrylamid-Gelen

Vor Beginn des Versuches wurden SDS-Polyacrylamid-Gele hergestellt (Mini-PROTEAN® Tetra Hand-cast System Firma Bio-Rad, Geldicke 1,5 mm, 12%iges Trenngel, Wartezeit 45 min, 4% Ladegel, 15-täscheriger Gelkamm, Wartezeit 30 min).

Gelelektrophorese

Die Gewebehomogenisate wurden entsprechend der zuvor bestimmten Konzentration auf ein Volumen von 12,5 µl mit RIPA-Lysepuffer aufgefüllt und im Verhältnis 1:1 mit Laemmli-Probenpuffer (Laemmli-Puffer + β-Mercaptoethanol) versetzt (entspricht pro Geltasche eine Menge von 25 µl). Die Gewebehomogenisate wurden vor dem Auftragen in die Geltaschen nicht erhitzt, da sich bei Vorversuchen im Vergleich eine deutliche Signalabschwächung durch Hitzezufuhr gezeigt hatte. Es folgte die elektrophoretische Auftrennung der Proteine im SDS-Polyacrylamid-Gel bei 70 V (20 min) und bei 160 V (100 min).

Proteintransfer

Nach Auftrennung wurden die negativ geladenen Proteine im SDS-Polyacrylamid-Gel im Sandwich-Verfahren auf eine Nitrozellulosemembran transferiert.

Methode 1, Tank-Blot-System: Es erfolgte ein 55-minütiger Transfer in einer mit Transferpuffer gefüllten Blot-Kammer unter gekühlten Bedingungen.

Methode 2, Trans-Blot-System (semi-dry): Hier erfolgte der Transfer innerhalb von 7 min. Es wurden hierfür Nitrozellulose Transfer Packs verwendet.

Immundetektion

Um das Vorhandensein unspezifischer Bindungsstellen für die nachfolgende Inkubation mit den Antikörpern zu minimieren, wurden die mit Protein beladenen Nitrozellulosemembranen nach dem Transfer in 10% Milchpulverlösung inkubiert (90 min, RT, auf einem Schüttler).

Es folgte die Hinzugabe des Primärantikörpers (siehe spezifische Protokolle). *Die Membranen wurden danach in PBST auf dem Schüttler gewaschen (5x5 min, RT).

Es folgte die Inkubation mit dem Sekundärantikörper (siehe spezifische Protokolle).*

In einer Elektrochemilumineszenz-Reaktion fand die Detektion der Proteinbanden mittels ChemiDoc™ Aufnahmesystem statt. Für die Auswertung der Proteinbanden wurde die Software Image Lab™ verwendet. Es wurde hierfür die relative optische Dichte ermittelt:

- (1) Probe GLUT1 bzw. GLUT3 / Probe β-Aktin = Quotient 1
- (2) Interne Kontrolle GLUT1 bzw. GLUT3 / Interne Kontrolle β-Aktin = Quotient 2
- (3) Quotient 1 / Quotient 2 = relative optische Dichte
- (4) Mittelwerte der relativen optischen Dichte aus 3 Messungen (Dreifachbestimmung jeder Probe) = Endergebnis

Spezifisches Protokoll WB GLUT1

Als primärer Antikörper wurde ein aus dem Kaninchen stammender polyklonaler Antikörper gegen das humane Protein GLUT1 (Firma Millipore, Chemicon, Kat.-Nr. CBL 242, Lot.-Nr. 2032212) verwendet.¹⁷⁰ Dieser Antikörper ist gegen dessen 12-kettige carboxyterminale (C-Terminus) Aminosäuresequenz (LFHPLGADSQV) gerichtet. GLUT1 wurde im Western Blot eingesetzt im Verhältnis 1:700 mit 5% Milchpulverlösung (Proteinmenge 80 µg, Proteinmarker 1). Für den Proteintransfer wurde Methode 1 verwendet. Die Inkubation mit dem Primärantikörper erfolgte über Nacht bei 4°C auf dem Schüttler. Nach einem Waschschrift wurde der sekundäre Antikörper (polyklonal, mit Meerrettichperoxidase konjugiert (HRP-konjugiert), gegen Kaninchen IgG gerichtet, Spezies Esel, Firma Thermo Scientific, Kat.-Nr. 31458, Lot.-Nr. NI1608314) inkubiert im Verhältnis 1:5000 mit 5% Milchpulverlösung (60 min, RT, auf dem Schüttler). Nach erneutem Waschschrift erfolgte die Detektion einer doppelten Bande bei etwa 50 kDa (ECL2).

Spezifisches Protokoll WB GLUT3

Zur Bestimmung des humanen GLUT3-Proteins wurde als primärer Antikörper ein aus dem Kaninchen stammender, gegen Mensch und Ratte gerichteter, polyklonaler Antikörper (Firma Abcam, Kat.-Nr. ab53095, Lot.-Nr. GR85612-4) verwendet.¹⁷¹ GLUT3 wurde als primärer Antikörper im Western Blot im Verhältnis 1:700 mit 5 % Milchpulverlösung verwendet (Proteinmenge 80 µg, Proteinmarker 2). Der Proteintransfer erfolgte mittels Methode 2. Die Inkubation mit dem Primärantikörper fand über Nacht statt bei 4°C auf dem Schüttler. Nach erfolgtem Waschschrift wurde mit dem sekundären Antikörper (polyklonal, HRP-konjugiert, gegen Kaninchen IgG gerichtet, Spezies Esel, Firma Thermo Scientific, Kat.-Nr. 31458, Lot.-Nr. NI1608314) im Verhältnis 1:5000 mit 5% Milchpulverlösung inkubiert (60 min, RT, auf dem Schüttler). Nach erneutem Waschschrift erfolgte die Detektion einer Bande bei etwa 55 kDa (ECL3).

Ladekontrolle mit β -Aktin

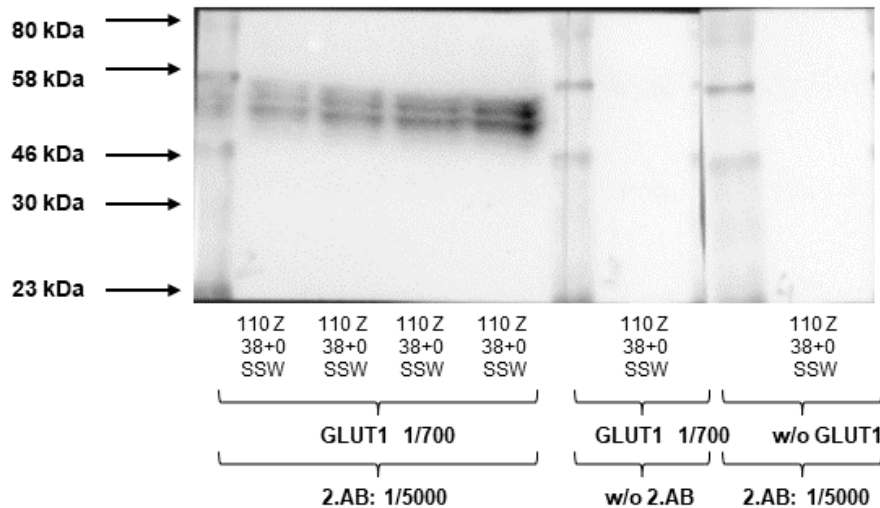
Als Ladekontroll-Antikörper wurde ein monoklonaler HRP-konjugierter, aus der Spezies Maus stammender, Antikörper gegen humanes Beta-Aktin (β -Aktin) Protein verwendet (Firma Abcam, Kat.-Nr. ab49900, Lot.-Nr. GR67149-2)¹⁷² (im Verhältnis 1:60.000 mit 5% Milchpulverlösung). Nach Abschluss der oben beschriebenen Protokolle, erfolgte ein Waschschrift, anschließend eine Inkubation mit β -Aktin (45 min, RT,

auf dem Schüttler). Nach erneutem Waschschrift wurde die Detektion durchgeführt, hierbei gelang die Darstellung einer Proteinbande bei etwa 42 kDa (ECL1 (GLUT1), ECL3 (GLUT3)).

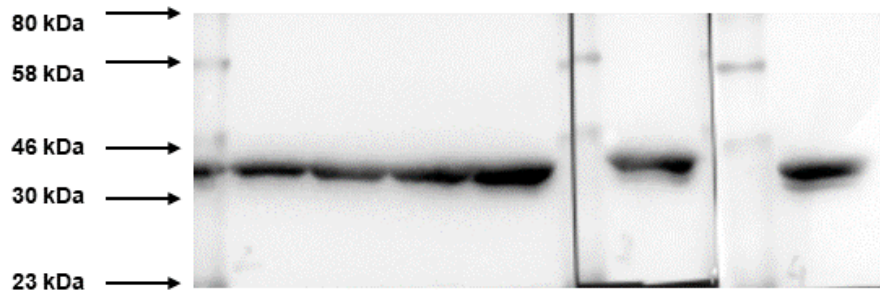
Kontrolle der Spezifität der verwendeten Antikörper

Abbildung 7: Kontrolle der Spezifität des Primärantikörpers Anti-GLUT1

Kontrollversuch GLUT1 #CBL242 Lot.-Nummer 2032212 +/- 1./2. AB



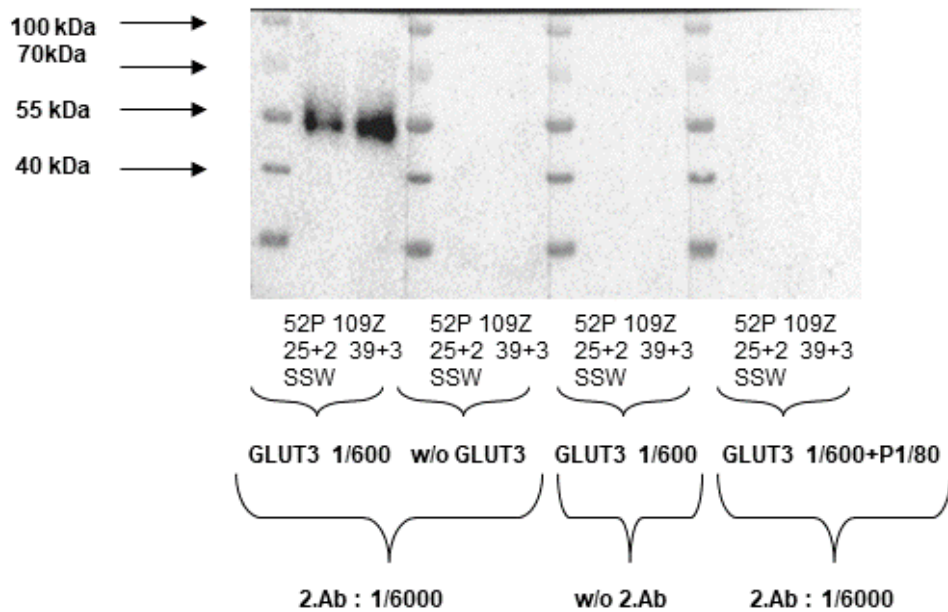
β-Aktin Kontrolle



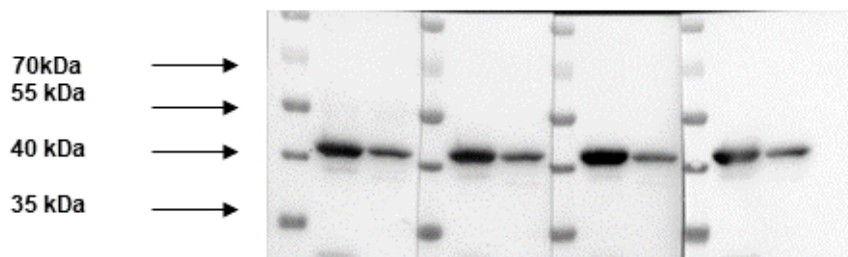
Zur Testung der Spezifität von GLUT1 erfolgte als Positivkontrolle ein WB nach oben beschriebenem Protokoll mit Detektion des spezifischen Bandenmusters. Im Bild oben links ist das spezifische GLUT1-Bandenmuster dargestellt, Doppelbande bei etwa 50 kDa, 110 (Probennummer), Z (zentrales Plazentagewebestück), 38+0 SSW (Gestationsalter), die Dicke der Banden entspricht einer aufsteigenden Menge an Proteingehalt. In der ersten Negativkontrolle (ohne Verwendung des sekundären Antikörpers) (Bild oben mittig), sowie in der zweiten Negativkontrolle (ohne Verwendung des primären Antikörpers) (Bild oben rechts), konnten weder spezifische noch unspezifische Bandenmuster detektiert werden. Die unteren Aufnahmen zeigen die Ladekontrolle mit β-Aktin.

Abbildung 8: Kontrolle der Spezifität des Primärantikörpers Anti-GLUT3

Blockingversuch GLUT3 # ab53095 (neue Lot: GR 85612- 4) +/- Peptid # ab143946



β-Aktin-Kontrolle



Zur Testung der Spezifität von GLUT3 erfolgte als Vorversuch eine Positivkontrolle (Bild oben links), hierbei zeigte sich ein spezifisches Bandenmuster bei 55 kDa, 52/109 (Probennummer), P/Z (peripheres /zentrales Plazentagewebestück), 25+2/39+3 SSW (Gestationsalter). In der ersten Negativkontrolle (ohne GLUT3-Antikörper) (Bild oben mittig links), sowie in der zweiten Negativkontrolle (ohne sekundären Antikörper) (Bild oben mittig rechts), konnten weder spezifische noch unspezifische Bandenmuster detektiert werden. Des Weiteren wurde ein firmeneigenes Blockierungspeptid (Firma Abcam, Kat.-Nr. ab143946, Lot.-Nr.173946) verwendet (Bild oben rechts). Hierbei gelang eine Neutralisierung des Primärantikörpers bei einer Konzentration des Blockierungsproteins von 1:80. Die unteren Aufnahmen zeigen die Ladekontrolle mit β-Aktin.

2.5 Immunradiometrischer Assay (IRMA)

Die Bestimmung der Insulinkonzentration im Plasma erfolgte durch einen immunradiometrischen Assay auf Grundlage einer Antigen-Antikörperbindung (Insulin IRMA Kit, Firma DRG, Kat.-Nr. RIA 4376, Lot.-Nr.131508).¹⁷³ Substanzen aus dem Kit wurden nach Anleitung vorbereitet. Die bei -80°C gefrorenen Plasmaproben wurden aufgetaut, zentrifugiert (2 min, 10.0000 U/min) und eisgekühlt gelagert. Im Kit enthalten waren mit einem monoklonalen Anti-Insulin Antikörper (Fänger-Antikörper) beschichtete Röhrchen. Es erfolgte die Zugabe einer Menge von 50 µl Probe bzw. Kalibrator oder Kontrolllösung. Anschließend wurde jedes Röhrchen mit 50 µl radioaktiven Tracers (¹²⁵Iodmarkierter Anti-Insulin, monoklonaler Antikörper) versehen. Zur Bestimmung der Totalaktivität wurde in zwei unbeschichtete Röhrchen einzig 50 µl radioaktiven Tracers pipettiert. Die Röhrchen wurden zur optimalen Durchmischung vorsichtig geschwenkt. Nach zweistündiger Inkubation wurde der Inhalt der beschichteten Röhrchen abgesaugt und es erfolgten zwei Waschschrte, sowie erneutes Absaugen. Im Anschluss wurde die verbliebene Radioaktivität (Antigenkonzentration) mittels Gamma-Counter gemessen. Die Qualitätssicherung erfolgte durch Doppelbestimmung bei Verwendung der im Kit enthaltenen Standards, Kontrollen, sowie einer während jeder Messreihe dreimalig bestimmten internen Probenkontrolle. Die Nachweisgrenze betrug 1 µIU/ml. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient betrug 9,84% und der Inter-Assay-Variationskoeffizient 12,09%.

2.6 Enzymgekoppelte Immunadsorptionstests (ELISA)

Die Bestimmungen der Plasmakonzentrationen von Leptin,¹⁷⁴ IGF-1,¹⁷⁵ IGF-2,¹⁷⁵ IGFBP-1¹⁷⁶ und IGFBP-3¹⁷⁷ erfolgten mittels enzymgekoppelter Immunadsorptionstests (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA) auf Grundlage der Ausbildung eines Antigen-Antikörper-Sandwich-Komplexes. Es wurden Festplatten-ELISAs verwendet (Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen, wells). Der primäre Antikörper (gekoppelt an die Mikrotiterplatte) bindet hierbei das entsprechende Antigen aus der hinzugefügten Plasmaprobe. Nachfolgend wurde ein zweiter Antikörper (biotinyliert und Streptavidin-Peroxidase-konjugiert) hinzugefügt. Nach Inkubation mit dem primären, sowie sekundären Antikörper erfolgte jeweils ein Waschschrte. Mittels einer Substratlösung wurde dann ein Farbumschlag katalysiert, dessen Intensität mittels des Mikroplatten-Readers (450 ± 10 nm) gemessen wurde und quantitativ Aussage zur Antigenkonzentration

gab. Die Qualitätssicherung erfolgte durch Kit-eigene Standardreihen und Kontrollserien, sowie interner Probenkontrollen und Doppelbestimmung jeder Probe.

Tabelle 5: Übersicht der ELISA-Protokolle

	Leptin	IGF-1	IGF-2	IGFBP-1	IGFBP-3
Firma	DRG®	Mediagnost®	Mediagnost®	Mediagnost®	Mediagnost®
Kat.-Nr.	EIA-2395	E20	E30	E01	E03A
Antikörper Spezies	Maus	Maus / Ziege	Maus / Ziege	Maus	Kaninchen
Standards	0–100 ng/ml	2-50 ng/ml	0,45-9 ng/ml	0-8 ng/ml	0,4-30 ng/ml
Inkubationszeit	3,25 h	1,75 h	3 h	1,75 h	2,5 h
Nachweisgrenze	0,7 ng/ml	0,09 ng/ml	0,06 ng/ml	0,055 ng/ml	0,03 ng/ml
Intra-Assay CV%	13,53	1,01	5,91	-	-
Inter-Assay CV%	6,22	3,02	7,88	3,19	2,57

2.7 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte mittels Microsoft Excel. Für die Auswertung der Daten wurde IBM SPSS Statistics 24 verwendet. Die Erstellung der Graphen erfolgte mit Sigma Plot 14. Das Signifikanzniveau wurde für $p < 0.05$ definiert. Metrische Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes, bei hoher Spannweite zudem als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Nichtmetrische Variablen wurden durch Häufigkeiten (%) beschrieben. Bei größtenteils bestehender Abweichung von der Normalverteilung wurden Extremwerte definiert bei einer Abweichung des vierfachen der Standardabweichung vom dazugehörigen Mittelwert.¹⁷⁸ Die statistische Auswertung erfolgte für das Gesamtkollektiv (BET vs. CON), sowie nach Unterteilung in Subgruppen (Gestationsalter: $<37+0$ SSW vs. $\geq 37+0$ SSW, Geschlecht: Knabe vs. Mädchen) (Abbildung 10). Die statistische Auswertung nichtmetrischer Variablen erfolgte in Abhängigkeit der Fallzahl mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2) ($n > 5$), sowie dem Exakten Test nach Fisher (F) ($n < 5$). Für metrische Parameter wurde bei Normalverteilung der T-Test (T) für unverbundene Stichproben und bei Abweichung von der Normalverteilung der Mann-Whitney-U Test (M) (asymptotische Signifikanz) verwendet. Für die Auswertung der fetal anthropometrischen- und Outcome Parameter, sowie der plazentaren Charakteristika wurde bei signifikantem Ergebnis im Anschluss eine Kovarianzanalyse (ANCOVA (A)) durchgeführt mit dem Ziel einer Adjustierung für mögliche Störvariablen (Confounder), welche zuvor identifiziert wurden (Tabelle 6). Für die Parameter der Glukosehomöostase wurde eine Mehrfachtestung hinsichtlich geschlechts- und gestationsalterbedingter Unterschiede durchgeführt (One-way ANOVA (O^A) bei Normalverteilung und Kruskal-Wallis (K) Test bei Abweichung von der Normalverteilung). Im Anschluss folgten wie oben beschrieben T-Tests oder Mann-Whitney-

U Tests. Die Ergebnisse wurden nachfolgend einer Holm-Bonferroni-Prozedur (^H) unterzogen um einer Alphafehler-Kumulierung entgegen zu wirken.¹⁷⁹ Alle signifikanten Ergebnisse wurden mittels ANCOVA adjustiert und erneut Holm-Bonferroni-korrigiert. Korrelationsanalysen erfolgten mittels Spearman-Test (Rangkorrelationskoeffizient ρ).

Abbildung 9: Übersicht der statistischen Testverfahren

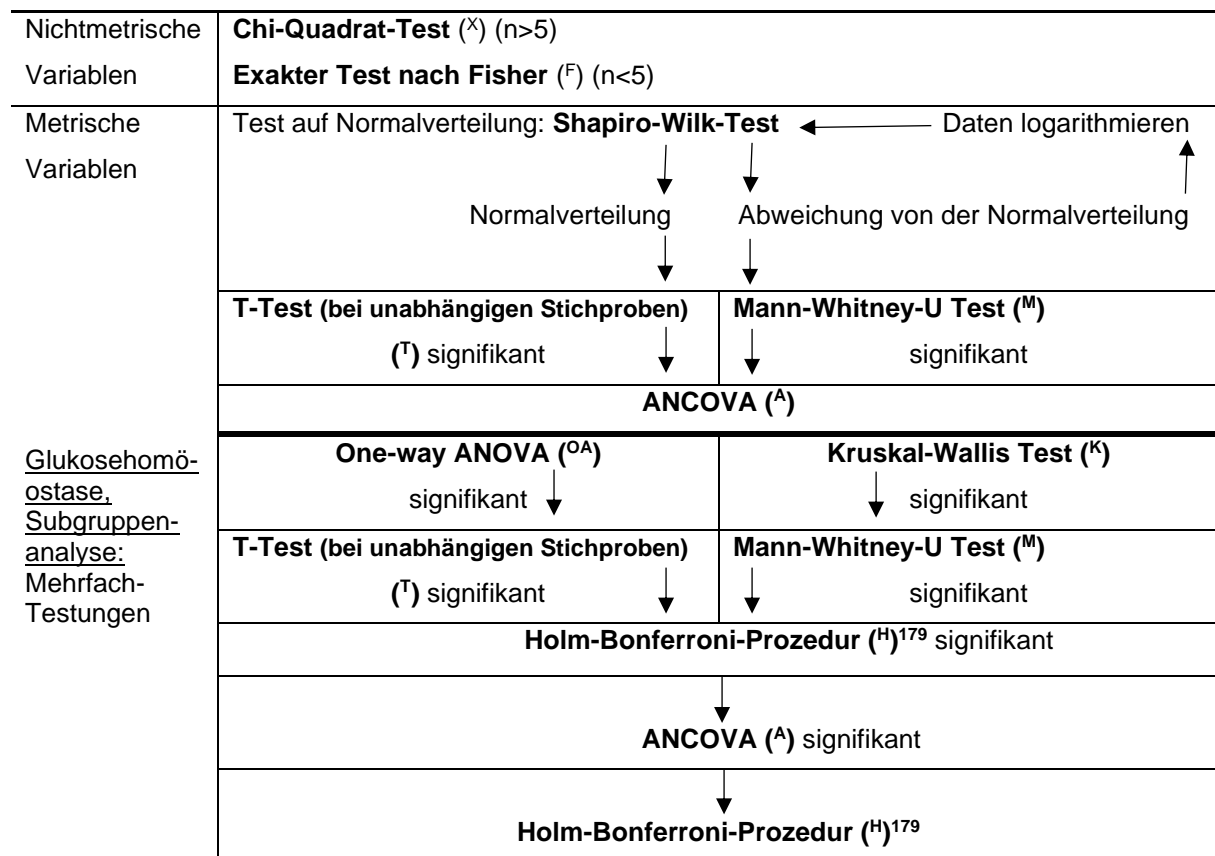


Tabelle 6: Übersicht der für die ANCOVA definierten Störvariablen (Confounder)

Gestationsalter	Bei Geburt (in Tagen)
Geschlecht	Knaben vs. Mädchen
Geburtsbeginn	Primärer Kaiserschnitt (Sektio) (ohne Geburtsbeginn durch Wehentätigkeit) vs. Wehentätigkeit (Spontanpartus, vaginal operative Entbindung, sekundäre Sektio, Notsektio)
Plazentare Inflammation	Anzeichen einer plazentaren Inflammation ausgehend vom paidopathologischen Befund
Mütterliche Gewichtszunahme	Einteilung der mütterlichen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ausgehend von den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), ¹⁸⁰ sowie des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ¹⁸¹ in die Kategorien unzureichend (z.B. < 12,5 kg), adäquat (z.B. 12,5 - 18 kg) oder übermäßig (z.B. >18 kg). ¹⁸²

Präkonzeptioneller BMI (kg/m ²)	Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (kg)	Gewichtszunahme / Woche: 2. und 3. Trimenon (kg) *
<18,5 (Untergewicht)	12,5 – 18	0,5 – 0,6
18,5 – 24,9 (Normalgewicht)	11,5 – 16	0,4 – 0,5
25 – 29,9 (Übergewicht)	7 – 11,5	0,2 – 0,3
≥30 (Adipositas)	5 – 9	0,2 – 0,3
*ausgehend von einer Gewichtszunahme von 0,5 – 2 kg im 1. Trimester		
Gewicht/BMI-Zunahme/ SSW = $\frac{\text{Gewichtszunahme} - 1,25 \text{ kg}}{\text{Gestationsalter bei Geburt in Wochen} - 12}$		

Tabelle 7: Übersicht der Berechnungen

Körpermasseindex, Body-Mass-Index (BMI)	$\frac{\text{Körpergewicht (kg)}_{183,184}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$
Körperfülle-Index, Ponderal-Index (PI)	$100 \times \frac{\text{Geburtsgewicht (g)}_{185}}{\text{Körperlänge (cm)}^2}$
Homeostasis Model Assessment (HOMA-Index, HOMA-IR)	$\frac{\text{Insulin } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Glukose [mmol/l]}_{125}}{22,5}$ Definition: Ein erhöhter HOMA-IR gilt als Indikator für eine bestehende Insulinresistenz. ¹²⁵
Fetaler Glukoseverbrauch	Differenz Glukose fetal umbilikal venös (fv) zu Glukose fetal umbilikal arteriell (fa): Glukose fv - Glukose fa ⁶⁵
Ratio 3	Quotient der fetal umbilikalen Glukosewerte: $\frac{\text{Glukose fv}}{\text{Glukose fa}}$
Materno-fetale Glukosedifferenz 1	Differenz Glukose maternal venös zu Glukose fetal umbilikal arteriell: Glukose mv - Glukose fa
Ratio 1	Quotient der maternal venösen und fetal umbilikal arteriellen Glukosewerte: $\frac{\text{Glukose mv}}{\text{Glukose fa}}$
Materno-fetale Glukosedifferenz 2	Differenz Glukose maternal venös zu Glukose fetal umbilikal venös: Glukose mv - Glukose fv
Ratio 2	Quotient der maternal venösen und fetal umbilikal venösen Glukosewerte: $\frac{\text{Glukose mv}}{\text{Glukose fv}}$
GLUT1 total GLUT3 total	Mittelwerte der Ergebnisse peripherer und zentraler Proteinlevel
Berechnung der Perzentilen, SDS- und Z-Scores	LMS-Methode nach Cole ¹⁸⁶
Fetales Ultraschallschätzwert	Jüngste Ultraschalldaten vor Studieneinschluss, berechnet anhand der Hadlock-Formel. ¹⁸⁷
Plazentaeffizienz	$\frac{\text{Gewicht Plazenta (g)}}{\text{Geburtsgewicht (g)}} \times 100$ ^{188,189}
Plazentabasalfläche	Entsprechend des paidopathologischen Befundes

2.8 Materialien

Tabelle 8: Übersicht der Materialien

Standard-Chemikalien und Utensilien		Firma, Katalognummer (Kat.-Nr.)
Ethylendiamintetraacetat (EDTA) – Gel- Monovette		BD Vacutainer® EDTA Röhrchen, 367525
Xylol (C ₈ H ₁₀)		J.T.Baker, 8118
Ethanol (C ₂ H ₆ O)		Roth, K928.4
Methanol (CH ₃ OH)		Roth, 4627.2
30% Wasserstoffperoxid (H ₂ O ₂)		Roth, 9681.4
Destilliertes Wasser (Aqua dest.)		Fresenius Kabi, Ampuwa, 7151-5
Natriumchlorid (NaCl)		Roth, 9265.1
Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat (NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O)		Roth, T878.2
Di-Natriumhydrogenphosphat Dihydrat (Na ₂ HPO ₄ x H ₂ O)		Roth, T877.1
Tris		Roth, A411.2
HCl		Roth, N076.1
Technische Ausrüstung		Firma, Kat.-Nr.
Zentrifuge		Labofuge™ 400, Function line, Heraeus™ instruments, 75008164
Zentrifuge		Eppendorf, 5424R
Gefrierschrank -20°C		Bosch
Gefrierschrank -80°C		Thermo Scientific™, Forma™ 900 Series
Kühlschrank 4°C		Liebherr
Elektronisches Rotationsmikrotom		Microm, HM 340E
Wärmeofen		Haereus
Rocking Platform Shakers		VWR
Schüttler		IKA Schüttler MTS 4
Automatic Gamma Counter		PerkinElmer, Wallac Wizard 1470
Fotometer		DR Lange Fotometer LP 400
Tissue Lyser		Qiagen (Retsch), 85220
ChemiDoc™ Aufnahmesystem, MP Universal Hood III		Bio-Rad, 731BR01038
Mikroplatten-Reader, FLUOstar Omega		BMG LABTECH
Blutgasanalysator		Radiometer, ABL800 FLEX
pH-Meter		Knick, Labor-pH-Meter 766
Kompaktes Fluoreszenz-Mikroskop		Keyence, HS Modellreihe BZ-9000
Software		Firma
ViewPoint, Version 5		GE Healthcare
KIM® Data, Version 5.9.3.4		
MARS Data Analysis Software		BMG Labtech,
Image Lab Versionen 4.1, 5.2.1		Bio-Rad
Office (Word, Excel)		Microsoft
SPSS Statistics 24		IBM Corp., USA
SigmaPlot 14		Systat Software GmbH
Analysesoftware zum kompakten Fluoreszenz-Mikroskop HS		Keyence BZ-H2AE
EndNote™ X7		Adept Scientific
Materialien Glukosemessung		Firma, Kat.-Nr.
Glukose-Farbreagenz		Dr. Lange, LCN 400, Lot Nr. 11265 03.2013
Glukose-Harnstoff-Standard		Dr. Lange, BCZ 300, Lot-Nr. 14143 08.2015
Materialien IHC		Firma, Kat.-Nr., Rezeptur
Zitronensäuremonohydrat (C ₆ H ₈ O ₇ x H ₂ O)		Merck, 100244
Tri-Natriumzitat-Dihydrat (C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ x 2H ₂ O)		Merck, 106448
Zitronensäure-Zitratpuffer, 0.1M, pH 6		19 ml Stammlösung A + 81 ml Stammlösung B
Stammlösung A		Zitronensäure 0.1 M (21.01 g C ₆ H ₈ O ₇ x H ₂ O +100 ml Aqua dest.)

Stammlösung B	Natriumzitat 0.1 M (29.41 g $C_6H_5Na_3O_7 \times 2H_2O$ + 1000 ml Aqua dest.)
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) 0.01M, pH 7.5, 2 l	0.4 g $NaH_2PO_4 \times H_2O$ + 2.75 g $Na_2HPO_4 \times H_2O$ + 17.85 g NaCl + 2 l Aqua dest.
Inhibition der endogenen Peroxidase	7.5 ml CH_3OH + 65 ml PBS + 2 ml H_2O_2
Blockierung unspezifischer Proteinbindungsstellen	1:50 mit PBS (20 μ l Normalserum Ziege + 980 μ l PBS)
Primärer, polyklonaler, gegen humanes Protein Glukose-transporter 1 (GLUT1) gerichteter Antikörper, Spezies Kaninchen (Firma Millipore, Chemicon, Kat.-Nr. CBL 242, Lot.-Nr. 2032212)	1:100 – 1:25 in PBS (1-4 μ l + 96-99 μ l PBS)
Primärer, polyklonaler, gegen humanes und Ratten Protein Glukosetransporter 3 (GLUT3) gerichteter Antikörper, Spezies Kaninchen (Firma Abcam, Katalog-Nr. ab53095, Lot.-Nr GR85612-4)	1:25 in PBS (4 μ l + 96 μ l PBS)
Sekundärer biotinylierter, gegen Kaninchen IgG gerichteter Antikörper, Spezies Ziege (Firma Vector, Kat.-Nr. PK-4001)	1:200 in PBS (0.5 μ l + 99.5 μ l PBS)
Avidin/ Biotin Komplex (Firma Vector, ABC Kit, Kat.-Nr. PK-4001)	Reagenz A + Reagenz B im Verhältnis 1:1 in PBS 1:100
Substrat-Chromogen	0.25 ml DAB + 2.25 ml Tris/HCl (pH 7,6) + 2.5 μ l H_2O_2
Tris/ HCl pH 7.6	6.06 g + Tris 38.9 ml HCl 1 N + 1000 ml Aqua dest.
3,3'-Diaminobenzidin Tetrahydrochlorid ($C_{12}H_{14}N_4 \times 4 HCl$) (DAB) (Firma Roth, Kat.-Nr. CN75.3)	25 mg DAB + 10 ml Tris/ HCl
Mayers Häkalaunlösung	Merck, 109249
Entellan	Merck, 1.07961.0100
Objektträger	Langenbrinck
Deckgläschen	Langenbrinck
Normalserum Ziege	Vector, PK-4001 / S-1000
VECTASTAIN® ABC-Peroxidase Kit Kaninchen IgG	Vector, PK-4001
PAP Pen Immunostaining Pen	Kisker Biotech
Materialien WB	Firma, Kat.-Nr., Rezeptur
Triton-X-100, Octoxinol 9 ($C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$ ($n=9-10$))	Sigma-Aldrich, 234729
Deoxycholsäure ($C_{24}H_{40}O_4$)	Sigma-Aldrich, D6750
RIPA-Lysepuffer (pH 8.0)	1 ml Triton-X-100 + 0.1 g SDS + 0.877 g NaCl + 0.242 g Tris + 0.5 g Deoxycholsäure + 100 ml Aqua dest.
Protease Inhibitor: cOmplete™, Mini, EDTA-free Protease Inhibitor Cocktail Tablets	Roche, 04 693 159 001
Sodiumorthovanadat (Na_3VO)	Sigma-Aldrich, S6508
Natriumdodecylsulfat (SDS) ($C_{12}H_{25}NaO_4S$)	Merck, 7990
Tetramethylethyldiamin (TEMED) ($C_6H_{16}N_2$)	Roth, 2367.2
Tween® 20	Sigma-Aldrich, P1379
Ammoniumperoxodisulfat (AP) ($(NH_4)_2S_2O_8$)	Roth, 9592.3 0.1 g AP + 1 ml Aqua dest.
Milchpulver	Fluka, 70166-500G
Bisacrylamid 30% ($C_7H_{10}N_2O_2$)	Sigma-Aldrich, Kat.-Nr. A3574
Bradford Reagenz	Bio-Rad, Protein Assay kit 2, 500 - 0006
Rinder-Albumin (BSA Standard)	Bio-Rad, Protein Assay Standard II Albumin, 500-0007
Chemilumineszenz (ECL) 1: Pierce™ ECL Western Blotting Substrate	Thermo Scientific, 32209
Chemilumineszenz (ECL) 2: SuperSignal™ West Pico PLUS Chemiluminescent Substrate	Thermo Scientific, 34577

Chemilumineszenz (ECL) 3: Clarity Western ECL Substrate	Bio-Rad, 1705060
BSA Protein Standard Reihe II	Bio Rad, 500 000 7
Mini-PROTEAN® Tetra Handcast System	Bio-Rad
Tris 0.5 M, pH 6.8	6.057 g Tris + 100 ml Aqua dest.
Tris 1.5 M, pH 8.8	18.17 g Tris + 100 ml Aqua dest.
Ladegel, 4%	6.1 ml Aqua dest., 2.5 ml 0.5 M Tris pH 6.8, 0.1 ml 10% SDS, 1.5 ml 30% Bisacrylamid, 50 µl 10% AP, 10 µl TEMED
Trenngel, 12%	6.2 ml Aqua dest., 5 ml 1.5 M Tris pH 8.8, 0.2 ml 10% SDS, 8 ml 30% Bisacrylamid, 100 µl 10% AP, 10 µl TEMED
Laemmli-Puffer	Bio-Rad, 1610737
β-Mercaptoethanol (C ₂ H ₆ OS)	Fluka, 63689
LSB	1 ml β-Mercaptoethanol + 19 ml Laemmli-Puffer
Laufpuffer	Bio-Rad, 1610772, 1:10 mit Aqua dest.
Protein-Marker 1	Biolabs, P7709S
Protein Marker 2	Thermo Scientific, 26616
Tank-Blot-System, Mini Trans-Blot® Cell	Bio-Rad
Transfer-Puffer, pH 8.1 – 8.4	6.06 g Tris + 28.8 g Glycin + 400 ml Methanol + 1600 ml Aqua dest
Nitrozellulosemembran (µm)	Bio-Rad
Glycin (C ₂ H ₅ NO ₂)	Roth, T873.2
Filterpapier, Blot Absorbent Filter Paper, Thin Blot Paper	Bio-Rad
Trans-Blot® Turbo™ Blotting Systems	Bio-Rad, 170-4155
Transfer Pack, Nitrozellulose	Bio-Rad, midi 170-4159, mini 170-41558).
Phosphatgepufferte Salzlösung mit Tween®20 (PBST), pH 7.5	0.4 g NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O + 2.75 g Na ₂ HPO ₄ x H ₂ O + 17.85 g NaCl + 2 l Aqua dest. + 2 ml Tween® 20
5% Milchpulverlösung	5 g Milchpulver + 100 ml PBST
10 % Milchpulverlösung	10 g Milchpulver + 100 ml PBST
Primärer, polyklonaler, gegen humanes Protein Glukosetransporter 1 (GLUT1) gerichteter Antikörper, Spezies Kaninchen (Firma Millipore, Chemicon, Kat.-Nr. CBL 242, Lot.-Nr. 2032212)	1:700 mit 5% Milchpulverlösung
Primärer, polyklonaler, gegen humanes und Ratten Protein Glukosetransporter 3 (GLUT3) gerichteter Antikörper, Spezies Kaninchen (Firma Abcam, Katalog-Nr. ab53095, Lot.-Nr GR85612-4)	1:700 mit 5% Milchpulverlösung
Monoklonaler, HRP-konjugierter, gegen humanes Beta-Aktin (β-Aktin) Protein gerichteter Antikörper, Spezies Maus (Firma Abcam, Kat.-Nr. ab49900, Lot.-Nr. GR67149-2)	1:60.000 mit 5% Milchpulverlösung
Sekundärer, polyklonaler mit Meerrettichperoxidase konjugierter (HRP-konjugiert), gegen Kaninchen IgG gerichteter Antikörper, Spezies Esel (Firma Thermo Scientific, Katalognummer 31458, Lot.-Nummer NI1608314)	1:5000 mit 5% Milchpulverlösung
Blockierungspeptid Glut-3 (Firma Abcam, Kat.-Nr. ab143946, Lot.-Nr.173946)	1:80
Materialien IRMA	Firma, Kat.-Nr., Rezeptur
Insulin IRMA Kit	DRG, RIA 4376, Lot.-Nr.131508
Waschlösung	Konzentrat im Verhältnis 1:70 mit Aqua dest.
Materialien ELISA	Firma, Kat.-Nr.
ELISA Kits	Tabelle 5

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Die in diesem Kapitel „3.1. Beschreibung des Studienkollektivs“ beschriebenen Daten wurden bereits veröffentlicht (Braun, Hardt et al. 2018)¹⁹⁰ und werden hier in gekürzter Form für die Einordnung der weiteren Ergebnisse und der Diskussion angeführt.

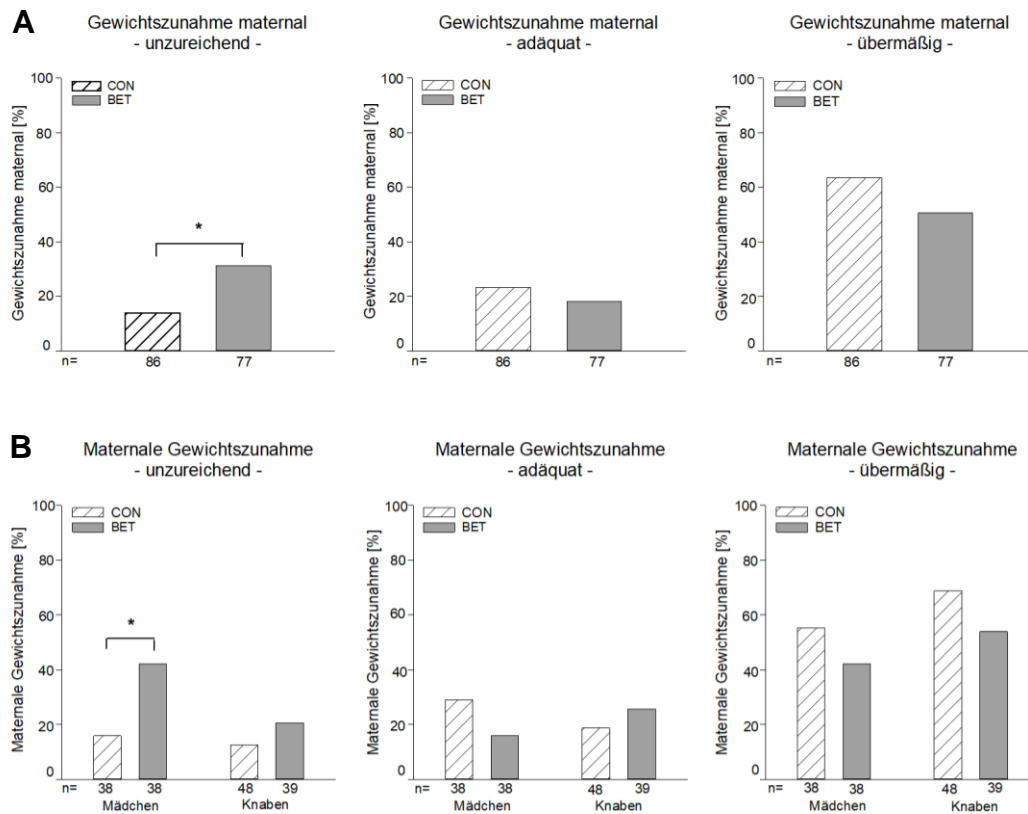
Abbildung 10: Übersicht Studienkollektiv

Ebene 1: Gesamtkollektiv	BET (n=86)		Gesamt (n=178)	CON (n=92)	
Ebene 2: Gestationsalter	Frühgeborene <37+0 SSW (n=69)		Gesamt (n=178)	Reifgeborene ≥37+0 SSW (n=109)	
	BET (n=47)	CON (n=22)		BET (n=39)	CON (n=70)
Ebene 3: Geschlecht	Mädchen (n=80)		Gesamt (n=178)	Knaben (n=98)	
	BET (n=40)	CON (n=40)		BET (n=46)	CON (n=52)
Ebene 4: Geschlecht/ Gestationsalter	Mädchen (80)		Gesamt (n=178)	Knaben (98)	
	Frühgeborene <37+0 SSW (n=25)			Frühgeborene <37+0 SSW (n=44)	
	Reifgeborene ≥37+0 SSW (n=55)			Reifgeborene ≥37+0 SSW (n=54)	
	BET (n=19)	CON (n=6)		BET (n=28)	CON (n=16)
	BET (n=21)	CON (n=34)		BET (n=18)	CON (n=36)

Dargestellt ist das Studienkollektiv, welches 178 Fälle (n) umfasste (Betamethason-Gruppe (BET) n=86, Kontrollgruppe (CON) n=92). Für die statistische Auswertung wurden Subgruppenunterteilungen (Ebenen 1-4) vorgenommen um spezifische Auswirkungen von BET auf das Gestationsalter und das Geschlecht zu untersuchen.

Maternale Charakteristika: Hinsichtlich Gravidität, Parität, maternalem Alter, Nikotinkonsum und Ethnizität bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Betamethason (BET)-Gruppe und der Kontroll (CON)-Gruppe. BET- und CON-Gruppe wiesen ein vergleichbares präkonzeptionelles Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) auf (Tabelle 9). Bei Schwangeren der BET-Gruppe (insgesamt (Ebene 1), <37+0 SSW (Ebene 2), ♀ (Ebene 3)) trat jedoch signifikant häufiger eine unzureichende Gewichtszunahme während der Schwangerschaft auf verglichen mit der CON-Gruppe (Abbildung 11, Tabelle 9).

Abbildung 11: Maternale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft



In den Abbildungen 11A,B (Ebene 1,3) ist die Einschätzung der maternalen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft in die Kategorien unzureichend, adäquat oder übermäßig dargestellt. Die Balken geben die Häufigkeiten in Prozent [%] an, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n), signifikante Ergebnisse markiert (*) (Signifikanzniveau $p < 0,05$, Chi-Quadrat-Test (χ^2)). Nach BET zeigte sich bei Schwangeren insgesamt (Abbildung 11A, Ebene 1: $p = 0,046^x$), in der Frühgeborenen-Gruppe ($p = 0,016^x$) (nicht dargestellt) und bei Schwangeren mit Mädchen (Abbildung 11B, Ebene 3♀: $p = 0,033^x$) signifikant häufiger eine unzureichende maternale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft.

Die Rate an primären Sektionen war in der CON-Gruppe signifikant höher (Tabelle 9). Ein signifikant gehäuftes Auftreten von Anzeichen einer placentaren Inflammation zeigte sich in der BET-Subgruppe der weiblichen Frühgeborenen (Tabelle 9). Das Gestationsalter bei BET betrug im Gesamtdurchschnitt $195,7 \pm 2,6$ Tage (Spannbreite 23+0 – 33+4 SSW) ($n = 86$) (Ebene 1), das Zeitfenster zwischen BET und Geburt $50,5 \pm 3,6$ Tage (Spannbreite 1-125 Tage, Median 46,5 Tage) (Ebene 1). 17 Patientinnen wurden ≤ 14 Tage nach BET entbunden, hierunter 11 Patientinnen ≤ 7 Tage und zwei Patientinnen innerhalb 48 h nach BET. Das Gestationsalter bei Geburt war in der BET-Gruppe verglichen mit der CON-Gruppe signifikant geringer (Tabelle 9). Die in der Analyse des Studienkollektivs signifikant veränderten Parameter (Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Geburtsbeginn, placentare Inflammation, Gestationsalter bei Geburt und Geschlecht) wurden im Rahmen der statistischen Auswertung als Confounder mit einbezogen.

Tabelle 9: Maternale Charakteristika

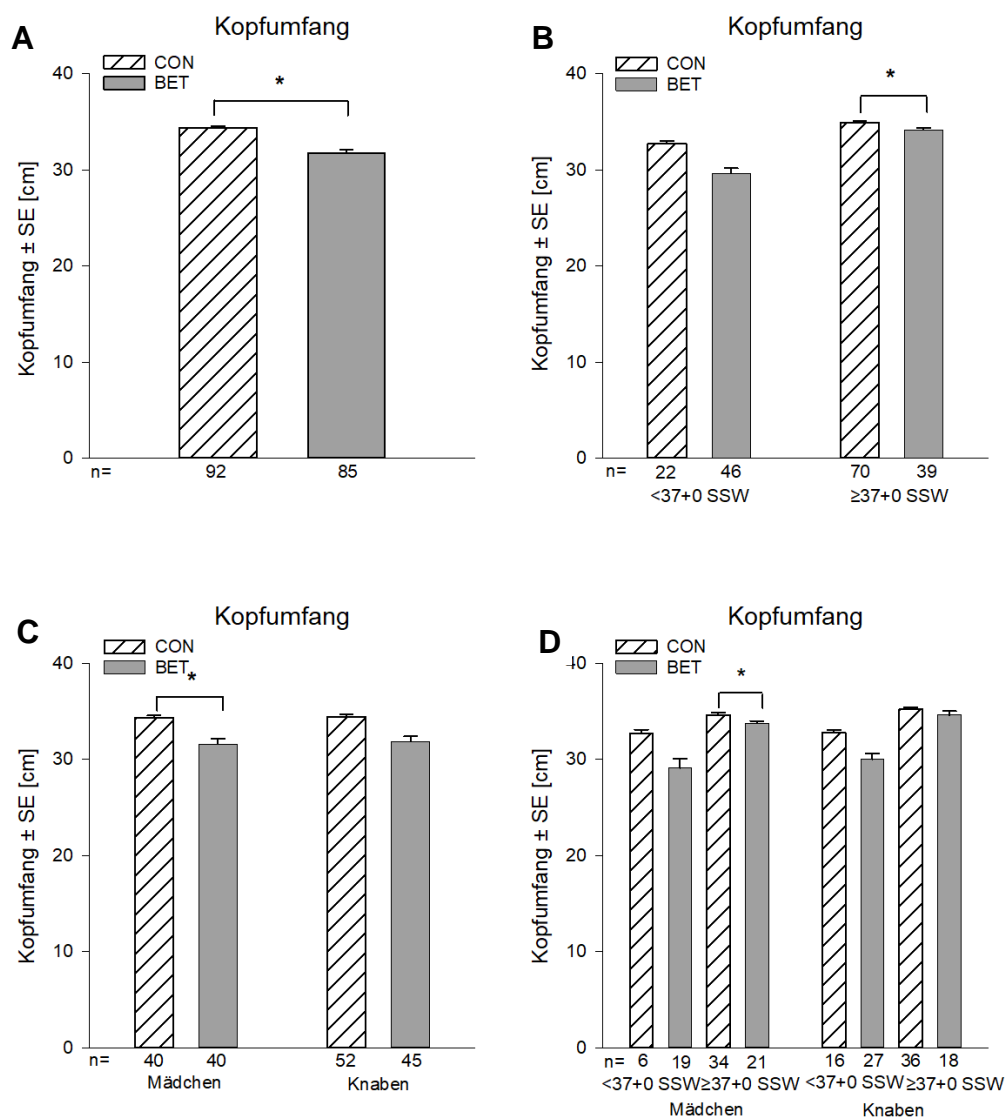
Maternale Charakteristika		Gesamt				Mädchen				Knaben							
		Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	
Gravidität	Gesamt:	2,54 ± 0,18	(92)	2,69 ± 0,24	(86)	0,929 ^M	2,50 ± 0,28	(40)	2,60 ± 0,35	(40)	0,960 ^M	2,58 ± 0,23	(52)	2,76 ± 0,33	(46)	0,895 ^M	
	<37SSW:	2,95 ± 0,40	(22)	2,94 ± 0,38	(47)	0,435 ^M	1,83 ± 0,31	(6)	2,79 ± 0,65	(19)	0,592 ^M	3,38 ± 0,51	(16)	3,04 ± 0,47	(28)	0,318 ^M	
	≥37SSW:	2,41 ± 0,20	(70)	2,38 ± 0,27	(39)	0,885 ^M	2,62 ± 0,32	(34)	2,43 ± 0,35	(21)	0,900 ^M	2,22 ± 0,23	(36)	2,33 ± 0,43	(18)	0,832 ^M	
Parität	Gesamt:	1,98 ± 0,14	(92)	1,78 ± 0,13	(86)	0,318 ^M	2,10 ± 0,24	(40)	1,83 ± 0,21	(40)	0,487 ^M	1,88 ± 0,17	(52)	1,74 ± 0,17	(46)	0,459 ^M	
	<37SSW:	2,36 ± 0,29	(22)	1,98 ± 0,21	(47)	0,122 ^M	1,67 ± 0,33	(6)	2,05 ± 0,39	(19)	0,945 ^M	2,63 ± 0,36	(16)	1,93 ± 0,24	(28)	0,075 ^M	
	≥37SSW:	1,86 ± 0,16	(70)	1,54 ± 0,13	(39)	0,383 ^M	2,18 ± 0,28	(34)	1,62 ± 0,16	(21)	0,404 ^M	1,56 ± 0,15	(36)	1,44 ± 0,20	(18)	0,507 ^M	
Maternales Alter [Jahre]	Gesamt:	29,35 ± 0,57	(92)	29,28 ± 0,64	(86)	0,936 ^T	29,55 ± 0,87	(40)	28,98 ± 1,02	(40)	0,670 ^T	29,19 ± 0,76	(52)	29,54 ± 0,82	(46)	0,753 ^T	
	<37SSW:	28,82 ± 1,19	(22)	30,00 ± 0,88	(47)	0,440 ^T	30,33 ± 1,31	(6)	30,84 ± 1,51	(19)	0,859 ^T	28,25 ± 1,55	(16)	29,43 ± 1,07	(28)	0,525 ^T	
	≥37SSW:	29,51 ± 0,65	(70)	28,41 ± 0,93	(39)	0,325 ^T	29,41 ± 1,00	(34)	27,29 ± 1,31	(21)	0,200 ^T	29,61 ± 0,85	(36)	29,72 ± 1,30	(18)	0,942 ^T	
Nikotin [%]	Gesamt:	19,57%	(92)	23,26%	(86)	0,548 ^X	25,00%	(40)	17,50%	(40)	0,412 ^X	15,38%	(52)	28,26%	(46)	0,121 ^X	
	<37SSW:	27,27%	(22)	25,53%	(47)	0,878 ^X	16,67%	(6)	10,53%	(19)	1,000 ^F	31,25%	(16)	35,71%	(28)	0,764 ^X	
	≥37SSW:	17,14%	(70)	20,51%	(39)	0,663 ^X	26,47%	(34)	23,81%	(21)	0,826 ^X	8,33%	(36)	16,67%	(18)	0,388 ^F	
Präkonzeptioneller BMI [kg/m ²]	Gesamt:	23,62 ± 0,43	(92)	23,89 ± 0,52	(80)	0,839 ^M	23,44 ± 0,70	(44)	23,35 ± 0,67	(39)	0,961 ^M	23,76 ± 0,55	(52)	24,41 ± 0,80	(41)	0,722 ^M	
	<37SSW:	24,46 ± 0,94	(22)	24,13 ± 0,70	(44)	0,668 ^M	22,82 ± 0,60	(6)	23,63 ± 0,88	(19)	0,775 ^M	25,07 ± 1,25	(16)	24,51 ± 1,03	(25)	0,575 ^M	
	≥37SSW:	23,36 ± 0,48	(70)	23,60 ± 0,81	(36)	0,971 ^M	23,55 ± 0,81	(34)	23,08 ± 1,01	(20)	0,720 ^M	23,18 ± 0,56	(36)	24,24 ± 1,32	(16)	0,714 ^M	
Gewichtszunahme maternal	unzureichend [%]	Gesamt:	13,95%	(86)	31,17%	(77)	0,046^X	15,79%	(38)	42,11%	(38)	0,033^X	12,50%	(48)	20,51%	(39)	0,593 ^X
		<37SSW:	26,32%	(19)	39,02%	(41)	0,016^X	0,00%	(5)	47,37%	(19)	-	35,71%	(14)	31,82%	(22)	0,564 ^X
		≥37SSW:	10,45%	(67)	22,22%	(36)	0,796 ^X	18,18%	(33)	36,84%	(19)	0,782 ^X	2,94%	(34)	5,88%	(17)	1,000 ^F
	adäquat [%]	Gesamt:	23,26%	(86)	20,78%	(77)	0,505 ^X	28,95%	(38)	15,79%	(38)	0,225 ^X	18,75%	(48)	25,64%	(39)	0,819 ^X
		<37SSW:	15,79%	(19)	14,63%	(41)	0,508 ^F	20,00%	(5)	10,53%	(19)	1,000 ^F	14,29%	(14)	18,18%	(22)	0,688 ^F
		≥37SSW:	25,37%	(67)	27,78%	(36)	0,178 ^X	30,30%	(33)	21,05%	(19)	0,109 ^X	20,59%	(34)	35,29%	(17)	0,782 ^X
	übermäßig [%]	Gesamt:	62,79%	(86)	48,05%	(77)	0,075 ^X	55,26%	(38)	42,11%	(38)	0,411 ^X	68,75%	(48)	53,85%	(39)	0,102 ^X
		<37SSW:	57,89%	(19)	46,34%	(41)	0,144 ^X	80,00%	(5)	42,11%	(19)	0,248 ^X	50,00%	(14)	50,00%	(22)	0,346 ^X
		≥37SSW:	64,18%	(67)	50,00%	(36)	0,001^X	51,52%	(33)	42,11%	(19)	0,072 ^X	76,47%	(34)	58,82%	(17)	0,008^X
Geburtsbeginn [%]	Gesamt:	83,70%	(92)	94,19%	(86)	0,027^X	92,50%	(40)	92,50%	(40)	1,000 ^F	76,92%	(52)	95,65%	(46)	0,008^X	
	<37SSW:	90,91%	(22)	95,74%	(47)	0,587 ^F	83,33%	(6)	94,74%	(19)	0,430 ^F	93,75%	(16)	96,43%	(28)	1,000 ^F	
	≥37SSW:	81,43%	(70)	92,31%	(39)	0,124 ^X	94,12%	(34)	90,48%	(21)	0,632 ^F	69,44%	(36)	94,44%	(18)	0,044^F	
Plazentare Inflammation [%]	Gesamt:	31,76%	(85)	40,51%	(79)	0,244 ^X	32,43%	(37)	37,14%	(35)	0,675 ^X	31,25%	(48)	43,18%	(44)	0,236 ^X	
	<37SSW:	28,57%	(21)	47,62%	(42)	0,148 ^X	0,00%	(6)	56,25%	(16)	0,046^F	40,00%	(15)	42,31%	(26)	0,885 ^X	
	≥37SSW:	32,81%	(64)	32,43%	(37)	0,969 ^X	38,71%	(31)	21,05%	(19)	0,194 ^X	27,27%	(33)	44,44%	(18)	0,214 ^X	
Gestationsalter [Tage]	Gesamt:	265,77 ± 1,60	(92)	246,24 ± 3,55	(86)	0,000^M	268,63 ± 2,09	(40)	250,02 ± 5,56	(40)	0,051 ^M	263,58 ± 2,30	(52)	242,96 ± 4,55	(46)	0,001^M	
	<37SSW:	243,45 ± 2,00	(22)	222,47 ± 3,75	(47)	0,002^M	245,17 ± 2,88	(6)	221,32 ± 7,00	(19)	0,279 ^M	242,81 ± 2,56	(16)	223,25 ± 4,25	(28)	0,003^M	
	≥37SSW:	272,79 ± 1,03	(70)	274,90 ± 1,45	(39)	0,227 ^M	272,76 ± 1,54	(34)	276,00 ± 2,00	(21)	0,199 ^M	272,81 ± 1,39	(36)	273,61 ± 2,13	(18)	0,727 ^M	

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardfehler oder Prozentzahl, Fallzahlen (n) in Klammern, Mann-Whitney-U-Test (^M), T-Test (^T), Chi-Quadrat-Test (^χ), Exakter Test nach Fisher (^F). Das Signifikanzniveau wurde für p<0,05 definiert (signifikante Ergebnisse hervorgehoben), Body-Mass-Index (BMI): $\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$,¹⁸³ Definition Gewichtszunahme während der Schwangerschaft¹⁸² entsprechend der Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG),¹⁸⁰ sowie des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).¹⁸¹ Tabelle 9 modifiziert nach Braun, Hardt et al. 2018.¹⁹⁰

Plazentare Charakteristika: Auf plazerarer Ebene zeigte sich in der Gesamt-BET-Gruppe (Ebene 1: BET $16,6 \pm 0,5$ CON $13,6 \pm 0,3$, $p=0,017^{MA}$) und bei BET-Knaben (Ebene 3 ♂: BET $16,7 \pm 0,7$ CON $13,6 \pm 0,3$, $p=0,007^{MA}$) eine signifikant erhöhte Plazentaeffizienz.^{188,189} Nach BET ergaben sich keine signifikanten Veränderungen des plazeraren Gewichts, der Plazentalänge, der Plazentabreite, der Plazentadie und der Plazentabasalfäche.

Fetale Charakteristika: Eine signifikante Reduktion des Kopfumfangs (KU) nach BET zeigte sich insgesamt, bei Reifgeborenen und Mädchen (Abbildung 12, Tabelle 10).

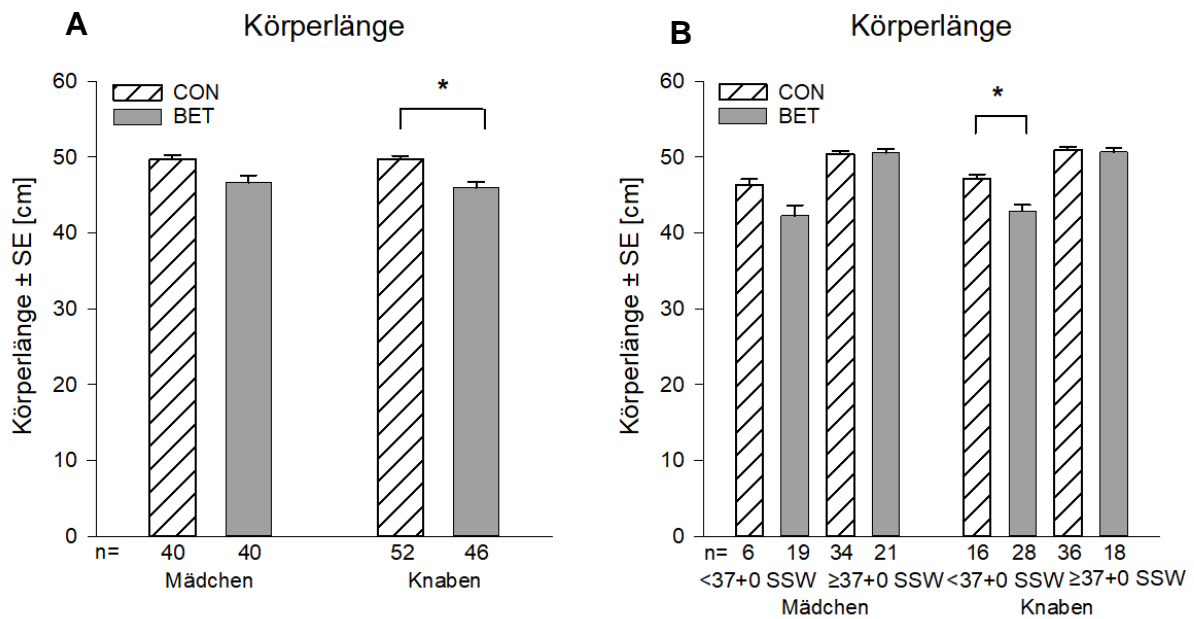
Abbildung 12: Fetaler Kopfumfang bei Geburt



In den Abbildungen 12A-D (Ebene 1-4) ist der fetale Kopfumfang bei Geburt dargestellt. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler in cm an, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n), signifikante Ergebnisse markiert (*) (Signifikanzniveau $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test (^M) und nachfolgende ANCOVA (^A)). Nach BET zeigte sich eine signifikante Reduktion des Kopfumfangs insgesamt (Abbildung 12A, Ebene 1: $p=0,002^M$), bei Reifgeborenen (Abbildung 12B, Ebene 2 $\ge 37+0$ SSW: $p=0,004^{MA}$) und bei Mädchen (Abbildung 12C, Ebene 3 ♀: $p=0,017^{MA}$, Abbildung 12D, Ebene 4 ♀ $\ge 37+0$ SSW: $p=0,022^{MA}$).

Knaben wiesen nach BET ein tendenziell geringeres Geburtsgewicht auf als ihre Kontrollpendants ($p=0,078^{MA}$) (Tabelle 10). Die Körperlänge bei (frühgeborenen) Knaben war signifikant reduziert (♂ : $p=0,024^{MA}$, $\text{♂} <37+0$ SSW: $p=0,039$) (Abbildung 13, Tabelle 10).

Abbildung 13: Fetale Körperlänge bei Geburt



In den Abbildungen 13A,B (Ebene 3,4) ist die fetale Körperlänge bei Geburt dargestellt. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler in cm an, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n), signifikante Ergebnisse markiert (*) (Signifikanzniveau $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test (^M) und nachfolgende ANCOVA (^A)). Nach BET zeigte sich eine signifikante Reduktion der Körperlänge bei Knaben (Abbildung 13A, Ebene 3 ♂ : $p=0,024^{MA}$) (Abbildung 13B, Ebene 4 $\text{♂} \geq 37+0$ SSW: $p=0,039^{MA}$).

BET hatte keine signifikanten Auswirkungen auf den Ponderal-Index (Tabelle 10).

Der nach 1 min postpartal erhobene Apgar-Score fiel bei männlichen Neugeborenen der BET-Gruppe signifikant geringer aus verglichen mit der CON-Gruppe (Ebene 3 ♂ : BET $8,00 \pm 0,21$ CON $8,94 \pm 0,12$, $p=0,033^{MA}$, nicht dargestellt). Im Hinblick auf die Apgar-Scores nach 5 min und 10 min zeigten sich nach BET keine Veränderungen. Die Behandlung mit BET hatte zudem keine signifikanten Auswirkungen auf die postpartal gemessenen Nabelschnur pH-Werte ($\text{pH}_{\text{arteriell}}$ (NapH), $\text{pH}_{\text{venös}}$ (NvpH)), sowie den arteriellen Basenüberschuss (Base Excess, aBE).

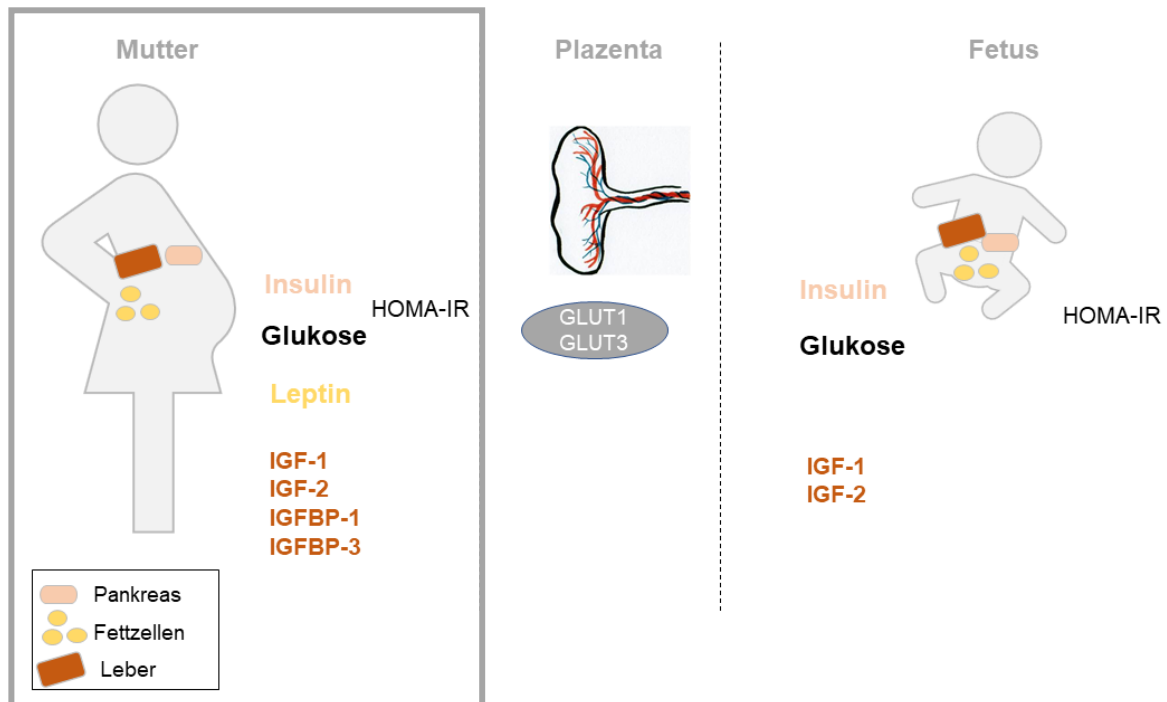
Tabelle 10: Fetale Charakteristika - Fetales Wachstum

Fetales Wachstum		Gesamt					Mädchen					Knaben				
		Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert
Geburts- gewicht [g]	Gesamt:	3138,59 ± 50,43	(92)	2542,90 ± 99,57	(86)	0,159 ^{MA}	3155,75 ± 71,94	(40)	2622,10 ± 159,65	(40)	0,880 ^{MA}	3125,38 ± 70,54	(52)	2474,02 ± 124,80	(46)	0,078 ^{MA}
	<37SSW:	2549,55 ± 70,02	(22)	1907,74 ± 102,89	(47)	0,156 ^{MA}	2560,00 ± 111,80	(6)	1836,26 ± 188,30	(19)	0,065 ^M	2545,63 ± 88,73	(16)	1956,25 ± 118,40	(28)	0,275 ^{MA}
	≥37SSW:	3323,71 ± 43,15	(70)	3308,33 ± 72,41	(39)	0,899 ^M	3260,88 ± 68,03	(34)	3333,10 ± 112,18	(21)	0,544 ^M	3383,06 ± 52,99	(36)	3279,44 ± 89,62	(18)	0,446 ^M
Geburts- gewicht- perzentile	Gesamt:	55,52 ± 2,37	(92)	58,78 ± 2,61	(86)	0,301 ^M	55,52 ± 4,00	(40)	57,14 ± 3,95	(40)	0,704 ^M	55,52 ± 2,89	(52)	60,22 ± 3,48	(46)	0,193 ^M
	<37SSW:	63,32 ± 4,17	(22)	62,95 ± 2,82	(47)	0,842 ^M	64,72 ± 7,29	(6)	60,64 ± 4,78	(19)	0,799 ^M	62,80 ± 5,17	(16)	64,51 ± 3,50	(28)	0,893 ^M
	≥37SSW:	53,06 ± 2,78	(70)	53,77 ± 4,54	(39)	0,798 ^M	53,89 ± 4,50	(34)	53,96 ± 6,18	(21)	0,890 ^M	52,28 ± 3,39	(36)	53,54 ± 6,90	(18)	0,734 ^M
Körper- länge [cm]	Gesamt:	49,75 ± 0,29	(92)	46,27 ± 0,60	(86)	0,091 ^{MA}	49,75 ± 0,44	(40)	46,63 ± 0,96	(40)	0,881 ^M	49,75 ± 0,39	(52)	45,96 ± 0,75	(46)	0,024^{MA}
	<37SSW:	46,91 ± 0,46	(22)	42,66 ± 0,70	(47)	0,288 ^{MA}	46,33 ± 0,76	(6)	42,26 ± 1,36	(19)	0,180 ^M	47,13 ± 0,58	(16)	42,93 ± 0,75	(28)	0,039^{MA}
	≥37SSW:	50,64 ± 0,28	(70)	50,62 ± 0,38	(39)	0,995 ^M	50,35 ± 0,43	(34)	50,57 ± 0,55	(21)	0,682 ^M	50,92 ± 0,37	(36)	50,67 ± 0,55	(18)	0,809 ^M
Körper- längen- perzentile	Gesamt:	50,34 ± 2,83	(92)	51,57 ± 2,75	(86)	0,751 ^M	49,58 ± 4,56	(40)	53,85 ± 3,82	(40)	0,416 ^M	50,92 ± 3,60	(52)	49,58 ± 3,93	(46)	0,741 ^M
	<37SSW:	55,69 ± 5,02	(22)	56,34 ± 3,11	(47)	0,933 ^M	50,37 ± 9,52	(6)	59,64 ± 4,35	(19)	0,252 ^M	57,68 ± 6,01	(16)	54,11 ± 4,32	(28)	0,558 ^M
	≥37SSW:	48,66 ± 3,36	(70)	45,81 ± 4,64	(39)	0,622 ^M	49,44 ± 5,15	(34)	48,61 ± 5,99	(21)	0,965 ^M	47,92 ± 4,42	(36)	42,54 ± 7,33	(18)	0,452 ^M
Kopfum- fang [cm]	Gesamt:	34,29 ± 0,16	(92)	31,60 ± 0,39	(85)	0,002^{MA}	34,23 ± 0,22	(40)	31,46 ± 0,59	(40)	0,017^{MA}	34,35 ± 0,22	(52)	31,72 ± 0,51	(45)	0,101 ^{MA}
	<37SSW:	32,66 ± 0,23	(22)	29,53 ± 0,52	(46)	0,482 ^{MA}	32,58 ± 0,45	(6)	29,00 ± 0,94	(19)	0,089 ^M	32,69 ± 0,28	(16)	29,91 ± 0,60	(27)	0,483 ^{MA}
	≥37SSW:	34,81 ± 0,15	(70)	34,04 ± 0,23	(39)	0,004^{MA}	34,51 ± 0,21	(34)	33,69 ± 0,23	(21)	0,022^{MA}	35,08 ± 0,19	(36)	34,44 ± 0,40	(18)	0,183 ^{MA}
Kopfum- fangs- perzentile	Gesamt:	59,15 ± 2,62	(92)	48,81 ± 2,93	(85)	0,003^{MA}	61,35 ± 4,00	(39)	48,61 ± 4,23	(40)	0,016^{MA}	57,46 ± 3,48	(52)	48,99 ± 4,11	(45)	0,137 ^M
	<37SSW:	62,05 ± 4,98	(22)	57,58 ± 3,71	(46)	0,475 ^M	67,77 ± 6,26	(6)	62,29 ± 5,71	(19)	0,611 ^M	59,90 ± 6,46	(16)	54,27 ± 4,88	(27)	0,443 ^M
	≥37SSW:	58,24 ± 3,07	(70)	38,46 ± 4,12	(39)	0,003^{MA}	60,22 ± 4,58	(34)	36,22 ± 4,88	(21)	0,016^{MA}	56,38 ± 4,17	(36)	41,07 ± 6,97	(18)	0,066 ^M
Ponderal- Index [g/cm ³]	Gesamt:	2,54 ± 0,03	(92)	2,44 ± 0,03	(86)	0,983 ^{TA}	2,56 ± 0,04	(40)	2,42 ± 0,04	(40)	0,564 ^{TA}	2,53 ± 0,03	(52)	2,45 ± 0,05	(46)	0,233 ^T
	<37SSW:	2,47 ± 0,04	(22)	2,35 ± 0,05	(47)	0,053 ^M	2,57 ± 0,04	(6)	2,26 ± 0,07	(19)	0,487 ^{MA}	2,43 ± 0,05	(16)	2,40 ± 0,07	(28)	0,566 ^M
	≥37SSW:	2,57 ± 0,03	(70)	2,54 ± 0,04	(39)	0,855 ^M	2,56 ± 0,05	(34)	2,55 ± 0,03	(21)	0,897 ^M	2,57 ± 0,04	(36)	2,53 ± 0,07	(18)	0,666 ^M

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardfehler, Fallzahlen (n) in Klammern, Mann-Whitney-U-Test (^M), T-Test (^T), ANCOVA (^A). Das Signifikanzniveau wurde für p<0,05 definiert (signifikante Ergebnisse hervorgehoben), Ponderal-Index=100× $\frac{\text{Geburtsgewicht (g)}}{\text{Körperlänge (cm)}^3}$. ¹⁸⁵ Tabelle 10 modifiziert nach Braun, Hardt et al 2018. ¹⁹⁰

3.2 Einfluss von Betamethason auf die maternale Glukosehomöostase

Abbildung 14: Glukosehomöostase - Maternales Kompartiment

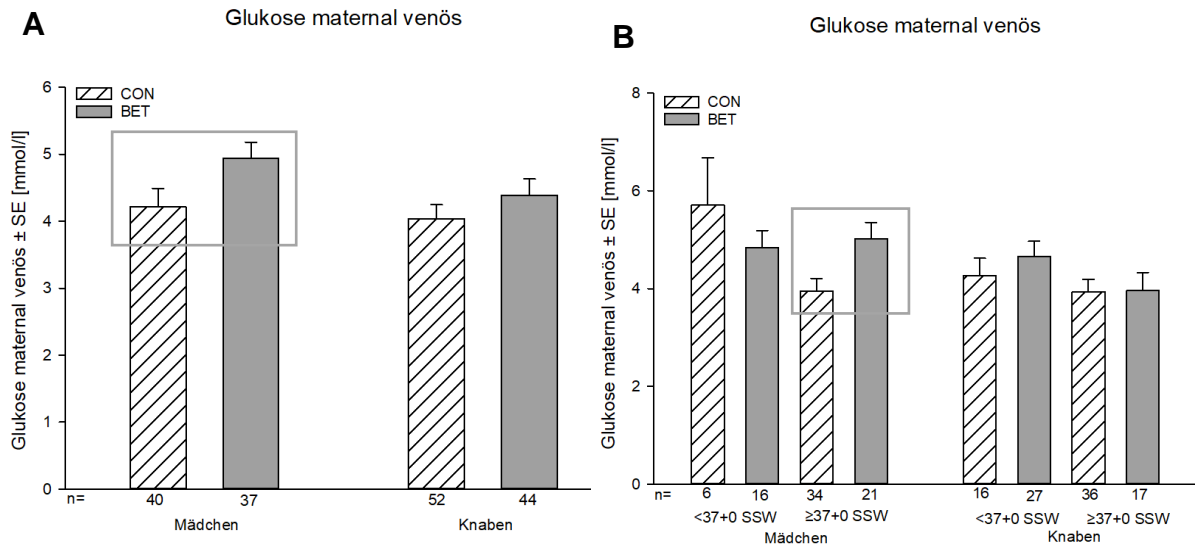


Glukose maternal venös

Die mit BET behandelten Schwangeren mit weiblichen Nachkommen zeigten initial gegenüber der CON-Gruppe signifikant erhöhte peripartal venöse Blutglukosespiegel (♀: $p=0,039^{MA}$ (Ebene 3)). In der Mehrfachtestung (Geschlecht) verfehlten die Veränderungen jedoch die statistische Signifikanz (♀: $p3=0,136^{KM}$). Auch in der nachfolgenden Subgruppenanalyse zeigten sich erhöhte maternal venöse Glukosewerte nach BET bei Schwangeren mit reifgeborenen weiblichen Nachkommen (♀ $\geq 37+0$ SSW: $p=0,033^{MA}$ (Ebene 4)), auch hier erlangten die Veränderungen in der Mehrfachtestung (Geschlecht, Gestationsalter) jedoch keine statistische Signifikanz mehr (♀ $\geq 37+0$ SSW: $p_{2,3}$ =nicht signifikant (n.s.)^K) (Abbildung 15, Tabelle 11) und wurden daher als Trends gewertet. Die Auswertung der Studienteilnehmerinnen, die eine primäre Sektio erhalten hatten ($n=20$), ergab Nüchternglukosewerten zwischen 1,81- 5,11 mmol/l (Gesamt, Mittelwerte \pm SE: BET $3,93 \pm 0,49$ mmol/l ($n=5$), CON $3,40 \pm 0,26$ mmol/l ($n=15$) (Ebene 1)) (Schwangere mit weiblichen Nachkommen ♀: BET $4,26 \pm 0,17$ mmol/l ($n=3$), CON $2,91 \pm 0,46$ mmol/l ($n=3$) (Ebene 3)) (Schwangere mit weiblichen Nachkommen ♀ $\geq 37+0$ SSW: BET $4,10 \pm 0,09$ ($n=2$), CON $2,48 \pm 0,28$ ($n=2$) (Ebene 4)). 17 Schwangere wurden ≤ 14 Tage nach BET-Gabe entbunden, wobei für 16 Patientinnen ein Glukosewert bestimmt werden konnte. Der Mittelwert \pm SE dieses Kolle-

tiv lag bei $4,91 \pm 0,38$ mmol/l (Spannbreite 1,66-7,46 mmol/l). Unter den 16 Patientinnen wurde eine Patientin mittels primärer Sektio entbunden, der Nüchtern-glukosewert betrug hier 4,83 mmol/l (7 Tage nach BET). Zwei Patientinnen wurden innerhalb 48 h nach BET entbunden, wobei deren Gelegenheitsglukosewerte 6,25 mmol/l und 7,00 mmol/l betragen.

Abbildung 15: Glukose maternal venös



In den Abbildungen 15A,B (Ebene 3,4) sind die maternal venösen Glukosespiegel dargestellt. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler in mmol/l, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n). Bei mit Mädchen Schwangeren insgesamt (15A) und $\geq 37+0$ SSW (15B) zeigten sich nach BET verglichen mit der Kontrollgruppe erhöhte maternal venöse Glukosespiegel. Die Veränderungen erlangten in der Mehrfachtestung jedoch keine Signifikanz mehr und wurden als Trends gewertet (graue Kästen).

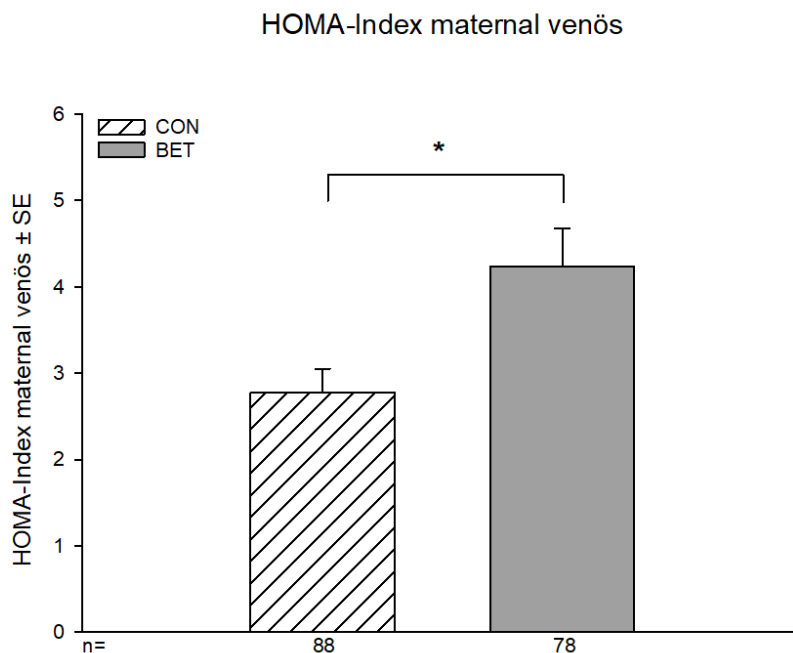
Insulin maternal venös

Die mütterlichen Insulinwerte wiesen eine hohe Spannweite auf (Minimum $1,08$ μ IU/ml, Maximum $73,43$ μ IU/ml) (Mittelwert $16,78 \pm 1,05$ μ IU/ml, Median $11,73$ μ IU/ml (Interquartilsabstand (IQR) $8,99$ - $18,35$ μ IU/ml)). Insgesamt, sowie in den Subgruppenanalysen erwiesen sich die Veränderungen zwischen BET- und CON-Gruppe als nicht signifikant (Tabelle 11).

HOMA-IR maternal venös

Nach BET zeigte sich ein signifikant erhöhter maternaler HOMA-IR (gesamt: BET $4,23 \pm 0,45$, CON $2,78 \pm 0,28$, $p=0,010^{MA}$) (Ebene 1) (Abbildung 16). Die nachfolgenden Subgruppenanalysen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 11).

Abbildung 16: HOMA-IR maternal venös



In der Abbildung 16 (Ebene 1) ist der maternal venöse HOMA-IR ($\frac{\text{Insulin } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Glukose } [\text{mmol/l}]}{22,5}$)¹²⁵ dargestellt. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n), signifikante Ergebnisse markiert (*) (Signifikanzniveau $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test^(M) und ANCOVA^(A)). Nach BET zeigte sich ein signifikant erhöhter maternaler HOMA-IR ($p = 0,010^{\text{MA}}$).

Leptin maternal venös

Nach BET zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der maternal venösen Leptinspiegel (Tabelle 11).

IGF-1 maternal venös

Bei den Schwangeren mit weiblichen Nachkommen zeigten sich in der BET-Gruppe ($457,80 \pm 27,34$ ng/ml) durchschnittlich höhere maternal venöse IGF-1-Spiegel als in der Kontrollgruppe ($382,11 \pm 27,99$ ng/ml), wobei das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde ($p = 0,060^{\text{MA}}$) (Ebene 3) (Tabelle 11). Erhöhte maternal venöse IGF-1-Spiegel fanden sich zudem bei den Schwangeren mit weiblichen Nachkommen und Entbindung $< 37+0$ SSW ($\text{♀ } < 37+0$ SSW: BET $459,76 \pm 41,78$ ng/ml, CON $305,87 \pm 36,55$ ng/ml, $p = 0,028^{\text{MA}}$). Die Veränderungen verfehlten jedoch in der Mehrfachtestung (Geschlecht, Gestationsalter) das Signifikanzniveau ($p_{2,3} = \text{n.s.}^{\text{K}}$) und wurden daher als Trends gewertet (Tabelle 11).

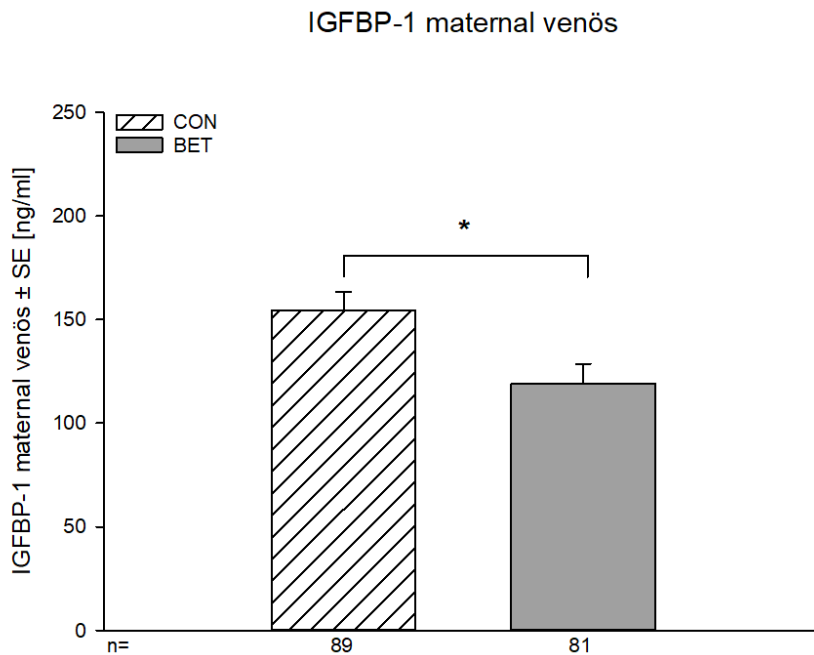
IGF-2 maternal venös

BET hatte keinen signifikanten Einfluss auf die maternalen IGF-2-Spiegel (Tabelle 11).

IGFBP-1 maternal venös

Nach BET zeigten sich insgesamt signifikant reduzierte maternal venöse IGFBP-1-Spiegel (BET $119,28 \pm 9,29$ ng/ml, CON $154,34 \pm 9,17$ ng/ml, $p=0,020^{MA}$ (Ebene 1)) (Abbildung 17, Tabelle 11). Gleichartige Veränderungen ergaben sich in der Subgruppenanalyse in der Frühgeborenenengruppe und bei den Schwangeren mit weiblichem Nachkommen (<37+0 SSW: BET $113,07 \pm 10,61$ ng/ml, CON $171,96 \pm 19,61$ ng/ml, $p=0,029^{MA}$) (Ebene 2), ♀: BET $110,30 \pm 12,21$ ng/ml, CON $153,48 \pm 13,30$ ng/ml, $p=0,035^{MA}$) (Ebene 3). Jedoch verfehlten die Veränderungen der Ebenen 2 und 3 in den Mehrfachtestungen das Signifikanzniveau (Ebene 2: $p_2=0,152^{KMHAH}$, Ebene 3: $p_3=0,140^{KM}$) und wurden als Trends gewertet (Tabelle 11).

Abbildung 17: IGFBP-1 maternal venös



In der Abbildung 17 (Ebene 1) sind die maternal venösen IGFBP-1-Spiegel dargestellt. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler in ng/ml, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n), signifikante Ergebnisse markiert (*) (Signifikanzniveau $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test (^M) und ANCOVA (^A)). Nach BET zeigten sich signifikant reduzierte maternal venöse IGFBP-1-Spiegel ($p=0,020^{MA}$).

IGFBP-3 maternal venös

Die mütterlichen IGFBP-3- Spiegel der BET- und CON-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Tabelle 11).

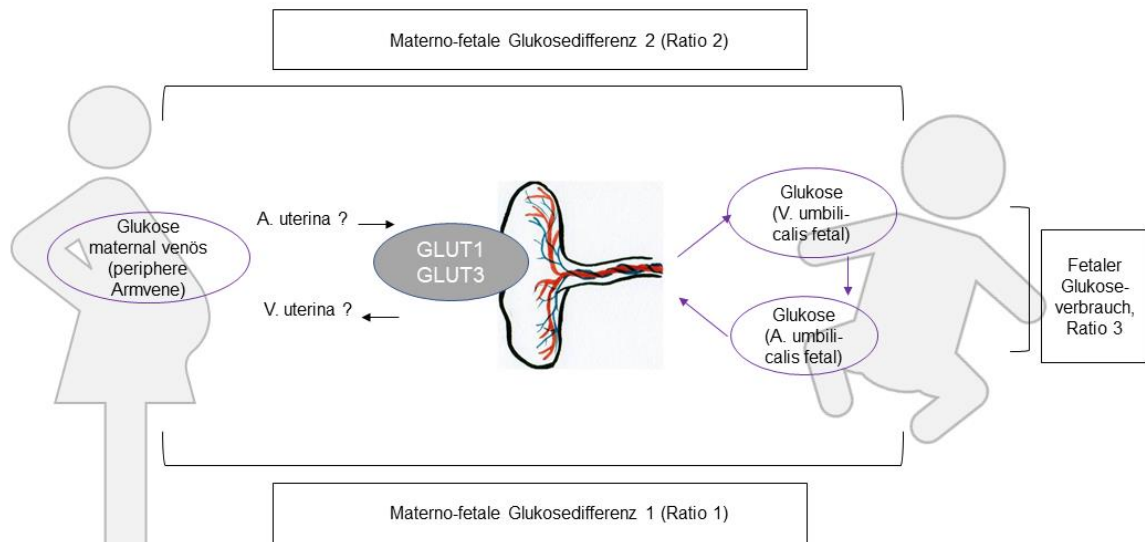
Tabelle 11: Maternale Glukosehomöostase

Maternale Glukose-homöostase		Gesamt						Mädchen						Knaben							
		Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	p-W.2	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	p-W.2	p-W.3	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	p-W.2	p-W.3
Glukose maternal venös [mmol/l]	Gesamt:	4,11 ± 0,17	(92)	4,64 ± 0,17	(81)	0,223 ^{MA}		4,21 ± 0,28	(40)	4,94 ± 0,24	(37)	0,039^{MA}		0,136 ^K	4,04 ± 0,21	(52)	4,39 ± 0,24	(44)	0,269 ^T		0,612 ^K
	<37SSW:	4,66 ± 0,38	(22)	4,73 ± 0,23	(43)	0,556 ^M	1,000 ^K	5,71 ± 0,97	(6)	4,84 ± 0,35	(16)	0,825 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	4,27 ± 0,36	(16)	4,66 ± 0,31	(27)	0,420 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K
	≥37SSW:	3,94 ± 0,18	(70)	4,54 ± 0,26	(38)	0,058 ^M	0,232 ^K	3,95 ± 0,26	(34)	5,02 ± 0,33	(21)	0,033^{MA}	n.s. ^K	n.s. ^K	3,94 ± 0,26	(36)	3,96 ± 0,37	(17)	0,964 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K
Insulin maternal venös [µU/ml]	Gesamt:	14,16 ± 1,02	(88)	19,74 ± 1,87	(78)	0,156 ^M		14,49 ± 1,44	(40)	17,07 ± 2,18	(34)	0,737 ^M		n.s. ^K	13,88 ± 1,45	(48)	21,81 ± 2,83	(44)	0,138 ^M		n.s. ^K
	°	11,37 (9,19-14,65)		12,44 (8,68-26,36)				11,20 (9,58-16,10)		11,74 (8,68-20,11)				n.s. ^K	11,44 (8,92-14,32)		12,44 (8,72-31,34)				n.s. ^K
	<37SSW:	12,67 ± 0,94	(22)	18,34 ± 2,17	(43)	0,719 ^M	n.s. ^K	12,98 ± 2,60	(6)	16,89 ± 3,31	(16)	0,941 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	12,55 ± 0,93	(16)	19,20 ± 2,88	(27)	0,706 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	°	11,61 (9,99-14,27)		10,87 (8,39-25,80)				10,88 (9,32-17,62)		10,67 (8,76-20,75)				n.s. ^K	11,83(10,22-14,17)		12,56 (8,39-28,38)				n.s. ^K
HOMA-IR maternal venös	Gesamt:	2,78 ± 0,28	(88)	4,23 ± 0,45	(78)	0,010^{MA}		2,97 ± 0,44	(40)	3,83 ± 0,51	(34)	0,074 ^M		n.s. ^K	2,61 ± 0,35	(48)	4,54 ± 0,69	(44)	0,098 ^M		n.s. ^K
	<37SSW:	2,78 ± 0,41	(22)	4,06 ± 0,55	(43)	0,382 ^M	n.s. ^K	3,74 ± 1,26	(6)	3,82 ± 0,83	(16)	0,883 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	2,42 ± 0,30	(16)	4,20 ± 0,74	(27)	0,393 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	2,78 ± 0,34	(66)	4,44 ± 0,74	(35)	0,115 ^{MA}	n.s. ^K	2,84 ± 0,47	(34)	3,84 ± 0,64	(18)	0,059 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	2,71 ± 0,51	(32)	5,08 ± 1,36	(17)	0,179 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
Leptin maternal venös [ng/ml]	Gesamt:	16,36 ± 1,15	(89)	19,11 ± 1,42	(76)	0,117 ^M		17,24 ± 1,76	(39)	19,13 ± 2,21	(35)	0,534 ^M		n.s. ^K	15,68 ± 1,53	(50)	19,10 ± 1,86	(41)	0,144 ^M		n.s. ^K
	<37SSW:	15,55 ± 2,24	(22)	19,05 ± 2,00	(42)	0,344 ^M	n.s. ^K	9,24 ± 1,49	(6)	15,94 ± 2,80	(16)	0,185 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	17,91 ± 2,83	(16)	20,97 ± 2,70	(26)	0,569 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	16,63 ± 1,35	(67)	19,18 ± 2,03	(34)	0,203 ^M	n.s. ^K	18,69 ± 1,96	(33)	21,81 ± 3,25	(19)	0,464 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	14,63 ± 1,81	(34)	15,85 ± 1,82	(15)	0,374 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
IGF-1 maternal venös [ng/ml]	Gesamt:	420,09 ± 20,56	(92)	442,83 ± 19,43	(80)	0,171 ^M		382,11 ± 27,99	(40)	457,80 ± 27,34	(37)	0,060 ^{MA}		n.s. ^K	449,30 ± 28,90	(52)	429,94 ± 27,59	(43)	0,823 ^M		n.s. ^K
	<37SSW:	425,23 ± 46,00	(22)	425,68 ± 27,38	(42)	0,724 ^M	n.s. ^K	305,87 ± 36,55	(6)	459,76 ± 41,78	(16)	0,028^{MA}	n.s. ^K	n.s. ^K	469,99 ± 58,45	(16)	404,71 ± 36,00	(26)	0,393 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	418,48 ± 23,03	(70)	461,78 ± 27,58	(38)	0,101 ^M	n.s. ^K	395,57 ± 31,89	(34)	456,31 ± 37,06	(21)	0,093 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	440,11 ± 33,16	(36)	468,53 ± 42,49	(17)	0,341 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
IGF-2 maternal venös [ng/ml]	Gesamt:	1092,09 ± 24,64	(92)	1068,90 ± 28,16	(81)	0,523 ^M		1083,17 ± 41,38	(40)	1052,43 ± 36,71	(37)	0,951 ^M		n.s. ^K	1098,96 ± 30,12	(52)	1082,75 ± 41,93	(44)	0,749 ^T		n.s. ^K
	<37SSW:	1036,83 ± 47,45	(22)	1047,58 ± 38,73	(43)	0,923 ^M	n.s. ^K	925,11 ± 63,87	(6)	1025,79 ± 54,10	(16)	0,302 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1078,73 ± 58,27	(16)	1060,50 ± 53,29	(27)	0,826 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K
	≥37SSW:	1109,46 ± 28,61	(70)	1093,02 ± 41,23	(38)	0,699 ^M	n.s. ^K	1111,06 ± 45,98	(34)	1072,73 ± 50,53	(21)	0,808 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1107,95 ± 35,42	(36)	1118,08 ± 69,09	(17)	0,885 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K
IGFBP-1 maternal venös [ng/ml]	Gesamt:	154,34 ± 9,17	(89)	119,28 ± 9,29	(81)	0,020^{MA}		153,48 ± 13,30	(39)	110,30 ± 12,21	(37)	0,035^{MA}		0,140 ^K	155,00 ± 12,72	(50)	126,83 ± 13,70	(44)	0,084 ^M		0,252 ^K
	<37SSW:	171,96 ± 19,61	(20)	113,07 ± 10,61	(43)	0,029^{MA}	0,152 ^K	197,80 ± 44,20	(5)	116,71 ± 19,59	(16)	0,136 ^{MA}	0,128 ^K	0,128 ^K	163,35 ± 22,10	(15)	110,92 ± 12,56	(27)	0,054 ^M	n.s. ^K	0,162 ^K
	≥37SSW:	149,23 ± 10,37	(69)	126,31 ± 15,83	(38)	0,062 ^M	0,186 ^K	146,97 ± 13,74	(34)	105,41 ± 15,84	(21)	0,145 ^{MA}	0,128 ^K	n.s. ^K	151,42 ± 15,67	(35)	152,12 ± 28,85	(17)	0,807 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
IGFBP-3 maternal venös [ng/ml]	Gesamt:	6956,53 ± 157,06	(92)	6342,11 ± 165,81	(80)	0,100 ^{TA}		6773,63 ± 270,06	(40)	6181,57 ± 233,79	(36)	0,105 ^T		0,315 ^O	7097,22 ± 184,60	(52)	6473,46 ± 233,55	(44)	0,152 ^{TA}		0,144 ^O
	<37SSW:	6879,44 ± 344,21	(22)	6182,85 ± 233,36	(42)	0,092 ^T	0,368 ^O	6242,55 ± 584,07	(6)	6215,85 ± 361,09	(15)	0,969 ^T	n.s. ^O	n.s. ^O	7118,27 ± 414,11	(16)	6164,51 ± 307,48	(27)	0,069 ^T	n.s. ^O	n.s. ^O
	≥37SSW:	6980,75 ± 177,17	(70)	6518,13 ± 235,14	(38)	0,122 ^T	0,368 ^O	6867,34 ± 300,85	(34)	6157,08 ± 314,17	(21)	0,125 ^T	n.s. ^O	n.s. ^O	7087,86 ± 197,62	(36)	6964,14 ± 333,00	(17)	0,738 ^T	n.s. ^O	n.s. ^O

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardfehler, sowie Median und Interquartilsabstand °, Fallzahlen (n) in Klammern, Mann-Whitney-U-Test (^M), T-Test (^T), ANCOVA (^A), Kruskal-Wallis Test (^K), One-way ANOVA (^O). Das Signifikanzniveau wurde für p<0,05 definiert (signifikante Ergebnisse hervorgehoben), p-Wert 2 (p-W.2) Gestationsalter, p-Wert 3 (p-W.3) Geschlecht, HOMA-IR nach Matthews et al. 1985.¹²⁵

3.3 Einfluss von Betamethason auf den transplazentaren Glukosetransfer

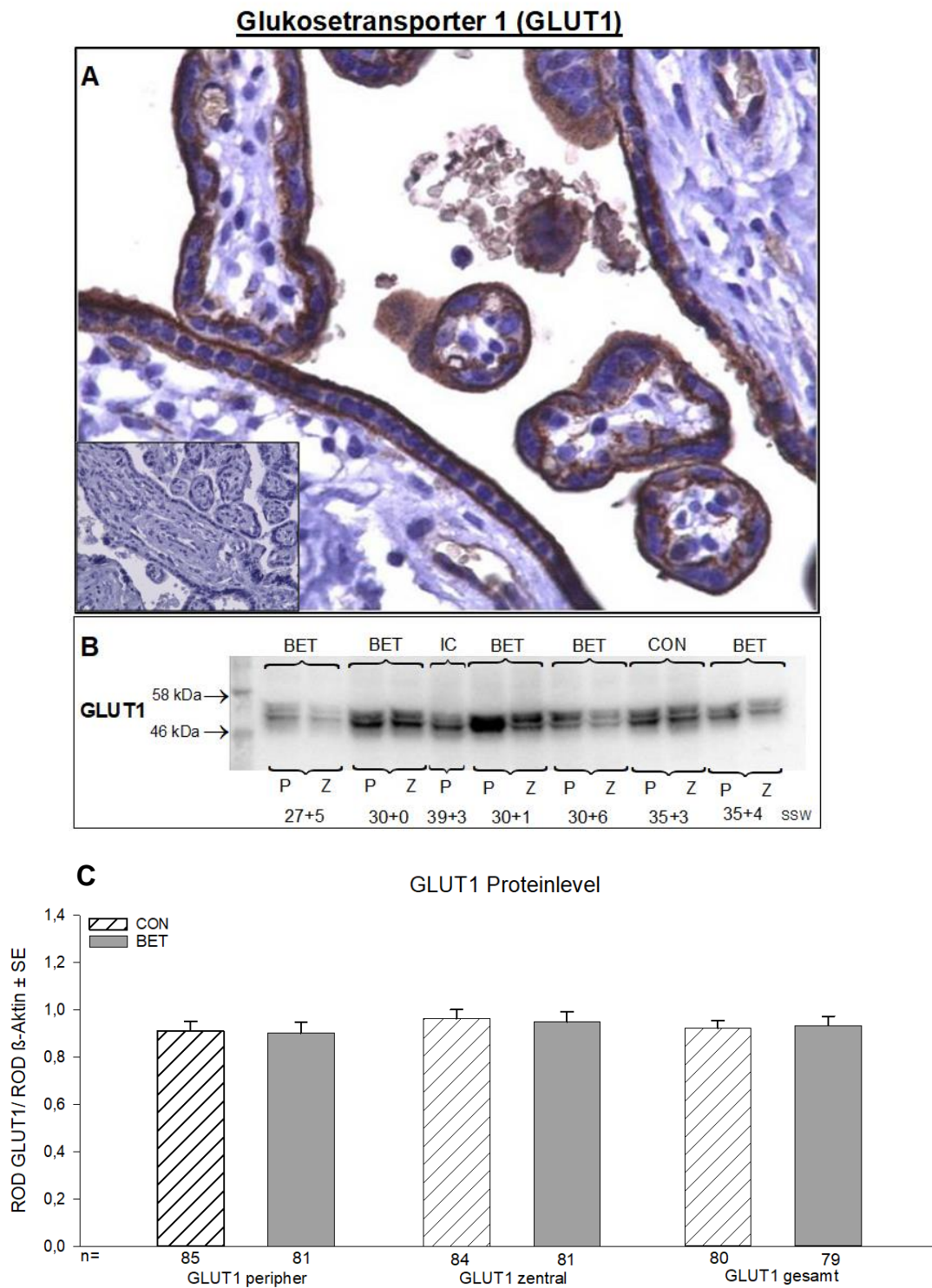
Abbildung 18: Übersicht der Parameter und Berechnungen des Glukosetransfers



Plazentarer Glukosetransporter 1 (GLUT1)

Mittels Immunhistochemie konnte sowohl bei peripher als auch zentral entnommenen Plazentagewebeproben das Vorhandensein von GLUT1 qualitativ nachgewiesen werden (Abbildung 19A). Insgesamt zeigte sich die größte GLUT1-Immunoreaktivität in der apikalen (mikrovillären, MVM) Plasmamembran des Synzytiotrophoblasten. GLUT1 konnte zudem in der basalen Plasmamembran (BM) des Synzytiotrophoblasten detektiert werden. Darüber hinaus sahen wir eine deutliche spezifische GLUT1-Färbung am Gefäßendothel. Vereinzelt zeigte sich eine leichte Färbung von Stromazellen. Kontrollschnitte, die einzig mit PBS ohne Beinhaltung des primären Antikörpers behandelt wurden, wiesen keine Färbung auf (Abbildung 19A, links unten). Der quantitative Nachweis erfolgte mittels Western Blot (Abbildung 19B). Hier zeigte sich eine spezifische Doppelbande bei ~ 50 kDa.¹⁷⁰ Ein einmaliger Zyklus BET hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Proteingehalt des plazentaren Glukosetransporter 1 (GLUT1) im Plazentagewebe (peripher, zentral, gesamt) (Abbildung 19 C, Tabelle 12).

Abbildung 19: GLUT1 im placentaren Gewebe

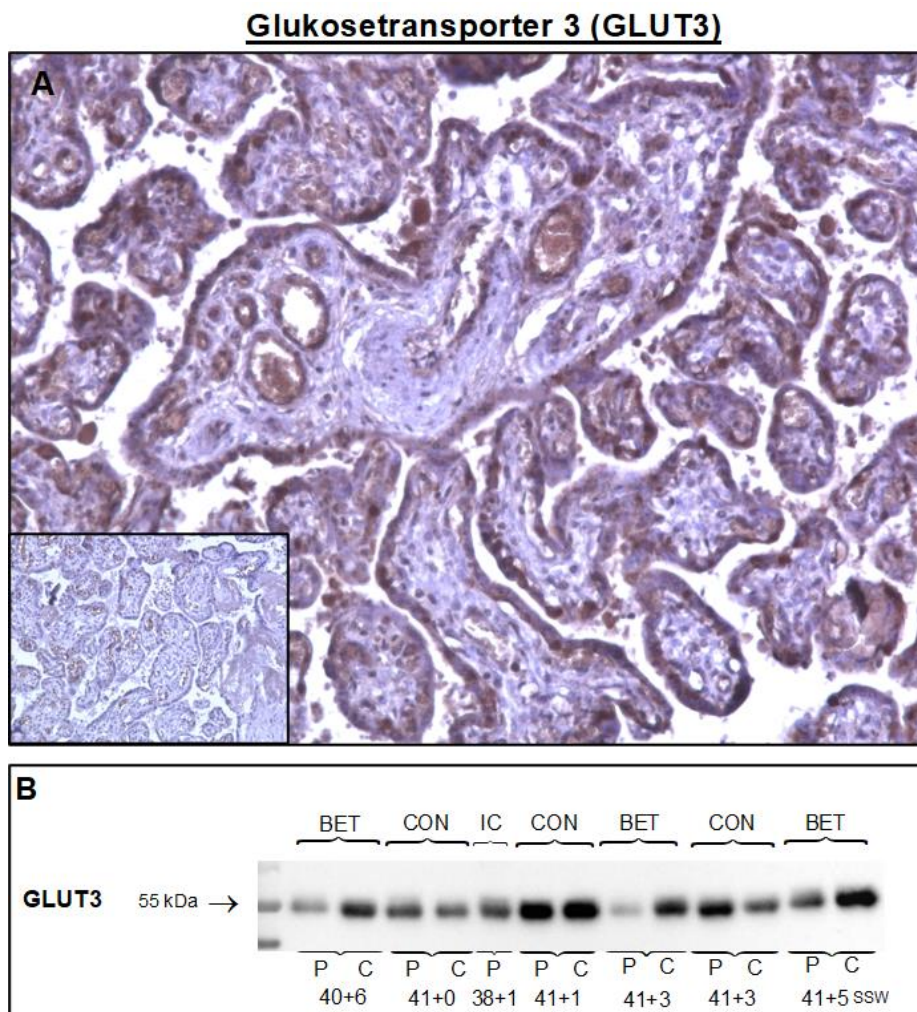


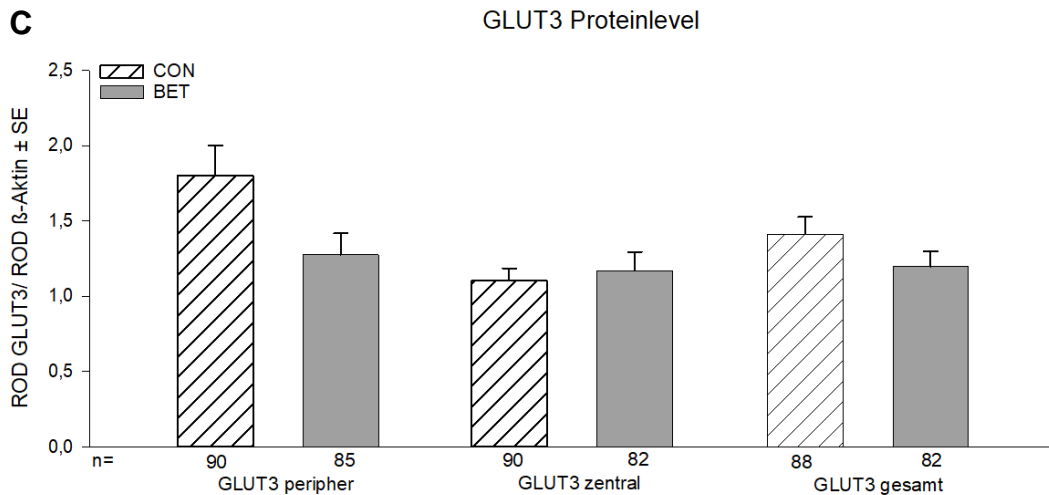
In den Abbildungen 19A-C dargestellte Immunhistochemie (Abbildung 19A) und Western Blot (Abbildung 19B,C) von GLUT1 an humanem placentaren Gewebe. 19A) Immunhistochemische Färbung von Synzytiotrophoblasten (apikal und basal), sowie Gefäßendothel (GLUT1, CBL 242, Firma Millipore, 1:50). Im Bild integrierte Negativkontrolle. 19B) Western Blot GLUT1 (1:700), placentares Gewebe (P-peripher, Z-zentral), Betamethason (BET), Kontrolle (CON), interne Kontrolle (IC). 19C) zeigt die GLUT1-Proteinlevel im WB. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n). Nach BET zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der GLUT1-Proteinlevel.

Plazentarer Glukosetransporter 3 (GLUT3)

Der qualitative Nachweis von GLUT3 im peripheren und zentralen Plazentagewebe erfolgte mittels Immunhistochemie (Abbildung 20A). Hier gelang der Nachweis hauptsächlich im Synzytiotrophoblasten und Gefäßendothel. Kontrollschnitte, die einzig mit PBS ohne Beinhaltung des primären Antikörpers behandelt wurden, wiesen keine Färbung auf (Abbildung 20A, links unten). Eine Quantifizierung der Proteinlevel erfolgte im Western Blot (Abbildung 20B). Hier zeigte sich ein spezifisches Bandenmuster bei ~ 55 kDa.¹⁷¹ Nach BET zeigten sich im peripheren Plazentagewebe niedrigere GLUT3-Proteinlevel, die Veränderungen verfehlten jedoch das Signifikanzniveau ($p=0,066^M$) (Ebene 1) (Tabelle 12). Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen von GLUT3 im zentralen und Gesamt-GLUT3-Plazentagewebe nach BET (Tabelle 12).

Abbildung 20: GLUT3 im plazentaren Gewebe





In den Abbildungen 20A-C dargestellte Immunhistochemie (Abbildung 20A) und Western Blot (Abbildung 20B) von GLUT3 an humanem placentarem Gewebe. 20A) Immunhistochemische Färbung von Synzytiotrophoblasten, sowie Gefäßendothel (GLUT3, ab53095, Firma Abcam, 1:25). Im Bild integrierte Negativkontrolle. 20B) Western Blot GLUT3 (1:700), placentares Gewebe (P-peripher, Z-zentral), Betamethason (BET), Kontrolle (CON), interne Kontrolle (IC). 20C) zeigt die GLUT3-Proteinlevel im WB. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n). Nach BET zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der GLUT3-Proteinlevel.

Materno-fetale Glukosedifferenz 1, Ratio 1

Die materno-fetale Glukosedifferenz 1 (Glukose maternal venös – Glukose fetal umbilikal arteriell) war nach BET nicht signifikant verändert ($p=0,156^T$). Auch zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verhältnis der beiden Parameter (Glukose maternal venös / Glukose fetal umbilikal arteriell, Ratio 1) ($p=0,108^M$) (Ebene 1) (Tabelle 12).

Materno-fetale Glukosedifferenz 2, Ratio 2

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der materno-fetalen Glukosedifferenz 2 (Glukose maternal venös – Glukose fetal umbilikal venös) ($p=0,167^T$) und des Verhältnisses von maternal venöser zu fetal umbilikal venöser Glukosespiegel (Ratio 2) ($p=0,091^M$) (Ebene 1) (Tabelle 12).

Fetaler Glukoseverbrauch, Ratio 3

BET hatte keine signifikanten Auswirkungen auf den fetalen Glukoseverbrauch (Glukose fetal umbilikal venös – Glukose fetal umbilikal arteriell) ($p=0,623^M$) und auf das Verhältnis der fetal umbilikal venösen zu arteriellen Glukosespiegel (Ratio 3) ($p=0,750^M$) (Ebene 1) (Tabelle 12).

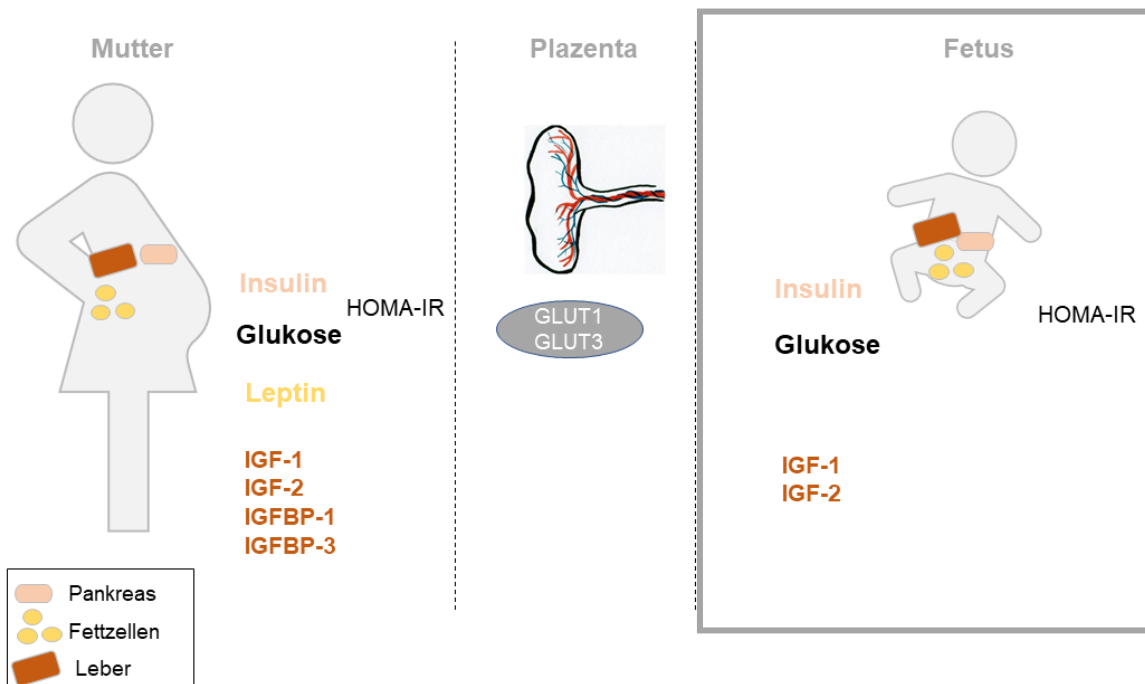
Tabelle 12: Plazentare Glukosetransporter und Glukosetransfer

Plazentare Glukosetransporter und Glukosetransfer		Gesamt						Mädchen					Knaben								
		Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	p-W.2	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	p-W.2	p-W.3	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	p-W.2	p-W.3
GLUT1 peripher	Gesamt:	0,91 ± 0,04	(85)	0,90 ± 0,05	(81)	0,795 ^M	n.s. ^K	0,86 ± 0,06	(38)	0,93 ± 0,06	(37)	0,362 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,95 ± 0,06	(47)	0,88 ± 0,07	(44)	0,270 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	0,97 ± 0,11	(21)	0,87 ± 0,06	(44)	0,492 ^M	n.s. ^K	0,91 ± 0,19	(6)	0,95 ± 0,07	(18)	0,594 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,99 ± 0,13	(15)	0,81 ± 0,09	(26)	0,213 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	0,89 ± 0,04	(64)	0,94 ± 0,07	(37)	0,767 ^M	n.s. ^K	0,84 ± 0,06	(32)	0,90 ± 0,10	(19)	0,907 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,94 ± 0,06	(32)	0,98 ± 0,09	(18)	0,840 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
GLUT1 zentral	Gesamt:	0,96 ± 0,04	(84)	0,95 ± 0,04	(81)	0,708 ^M	n.s. ^K	1,01 ± 0,05	(40)	0,97 ± 0,06	(39)	0,530 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,92 ± 0,05	(44)	0,93 ± 0,06	(42)	1,000 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	0,96 ± 0,10	(21)	0,91 ± 0,05	(44)	0,790 ^M	n.s. ^K	0,89 ± 0,17	(6)	0,93 ± 0,08	(19)	0,656 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,98 ± 0,12	(15)	0,89 ± 0,07	(25)	0,567 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	0,97 ± 0,04	(63)	0,99 ± 0,07	(37)	0,935 ^M	n.s. ^K	1,03 ± 0,06	(34)	1,00 ± 0,10	(20)	0,554 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,89 ± 0,05	(29)	0,99 ± 0,09	(17)	0,502 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
GLUT1 gesamt	Gesamt:	0,92 ± 0,03	(80)	0,93 ± 0,04	(79)	0,945 ^M	n.s. ^K	0,91 ± 0,04	(38)	0,95 ± 0,06	(37)	0,767 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,93 ± 0,05	(42)	0,91 ± 0,05	(42)	0,775 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	0,97 ± 0,09	(20)	0,90 ± 0,05	(43)	0,679 ^M	n.s. ^K	0,90 ± 0,17	(6)	0,96 ± 0,07	(18)	0,505 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,00 ± 0,11	(14)	0,86 ± 0,07	(25)	0,334 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	0,90 ± 0,03	(60)	0,97 ± 0,06	(36)	0,700 ^M	n.s. ^K	0,91 ± 0,04	(32)	0,95 ± 0,09	(19)	0,740 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,90 ± 0,05	(28)	0,99 ± 0,08	(17)	0,386 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
GLUT3 peripher	Gesamt:	1,80 ± 0,20	(90)	1,28 ± 0,14	(85)	0,066 ^M	n.s. ^K	1,56 ± 0,26	(40)	1,22 ± 0,22	(40)	0,376 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	2,00 ± 0,29	(50)	1,33 ± 0,19	(45)	0,114 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	1,70 ± 0,39	(22)	1,37 ± 0,22	(46)	0,487 ^M	n.s. ^K	1,39 ± 0,48	(6)	1,22 ± 0,36	(19)	0,373 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,82 ± 0,51	(16)	1,48 ± 0,28	(27)	0,763 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	1,83 ± 0,23	(68)	1,16 ± 0,16	(39)	0,089 ^M	n.s. ^K	1,59 ± 0,30	(34)	1,22 ± 0,26	(21)	0,652 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	2,08 ± 0,36	(34)	1,10 ± 0,20	(18)	0,071 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
GLUT3 zentral	Gesamt:	1,10 ± 0,08	(90)	1,17 ± 0,12	(82)	0,683 ^M	n.s. ^K	1,07 ± 0,14	(40)	1,17 ± 0,18	(39)	0,724 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,13 ± 0,10	(50)	1,17 ± 0,17	(43)	0,464 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	0,85 ± 0,11	(21)	1,16 ± 0,16	(44)	0,256 ^M	n.s. ^K	0,84 ± 0,18	(6)	1,29 ± 0,36	(18)	0,689 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,86 ± 0,13	(15)	1,07 ± 0,12	(26)	0,267 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	1,18 ± 0,10	(69)	1,18 ± 0,19	(38)	0,345 ^M	n.s. ^K	1,11 ± 0,16	(34)	1,07 ± 0,14	(21)	0,755 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,25 ± 0,13	(35)	1,32 ± 0,39	(17)	0,121 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
GLUT3 gesamt	Gesamt:	1,41 ± 0,12	(88)	1,20 ± 0,10	(82)	0,171 ^M	n.s. ^K	1,31 ± 0,17	(40)	1,12 ± 0,14	(39)	0,518 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,50 ± 0,16	(48)	1,27 ± 0,14	(43)	0,259 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	1,29 ± 0,22	(21)	1,21 ± 0,14	(44)	0,614 ^M	n.s. ^K	1,12 ± 0,32	(6)	1,09 ± 0,24	(18)	0,549 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,36 ± 0,28	(15)	1,30 ± 0,18	(26)	0,871 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	1,45 ± 0,14	(67)	1,18 ± 0,14	(38)	0,205 ^M	n.s. ^K	1,35 ± 0,19	(34)	1,14 ± 0,17	(21)	0,822 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,56 ± 0,19	(33)	1,24 ± 0,23	(17)	0,193 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
Materno-fetale Glukosedifferenz 1 [mmol/l] (mv-fa)	Gesamt:	0,03 ± 0,18	(87)	0,42 ± 0,21	(74)	0,156 ^T	n.s. ^O	0,16 ± 0,30	(37)	0,52 ± 0,28	(35)	0,316 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	-0,06 ± 0,22	(50)	0,33 ± 0,30	(39)	0,292 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K
	<37SSW:	0,16 ± 0,36	(21)	0,52 ± 0,30	(41)	0,477 ^T	n.s. ^O	1,06 ± 0,49	(6)	0,27 ± 0,55	(15)	0,533 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	-0,20 ± 0,45	(15)	0,66 ± 0,36	(26)	0,147 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K
	≥37SSW:	-0,01 ± 0,20	(66)	0,30 ± 0,28	(33)	0,384 ^T	n.s. ^O	-0,2 ± 0,34	(31)	0,72 ± 0,28	(20)	0,171 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,00 ± 0,25	(35)	-0,34 ± 0,54	(13)	0,511 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K
Ratio 1 (mv/fa)	Gesamt:	1,04 ± 0,04	(87)	1,15 ± 0,05	(74)	0,108 ^M	n.s. ^K	1,08 ± 0,07	(37)	1,16 ± 0,06	(35)	0,383 ^T	n.s. ^K	n.s. ^K	1,02 ± 0,05	(50)	1,14 ± 0,08	(39)	0,271 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	1,07 ± 0,08	(21)	1,20 ± 0,08	(41)	0,274 ^M	n.s. ^K	1,20 ± 0,08	(6)	1,14 ± 0,11	(15)	0,731 ^T	n.s. ^K	n.s. ^K	1,01 ± 0,10	(15)	1,23 ± 0,10	(26)	0,176 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	1,03 ± 0,05	(66)	1,09 ± 0,06	(33)	0,445 ^M	n.s. ^K	1,05 ± 0,08	(31)	1,17 ± 0,06	(20)	0,264 ^T	n.s. ^K	n.s. ^K	1,02 ± 0,07	(35)	0,97 ± 0,12	(13)	0,539 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
Materno-fetale Glukosedifferenz 2 [mmol/l] (mv-fv)	Gesamt:	-0,71 ± 0,18	(84)	-0,34 ± 0,21	(73)	0,167 ^T	n.s. ^O	-0,59 ± 0,30	(37)	-0,14 ± 0,24	(35)	0,255 ^T	n.s. ^K	n.s. ^O	-0,82 ± 0,22	(47)	-0,52 ± 0,33	(38)	0,437 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K
	<37SSW:	-0,65 ± 0,38	(21)	-0,01 ± 0,28	(38)	0,175 ^T	n.s. ^O	0,42 ± 0,58	(6)	-0,21 ± 0,37	(15)	0,414 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	-1,07 ± 0,44	(15)	0,12 ± 0,39	(23)	0,158 ^{MA}	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	-0,74 ± 0,21	(63)	-0,69 ± 0,30	(35)	0,900 ^T	n.s. ^O	-0,78 ± 0,33	(31)	-0,09 ± 0,33	(20)	0,280 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	-0,69 ± 0,26	(32)	-1,50 ± 0,49	(15)	0,160 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
Ratio 2 (mv/fv)	Gesamt:	0,87 ± 0,04	(84)	0,97 ± 0,04	(73)	0,091 ^M	n.s. ^K	0,90 ± 0,06	(37)	0,99 ± 0,05	(35)	0,245 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K	0,84 ± 0,04	(47)	0,95 ± 0,07	(38)	0,289 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	0,89 ± 0,06	(21)	1,04 ± 0,07	(38)	0,137 ^M	n.s. ^K	1,06 ± 0,10	(6)	0,97 ± 0,07	(15)	0,512 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K	0,82 ± 0,07	(15)	1,09 ± 0,10	(23)	0,181 ^{MA}	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	0,86 ± 0,04	(63)	0,89 ± 0,05	(35)	0,606 ^M	n.s. ^K	0,87 ± 0,07	(31)	1,00 ± 0,06	(20)	0,164 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K	0,85 ± 0,06	(32)	0,75 ± 0,08	(15)	0,315 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
Fetaler Glukoseverbrauch [mmol/l] (fv-fa)	Gesamt:	0,73 ± 0,05	(83)	0,71 ± 0,09	(74)	0,623 ^M	n.s. ^K	0,68 ± 0,07	(36)	0,63 ± 0,13	(37)	0,627 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,76 ± 0,07	(47)	0,79 ± 0,11	(37)	0,649 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	0,81 ± 0,10	(21)	0,52 ± 0,12	(40)	0,298 ^M	n.s. ^K	0,64 ± 0,14	(6)	0,42 ± 0,25	(17)	0,599 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,88 ± 0,12	(15)	0,59 ± 0,11	(23)	0,156 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	0,70 ± 0,06	(62)	0,93 ± 0,11	(34)	0,102 ^M	n.s. ^K	0,69 ± 0,08	(30)	0,81 ± 0,12	(20)	0,559 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	0,71 ± 0,08	(32)	1,11 ± 0,19	(14)	0,208 ^{MA}	n.s. ^K	n.s. ^K
Ratio 3 (fv/fa)	Gesamt:	1,20 ± 0,02	(83)	1,18 ± 0,02	(74)	0,750 ^M	n.s. ^K	1,17 ± 0,02	(36)	1,16 ± 0,03	(37)	0,778 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,21 ± 0,02	(47)	1,19 ± 0,03	(37)	0,939 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	<37SSW:	1,21 ± 0,04	(21)	1,14 ± 0,03	(40)	0,590 ^M	n.s. ^K	1,15 ± 0,03	(6)	1,13 ± 0,05	(17)	0,834 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,23 ± 0,05	(15)	1,15 ± 0,03	(23)	0,464 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	1,19 ± 0,02	(62)	1,22 ± 0,03	(34)	0,643 ^M	n.s. ^K	1,18 ± 0,02	(30)	1,19 ± 0,03	(20)	0,851 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	1,20 ± 0,02	(32)	1,26 ± 0,05	(14)	0,252 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardfehler, Fallzahlen (n) in Klammern, Mann-Whitney-U-Test (^M), T-Test (^T), ANCOVA (^A), Kruskal -Wallis Test (^K), One-way ANOVA (^O). Das Signifikanzniveau wurde für p<0,05 definiert (signifikante Ergebnisse hervorgehoben), p-Wert 2 (p-W.2) Gestationsalter, p-Wert 3 (p-W.3) Geschlecht, Glukose maternal venös (mv), Glukose fetal umbilikal venös (fv), Glukose fetal umbilikal arteriell (fa).

3.4 Einfluss von Betamethason auf die fetale Glukosehomöostase

Abbildung 21: Glukosehomöostase - Fetales Kompartiment

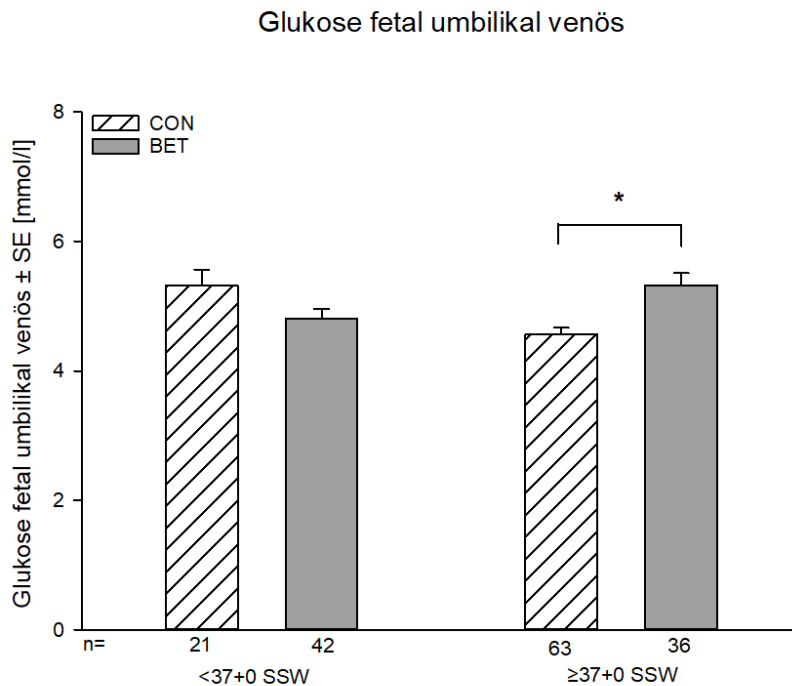


Glukose fetal umbilikal venös und arteriell

Nach BET traten bei den Reifgeborenen signifikant höhere umbilikal venöse Glukosespiegel auf ($\geq 37+0$ SSW: BET $5,32 \pm 0,19$ mmol/l, CON $4,56 \pm 0,10$ mmol/l, **p=0,009^{MA}**). Die Veränderungen blieben auch in der Mehrfachtestung hinsichtlich Gestationsalter signifikant (**p2=0,036^{KMHAH}**) (*Ebene 2*) (Abbildung 22, Tabelle 13). Sowohl bei den weiblichen als auch männlichen Reifgeborenen zeichneten sich höhere umbilikal venöse Glukosespiegel in der BET-Gruppe ab, wobei das Signifikanzniveau jedoch verfehlt wurde ($\text{♀} \geq 37+0$ SSW: p=0,059^T, p2=n.s.^O, p3=0,201^K, $\text{♂} \geq 37+0$ SSW: p=0,052^{MA}, p2=0,206^K, p3=0,208^K (*Ebene 4*)) (Tabelle 13). Die Veränderungen wurden als Trend gewertet.

Es zeigte sich nach BET im Gesamtkollektiv, sowie in den Reifgeborenenengruppen eine Tendenz zu erhöhten umbilikal arteriellen Glukosespiegeln, die Veränderungen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,060^M) (*Ebene 1*) (Tabelle 13).

Abbildung 22: Glukose fetal umbilikal venös



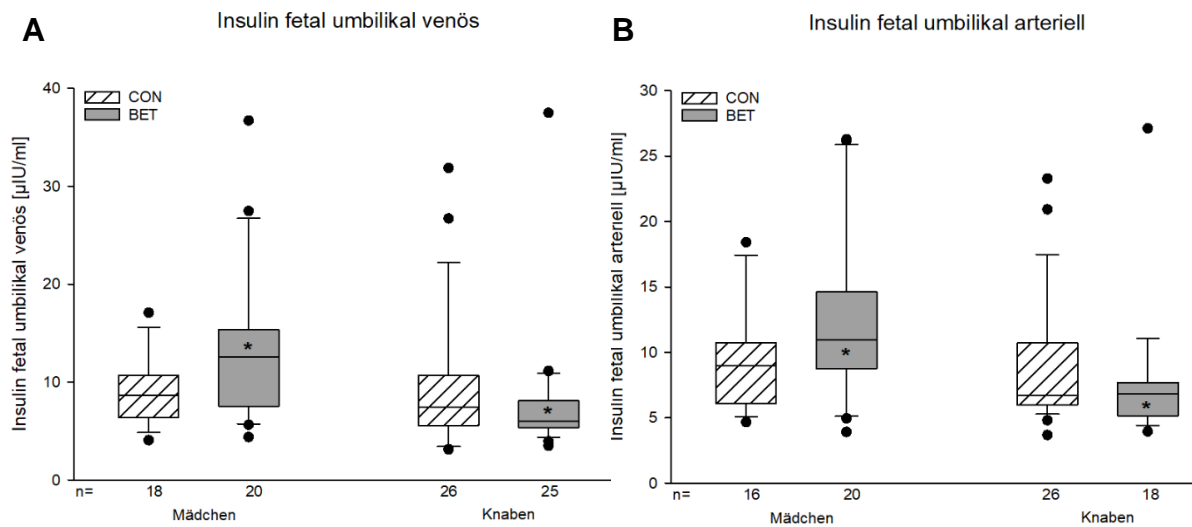
In der Abbildung 22 (Ebene 2) sind die fetal umbilikal venösen Glukosespiegel dargestellt. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler in mmol/l, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n), signifikante Ergebnisse markiert (*) (Signifikanzniveau $p < 0,05$, Kruskal-Wallis Test (*), Mann-Whitney-U-Test (^M), Holm-Bonferroni-Prozedur (^H), ANCOVA (^A)). Nach BET zeigten sich signifikant erhöhte fetal umbilikal venöse Glukosespiegel bei Reifgeborenen ($p = 0,036^{KMHAH}$).

Insulin fetal umbilikal venös und arteriell

Die fetal umbilikal venösen und arteriellen Insulinwerte wiesen eine hohe Spannweite auf (venös: 3,11-37,48 μ U/ml, arteriell: 3,67-27,11 μ U/ml). Die Unterschiede zwischen der BET- und CON-Gruppe erreichten keine statistische Signifikanz (Tabelle 13).

Nebenbefundlich zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Insgesamt lagen die umbilikalen Insulinspiegel bei den Mädchen höher als bei den Knaben und nach BET tendierten die Mädchen zu höheren Insulinwerten, hingegen die Knaben zu niedrigeren. Die Mehrfachtestung hinsichtlich des Geschlechts ergab hier einen signifikanten Unterschied zwischen Mädchen und Knaben der BET-Gruppe nicht jedoch der CON-Gruppe (Abbildung 23, Tabelle 13).

Abbildung 23: Insulin fetal umbilikal venös und arteriell

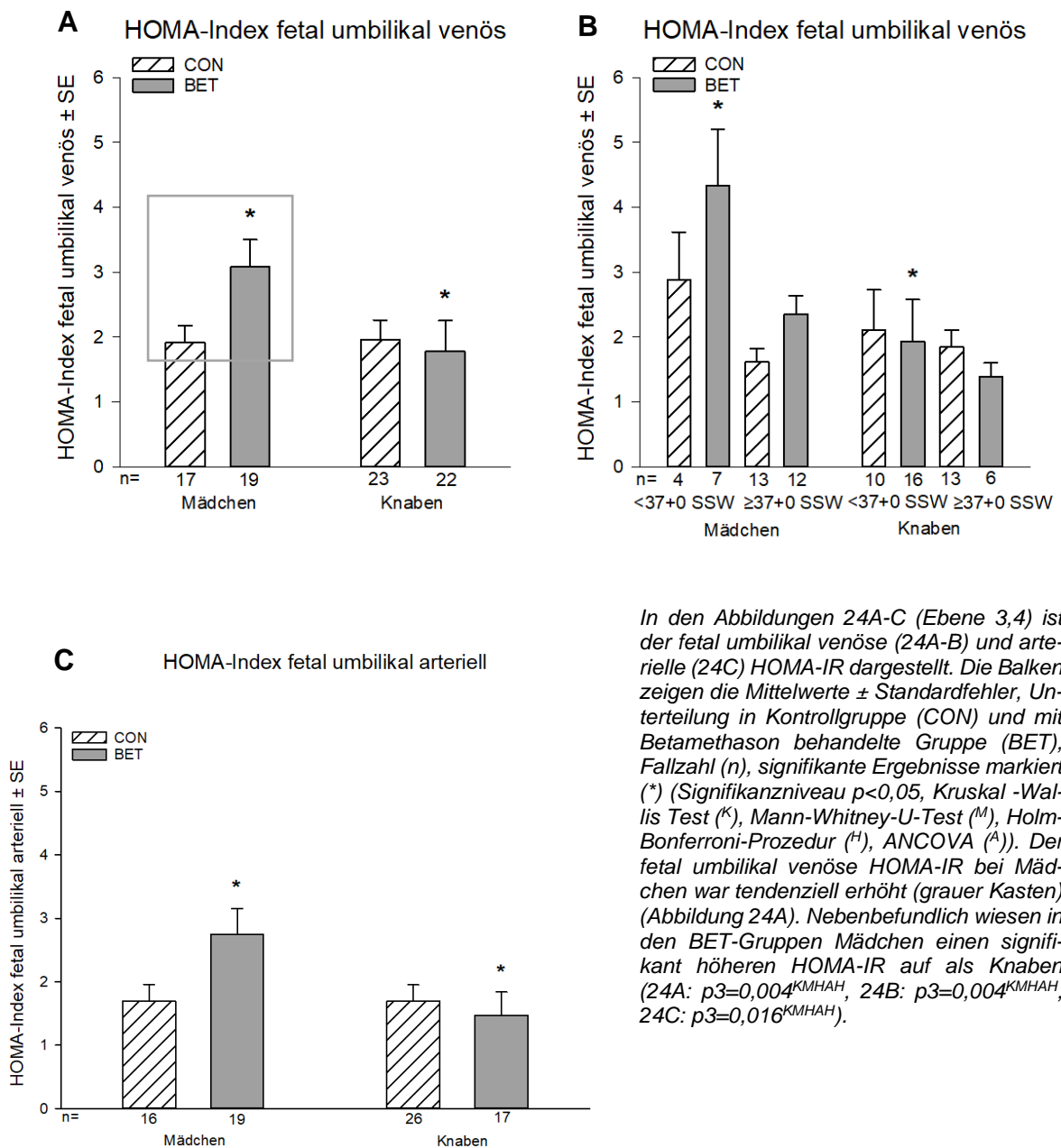


In den Abbildungen 23A,B (Ebene 3,4) sind die fetal umbilikal venösen (23A) und arteriellen (23B) Insulin-Spiegel dargestellt. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler in $\mu\text{U/ml}$, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n), signifikante Ergebnisse markiert (*) (Signifikanzniveau $p < 0,05$, Kruskal-Wallis Test (^K), Mann-Whitney-U-Test (^M), Holm-Bonferroni-Prozedur (^H), ANCOVA (^A)). Nach BET zeigten sich keine signifikanten Veränderungen zwischen BET- und Kontrollgruppen. In den BET-Gruppen wiesen Mädchen verglichen mit Knaben signifikant höhere Insulinspiegel auf (23A: $p=0,004^{\text{KMHAH}}$, 23B: $p=0,016^{\text{KMHAH}}$).

HOMA-Index fetal umbilikal venös und arteriell

Bei weiblichen Neugeborenen zeigte sich nach BET initial ein signifikant erhöhter umbilikal venöser HOMA-IR (♀: BET $3,08 \pm 0,42$, CON $1,91 \pm 0,26$, $p=0,032^{\text{MA}}$), wobei das Signifikanzniveau in der Mehrfachtestung hinsichtlich des Geschlechts verfehlt wurde ($p=0,066^{\text{K}}$) (Ebene 3) (Abbildung 24A). Die Veränderungen wurden als Trend gewertet. Ähnliches zeigte sich beim arteriellen HOMA-IR (Abbildung 24C). Männliche Neugeborene zeigten keine signifikanten Veränderungen des fetal umbilikal venösen HOMA-Index nach BET. Nebenbefundlich ergaben sich signifikante Unterschiede des umbilikal venösen und arteriellen HOMA-IR zwischen Mädchen und Knaben nach BET, nicht jedoch zwischen den CON-Gruppen (Abbildungen 24A-C, Tabelle 13).

Abbildung 24: HOMA-IR fetal umbilikal venös und arteriell



In den Abbildungen 24A-C (Ebene 3,4) ist der fetal umbilikal venöse (24A-B) und arterielle (24C) HOMA-IR dargestellt. Die Balken zeigen die Mittelwerte \pm Standardfehler, Unterteilung in Kontrollgruppe (CON) und mit Betamethason behandelte Gruppe (BET), Fallzahl (n), signifikante Ergebnisse markiert (*) (Signifikanzniveau $p < 0,05$, Kruskal-Wallis Test (^K), Mann-Whitney-U-Test (^M), Holm-Bonferroni-Prozedur (^H), ANCOVA (^A)). Der fetal umbilikal venöse HOMA-IR bei Mädchen war tendenziell erhöht (grauer Kasten) (Abbildung 24A). Nebenbefundlich wiesen in den BET-Gruppen Mädchen einen signifikant höheren HOMA-IR auf als Knaben (24A: $p_3 = 0,004^{KMHAH}$, 24B: $p_3 = 0,004^{KMHAH}$, 24C: $p_3 = 0,016^{KMHAH}$).

IGF-1 und IGF-2 fetal umbilikal venös

Die Behandlung mit BET hatte keinen signifikanten Einfluss auf die fetal umbilikal venösen IGF-1- und IGF-2-Spiegel (Tabelle 13). In der Mehrfachtestung hinsichtlich Gestationsalter zeigten sich nebenbefundlich in den BET-Gruppen signifikant höhere fetale IGF-1-Spiegel bei den Reifgeborenen (<37+0 SSW: BET $65,16 \pm 8,38$ ng/ml, CON $62,90 \pm 5,68$ ng/ml, $\geq 37+0$ SSW: BET $93,95 \pm 7,86$ ng/ml, CON $97,01 \pm 6,50$ ng/ml, $p_2 = 0,024^{KMHA}$) (Ebene 2) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Fetale Glukosehomöostase

Fetale Glukose-homöostase		Gesamt						Mädchen						Knaben							
		Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	p-W.2	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	p-W.2	p-W.3	Kontroll-Gruppe	n=	BET-Gruppe	n=	p-Wert	p-W.2	p-W.3
Glukose fetal umbilikal venös [mmol/l]	Gesamt:	4,75 ± 0,11	(84)	5,04 ± 0,12	(78)	0,077 ^M		4,81 ± 0,17	(37)	5,12 ± 0,15	(38)	0,162 ^T	n.s. ^K	n.s. ^K	4,71 ± 0,14	(57)	4,97 ± 0,20	(40)	0,340 ^M		n.s. ^K
	<37SSW:	5,32 ± 0,25	(21)	4,80 ± 0,16	(42)	0,102 ^M	0,102 ^K	5,28 ± 0,55	(6)	5,01 ± 0,22	(18)	0,582 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K	5,33 ± 0,28	(15)	4,65 ± 0,21	(24)	0,076 ^{MA}	0,072 ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	4,56 ± 0,10	(63)	5,32 ± 0,19	(36)	0,009^{MA}	0,036^K	4,72 ± 0,17	(31)	5,23 ± 0,21	(20)	0,059 ^T	n.s. ^O	0,201 ^K	4,42 ± 0,13	(32)	5,44 ± 0,35	(16)	0,052 ^{MA}	0,208 ^K	0,208 ^K
Glukose fetal umbilikal arteriell [mmol/l]	Gesamt:	4,06 ± 0,11	(87)	4,31 ± 0,12	(79)	0,060 ^M		4,10 ± 0,16	(37)	4,49 ± 0,17	(38)	0,084 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	4,03 ± 0,15	(50)	4,14 ± 0,15	(41)	0,409 ^M		n.s. ^K
	<37SSW:	4,51 ± 0,27	(21)	4,25 ± 0,16	(45)	0,409 ^M	0,818 ^K	4,64 ± 0,54	(6)	4,57 ± 0,30	(18)	0,841 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	4,46 ± 0,32	(15)	4,03 ± 0,18	(27)	0,194 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	3,92 ± 0,11	(66)	4,39 ± 0,16	(34)	0,239 ^{MA}	0,681 ^K	3,99 ± 0,15	(31)	4,42 ± 0,19	(20)	0,109 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	3,85 ± 0,15	(35)	4,34 ± 0,28	(14)	0,075 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
Insulin fetal umbilikal venös [µIU/ml]	Gesamt:	9,36 ± 0,87	(44)	10,40 ± 1,13	(45)	0,780 ^M		8,97 ± 0,81	(18)	13,62 ± 1,73	(20)	0,094 ^{MA}		0,057 ^K	9,64 ± 1,37	(26)	7,83 ± 1,30	(25)	0,194 ^M		0,388 ^K
	◦	7,62 (6,27-10,48)		7,58 (5,64-12,05)				8,68 (6,42-10,57)		12,55 (7,69-15,32)				b:0,004	7,43 (5,60-10,11)		6,02 (5,47-7,90)				b:0,004
	<37SSW:	10,02 ± 1,95	(14)	11,32 ± 1,75	(27)	0,912 ^M	n.s. ^K	12,30 ± 1,61	(4)	17,99 ± 3,52	(8)	0,234 ^M	0,234 ^K	0,468 ^K	9,11 ± 2,65	(10)	8,51 ± 1,67	(19)	1,000 ^M	n.s. ^K	1,000 ^K
	◦	8,98 (6,37-10,57)		7,90 (5,57-12,05)				10,91 (10,44-14,16)		15,32 (11,55-23,93)					7,07 (4,43-9,78)		6,35 (5,47-8,80)				
Insulin fetal umbilikal arteriell [µIU/ml]	Gesamt:	9,09 ± 0,69	(42)	10,30 ± 1,01	(38)	0,488 ^M		9,40 ± 0,96	(16)	12,65 ± 1,41	(20)	0,072 ^M		0,216 ^K	8,90 ± 0,96	(26)	7,68 ± 1,19	(18)	0,438 ^M		0,786 ^K
	◦	7,76 (5,99-10,71)		8,29 (6,61-11,71)				8,96 (6,58-10,73)		10,95 (8,82-14,38)				b:0,016	6,73 (5,99-10,56)		6,83 (5,24-7,63)				b:0,016
	<37SSW:	10,44 ± 1,59	(13)	10,33 ± 1,53	(21)	0,818 ^M	n.s. ^K	14,87 ± 2,87	(3)	13,67 ± 2,78	(8)	0,683 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K	9,12 ± 1,72	(10)	8,27 ± 1,62	(13)	0,710 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	◦	7,93 (6,59-12,37)		7,53 (6,61-10,08)				17,02 (9,19-18,40)		10,52 (8,63-20,46)					6,73 (6,10-10,44)		7,00 (6,39-7,53)				
HOMA-Index fetal umbilikal venös	Gesamt:	1,94 ± 0,20	(40)	2,38 ± 0,33	(41)	0,603 ^M		1,91 ± 0,26	(17)	3,08 ± 0,42	(19)	0,032^{MA}		0,066 ^K	1,96 ± 0,30	(23)	1,78 ± 0,47	(22)	0,166 ^M		0,332 ^K
	<37SSW:	2,33 ± 0,49	(14)	2,66 ± 0,56	(23)	0,707 ^M	n.s. ^K	2,89 ± 0,74	(4)	4,34 ± 0,87	(7)	0,257 ^M	0,257 ^K	b:0,004	2,11 ± 0,62	(10)	1,93 ± 0,65	(16)	0,429 ^M	n.s. ^K	0,514 ^K
	≥37SSW:	1,73 ± 0,16	(26)	2,03 ± 0,23	(18)	0,242 ^M	n.s. ^K	1,61 ± 0,21	(13)	2,35 ± 0,29	(12)	0,057 ^M	0,171 ^K	b:0,004	1,85 ± 0,25	(13)	1,38 ± 0,22	(6)	0,539 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	◦	7,61 (5,85-10,56)		9,72 (6,70-12,08)				8,64 (5,55-10,02)		11,33 (9,18-13,64)					6,65 (5,92-10,86)		5,56 (5,24-7,63)				
HOMA-Index fetal umbilikal arteriell	Gesamt:	1,69 ± 0,18	(42)	2,14 ± 0,29	(36)	0,464 ^M		1,69 ± 0,26	(16)	2,75 ± 0,41	(19)	0,051 ^M		0,153 ^K	1,69 ± 0,25	(26)	1,47 ± 0,37	(17)	0,224 ^M		0,448 ^K
	<37SSW:	2,06 ± 0,34	(13)	2,21 ± 0,45	(19)	0,552 ^M	n.s. ^K	3,33 ± 0,85	(3)	3,22 ± 0,75	(7)	0,909 ^M	1,000 ^K	b:0,016	1,68 ± 0,30	(10)	1,63 ± 0,52	(12)	0,323 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	1,53 ± 0,22	(29)	2,06 ± 0,37	(17)	0,109 ^M	n.s. ^K	1,32 ± 0,13	(13)	2,47 ± 0,48	(12)	0,094 ^{MA}	0,068 ^K	0,060 ^K	1,70 ± 0,38	(16)	1,09 ± 0,15	(5)	0,409 ^M	n.s. ^K	0,818 ^K
	◦	7,61 (5,85-10,56)		9,72 (6,70-12,08)				8,64 (5,55-10,02)		11,33 (9,18-13,64)					6,65 (5,92-10,86)		5,56 (5,24-7,63)				
IGF-1 fetal umbilikal venös [ng/ml]	Gesamt:	86,15 ± 5,33	(44)	77,32 ± 6,19	(45)	0,283 ^T		93,68 ± 9,88	(18)	90,83 ± 9,57	(22)	0,838 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K	80,94 ± 5,84	(26)	64,39 ± 7,13	(23)	0,076 ^T		n.s. ^O
	<37SSW:	62,90 ± 5,68	(14)	65,16 ± 8,38	(26)	0,712 ^M	1,000 ^K	71,47 ± 6,54	(4)	76,50 ± 19,24	(9)	0,809 ^T	n.s. ^K	n.s. ^K	59,47 ± 7,42	(10)	59,16 ± 7,95	(17)	0,880 ^M	0,880 ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	97,01 ± 6,50	(30)	93,95 ± 7,86	(19)	0,712 ^M	1,000 ^K	100,02 ± 12,15	(14)	100,75 ± 8,95	(13)	0,963 ^T	n.s. ^K	n.s. ^K	94,37 ± 6,36	(16)	79,22 ± 15,01	(6)	0,417 ^M	0,834 ^K	n.s. ^K
IGF-2 fetal umbilikal venös [ng/ml]	Gesamt:	413,49 ± 15,63	(44)	382,08 ± 14,33	(46)	0,141 ^T		391,57 ± 24,58	(18)	397,71 ± 22,07	(22)	0,854 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K	428,67 ± 20,10	(26)	367,75 ± 18,54	(24)	0,231 ^{MA}		n.s. ^K
	<37SSW:	382,75 ± 20,38	(14)	373,45 ± 18,04	(27)	0,751 ^T	n.s. ^O	377,60 ± 53,55	(4)	402,73 ± 38,17	(9)	0,717 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K	384,81 ± 21,35	(10)	358,81 ± 19,13	(18)	0,533 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K
	≥37SSW:	427,84 ± 20,54	(30)	394,34 ± 23,68	(19)	0,300 ^T	n.s. ^O	395,56 ± 28,66	(14)	394,23 ± 27,71	(13)	0,974 ^T	n.s. ^O	n.s. ^K	456,09 ± 28,16	(16)	394,57 ± 48,99	(6)	0,055 ^M	n.s. ^K	n.s. ^K

Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardfehler, sowie Median und Interquartilsabstand °, Fallzahlen (n) in Klammern, Mann-Whitney-U-Test (^M), T-Test (^T), ANCOVA (^A), Kruskal-Wallis Test (^K), One-way ANOVA (^O), Holm-Bonferroni-Prozedur (^H), signifikante Unterschiede zwischen den BET-Gruppen (b). Das Signifikanzniveau wurde für p<0,05 definiert (signifikante Ergebnisse hervorgehoben), p-Wert 2 (p-W.2) Gestationsalter, p-Wert 3 (p-W.3) Geschlecht, HOMA-Index nach Matthews et al. 1985.¹²⁵

3.5 Übersicht der relevanten Ergebnisse

Tabelle 14: Übersicht der relevanten Ergebnisse

Parameter	Ebene 1	Ebene 2		Ebene 3		Ebene 4			
	Gesamt	Gestationsalter		Geschlecht		Geschlecht, Gestationsalter			
		< 37+0	≥ 37+0	Mäd- chen	Knabe n	Mädchen	Knaben	< 37+0	≥ 37+0
		SSW	SSW			< 37+0	≥ 37+0	< 37+0	≥ 37+0
						SSW	SSW	SSW	SSW
Maternale Glukosehomöostase									
Glukose mv				(↑)			(↑)		
Insulin mv ↔									
HOMA Index mv	↑								
Leptin mv ↔									
IGF-1 mv						(↑)			
IGF-2 mv									
IGFBP-1 mv	↓	(↓)		(↓)					
IGFBP-3 mv ↔									
Plazentare Glukosetransporter und Glukosetransfer									
GLUT1 ↔									
GLUT3 ↔									
Materno-fetale Glukosedifferenz ↔									
Fetaler Glukose- verbrauch ↔									
Fetale Glukosehomöostase									
Glukose fv			↑				(↑)		(↑)
Insulin fv und fa				*	*				
HOMA Index fv				(↑)*	*				
IGF-1 fv		°	°						
IGF-2 fv									

↑ signifikant erhöht, ↓ signifikant reduziert, () Trends in Klammern. *In den BET-Gruppen zeigten sich signifikant höhere Werte bei den Mädchen verglichen mit den Knaben. ° In den BET-Gruppen zeigten sich signifikant höhere Werte bei Reifgeborenen verglichen mit Frühgeborenen.

3.6 Korrelationen

Tabelle 15: Relevante Korrelationen

	BET		BET ≥37+0	♀BET				♀BET ≥37+0
	HOMA-IR mv	IGFBP-1 mv	Glukose fv	Mat. Gewichts- zu.	Glukose mv	IGFBP-1 mv	HOMA-IR fv	Glukose mv
KU	$\rho=-0,139$ $p=0,074$	$\rho=0,115$ $p=0,135$	$\rho=-0,016$ $p=0,927$	$\rho=0,388^*$ $p=0,016$	$\rho=0,031$ $p=0,857$	$\rho=-0,247$ $p=0,141$	$\rho=-0,474^*$ $p=0,040$	$\rho=0,079$ $p=0,733$
Sonstige: ♀BET KU/ Insulin fv: $\rho=-0,455^*$, $p=0,044$ ♀BET KU/ IGF-2 fv: $\rho=0,328$, $p=0,136$								

Dargestellt sind Korrelationen in Bezug auf die Veränderungen des Kopfumfanges nach BET ausgehend von den relevant veränderten Parametern der Glukosehomöostase (oben) und vereinzelt sonstiger (unten). Aufgrund des Umfangs der Parameter beschränkt sich die Korrelationsanalyse auf die Zusammenhänge zum fetalen Kopfumfang, da sich dies für die Diskussion als relevant erwies. Die Korrelationsanalyse erfolgte mittels Spearman-Test (Rangkorrelationskoeffizient ρ), signifikante Korrelationen markiert durch Stern (*). Das Signifikanzniveau wurde für $p < 0,05$ definiert. Maternale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (Mat. Gewichts-*zu.*), maternal venös (mv), fetal venös (fv).

4 Diskussion

4.1 Maternale Glukosehomöostase nach Betamethason

Im Folgenden werden die Auswirkungen eines einmaligen Zyklus mit BET auf die maternale Glukosehomöostase diskutiert. Beginnend mit der maternalen Anthropometrie (BMI, Gewichtszunahme), werden hier die Parameter Glukose, Insulin, HOMA-IR, Leptin, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1 und IGFBP-3 betrachtet.

Man geht davon aus, dass das mütterliche metabolische Profil einen bedeutenden Einfluss auf das Fetalwachstum hat.¹⁵² Da die Datenlage beispielsweise zeigt, dass ein zu hoher, aber auch ein zu niedriger präkonzeptioneller **maternaler BMI** mit Schwangerschaftskomplikationen (z.B. Gestationsdiabetes, Präeklampsie, vermehrte Sektiorate) und einem schlechteren fetalen Outcome (z.B. Frühgeburt) assoziiert ist, wurde dieser in der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die antenatale BET-Therapie untersucht.^{182,191} Hierbei zeigten sich in der BET- und der CON-Gruppe vergleichbare präkonzeptionelle BMI-Mittelwerte der WHO-Kategorie Normalgewicht (18,5-24,9 kg/m²).^{184,191} Signifikante Unterschiede ergaben sich hingegen bei der **maternalen Gewichtszunahme** während der Schwangerschaft, mit einer signifikant erhöhten Rate an unzureichender Gewichtszunahme insbesondere bei Schwangeren mit Mädchen (*Ebene 3*) ($p=0,033^X$). Eine Studienlimitation besteht darin, dass für die Beurteilung der Gewichtszunahme jeweils das im Mutterpass zuletzt eingetragene Gewicht verwendet wurde, wodurch Abweichungen vom tatsächlichen Gewicht bei Geburt möglich sind. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dies für die BET- und CON-Gruppe gleichermaßen gilt. Eine unzureichende maternale Gewichtszunahme erhöht das Risiko für Frühgeburt und für den Nachwuchs im Verhältnis zum Gestationsalter zu klein geboren zu werden (SGA, small for gestational age).¹⁸² Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sowohl eine unzureichende, als auch eine exzessive maternale Gewichtszunahme mit einer erhöhten Rate an Übergewicht und Adipositas in der Kindheit einhergeht.¹⁹² Gut untersucht sind darüber hinaus die Auswirkungen einer reduzierten maternalen Gewichtszunahme in der Spätschwangerschaft aufgrund von Mangelernährung im Rahmen der niederländischen Hungersnot 1944/45.⁶⁷ Hier zeigte sich beim Nachwuchs ein symmetrisch vermindertes Wachstum (Reduktion von Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang) und eine langfristig gestörte Glukosetoleranz.⁶⁷ In unserer Studie hingegen fanden wir eine asymmetrische Wachstumsminde rung ohne signifikante Veränderungen des Geburtsgewichts. Die Kopfumfangsreduktion bei

Mädchen nach BET könnte in Zusammenhang mit der in dieser Gruppe reduzierten maternalen Gewichtszunahme stehen, die Parameter zeigten untereinander eine positive Korrelation (♀ BET: $\rho=0,388^*$, $p=0,016$). Ob die verminderte maternale Gewichtszunahme in der BET-Gruppe in unserer Studie mit einer reduzierten Nahrungsaufnahme zusammenhängt, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. BET als Stressor könnte hier jedoch eine wichtige Rolle spielen. Zumindest im Rattenmodell wurde nach Triamcinolon- bzw. DEX-Gabe eine verminderte maternale Gewichtszunahme gefunden und dies trotz unveränderter und mit der Kontrollgruppe vergleichbarer Nahrungsaufnahme.^{50,100} Geschlechtsspezifische Aspekte in Bezug auf die maternale Gewichtszunahme wurden in diesen Studien nicht betrachtet.

Die **maternale Glukose** ist für den Fetus via transplazentarem Transfer die einzige Glukose-Bezugsquelle und daher essenziell. Die Literaturrecherche ergab sowohl bei Nichtschwangeren, als auch bei Schwangeren eine passagere Hyperglykämie nach Glukokortikoidgabe.^{68,69,71-74,114} Bezüglich der Dauer zeigten sich in Humanstudien Hinweise für die Wiedereinstellung einer normoglykämien Stoffwechsellage spätestens 48 h nach der letzten ANS-Gabe.^{72,74} Auch Ahmad et al. fanden keine Veränderungen der peripartalen Glukosewerte >14 Tage nach ANS.⁷⁵ Orale Glukosetoleranztests (oGTT) ergaben >7 Tage nach ANS keine Hinweise für eine diabetogene Langzeitwirkung.⁷² Lediglich nach wöchentlich repetitiven ANS-Gaben, die heute obsolet sind, wurde eine erhöhte Rate an Gestationsdiabetes gefunden.⁷⁶ Interessanterweise konnte im Rattenmodell eine passagere (1-2 Tage andauernde) maternale Hyperglykämie nach Triamcinolongabe aufgezeigt werden, mit anschließend andauernder Hypoglykämie.¹⁰⁰ Insgesamt ist die Studienlage aber rar im Hinblick auf Glukosewerte von Schwangeren außerhalb des ANS-Wirkzeitraums von 7-10 Tagen. In unserer Studie zeigten sich nach BET bei Entbindung <37+0 SSW keine signifikanten kurzfristigen Veränderungen der maternalen Glukosespiegel, jedoch ein Trend für langfristig erhöhte peripartale maternale Glukosewerte bei Schwangeren mit Mädchen insbesondere bei Entbindung weit außerhalb des BET-Behandlungszeitraums (♀ ≥37+0 SSW: Ebene 4: $p=0,033^{MA}$, $p3=n.s.^K$). Das Fehlen von seriellen maternalen Glukosewerten im Schwangerschaftsverlauf stellt allerdings hier eine Studienlimitation dar. Keine uns bekannte Studie beschäftigte sich bislang mit den mütterlichen peripartalen Glukosewerten nach ANS in Bezug auf das fetale Geschlecht. Aus zahlreichen Studien

ist jedoch bekannt, dass vermehrt bei Mädchen auf Kosten des Wachstums metabolische Anpassungsmechanismen als Reaktion auf perinatale Stressoren stattfinden.^{39,190} Während kritischer Zeitfenster der Fetalentwicklung, könnten Veränderungen der mütterlichen Glukosespiegel direkt Auswirkungen auf die Plazenta haben, den fetalen Metabolismus langfristig prägen und insbesondere die fetale Pankreasfunktion dauerhaft beeinflussen.¹¹⁶ Darüber hinaus wird postuliert, dass die Veränderungen nach BET auch Auswirkungen auf das langfristige mütterliche Risiko für die Manifestation einer Glukosetoleranzstörung haben könnten.^{76,193,194} Im Hinblick auf die mütterlichen peripartalen Plasmaglukosespiegel in unserer Studie gibt es weitere Limitationen. Abgesehen vom primären Sektio Kollektiv, ist davon auszugehen, dass die Gebärenden unter der Geburt nicht nüchtern waren. In Anbetracht der außerhalb des primären Sektio Kollektivs jedoch ausreichend hohen Fallzahl und der vergleichbaren Anzahl an BET- und CON-Patientinnen, kann argumentiert werden, dass der Ernährungsstatus in beiden Gruppen vergleichbar ist. Die Leitlinien empfehlen unter der Geburt Zielglukosewerte von 4,4-7,2 mmol/l.¹⁹⁵ Holme et al. beschrieben mittlere Nüchternglukosespiegel von 4,56 mmol/l bei primärer Sektio.⁶⁵ Die von uns gemessenen Glukosewerte sind mit den genannten Studien vergleichbar (mittlere Glukosewerte 4,36 mmol/l, Nüchternglukosewerte bei primärer Sektio 3,53 mmol/l, *Ebene 1*). Schwangere mit bekanntem vorbestehendem Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes mellitus (GDM), sowie Makrosomie oder Polyhydramnion wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Eine weitere Studienlimitation besteht dennoch darin, dass im Rahmen des Studiendesigns keine erweiterte Testung auf eine Glukosetoleranzstörung im Sinne eines 50-g-GCT (Glucose Challenge Test), eines 75-g-oGTT, einer Nüchtern-Glukosemessung oder einer HbA1c-Bestimmung vorgesehen war und erfolgte. Jedoch existiert ein anzahlmäßig vergleichbares Kontrollkollektiv, wodurch anzunehmen ist, dass die Dunkelziffer an unbekannt vorbestehendem Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes und Glukosetoleranzstörungen gleich groß sein sollte. In den deutschen Mutterschaftsrichtlinien wird zwischen der 24+0 – 27+6 SSW bei allen Schwangeren ein 50-g-GCT (Glucose Challenge Test) empfohlen.¹⁸⁰ Auch bei blandem 50-g-GCT würden jedoch 33% der Schwangeren mit Gestationsdiabetes nicht erfasst werden und zwar jene, welche isoliert pathologische Nüchtern-Glukosewerte ($\geq 5,1$ mmol/l) aufweisen.¹⁸⁰ Empfohlen wird aus diesem Grund bei allen Schwangeren stattdessen einen 75-g-oGTT.¹⁸⁰ Die Auswertung unseres Sektio Kollektivs, wenngleich die Fallzahl (n=20) ge-

ring war, ergab lediglich bei einer CON-Patientin einen marginal auffälligen Nüchtern-glukosewert von 5,11 mmol/l. Die Sektio-Patientinnen der BET-Gruppe hingegen hatten blande Nüchtern-glukosewerte. Gelegenheitsblutzuckerwerte $\geq 11,1$ mmol/l gelten als hinweisend für einen Diabetes mellitus und erfordern eine erweiterte Diagnostik.¹⁹⁵ Der maximal gemessene Gelegenheitsblutzuckerwert in unserer Studie betrug 9,31 mmol/l. Eine nachfolgende Bestimmung des HbA1c war nicht möglich, da kein EDTA-Vollblut sondern lediglich Plasma für die weitere Labordiagnostik zur Verfügung stand. Anzubringen ist jedoch auch, dass der HbA1c-Wert aufgrund zahlreicher schwangerschaftsbedingter Limitationen bei der Interpretation nicht als Screening-Methode in der Schwangerschaft empfohlen wird.^{180,196} Das Studiendesign beinhaltete keine Erhebung präinterventioneller Glukosewerte, sodass keine Aussage getroffen werden kann, ob die BET-Therapie kurzzeitig zu einer Steroid-induzierten Hyperglykämie geführt hatte. Insgesamt können wir jedoch zumindest sagen, dass ungeachtet der angebrachten Limitationen im Rahmen der uns zur Verfügung stehenden peripartalen maternalen Glukosewerte, weder die Gelegenheitsglukosewerte noch die Nüchtern-glukosewerte des primären Sektio-kollektivs Hinweise für einen zuvor unentdeckten manifesten Diabetes mellitus ergeben. Eine Hyperglykämie kann neben der BET-Gabe auch anderweitig medikamentös induziert worden sein. So wurden im Intervall von 48 h nach Tokolyse mit Beta-2-Sympathomimetika signifikant erhöhte maternale Glukosespiegel beobachtet.¹⁹⁷ Keine relevanten Auswirkungen auf die maternale Glukosehomöostase zeigten sich hingegen unter Tokolyse mit Nifedipin, Atosiban, Indometacin und Magnesiumsulfat.^{198,199} Glukokortikoide jeglicher Art, so auch endogen produzierte zum Beispiel im Rahmen von Stress, bedingen eine Hyperglykämie.⁶⁸ Im Rahmen des Studiendesigns wurden diesbezüglich keine Daten über die subjektive Stressbelastung der Studienpatientinnen erhoben. Die erhöhten maternalen Glukosewerte zum Zeitpunkt der Geburt könnten auch auf eine durch die BET-Gabe längerfristig erhöhte maternale Stresssensibilität hinweisen, die zu einer gesteigerten Kortisolausschüttung im Rahmen des Geburtsstresses führte und sekundär zu erhöhten Glukosewerten. Erneut wäre es hier interessant zu wissen, wie sich die maternalen Glukosewerte im Zeitintervall zwischen BET-Gabe und Geburt verhielten. Unsere Ergebnisse bieten hier einen Ansatz für zukünftige Untersuchungen. Zusammenfassend fanden wir zum Zeitpunkt der Geburt keine Hinweise dafür, dass die Kopfumfangsreduktion bei Mädchen in Zusammenhang (in Korrelation) steht mit den Veränderungen

der maternalen Glukosespiegel nach BET. Vielmehr fanden wir in dieser Gruppe tendenziell erhöhte maternale Glukosewerten, welche wir lediglich im BET-Behandlungszeitraum vermutet hätten, jedoch nicht außerhalb. Ob die Veränderungen als passager peripartal zu werten sind, bleibt spekulativ. Langfristig veränderte maternale Glukosespiegel könnten jedoch theoretisch die noch unausgereifte fetale Glukosehomöostase, das fetale Pankreas und die Plazenta im Sinne einer perinatalen Programmierung beeinflussen. Ott et al. konnten zeigen, dass insbesondere Veränderungen der maternalen Glukosewerte im dritten Trimenon maßgeblich entscheidend sind für das fetale Outcome.²⁰⁰ Engmaschigere Kontrollen der mütterlichen Glukosewerte im Intervall zwischen ANS-Gabe und Geburt sind zu diskutieren um eine mütterliche Stoffwechsellage nicht zu verpassen und dieser frühzeitig entgegenzuwirken und um die Auswirkungen von ANS insgesamt besser beurteilen zu können. Zudem bedarf es weiterer Erkenntnisse über mögliche diabetogene Langzeitfolgen für die Mütter nach ANS.

Physiologisch ist **maternales Insulin** eng gekoppelt an die Plasmaglukosewerte, da Glukose den primären Stimulus für die Insulinsekretion darstellt.¹²¹ Generell ist die Wirkung von Glukokortikoiden auf das endokrine Pankreas und die Insulinsekretion umstritten, da es in vivo schwierig ist direkte von indirekten Steroidwirkungen abzugrenzen.^{68,124} Glukokortikoide wirken prinzipiell antiinsulinerg und die Ergebnisse von in vitro Studien lassen einen primär hemmenden Effekt auf die Insulinsynthese vermuten.¹²⁴ In vivo sieht man jedoch meist eine Hyperinsulinämie, welche kompensatorisch als Reaktion auf eine Hyperglykämie durch die Steroid-induzierte Zunahme der peripheren Insulinresistenz und Hyperglukagonämie entsteht.^{68,69,124} Bei stoffwechselgesunden Probanden unter Glukokortikoidbehandlung zeigten sich signifikant erhöhte Nüchterninsulinwerte, sowie Hinweise für eine Insulinresistenz (erhöhter HOMA-IR).⁶⁹ Auch bei Patienten mit Cushing-Syndrom sind die Seruminsulinspiegel erhöht.¹²⁴ Im Schafmodell wurden erhöhte maternale Insulinspiegel unter Kortisolinfusion beobachtet.¹¹⁴ Entgegen dieser Erwartung sahen wir in der Frühgeborenenengruppe nach BET keine passager veränderten maternalen Insulinspiegel. Grund dafür könnte sein, dass nur sehr wenige Patientinnen innerhalb des BET-Wirkzeitraums entbunden wurden, zudem waren auch die Glukosewerte in dieser Gruppe unverändert. Im Hinblick auf die Dauer Steroid-induzierter Veränderungen von Insulinspiegeln beschreibt die Studienlage lediglich 24h nach antenataler Dexamethason-Gabe eine maternale

Hyperinsulinämie, die bereits nach 48h nicht mehr nachweisbar war.⁷⁴ Peripartale Insulinwerte wurden dort nicht bestimmt.⁷⁴ Auch Ahmad et al. zeigten lediglich bei Entbindung innerhalb von 14 Tagen nach ANS signifikant erhöhte maternale Glukose- und Insulinwerte.⁷⁵ Außerhalb dieses Zeitraums fanden sich keine Veränderungen.⁷⁵ Nach BET-Gabe in der Spätschwangerschaft wurden bei Schafen unveränderte maternale Insulinspiegel beobachtet.⁴⁷ Dies entspricht auch unseren Ergebnissen in der Reifgeborenenengruppe, trotzdem sich hier ein Trend für erhöhte maternale Glukosewerte abzeichnete. Hinweisend auf eine Steroid-induzierte Insulinresistenz⁶⁸ ist der signifikant erhöhte **maternale HOMA-IR**. Die hohe Spannbreite (1,08-73,43 μ U/ml) unserer Plasmainsulinwerte stellte eine Limitation für die statistische Auswertung dar und ist vermutlich dadurch erklärlich, dass die Gebärenden unter der Geburt, abgesehen vom primären Sektio Kollektiv, nicht nüchtern waren (siehe Diskussion zuvor). Jedoch entspricht die hohe Spannbreite der Werte den Ergebnissen von Phelps et al. über den nahrungsabhängigen tageszeitlichen Verlauf der Plasmainsulinspiegel bei Schwangeren.^{64,80} Einfluss auf die maternalen Insulinwerte könnte zudem eine vorbestehende Glukosetoleranzstörung, Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes haben. Auch dies wurde bereits zuvor diskutiert. Insulin kann auch anderweitig medikamentös beeinflusst werden. So zeigten sich nach Tokolyse mit Beta-2-Sympathomimetika signifikant erhöhte maternale Insulinspiegel.¹⁹⁷ Der von uns ermittelte HOMA-IR ist in seiner Aussagefähigkeit dadurch limitiert, dass es sich bei den gemessenen Glukose- und Insulinwerten zumeist um Gelegenheits- und nicht um Nüchternwerte handelte (ausgenommen das primäre Sektio Kollektiv). Jedoch interpretierten auch Verhaeghe et al. den fetalen HOMA-IR bei Geburt ungeachtet der maternalen Nahrungsaufnahme.¹³⁰ Zusammenfassend konnten wir keine signifikanten sekundären Veränderungen der maternalen Insulinwerte nach BET aufzeigen. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen maternalem HOMA-IR und fetalem Kopfumfang. Insgesamt ergeben sich aus den Ergebnissen unserer Studie Hinweise für eine erhöhte maternale Insulinresistenz (erhöhter HOMA-IR) nach BET. Dies bietet Potential für weitere Untersuchungen.

Glukokortikoide im Allgemeinen werden meist assoziiert mit einem Anstieg der Plasmaleptinspiegel.^{50,134,135} Die Datenlage im Hinblick auf **maternales Leptin** nach Glukokortikoidgabe in der Schwangerschaft ist weniger eindeutig. Die Studienlage beschreibt bei Schwangeren zumindest passager einen signifikanten Anstieg der maternalen Leptinspiegel nach BET.¹³⁶ Auch im Rattenmodell zeigte sich nach DEX eine

maternale Hyperleptinämie, sowie bei den Feten eine Hypoleptinämie und Wachstums-minderung.⁵⁰ Darüber hinaus wurde dort eine Suppression der plazentaren Leptin-Proteinexpression und bei hohen DEX-Dosierungen eine Heraufregulierung des Leptinrezeptors beobachtet.⁵⁰ Im Schafmodell zeigten sich nach BET hingegen unveränderte maternale Leptinspiegel bei gleichzeitig bestehender fetaler Hypoleptinämie und Wachstums-minderung.⁴⁷ Unserer Kenntnis nach wurde bislang nicht untersucht wie sich die maternalen Leptinspiegel nach ANS im Schwangerschaftsverlauf außerhalb des Behandlungszeitraums entwickeln. Peripartal zeigten sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede bei den maternalen Leptinspiegeln zwischen BET- und CON-Gruppe. Walsh et al. fanden bei normalem Ausgangs-BMI erhöhte Leptin- und HOMA-IR-Werte im Falle einer exzessiven Gewichtszunahme im Schwangerschaftsverlauf, verglichen mit Schwangeren, die eine adäquate Gewichtszunahme vorwiesen.²⁰¹ Ausgehend davon hätte man im Rahmen der von uns beobachteten signifikant erhöhten Rate an unzureichender maternaler Gewichtszunahme im Schwangerschaftsverlauf bei Schwangeren mit Mädchen nach BET, geringere Leptinspiegel erwarten müssen. Dies war jedoch nicht der Fall. Unser Studiendesign umfasste keine Messung plazentaren Leptins. Etwa 95% des hier gebildeten Leptins gelangt in die maternale Blutbahn und hat daher einen nicht unerheblichen Anteil an den generell erhöhten maternalen Leptinspiegeln während der Schwangerschaft.¹³² Adipöse Schwangere zeigten verglichen mit nicht-adipösen erhöhte Leptinspiegel.¹³¹ Die plazentare Leptinproduktion war dort bei beiden Gruppen gleich, sodass man davon ausgehen kann, dass die adipösen Schwangeren höhere Serumspiegel aufgrund einer vermehrten endogenen Produktion bei erhöhter Körperfettmasse aufweisen.¹³¹ In vitro zeigte sich jedoch anhand kultivierter humaner Trophoblastzellen eine signifikante Steigerung der plazentaren Leptinfreisetzung und Leptin- mRNA-Level nach Inkubation mit DEX.¹³⁸ Es bleibt spekulativ, ob die trotz geringerer Gewichtszunahme unveränderten Leptinspiegel in unserer Studie eine Summe darstellen aus 1) reduzierten endogenen maternalen Leptinspiegeln und erhöhter plazentarer Leptinbildung (Coya et al.¹³⁸) oder 2) eine in Relation zur Körperfettmasse gesteigerte Leptinbildung nach BET (Miell et al.,¹³⁴ Sugden et al.,⁵⁰ Marinoni et al.¹³⁶) bei unverändertem plazentarem Leptin. Erklärbar wären die unveränderten Leptin- und damit auch Insulinspiegel, in diesem Kollektiv auch, wenn man postuliert, dass 3) die geringere Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nicht gleichbedeutend ist mit einer geringeren Körper-

fettmasse. Wäre diese unverändert und die geringere Gewichtszunahme z.B. ursächlich eines vermehrten Proteinkatabolismus entsprechend Louard et al.,²⁰² so wären bei zudem unveränderten Insulinspiegeln, mit den übrigen Schwangeren vergleichbare Leptinspiegel, wie auch Li et al.⁴⁷ sie im Schafmodell fanden, nicht unerwartet. Eine Studienlimitation in Bezug auf die maternalen Leptinwerte besteht darin, dass die Leptinsekretion einer zirkadianen Rhythmik unterliegt, mit höheren nächtlichen Serumspiegeln, sowie 1-9 postprandialen Impulsen.^{134,203} Die peripartale Probenentnahme erfolgte individuell tageszeitunabhängig und man muss davon ausgehen, dass ein Großteil der Patientinnen nicht nüchtern war. Aufgrund der hohen Fallzahl unserer Studie, kann argumentiert werden, dass diese Einflussfaktoren in BET- und CON-Gruppe vergleichbar waren. Insgesamt ergeben sich aus den Ergebnissen unserer Studie keine Hinweise für Veränderungen der maternalen Leptinspiegel nach BET.

Erhöhte IGF-1-Spiegel nach Glukokortikoidgabe wurden bei stoffwechselgesunden Männern nach DEX,¹⁴⁹ in Zusammenhang mit Cushing-Syndrom,¹⁴⁸ sowie nach Prednisolongabe im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gefunden.¹⁶⁴ Die Studienlage über die Effekte von ANS auf **maternales IGF-1** ist gering, zudem widersprüchlich, so wurden sowohl reduzierte,⁴⁷ unveränderte¹⁵⁰ und erhöhte Werte gefunden.⁷⁵ Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen nach BET einen passageren Trend zu erhöhten maternalen IGF-1-Spiegeln bei Schwangeren mit Mädchen bei Entbindung <37+0 SSW (*Ebene 4*: $p=0,028^{MA}$, $p3=n.s.^K$). Dies ähnelt den Ergebnissen von Ahmad et al., die peripartal allerdings nicht nur passager, sondern anhaltend erhöhte maternale IGF-1-Spiegel beobachteten.⁷⁵ Unsere Studien sind auch dahingehend gut vergleichbar, da es Humanstudien sind und jeweils ein einmaliger Zyklus BET erfolgte. Zudem scheint die Studie von Ahmad et al. neben uns die einzige Humanstudie zu sein, die die maternale IGF-Achse zum Zeitpunkt der Geburt untersucht hat. Wir fanden hingegen keine Veränderungen der maternalen IGF-1-Spiegel bei Entbindung ≥ 37 SSW, sodass es sich hier scheinbar lediglich um einen passageren BET-Effekt zu handeln scheint. Ogueh et al. zeigten hingegen unveränderte maternale IGF-1-Spiegel 24h und 48h nach DEX.^{74,150} Zudem bestimmten sie GH, die IGF-Bioaktivität und die IGFBP-3 Protease-Aktivität, welche ebenfalls unverändert waren und schlussfolgerten, dass ein einmaliger Zyklus DEX innerhalb 48 h keinen unmittelbaren Einfluss auf die GH-IGF-Achse bei Schwangeren hat.¹⁵⁰ Anders als in unserer Studie und bei Ahmad et al. fand hier allerdings keine Untersuchung der

maternalen IGF-Achse zum Zeitpunkt der Geburt statt. Im Schafmodell wurde hingegen eine Suppression der maternalen IGF-1-Spiegel nach BET beobachtet, im Unterschied zu unserer Studie waren hier jedoch drei Zyklen BET erfolgt.⁴⁷ IGF-1 wird nahrungsabhängig reguliert.¹⁴⁴ Dies stellt eine Studienlimitation dar, wie bereits zuvor diskutiert. Zudem stimulieren Schilddrüsenhormone die GH-IGF-Achse.¹²¹ Von acht Patientinnen ist bekannt, dass sie Schilddrüsenhormone eingenommen haben. IGF-1 wird zudem durch Insulin reguliert.¹⁴⁴ Die tendenziell erhöhten maternalen IGF-1-Spiegel in unserer Studie sind scheinbar nicht sekundär auf eine Hyperinsulinämie zurückzuführen, da die Insulinspiegel nicht signifikant verändert waren. Sferruzzi-Perri et al. beschäftigten sich mit der Rolle der maternalen IGFs im Hinblick auf das Fetalwachstum und postulierten, dass die Wirkung von maternalem IGF-1 eher auf das maternale Kompartiment beschränkt ist und das fetale Wachstum indirekt beeinflusst durch Regulierung im Blut verfügbarer Nährstoffe für den transplazentaren Transfer.¹⁵² IGF-1 wirkt insulinähnlich anabol,¹⁴⁴ in den BET-Gruppen sahen wir hingegen allgemein eine erhöhte Rate an unzureichender maternaler Gewichtszunahme. Bei stoffwechselgesunden Nichtschwangeren wurden nach Glukokortikoidgabe jedoch auch Hinweise auf eine reduzierte IGF-1-Bioaktivität gefunden, trotz erhöhter IGF-1-Serumspiegel.¹⁴⁹ Insgesamt passen die beobachteten tendenziell erhöhten maternalen IGF-1-Plasmaspiegel zu den in der Literatur beschriebenen passageren Effekten von Glukokortikoiden.

Ein einmaliger BET-Zyklus hatte in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss auf die **maternalen IGF-2**-Spiegel. Dies entspricht den Befunden von Ahmad et al., die sowohl bei Entbindung <14 Tagen, als auch > 14 Tagen nach einmaligem Zyklus BET unveränderte maternale IGF-2-Spiegel fanden.⁷⁵ Zudem gibt es Hinweise darauf, dass IGF-2-Plasmaspiegel generell nur eine geringe Schwankungsbreite aufweisen und auch bei etwaigen Pathologien konstant sind.¹²⁰ Bei stoffwechselgesunden Männern zeigten sich nach DEX unveränderte IGF-2-Spiegel und auch in Zusammenhang mit Cushing-Syndrom wurden keine Veränderungen beobachtet.¹⁴⁹ Sferruzzi-Perri et al. postulierten, dass IGF-2 insbesondere Auswirkungen auf die Plazenta und den transplazentaren Nährstofftransfer hat.¹⁵² Wir fanden nach BET keine Veränderungen des plazentaren Wachstums. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen maternalem IGF-2 und den Veränderungen der fetalen Anthropometrie nach BET ergeben sich hier nicht.

In unserer Studie zeigten sich signifikant reduzierte **maternale IGFBP-1**-Plasmaspiegel nach BET sowohl in der Gesamtanalyse als auch tendenziell bei den Müttern von Frühgeborenen und Mädchen (♀ : $p=0,035^{\text{MA}}$, $p_3=0,140^{\text{K}}$). Auch bei Stoffwechselgesunden wurden signifikant reduzierte IGFBP-1-Spiegel nach DEX beobachtet.¹⁴⁹ Bei Schwangeren wurden in der Literatur hingegen unveränderte IGFBP-1-Spiegel nach ANS gefunden.^{75,204} Bei IUGR wurden erhöhte maternale IGFBP-1-Werte beschrieben, bei LGA-Neugeborenen hingegen reduzierte Werte.^{165,205} Laut aktueller Studienlage besteht ein inverser Zusammenhang von maternalem IGFBP-1 und Fetalwachstum.^{165,166} Wir konnten allerdings keine signifikante Korrelation von maternalem IGFBP-1 und fetalem Kopfumfang finden. Die reduzierten maternalen IGFBP-1-Spiegel passen allerdings zu den beobachteten erhöhten maternalen IGF-1-Spiegeln und weisen prinzipiell auf einen anabolen Zustand hin, da reduzierte IGFBP-1-Spiegel eine vermehrte IGF-1-Wirkung zulassen.¹⁶² Gegen einen mütterlich anabolen Zustand spricht allerdings die erhöhte Rate an unzureichender maternaler Gewichtszunahme im Schwangerschaftsverlauf. Hier könnte eine Rezeptorresistenz vorliegen. Darüber hinaus könnten Prozesse wie die posttranslationale (De)-Phosphorylierung von IGFBP-1 eine Rolle spielen.¹¹⁹ IGFBP-1 in phosphorylierter Form hat eine deutlich erhöhte Affinität für IGF-1 (höher als der Rezeptor) und ist daher wesentlich wirkungstensiver in der Reduktion der IGF-1-Bioaktivität als nicht-phosphorylierte Formen (gleiche Affinität für IGF-1 wie der Rezeptor).¹⁶² Bei Schwangeren existieren neben phosphorylierten Formen, auch weniger- und nicht-phosphorylierte IGFBP-1-Formen, was zu einer Steigerung der IGF-1-Bioaktivität während der Schwangerschaft führt. Ob BET hier auch Veränderungen auf posttranslationaler Ebene hervorruft, bedarf weiterer Untersuchungen. Insulin hemmt die IGFBP-1-Biosynthese.¹⁶² In unserer Studie zeigten sich unveränderte maternale Insulinspiegel, was gegen eine insulinbedingte Suppression von IGFBP-1 spricht. Während der Schwangerschaft trägt IGFBP-1 aus der Dezipua stammend vermutlich wesentlich zu den maternalen Serumspiegeln bei.^{119,163} Es bleibt unklar, wie hoch dieser Anteil ist und ob BET auch die Biosynthese von IGFBP-1 in der Dezipua beeinflusst hat und ob dies zu den beobachteten Veränderungen der maternalen Serumspiegel beiträgt. Reduzierte IGFBP-1-Spiegel in der Schwangerschaft sind zum Beispiel mit Gestationsdiabetes mellitus assoziiert.^{162,206} Die BET-bedingten Veränderungen der maternalen IGFBP-1-Spiegel in unserer Studie ließen sich $\geq 37+0$ SSW nicht mehr darstellen. Zusammenfassend passen die beobachteten reduzierten maternalen IGFBP-1-Plasmaspiegel zu den Veränderungen der

IGF-1-Spiegel und sind stimmig mit der Studienlage über die passageren Effekte von Glukokortikoiden bei Stoffwechselgesunden. Sie sprechen prinzipiell für einen metabolisch anabolen Zustand, dem entgegen steht jedoch die erhöhte Rate an unzureichender maternaler Gewichtszunahme bei Schwangeren mit Mädchen. Einen Zusammenhang zwischen maternalen IGFBP-1 Spiegel und den Veränderungen der fetalen Anthropometrie konnten wir nicht aufzeigen. Eine beeinträchtigte plazentare Funktion könnte hier vorliegen.

Nach BET zeigten sich verglichen mit der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen der **maternalen IGFBP-3**-Spiegel. Auch Ahmad et al. fanden nach BET bei Entbindung unveränderte maternale IGFBP-3-Spiegel, trotz erhöhter IGF-1-Spiegel.⁷⁵ Bei Nichtschwangeren zeigten sich in Verbindung mit Glukokortikoiden erhöhte IGFBP-3-Serumspiegel, ebenso beim Cushing-Syndrom.^{148,149,164} Insgesamt ist die Studienlage rar. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen maternalem IGFBP-3 und fetaler Anthropometrie ergaben sich in der vorliegenden Arbeit nicht.

Zusammenfassend zeigten sich nach einmaligem Zyklus mit BET Veränderungen der maternalen Glukosehomöostase bei Schwangeren mit Mädchen. Wir beobachteten bei Schwangeren mit Mädchen nach BET tendenziell erhöhte maternale Plasmaglukosespiegel, interessanterweise jedoch an einem Zeitpunkt der Geburt ($\geq 37+0$ SSW), der weit außerhalb des BET-Behandlungszeitraums liegt. Gleichzeitig zeigte sich im Gesamt-BET-Kollektiv ein signifikant erhöhter HOMA-IR, hinweisend auf eine vermehrte Insulinresistenz. Zudem beobachteten wir bei Schwangeren mit Mädchen $< 37+0$ SSW passager tendenziell erhöhte IGF-1- und im Gesamt-BET-Kollektiv signifikant reduzierte IGFBP-1-Spiegel. Trotz eines erhöhten Glukoseangebots und bestehenden Hinweisen auf eine prinzipiell anabole Stoffwechsellage, wies die BET-Gruppe eine signifikant geringere maternale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft auf, bei unveränderten Leptinspiegeln.

4.2 Transplazentarer Glukosetransfer nach Betamethason

Nachfolgend werden die Auswirkungen eines einmaligen Zyklus BET auf GLUT1 und GLUT3 in der Plazenta und den transplazentaren Glukosetransfer diskutiert.

GLUT1, die wichtigste Glukosetransporter-Isoform in der humanen Plazenta, ist ubiquitär lokalisiert und garantiert den transplazentaren Glukosetransfer auch über die basale Plasmamembran des Synzytiotrophoblasten.⁸ Die Regulationsmechanismen von GLUT1 sind komplex und bislang nur unzureichend verstanden. So ist die Datenlage teilweise kontrovers (in vitro vs. in vivo Studien, spezie- und geschlechtsspezifische Unterschiede).⁶² Unter hypoglykämischen Bedingungen zeigten in vitro Studien eine Heraufregulierung von GLUT1.^{207,208} Dennoch fand man in den meisten IUGR-Studien keine Veränderungen GLUT1 betreffend.^{8,67,95,96} Trotzdem in vitro Studien eine Herabregulierung von GLUT1 unter hyperglykämischen Bedingungen zeigten, findet man bei Schwangerschaften mit vorbestehendem Diabetes mellitus eine erhöhte BM-GLUT1-Expression, hingegen keine Veränderungen bei Gestationsdiabetes mellitus.^{98,99,207-209} Auch die Studienlage über die Wirkung von Glukokortikoiden auf GLUT1 ist widersprüchlich. Beschrieben wurden sowohl eine Herabregulierung von GLUT1,¹⁰⁰⁻¹⁰³ keine Veränderungen^{70,86} oder eine Heraufregulierung.^{87,102,104-106} Im Rahmen der von uns beobachteten Wachstumsreduktion nach BET, hatten wir eine verminderte GLUT1-Transporterkapazität vermutet. Immunhistochemisch konnten wir GLUT1 insbesondere in der apikalen als auch basalen Plasmamembran des Synzytiotrophoblasten nachweisen, wobei die Immunoreaktivität in der apikalen Membran wie erwartet größer erschien. Die Proteinlevel von GLUT1 wurden im plazentaren Gewebekompositum zentraler und peripherer Proben mittels Western Blot bestimmt. Hierbei zeigten sich im Vergleich von BET- und Kontrollkollektiv keine signifikanten Veränderungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Vaughan et al. im Schafmodell.^{70,114} Darüber hinaus wurden auch im 11 β -HSD2-knockout-Mausmodell keine Veränderungen von GLUT1-mRNA gefunden, trotz reduzierter Glukosetransferrate.⁸⁶ ANS induzieren zumindest passagere Veränderungen der maternalen Glukosespiegel.^{72,74} Die plazentare GLUT1-Expression wiederum wird durch Glukose reguliert.⁹⁷ Passagere Veränderungen von GLUT1 zu anderen Zeitpunkten in der Schwangerschaft können in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden. Jansson et al. fanden eine erhöhte BM-GLUT1-Expression bei Schwangerschaften mit vorbestehendem Diabetes mellitus

auch im Falle einer Euglykämie, hingegen keine Veränderungen bei Gestationsdiabetes mellitus und postulierten daher, dass Glukose an der Regulation der GLUT1-Expression lediglich im ersten Trimenon eine Rolle spielt, nicht jedoch im späteren Schwangerschaftsverlauf.⁹⁹ Darüber hinaus zeigten sowohl Hahn et al. als auch Illsley et al. zellkulturell, dass lediglich eine Inkubation mit extremen Glukosekonzentrationen (0 mM und 20 mM) die Synzytiotrophoblast-GLUT1-Expression verändert, nicht jedoch intermediäre Konzentrationen zwischen 1-12 mM, die auch den von uns gemessenen Glukosewerten entsprechen.^{208,209} Veränderungen der GLUT1-Expression wären darüber hinaus auch nicht gleichbedeutend mit Veränderungen der Glukoseaufnahme, aufgrund der hohen Transportkapazität.²¹⁰ Eine Absättigung der Transporter wurde erst bei supraphysiologischen Glukosekonzentrationen (≥ 20 mmol/l) beobachtet.^{79,210,211} Trotz molekularer Veränderungen, war die Glukoseaufnahme sowohl bei GDM als auch IUGR unverändert.⁸³ Desoye et al. postulieren daher, dass der transplazentare Glukosetransfer nicht diffusionslimitiert ist, wohl aber flusslimitiert und dass hier lediglich der materno-fetale Konzentrationsgradient und der utero-plazentare und feto-plazentare Blutfluss relevant sind.⁸³ Für dieses Konzept spricht, dass wir analog zu erhöhten maternalen Glukosewerten auch erhöhte fetale Glukosewerte fanden. Eine Studienlimitation besteht allerdings darin, dass wir lediglich den GLUT1-Protein-gehalt im plazentaren Gesamt-Gewebehomogenisat bestimmt haben. Die Verteilung von GLUT1 im Synzytiotrophoblasten ist asymmetrisch, mit dreifach größerem Vorhandensein in der MVM verglichen mit der BM und das Vorkommen von GLUT1 in der BM des Synzytiotrophoblasten wird als limitierend für den transplazentaren Glukosetransfer verstanden.^{8,94} Wir können daher keine Aussage treffen hinsichtlich möglicherweise bestehender isolierter Veränderungen von GLUT1 in der MVM oder -noch wichtiger- in der BM. Unklar bleibt, ob ANS anderweitige Veränderungen der GLUT1-Funktion induzieren. So besteht theoretisch die Möglichkeit funktioneller Veränderungen durch subzelluläre Translokation von GLUT1 aus der Plasmamembran.¹⁰⁰ Darüber hinaus könnte die intrinsische Kapazität von GLUT1 verändert sein und eine verminderte Affinität für Glukose bedingen.¹⁰⁰ Auch zu bedenken ist der Einfluss von ANS auf Proteine, die wiederum sekundär die GLUT1-Expression verändern können.¹⁰⁰ Beispiele hierfür wären CRH, GH, Insulin, IGF-1 und Adipokine.^{62,77,90} Darüber hinaus könnten epigenetische Modifikationen eine Rolle spielen, wengleich Novakovic et al. beispielsweise aufzeigen konnten, dass DNA-Methylierung im Hinblick auf GLUT1 nur von untergeordneter Bedeutung ist.²¹² Die beobachtete fetale Wachstumsreduktion in

unserer Studie scheint nicht Folge von Veränderungen der plazentaren GLUT1- Proteinlevel zu sein. Wie zuvor beschrieben wurden auch im Maus- und im Schafmodell nach Glukokortikoidexposition keine Veränderungen GLUT1 betreffend gefunden.^{70,86,114} Darüber hinaus ist die Studienlage widersprüchlich. Isolierte Untersuchungen von GLUT1 in der MVM und BM des Synzytiotrophoblasten nach BET erscheinen daher notwendig um aufgrund der asymmetrischen Verteilung insbesondere Veränderungen die BM betreffend aufzeigen zu können. Es bedarf darüber hinaus weiterer vergleichbarer Studien, Genexpressionsanalysen und Untersuchungen hinsichtlich möglicher epigenetischer Modifikationen, um die Auswirkungen von BET auf GLUT1 in der Plazenta abschließend beurteilen zu können.

GLUT3 gilt neben GLUT1 als bedeutend für den transplazentaren materno-fetalen Glukosetransfer aufgrund seines Vorkommens in der MVM des Synzytiotrophoblasten.¹⁰⁷ Zudem wurde GLUT3 insbesondere im Gefäßendothel nachgewiesen.⁹⁰ Entsprechende Lokalisationen konnten auch wir in unserer Untersuchung immunhistochemisch darstellen. Im Hinblick auf GLUT3 und ANS ergab die Literaturrecherche widersprüchliche Ergebnisse. Beobachtet wurde sowohl eine Herabregulierung,^{86,90,100,102} keine Veränderungen^{103,104,112} oder eine Heraufregulierung von GLUT3.^{87,101,102,105,106} In der vorliegenden Arbeit waren wir aufgrund der beobachteten Beeinträchtigung des Fetalwachstums nach BET von einer Herabregulierung von GLUT3 mit konsekutiv vermindertem transplazentarem Glukosetransfer ausgegangen. Unsere Western Blot-Ergebnisse zeigten jedoch bei den zentral entnommenen Proben sowie Gesamt-GLUT3 keine signifikanten Veränderungen nach BET. Im peripheren Gewebe ergaben sich nach BET geringere GLUT3-Proteinlevel verglichen mit der CON-Gruppe, die Veränderungen erlangten jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,066^M$). In der Literatur sind auch nach maternalem Stress keine Veränderungen der plazentaren GLUT3-mRNA-Expression beschrieben.^{103,104} Ebenso wurde nach Kortisolinfusion bei Schafen eine unveränderte SLC2A3-Genexpression gefunden.¹¹⁴ Es wird sogar postuliert, dass GLUT3 insgesamt keine wesentliche Bedeutung bei fetalen Wachstumsstörungen zukommt.¹¹² Zumindest im Mausmodell zeigte sich jedoch auch, dass eine GLUT3-null-Mutation ein Allel betreffend in der Spätschwangerschaft eine fetale Wachstumsrestriktion induziert.¹¹⁰ Darüber hinaus ist wenig bekannt über die Bedeutung von GLUT3 in der Spätschwangerschaft. Aufgrund seiner Kinetik und der Minderung der Expression im Schwangerschaftsverlauf, spielt GLUT3 vor allem in

der Fröhschwangerschaft eine wichtige Rolle.¹⁰⁷ Eine Limitation in unserer Studie besteht darin, dass wir GLUT3 lediglich im plazentaren Gesamt-Gewebehomogenisat bestimmt haben. Wir können daher keine Aussage bezüglich lokalisierter Veränderungen von GLUT3 in der MVM des Synzytiotrophoblasten treffen. Untersuchungen an JAR-Choriokarzinom-Zellen ergaben Hinweise für eine relevante posttranskriptionale Regulierbarkeit von GLUT3, da sich unter hyperglykämischen Bedingungen reduzierte GLUT3-mRNA-Level zeigten, während die GLUT3-Proteinlevel im Western Blot erhöht waren.²¹³ Novakovic et al. fanden zudem mit steigendem Gestationsalter eine Zunahme der GLUT3-DNA-Methylierung in der humanen Plazenta.²¹² Insgesamt scheinen die beobachteten fetalen Wachstumsveränderungen in unserer Studie nicht Folge von signifikanten Veränderungen der GLUT3-Proteinlevel zu sein. Es besteht ein großer Mehrbedarf an Studien um die Frage zu klären, welchen Stellenwert GLUT3 insgesamt für den transplazentaren Glukosetransfer in der reifen humanen Plazenta einnimmt.

Der **transplazentare Glukosetransfer** ist für den Fetus essentiell, da die aus dem maternalen Kompartiment stammende Glukose die einzige Bezugsquelle darstellt.⁸ In unserer Studie sahen wir jedoch nach BET keine Hinweise für signifikante Veränderungen des transplazentaren materno-fetalen Glukosetransports. Es zeigten sich unveränderte materno-fetale Glukosedifferenzen, zudem keine Veränderungen der GLUT1- und GLUT3-Proteinlevel. Erhöhte maternal venöse Glukosewerte in der Reifgeborenenengruppe gingen mit erhöhten fetal umbilikal venösen Glukosewerten einher. Dies ist stimmig mit den Erkenntnissen von Desoye et al., die postulierten, dass der transplazentare Glukosetransfer nicht diffusions- sondern flusslimitiert ist und zwar lediglich durch den materno-fetalen Konzentrationsgradienten und zu einem geringem Anteil durch den Blutfluss und dadurch zum Beispiel auch bei GDM unverändert ist.^{83,84} Ein in vivo Rattenmodell ergab nach DEX einen unveränderten transplazentaren Glukosetransfer.²¹⁴ Darüber hinaus zeigte eine in vitro Studie nach einstündiger Kortisol-Inkubation von Zottengewebe keine signifikanten Veränderungen der Glukoseaufnahme.²¹⁵ Jansson et al. fanden bei IUGR eine unveränderte plazentare Glukosetransportkapazität.⁹⁵ Unsere Studie umfasste lediglich die maternal peripher venösen Glukosespiegel. Messungen der Glukosekonzentrationen in der V. und A. uterina (A. radialis als Korrelat), sowie dopplersonographische Messungen der uteroplazentaren und fetoplazentaren Blutflüsse wären nötig, um den eigentlichen materno-fetalen

Glukosegradienten, die uteroplazentare Glukoseaufnahme und den plazentaren Glukoseverbrauch berechnen zu können.^{65,92,216} Die Studienlage beschreibt, dass plazentarer und fetaler Glukoseverbrauch gegeneinander abgewogen werden und invers korreliert sind.⁹² Der plazentare Glukoseverbrauch trägt zum transplazentaren Glukosegradienten bei, moduliert den Glukosetransfer und bestimmt das Netto-Glukoseangebot für den Fetus maßgeblich mit.⁹² Dadurch kann quasi ein Glukoseexzess für den Fetus durch eine gesteigerte plazentare Eigenutilisation abgepuffert, hingegen bei niedrigen maternalen Glukosewerten die plazentare Eigenutilisation gedrosselt werden.⁸² Kortisol könnte die cholinerge endotheliale Vasodilatation beeinträchtigen, wodurch aufgrund eines verminderten uterinen Blutflusses auch die plazentare Glukoseaufnahme reduziert sein könnte.⁵ Hahn et al. fanden zudem nach Inkubation von humanem Zottengewebe mit Triamcinolon Veränderungen der Aktivität plazentarer Hydrolasen, die an der lokalen plazentaren Blutdruckmodulation beteiligt sind.⁸⁵ Die von uns ermittelten materno-fetalen Glukosedifferenzen sind dennoch von Bedeutung, da die Studienlage zeigt, dass fetal umbilikal venöse und maternal arterielle Glukosewerte positiv miteinander korrelieren.^{65,92} Die meisten Erkenntnisse über die humane Plazenta und den transplazentaren Nährstofftransfer stammen aus in vitro Studien, da es schwierig ist ein für die Schwangerschaft unbedenkliches in vivo Studiendesign zu etablieren.²¹⁶ Holme et al. entwickelten hierfür den 4-vessel Sampling Approach.²¹⁶ Studien anhand dieses Designs könnten helfen die Auswirkungen von ANS auf den transplazentaren Glukosetransfer besser beurteilen zu können.

Zusammenfassend sahen wir anhand unserer Studie anders als vermutet keine Hinweise für eine Reduktion des transplazentaren materno-fetalen Glukosetransfers nach BET, da sich weder signifikante Veränderungen der materno-fetalen Glukosedifferenzen, noch der GLUT1- und GLUT3-Proteinlevel gezeigt hatten. Der transplazentare Glukosetransfer scheint insgesamt flusslimitiert zu sein.

4.3 Fetale Glukosehomöostase nach Betamethason

Im Folgenden werden die Auswirkungen eines einmaligen Zyklus BET auf die fetale Glukosehomöostase diskutiert. Betrachtet wurden hier die fetalen Parameter Glukose und Glukoseverbrauch, Insulin, HOMA-IR, IGF-1 und IGF-2.

Je nach Studiendesign sind in der Literatur nach ANS reduzierte,^{47,86,101} unveränderte¹¹⁴ oder sogar erhöhte **fetale Glukosewerte** beschrieben.^{44,115} Im Hinblick auf die von uns beobachtete fetale Wachstumsreduktion erwarteten wir auch reduzierte fetale Glukosewerte. Interessanterweise sahen wir in der Gesamtgruppe der reifgeborenen Feten hingegen signifikant erhöhte fetal umbilikal venöse Glukosespiegel, sowie einen Trend hierfür bei beiden Geschlechtern. Es zeigten sich in dieser Gruppe keine signifikanten Korrelationen zwischen fetal umbilikal venösen Glukosewerten und fetalem Kopfumfang. Vermutlich sind die erhöhten fetal umbilikal venösen Glukosewerte erklärbar durch die parallel erhöhten maternalen Glukosewerte, bei unverändertem transplazentarem Glukosetransfer. Eine passagere maternale Hyperglykämie nach ANS wurde in etlichen Studien beobachtet.^{72,74,75,100} Ähnlich wie wir in unserer Studie, zeigten auch Sloboda et al. im Schafmodell jedoch erhöhte fetale Glukosewerte zu einem späten Zeitpunkt in der Schwangerschaft.⁴⁴ Im Gegensatz zu uns, zeigten Ahmad et al. hingegen erhöhte peripartale maternale und fetale Glukosespiegel nicht >14 Tage nach ANS hinaus.⁷⁵ Interessant ist, dass die erhöhten fetal umbilikal venösen Glukosespiegel in unserer Studie nicht einher gingen mit einem erhöhten **fetalen Glukoseverbrauch**, denn dieser war vergleichbar mit dem CON-Kollektiv. Ein unveränderter Glukoseverbrauch erklärt nicht die beobachtete Wachstumsreduktion, jedoch dass wir trotz im Vergleich zum CON-Kollektiv erhöhter fetal umbilikaler Glukosespiegel, anders als in diabetischen Schwangerschaften, keine Makrosomie beobachten konnten. Die fetale periphere Glukoseutilisation im Gewebe ist eng gekoppelt an die fetalen Insulinspiegel.¹¹⁶ Inwiefern die Glukoseaufnahme in fetales Gewebe durch maternal appliziertes BET nach transplazentarem Transfer beeinflusst wird und ob hier gestörte Mechanismen zu einem reduzierten Fetalwachstum beitragen, ist an dieser Stelle nicht zu beantworten und bedarf weiterer Untersuchungen. Bekannt ist, dass ANS insgesamt maßgeblich Einfluss auf die fetale Glukosehomöostase haben, so traten hiernach häufiger neonatale Hypoglykämien auf.²¹⁷ Dies ist für den klinischen Alltag relevant, um ein entsprechendes postpartales Glukosemanagement einzuleiten. Darüber hinaus scheint das Risiko für die Manifestation einer Glukosetoleranzstörung

erhöht zu sein (Tabelle 2). So zeigte sich beispielsweise im Glukosetoleranztest bei der ursprünglichen ANS-Kohorte von Liggins und Howie im Alter von 30 Jahren eine erhöhte Insulinantwort, hinweisend auf eine mögliche Insulinresistenz.⁶ Auch in unserer Studie induzierte BET noch außerhalb des Behandlungszeitraums andauernde Veränderungen der fetalen Glukosewerte. Fraglich ist, ob und inwiefern es Veränderungen im Zeitraum zwischen BET und Geburt gab. Unklar ist zudem, wie sich die fetalen Glukosewerte postpartal entwickelten. Insgesamt erklären die Veränderungen der fetalen Glukosespiegel bei gleichzeitig unverändertem fetalem Glukoseverbrauch die Reduktion der Körperlänge bei Knaben und des Kopfumfangs bei Mädchen nicht.

Der fetale Phänotyp wird maßgeblich durch die Wirkung **fetalen Insulins** sowohl als anaboles Hormon und als Wachstumsfaktor bestimmt.¹¹⁶ Anders als vermutet fanden wir jedoch trotz Wachstumsinderung keine reduzierten fetalen Insulinspiegel nach BET. Dies entspricht den Ergebnissen von Ahmad et al., die weder bei Entbindung innerhalb, noch außerhalb des ANS-Wirkzeitraums signifikante Veränderungen der fetalen Insulinspiegel fanden.⁷⁵ Auch Sloboda et al. fanden bei Schafen zu einem späten Zeitpunkt nach BET unveränderte fetale Insulinspiegel bei gleichzeitig signifikant erhöhten fetalen Glukosespiegeln.⁴⁴ Maternale Plasmawerte zum Vergleich lagen nicht vor.⁴⁴ Verhaeghe et al. konnten hingegen eine Steroid-induzierte fetale Hyperinsulinämie aufzeigen, die sich jedoch innerhalb von 24h normalisierte.¹³⁰ Zudem war dort der fetale HOMA-IR passager erhöht.¹³⁰ Bei Reifgeborenen deren Mütter 24 h vor Sektio BET erhalten hatten, wurden transient erhöhte fetal umbilikale C-Peptid- und Glukosewerte beobachtet.¹¹⁵ Im Schafmodell konnte gezeigt werden, dass nicht nur bei Hypoglykämie, sondern auch bei andauernder Hyperglykämie eine abgeschwächte basale und Glukose-stimulierte Insulinsekretion auftritt, im Sinne normaler bis reduzierter fetaler Insulinspiegel.⁶³ Hingegen zeigte sich nach pulsatiler Hyperglykämie eine erhöhte fetale Insulinsekretion.⁶³ Pedersen besagte, dass eine maternale Hyperglykämie zu einer fetalen Hyperglykämie mit übersteigerter fetaler Insulinantwort und in Folge zu einer fetalen Makrosomie führt.⁶⁶ Desoye et al. beschrieben in diesem Zusammenhang das so genannte „fetal glucose steal“- Phänomen.⁸⁴ Auf erhöhte fetale Glukosewerte blieb bei uns eine signifikant erhöhte fetale Insulinantwort aus. Dies könnte auf eine BET-bedingte langfristige Beeinträchtigung der Insulinkinetik des fetalen Pankreas hindeuten. Die nicht signifikant veränderten fetalen Insulinspiegel in unserer Studie erklären den gleich bleibenden fetalen Glukoseverbrauch der BET-Feten,

entsprechend der von Desoye et al., Simmons et al. und Michelsen et al. beschriebenen Befunde.^{92,116,218} Unveränderte fetale Insulinspiegel erklären jedoch nicht die beobachtete Reduktion des Kopfumfangs, da nach Davidson et al. eine positive Korrelation zwischen fetalem Insulin und Kopfumfang bestehen müsste.²¹⁹ Wir hingegen fanden eine signifikant negative Korrelation zwischen fetalem Kopfumfang und fetal umbilikal venösem Insulin (♀BET: $\rho=-0,455^*$, $p=0,044$) und **fetalem HOMA-IR** (♀BET: $\rho=-0,474^*$, $p=0,040$). Beachtet man die bei den Mädchen bestehenden Hinweise für eine erhöhte Insulinresistenz (tendenziell erhöhter HOMA-IR, $p=0,032^{MA}$, $p3=0,066^K$), könnte man eine geringere Glukoseaufnahme in peripheres Gewebe vermuten und dies in Verbindung bringen mit den beobachteten Wachstumsveränderungen nach BET. Limitierend ist, dass der HOMA-IR nicht standardisiert ist für die Physiologie bei Feten, wengleich bereits Arbeitsgruppen vor uns diesen als Maß für eine fetale Insulinresistenz verwendet haben.¹⁵⁹

Nebenbefundlich beobachteten wir bei Reifgeborenen höhere **fetale IGF-1**-Spiegel als bei Frühgeborenen. In den BET-Gruppen erlangten diese Unterschiede Signifikanz. Dies entspricht den Ergebnissen von Giudice et al., die auch einen signifikanten Anstieg der fetalen IGF-1-Spiegel im Schwangerschaftsverlauf beobachteten.¹⁵⁷ Wie bei uns, so zeigten sich auch bei Ahmad et al. keine Veränderungen der fetalen IGF-1-Spiegel, sowohl bei Geburt innerhalb und außerhalb von 14 Tagen nach BET, allerdings hatten sich dort auch keine Veränderungen der fetalen Anthropometrie gezeigt.⁷⁵ Im Schafmodell wurden unveränderte fetale IGF-1-Spiegel bei einem und zwei Zyklen BET beobachtet.⁴² Weitere Zyklen waren jedoch mit reduzierten fetalen IGF-1-Spiegeln assoziiert.⁴² Verhaeghe et al. zeigten nach DEX lediglich passager reduzierte IGF-1-Spiegel (<48h).¹⁵⁹ Bei Reifgeborenen deren Mütter 24 h vor Sektio BET erhalten hatten, wurden signifikant reduzierte fetale IGF-1-Werte bei IUGR-Neugeborenen, nicht jedoch bei normosomen Neugeborenen beobachtet.¹¹⁵ Clifton et al. beschrieben geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der IGF-Achse und des Fetalwachstums und postulierten, dass fetales IGF-1 bei Mädchen ein wichtiger Prädiktor für das Geburtsgewicht ist.²²⁰ Insgesamt passen die unveränderten fetalen IGF-1-Spiegel hier ins Bild, da wir keine signifikanten Veränderungen des Geburtsgewichts nach BET fanden.

Man nimmt an, dass präpartal insbesondere **fetales IGF-2** bedeutsam ist für das plazentare und fetale Wachstum.^{119,155} So wird IUGR generell meist assoziiert mit reduzierten fetalen IGF-2-Spiegeln.^{119,157,158} Klauwer et al. beobachteten hingegen keinen Zusammenhang zwischen fetalem IGF-2 und fetaler Anthropometrie.²²¹ Dahingegen beschrieben Ahmad et al. nach BET eine anhaltende Suppression der fetalen IGF-2-Spiegel, sowohl bei Entbindung innerhalb und außerhalb von 14 Tagen nach ANS, trotz unveränderter fetaler Anthropometrie.⁷⁵ In unserer Studie fanden wir nach BET keine signifikanten Veränderungen der fetalen IGF-2-Spiegel. Entsprechend Davidson et al. zeigten auch unsere Korrelationsanalysen keinen Zusammenhang zwischen fetal umbilikal IGF-2-Spiegeln und fetalem Kopfumfang.²¹⁹

Zusammenfassend zeigten sich nach einmaligem Zyklus BET Veränderungen der fetalen Glukosehomöostase. Reifgeborene wiesen außerhalb des BET-Behandlungszeitraums langfristig signifikant erhöhte fetal umbilikal venöse Glukosewerte auf, jedoch ohne signifikante sekundäre Veränderungen der Insulinspiegel und des fetalen Glukoseverbrauchs. Bei den Mädchen ergaben sich Hinweise für eine vermehrte Insulinresistenz bei tendenziell erhöhtem HOMA-IR. BET hatte keinen Einfluss auf fetales IGF-1 und IGF-2.

4.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit ist eine der ersten, die die Auswirkungen von BET auf die maternale und fetale Glukosehomöostase und den transplazentaren Glukosetransfer peripartal auch außerhalb des BET-Behandlungszeitraums untersucht hat. Hintergrund war unsere Beobachtung geschlechtsspezifischer Veränderungen des Fetalwachstums nach BET, mit einer Reduktion des Kopfumfangs bei Mädchen und der Körperlänge bei Knaben.¹⁹⁰ Die essentielle Rolle von Glukose für das Fetalwachstum, ließ uns vermuten, dass hier ursächlich eine fetale Minderversorgung mit Glukose eine Rolle spielen könnte, entweder bedingt durch ein reduziertes Glukoseangebot im maternalen Kompartiment, durch einen reduzierten transplazentaren Glukosetransfer, oder durch Veränderungen der fetalen Glukosehomöostase. Insgesamt zeigten sich bei den Knaben und deren Müttern keine relevanten Veränderungen der Glukosehomöostase nach BET, die in Zusammenhang mit der reduzierten Körperlänge stehen könnten. Veränderungen nach BET zeigten sich hingegen bei den Mädchen und deren

Müttern. Im maternalen Kompartiment bestanden tendenziell erhöhte Plasmaglukosespiegel und zwar anders als erwartet nicht passager nach BET, sondern $\geq 37+0$ SSW andauernd und ohne signifikante sekundäre Veränderungen der Insulinspiegel. Es ergaben sich darüber hinaus insgesamt Hinweise für eine vermehrte Insulinresistenz (erhöhter HOMA-IR). Tendenzuell erhöhte maternale IGF-1- und insgesamt signifikant reduzierte IGFBP-1-Spiegel weisen prinzipiell auf eine anabole Stoffwechsellage hin, trotzdem in der BET-Gruppe eine verminderte Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ohne veränderte Leptinspiegel bestand. Für den klinischen Alltag wäre die Notwendigkeit zusätzlicher Kontrollen der maternalen Glukosespiegel auch außerhalb des unmittelbaren ANS-Behandlungszeitraums zu diskutieren. Nach BET ergaben sich keine Hinweise für eine Beeinträchtigung des transplazentaren Glukosetransfers bei unveränderten GLUT1- und nicht signifikant veränderten GLUT3-Proteinleveln sowie materno-fetalen Glukosedifferenzen. Dies entspricht der in der Literatur beschriebenen Hypothese, dass der Transfer anscheinend lediglich flusslimitiert ist und nicht diffusions- sprich Transporter-limitiert.⁸³ Analog zu den tendenziell erhöhten maternalen Glukosewerten zeigten sich auch bei den Feten signifikant erhöhte fetal umbilikal venöse Glukosewerte $\geq 37+0$ SSW. Auch diese induzierten jedoch keine signifikanten sekundären Veränderungen der Insulinspiegel, zudem keinen erhöhten fetalen Glukoseverbrauch und auch kein vermehrtes Wachstum.⁶⁶ Wie bei den Müttern, so ergaben sich auch bei den Mädchen Hinweise für eine vermehrte Insulinresistenz. Insgesamt zeigten sich bei den Mädchen und deren Müttern somit längerfristige Veränderungen der maternalen und fetalen Glukosehomöostase nach BET. Trotz eines ausreichenden Glukoseangebots ergaben sich sowohl im maternalen als auch im fetalen Kompartiment keine Hinweise für eine anabole Wirkung. Dies könnte in Zusammenhang mit der beobachteten Reduktion des Kopfumfangs bei den Mädchen stehen. Follow-up-Studien wären nötig um zu untersuchen, ob dieses Kollektiv dauerhafte metabolische Veränderungen aufweist.

5 Literaturverzeichnis

1. Justus G, Sloboda DM, Henrich W, Plagemann A, Dudenhausen JW, Braun T. Avoiding the prenatal programming effects of glucocorticoids: are there alternative treatments for the induction of antenatal lung maturation? *J Perinat Med* 2015;43(5):503-23.
2. Braun T, Husar A, Challis JR, Dudenhausen JW, Henrich W, Plagemann A, Sloboda DM. Growth restricting effects of a single course of antenatal betamethasone treatment and the role of human placental lactogen. *Placenta* 2013;34(5):407-15.
3. Braun T, Challis JR, Newnham JP, Sloboda DM. Early-life glucocorticoid exposure: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and long-term disease risk. *Endocr Rev* 2013;34(6):885-916.
4. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):880-5.
5. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis--2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(1):1-11.
6. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9474):1856-62.
7. Sloboda DM, Moss TJ, Li S, Doherty DA, Nitsos I, Challis JR, Newnham JP. Hepatic glucose regulation and metabolism in adult sheep: effects of prenatal betamethasone. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(4):E721-8.
8. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(6):1554-62.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162-72.
10. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/GesInDtld/gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheits_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile
11. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. In: Howson CP, Kinney MV, Lawn JE, World Health Organisation. Genf, 2012.
12. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Prävention und Therapie der Frühgeburt. AWMF-Registriernummer 015-025. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>. Februar 2019.
13. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016;388(10063):3027-3035.

14. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, Neymeyer J, Bergmann KE. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(8):819-826.
15. Peelen MJ, Kazemier BM, Ravelli AC, De Groot CJ, Van Der Post JA, Mol BW, Hejenius PJ, Kok M. Impact of fetal gender on the risk of preterm birth, a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(9):1034-41.
16. Speer C. Neonatologie, in: Koletzko (Hrsg.). *Kinder-und Jugendmedizin*. Springer Verlag Heidelberg 2013:S. 60-68.
17. Mullassery D, Smith NP. Lung development. *Semin Pediatr Surg* 2015;24(4):152-5.
18. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;45(4):515-23.
19. Ulfig N. *Kurzlehrbuch Embryologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005:S. 98-100.
20. Provost PR, Boucher E, Tremblay Y. Glucocorticoid metabolism in the developing lung: adrenal-like synthesis pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;138:72-80.
21. Willet KE, McMenamin P, Pinkerton KE, Ikegami M, Jobe AH, Gurrin L, Sly PD. Lung morphometry and collagen and elastin content: changes during normal development and after prenatal hormone exposure in sheep. *Pediatr Res* 1999;45(5 Pt 1):615-25.
22. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50(4):515-25.
23. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
24. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(1):11-25.
25. Dörner G. Perinatal brain programming and functional teratology. In: Plagemann A, ed. *Perinatal Programming the state of the art*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2012: 5-10.
26. Dörner G. Invited Guest Tutorial: Ten ontogenetic theses for promotion of health and primary prevention of important diseases by a prenatal and early postnatal neuroendocrine-immune prophylaxis. *Neuro Endocrinol Lett* 2000;21(4):265-267.
27. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
28. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35(7):595-601.
29. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1(8489):1077-81.
30. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36(1):62-7.
31. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004;305(5691):1733-6. (In eng). DOI: 10.1126/science.1095292.

32. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007;165(8):849-57.
33. Plagemann A, Harder T, Schellong K, Schulz S, Stupin JH. Early postnatal life as a critical time window for determination of long-term metabolic health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(5):641-53.
34. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One* 2012;7(10):e47776.
35. Plagemann A, Heidrich I, Götz F, Rohde W, Dörner G. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. *Exp Clin Endocrinol* 1992;99(3):154-8.
36. Plagemann A. Toward a unifying concept on perinatal programming: Vegetative imprinting by environment-dependent biocybernetogenesis. In: Plagemann A, ed. *Perinatal Programming the state of the art*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2012: 5-10.
37. Sloboda DM, Challis JR, Moss TJ, Newnham JP. Synthetic glucocorticoids: antenatal administration and long-term implications. *Curr Pharm Des* 2005;11(11):1459-72.
38. Braun T, Sloboda DM, Tutschek B, Harder T, Challis JR, Dudenhausen JW, Plagemann A, Henrich W. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;130(1):64-9.
39. Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta* 2010;31 Suppl:S33-9.
40. Miller SL, Sutherland AE, Supramaniam VG, Walker DW, Jenkin G, Wallace EM. Antenatal glucocorticoids reduce growth in appropriately grown and growth-restricted ovine fetuses in a sex-specific manner. *Reprod Fertil Dev* 2012;24(5):753-8.
41. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7):CD003935.
42. Gatford KL, Owens JA, Li S, Moss TJ, Newnham JP, Challis JR, Sloboda DM. Repeated betamethasone treatment of pregnant sheep programs persistent reductions in circulating IGF-I and IGF-binding proteins in progeny. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295(1):E170-8.
43. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle G, Gafni A, Lee SK, Armson BA. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):917-23.
44. Sloboda DM, Newnham JP, Challis JR. Repeated maternal glucocorticoid administration and the developing liver in fetal sheep. *J Endocrinol* 2002;175(2):535-43.
45. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):485-90.
46. Moss TJ, Sloboda DM, Gurrin LC, Harding R, Challis JR, Newnham JP. Programming effects in sheep of prenatal growth restriction and glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281(3):R960-70.
47. Li S, Sloboda DM, Moss TJ, Nitsos I, Polglase GR, Doherty DA, Newnham JP, Challis JR, Braun T. Effects of glucocorticoid treatment given in early or late

- gestation on growth and development in sheep. *J Dev Orig Health Dis* 2013;4(2):146-56.
48. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 1):114-21.
 49. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 1998;101(10):2174-81.
 50. Sugden MC, Langdown ML, Munns MJ, Holness MJ. Maternal glucocorticoid treatment modulates placental leptin and leptin receptor expression and materno-fetal leptin physiology during late pregnancy, and elicits hypertension associated with hyperleptinaemia in the early-growth-retarded adult offspring. *Eur J Endocrinol* 2001;145(4):529-39.
 51. Norberg H, Stålnacke J, Nordenström A, Norman M. Repeat antenatal steroid exposure and later blood pressure, arterial stiffness, and metabolic profile. *J Pediatr* 2013;163(3):711-6.
 52. Massmann GA, Zhang J, Seong WJ, Kim M, Figueroa JP. Sex-dependent effects of antenatal glucocorticoids on insulin sensitivity in adult sheep: role of the adipose tissue renin angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017;312(6):R1029-R1038.
 53. Ozmen A, Unek G, Korgun ET. Effect of glucocorticoids on mechanisms of placental angiogenesis. *Placenta* 2017;52:41-48.
 54. Braun T, Meng W, Shang H, Li S, Sloboda DM, Ehrlich L, Lange K, Xu H, Henrich W, Dudenhausen JW, Plagemann A, Newnham JP, Challis JR. Early dexamethasone treatment induces placental apoptosis in sheep. *Reprod Sci* 2015;22(1):47-59.
 55. Braun T, Li S, Sloboda DM, Li W, Audette MC, Moss TJ, Matthews SG, Polglase G, Nitsos I, Newnham JP, Challis JR. Effects of maternal dexamethasone treatment in early pregnancy on pituitary-adrenal axis in fetal sheep. *Endocrinology* 2009;150(12):5466-77.
 56. Ballard PL, Gluckman PD, Liggins GC, Kaplan SL, Grumbach MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1980;14(2):122-7.
 57. Sloboda DM, Newnham JP, Challis JR. Effects of repeated maternal betamethasone administration on growth and hypothalamic-pituitary-adrenal function of the ovine fetus at term. *J Endocrinol* 2000;165(1):79-91.
 58. Rakers F, Frauendorf V, Rupprecht S, Schiffner R, Bischoff SJ, Kiehntopf M, Reinhold P, Witte OW, Schubert H, Schwab M. Effects of early- and late-gestational maternal stress and synthetic glucocorticoid on development of the fetal hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sheep. *Stress* 2013;16(1):122-9.
 59. Kavelaars A, van der Pompe G, Bakker JM, van Hasselt PM, Cats B, Visser GH, Heijnen CJ. Altered immune function in human newborns after prenatal administration of betamethasone: enhanced natural killer cell activity and decreased T cell proliferation in cord blood. *Pediatr Res* 1999;45(3):306-12.
 60. Diepenbruck I, Much CC, Krumbholz A, Kolster M, Thieme R, Thieme D, Diepenbruck S, Solano ME, Arck PC, Tolosa E. Effect of prenatal steroid treatment on the developing immune system. *J Mol Med (Berl)* 2013;91(11):1293-302.

61. Hamada H, Matthews SG. Prenatal Programming of Stress Responsiveness and Behaviours: Progress and Perspectives. *J Neuroendocrinol* 2018:e12674.
62. Baumann MU, Deborde S, Illsley NP. Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine* 2002;19(1):13-22.
63. Hay WW. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117:321-39; discussion 339-40.
64. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(7):730-6.
65. Holme AM, Roland MC, Lorentzen B, Michelsen TM, Henriksen T. Placental glucose transfer: a human in vivo study. *PLoS One* 2015;10(2):e0117084.
66. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1954;16(4):330-42.
67. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185(1-2):93-8.
68. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol* 2015;872:99-126.
69. Zhou PZ, Zhu YM, Zou GH, Sun YX, Xiu XL, Huang X, Zhang QH. Relationship Between Glucocorticoids and Insulin Resistance in Healthy Individuals. *Med Sci Monit* 2016;22:1887-94.
70. Vaughan OR, De Blasio MJ, Fowden AL. Ovine uteroplacental and fetal metabolism during and after fetal cortisol overexposure in late gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;314(6):R791-R801.
71. Jolley JA, Rajan PV, Petersen R, Fong A, Wing DA. Effect of antenatal betamethasone on blood glucose levels in women with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;118:98-104.
72. Schumacher A, Sidor J, Bühling KJ. Continuous glucose monitoring using the glucose sensor CGMS in metabolically normal pregnant women during betamethasone therapy for fetal respiratory distress syndrome. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006;210(5):184-90.
73. Star J, Hogan J, Sosa ME, Carpenter MW. Glucocorticoid-associated maternal hyperglycemia: a randomized trial of insulin prophylaxis. *J Matern Fetal Med* 2000;9(5):273-7.
74. Ogueh O, Johnson MR. The metabolic effect of antenatal corticosteroid therapy. *Hum Reprod Update* 2000;6(2):169-76.
75. Ahmad I, Beharry KD, Valencia AM, Cho S, Guajardo L, Nageotte MP, Modanlou HD. Influence of a single course of antenatal betamethasone on the maternal-fetal insulin-IGF-GH axis in singleton pregnancies. *Growth Horm IGF Res* 2006;16(4):267-75.
76. Amorim MM, Santos LC, Faúndes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(5):1283-8.
77. Illsley NP, Baumann MU. Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018
78. Jansson T, Myatt L, Powell TL. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7(4):521-33.
79. Day PE, Cleal JK, Lofthouse EM, Hanson MA, Lewis RM. What factors determine placental glucose transfer kinetics? *Placenta* 2013;34(10):953-8.

80. Weiss PAM, ed. Diabetes und Schwangerschaft. Wien: Springer-Verlag; 2002: 93.
81. Carstensen M, Leichweiss HP, Molsen G, Schröder H. Evidence for a specific transport of D-hexoses across the human term placenta in vitro. *Arch Gynakol* 1977;222(3):187-96.
82. Hay WW. Energy and substrate requirements of the placenta and fetus. *Proc Nutr Soc* 1991;50(2):321-36.
83. Desoye G, Gauster M, Wadsack C. Placental transport in pregnancy pathologies. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6 Suppl):1896S-1902S.
84. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2016;59(6):1089-94.
85. Hahn T, Graf R, Oney T, Desoye G. Effects of the synthetic glucocorticoid triamcinolone acetonide on vasoactive hydrolases of the human placenta in vitro. *Placenta* 1994;15(4):377-88.
86. Wyrwoll CS, Seckl JR, Holmes MC. Altered placental function of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 knockout mice. *Endocrinology* 2009;150(3):1287-93.
87. Mateos RM, Jiménez G, Álvarez-Gil C, Visiedo F, Rivera-Rodríguez F, Santos-Rosendo C, Rodríguez-Pareja A, Perdomo G, Lechuga-Sancho AM. Excess Hydrocortisone Hampers Placental Nutrient Uptake Disrupting Cellular Metabolism. *Biomed Res Int* 2018;2018:5106174.
88. Byers MS, Howard C, Wang X. Avian and Mammalian Facilitative Glucose Transporters. *Microarrays (Basel)* 2017;6(2)
89. Hahn T, Hartmann M, Blaschitz A, Skofitsch G, Graf R, Dohr G, Desoye G. Localisation of the high affinity facilitative glucose transporter protein GLUT 1 in the placenta of human, marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) and rat at different developmental stages. *Cell Tissue Res* 1995;280(1):49-57.
90. Gao L, Lv C, Xu C, Li Y, Cui X, Gu H, Ni X. Differential regulation of glucose transporters mediated by CRH receptor type 1 and type 2 in human placental trophoblasts. *Endocrinology* 2012;153(3):1464-71.
91. Wolf HJ, Desoye G. Immunohistochemical localization of glucose transporters and insulin receptors in human fetal membranes at term. *Histochemistry* 1993;100(5):379-85.
92. Michelsen TM, Holme AM, Holm MB, Roland MC, Haugen G, Powell TL, Jansson T, Henriksen T. Uteroplacental Glucose Uptake and Fetal Glucose Consumption: A Quantitative Study in Human Pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(3):873-882.
93. Acosta O, Ramirez VI, Lager S, Gaccioli F, Dudley DJ, Powell TL, Jansson T. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(2):227.e1-7.
94. Borges MH, Pullockaran J, Catalano PM, Baumann MU, Zamudio S, Illsley NP. Human placental GLUT1 glucose transporter expression and the fetal insulin-like growth factor axis in pregnancies complicated by diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019;1865(9):2411-2419.
95. Jansson T, Ylvén K, Wennergren M, Powell TL. Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growth restriction. *Placenta* 2002;23(5):392-9.
96. Janzen C, Lei MY, Cho J, Sullivan P, Shin BC, Devaskar SU. Placental glucose transporter 3 (GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction. *Placenta* 2013;34(11):1072-8.

97. Stanirowski PJ, Szukiewicz D, Pazura-Turowska M, Sawicki W, Cendrowski K. Placental Expression of Glucose Transporter Proteins in Pregnancies Complicated by Gestational and Pregestational Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes* 2018;42(2):209-217.
98. Jansson T, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport and GLUT 1 expression in insulin-dependent diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 1):163-8.
99. Jansson T, Ekstrand Y, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(2):111-6.
100. Hahn T, Barth S, Graf R, Engelmann M, Beslagic D, Reul JM, Holsboer F, Dohr G, Desoye G. Placental glucose transporter expression is regulated by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1445-52.
101. Mairesse J, Lesage J, Breton C, Bréant B, Hahn T, Darnaudéry M, Dickson SL, Seckl J, Blondeau B, Vieau D, Maccari S, Viltart O. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(6):E1526-33.
102. Guo J, Fang M, Zhuang S, Qiao Y, Huang W, Gong Q, Xu D, Zhang Y, Wang H. Prenatal dexamethasone exposure exerts sex-specific effect on placental oxygen and nutrient transport ascribed to the differential expression of IGF2. *Ann Transl Med* 2020;8(5):233.
103. St-Pierre J, Laplante DP, Elgbeili G, Dawson PA, Kildea S, King S, Vaillancourt C. Natural disaster-related prenatal maternal stress is associated with alterations in placental glucocorticoid system: The QF2011 Queensland Flood Study. *Psychoneuroendocrinology* 2018;94:38-48.
104. Cowell W, Deyssenroth M, Chen J, Wright RJ. Maternal stress in relation to sex-specific expression of placental genes involved in nutrient transport, oxygen tension, immune response, and the glucocorticoid barrier. *Placenta* 2020;96:19-26.
105. Langdown ML, Sugden MC. Enhanced placental GLUT1 and GLUT3 expression in dexamethasone-induced fetal growth retardation. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185(1-2):109-17.
106. Kipmen-Korgun D, Ozmen A, Unek G, Simsek M, Demir R, Korgun ET. Triamcinolone up-regulates GLUT 1 and GLUT 3 expression in cultured human placental endothelial cells. *Cell Biochem Funct* 2012;30(1):47-53.
107. Brown K, Heller DS, Zamudio S, Illsley NP. Glucose transporter 3 (GLUT3) protein expression in human placenta across gestation. *Placenta* 2011;32(12):1041-9.
108. Simpson IA, Dwyer D, Malide D, Moley KH, Travis A, Vannucci SJ. The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295(2):E242-53.
109. Esterman A, Greco MA, Mitani Y, Finlay TH, Ismail-Beigi F, Dancis J. The effect of hypoxia on human trophoblast in culture: morphology, glucose transport and metabolism. *Placenta* 1997;18(2-3):129-36.
110. Ganguly A, McKnight RA, Raychaudhuri S, Shin BC, Ma Z, Moley K, Devaskar SU. Glucose transporter isoform-3 mutations cause early pregnancy loss and fetal growth restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(5):E1241-55.
111. Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Hahn T. Is fetal macrosomia in adequately controlled diabetic women the result of a placental defect?--a hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(4):258-61.

112. Kainulainen H, Järvinen T, Heinonen PK. Placental glucose transporters in fetal intrauterine growth retardation and macrosomia. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44(2):89-92.
113. Kalhan S, Parimi P. Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin Perinatol* 2000;24(2):94-106.
114. Vaughan OR, Davies KL, Ward JW, de Blasio MJ, Fowden AL. A physiological increase in maternal cortisol alters uteroplacental metabolism in the pregnant ewe. *J Physiol* 2016;594(21):6407-6418.
115. Sifianou P, Thanou V, Karga H. Metabolic and hormonal effects of antenatal betamethasone after 35 weeks of gestation. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(2):138-43.
116. Desoye G, van Poppel M. The feto-placental dialogue and diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(1):15-23.
117. Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat Metab* 2019;1(8):754-764.
118. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278(1):E1-E14.
119. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev* 2006;27(2):141-69.
120. Holly JMP, Biernacka K, Perks CM. The Neglected Insulin: IGF-II, a Metabolic Regulator with Implications for Diabetes, Obesity, and Cancer. *Cells* 2019;8(10)
121. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart 2010: Georg Thieme Verlag KG.
122. Plagemann A. A matter of insulin: developmental programming of body weight regulation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(3):143-8.
123. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85(11):818-20.
124. Fichna M, Fichna P. Glucocorticoids and beta-cell function. *Endokrynol Pol* 2017;68(5):568-573.
125. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
126. Kalhan SC, Schwartz R, Adam PA. Placental barrier to human insulin-I125 in insulin-dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40(1):139-42.
127. Vaughan OR, Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. Regulation of Placental Amino Acid Transport and Fetal Growth. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017;145:217-251.
128. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat* 2009;215(1):60-8.
129. Challier JC, Hauguel S, Desmazieres V. Effect of insulin on glucose uptake and metabolism in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(5):803-7.
130. Verhaeghe J, van Bree R, van Herck E, Coopmans W. Exogenous corticosteroids and in utero oxygenation modulate indices of fetal insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3449-53.

131. Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A. Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta* 2013;34(3):205-11.
132. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(6):1537-45.
133. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-32.
134. Miell JP, Englaro P, Blum WF. Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Horm Metab Res* 1996;28(12):704-7.
135. Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, Yasuno A, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S, Nakao K. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2542-7.
136. Marinoni E, Letizia C, Ciardo F, Corona G, Moscarini M, Di Iorio R. Effects of prenatal betamethasone administration on leptin and adiponectin concentrations in maternal and fetal circulation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(2):141.e1-6.
137. Linnemann K, Malek A, Sager R, Blum WF, Schneider H, Fusch C. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4298-301.
138. Coya R, Gualillo O, Pineda J, García MC, Busturia MA, Aniel-Quiroga A, Martul P, Señaris RM. Effect of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate, glucocorticoids, and insulin on leptin messenger RNA levels and leptin secretion in cultured human trophoblast. *Biol Reprod* 2001;65(3):814-9.
139. Reynolds CM, Segovia SA, Vickers MH. Experimental Models of Maternal Obesity and Neuroendocrine Programming of Metabolic Disorders in Offspring. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:245.
140. Plagemann A, Harder T. Hormonal programming in perinatal life: leptin and beyond. *Br J Nutr* 2009;101(2):151-2.
141. Su Y, Carey LC, Rose JC, Pulgar VM. Antenatal glucocorticoid exposure enhances the inhibition of adrenal steroidogenesis by leptin in a sex-specific fashion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304(12):E1404-11.
142. Sferruzzi-Perri AN, Sandovici I, Constancia M, Fowden AL. Placental phenotype and the insulin-like growth factors: resource allocation to fetal growth. *J Physiol* 2017;595(15):5057-5093.
143. Haywood NJ, Slater TA, Matthews CJ, Wheatcroft SB. The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes. *Mol Metab* 2019;19:86-96.
144. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(2):425-43, vii-viii.
145. Plikat K, Reichle A, Elmlinger MW, Schölmerich J. Hypoglycemia associated with the production of insulin-like growth factor (IGF)-II by a hemangiopericytoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128(6):257-60.
146. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(6):409-16.
147. Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13(5):1389-93.

148. Bang P, Degerblad M, Thorén M, Schwander J, Blum W, Hall K. Insulin-like growth factor (IGF) I and II and IGF binding protein (IGFBP) 1, 2 and 3 in serum from patients with Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;128(5):397-404.
149. Miell JP, Taylor AM, Jones J, Holly JM, Gaillard RC, Pralong FP, Ross RJ, Blum WF. The effects of dexamethasone treatment on immunoreactive and bioactive insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in normal male volunteers. *J Endocrinol* 1993;136(3):525-33.
150. Ogueh O, Miell JP, Jones JC, Jones JS, Alaghband-Zadeh J, Johnson MR. Antenatal dexamethasone and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Hum Reprod* 2000;15(6):1403-6.
151. Forbes K, Westwood M. The IGF axis and placental function. a mini review. *Horm Res* 2008;69(3):129-37.
152. Sferruzzi-Perri AN, Owens JA, Pringle KG, Roberts CT. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol* 2011;589(Pt 1):7-20.
153. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004;127(5):515-26.
154. Vatten LJ, Nilsen ST, Odegård RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics* 2002;109(6):1131-5.
155. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm Res* 2009;72(5):257-65.
156. Nativio R, Sparago A, Ito Y, Weksberg R, Riccio A, Murrell A. Disruption of genomic neighbourhood at the imprinted IGF2-H19 locus in Beckwith-Wiedemann syndrome and Silver-Russell syndrome. *Hum Mol Genet* 2011;20(7):1363-74.
157. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, Hintz RL, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(5):1548-55.
158. Leger J, Oury JF, Noel M, Baron S, Benali K, Blot P, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. I. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res* 1996;40(1):94-100.
159. Verhaeghe J, Vanstapel F, Van Bree R, Van Herck E, Coopmans W. Transient catabolic state with reduced IGF-I after antenatal glucocorticoids. *Pediatr Res* 2007;62(3):295-300.
160. Mosier HD, Spencer EM, Dearden LC, Jansons RA. The effect of glucocorticoids on plasma insulin-like growth factor I concentration in the rat fetus. *Pediatr Res* 1987;22(1):92-5.
161. Kajantie E, Hytinen T, Koistinen R, Risteli J, Rutanen EM, Seppälä M, Andersson S. Markers of type I and type III collagen turnover, insulin-like growth factors, and their binding proteins in cord plasma of small premature infants: relationships with fetal growth, gestational age, preeclampsia, and antenatal glucocorticoid treatment. *Pediatr Res* 2001;49(4):481-9.
162. Clemmons DR. Role of IGF-binding proteins in regulating IGF responses to changes in metabolism. *J Mol Endocrinol* 2018;61(1):T139-T169.

163. Rutanen EM, Koistinen R, Wahlström T, Bohn H, Ranta T, Seppälä M. Synthesis of placental protein 12 by human decidua. *Endocrinology* 1985;116(4):1304-9.
164. Eivindson M, Grønbaek H, Nielsen JN, Frystyk J, Flyvbjerg A, Jørgensen L, Vind I, Munkholm P, Jensen S, Brandslund I, Hey H. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in active Crohn's disease treated with omega-3 or omega-6 fatty acids and corticosteroids. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(10):1214-21.
165. Hills FA, English J, Chard T. Circulating levels of IGF-I and IGF-binding protein-1 throughout pregnancy: relation to birthweight and maternal weight. *J Endocrinol* 1996;148(2):303-9.
166. Boyne MS, Thame M, Bennett FI, Osmond C, Miell JP, Forrester TE. The relationship among circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins-1 and -2, and birth anthropometry: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1687-91.
167. Mayhew TM. Taking tissue samples from the placenta: an illustration of principles and strategies. *Placenta* 2008;29(1):1-14.
168. Schellong K, Neumann U, Rancourt RC, Plagemann A. Increase of long-term 'diabesity' risk, hyperphagia, and altered hypothalamic neuropeptide expression in neonatally overnourished 'small-for-gestational-age' (SGA) rats. *PLoS One* 2013;8(11):e78799.
169. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-54.
170. Nevado C, Valverde AM, Benito M. Role of insulin receptor in the regulation of glucose uptake in neonatal hepatocytes. *Endocrinology* 2006;147(8):3709-18.
171. Kuang R, Jahangiri A, Mascharak S, Nguyen A, Chandra A, Flanigan PM, Yagnik G, Wager JR, De Lay M, Carrera D, Castro BA, Hayes J, Sidorov M, Garcia JL, Eriksson P, Ronen S, Phillips J, Molinaro A, Koliwad S, Aghi MK. GLUT3 upregulation promotes metabolic reprogramming associated with antiangiogenic therapy resistance. *JCI Insight* 2017;2(2):e88815.
172. Lee JK, Garbe JC, Vrba L, Miyano M, Futscher BW, Stampfer MR, LaBarge MA. Age and the means of bypassing stasis influence the intrinsic subtype of immortalized human mammary epithelial cells. *Front Cell Dev Biol* 2015;3:13.
173. Heath KE, Argente J, Barrios V, Pozo J, Díaz-González F, Martos-Moreno GA, Caimari M, Gracia R, Campos-Barros A. Primary acid-labile subunit deficiency due to recessive IGFALS mutations results in postnatal growth deficit associated with low circulating insulin growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3 levels, and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1616-24.
174. Vatansever-Ozen S, Tiryaki-Sonmez G, Bugdayci G, Ozen G. The effects of exercise on food intake and hunger: relationship with acylated ghrelin and leptin. *J Sports Sci Med* 2011;10(2):283-91.
175. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, Lövdén M, Lindenberger U, Bäckman L, Braun-Dullaeus R, Ahrens D, Heinze HJ, Müller NG, Lessmann V, Sendtner M, Düzel E. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* 2016;131:142-54.

176. Ibarra-Reynoso LeR, Pisarchyk L, Pérez-Luque EL, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Whole-body and hepatic insulin resistance in obese children. *PLoS One* 2014;9(11):e113576.
177. Mohanraj L, Kim HS, Li W, Cai Q, Kim KE, Shin HJ, Lee YL, Lee WJ, Kim JH, Oh Y. IGFBP-3 inhibits cytokine-induced insulin resistance and early manifestations of atherosclerosis. *PLoS One* 2013;8(1):e55084.
178. Hedderich J, Sachs L. *Angewandte Statistik*. Springer Verlag GmbH Deutschland 2018, 16. Auflage.
179. J.Gaetano, Holm-Bonferroni sequential correction, An Excel calculator (1.1) [Microsoft Excel workbook], 2013.
https://www.researchgate.net/publication/236969037_Holm-Bonferroni_Sequential_Correction_An_EXCEL_Calculator.
180. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtsmedizin. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage. AWMF-Registriernummer: 057-008.
https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/057_D_Diabetes_Ges/057-008pr_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf.
181. Gynecologists ACoOa. ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):210-2.
182. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, Charles MA, Chatzi L, Chevrier C, Chrousos GP, Corpeleijn E, Costa O, Costet N, Crozier S, Devereux G, Doyon M, Eggesbø M, Fantini MP, Farchi S, Forastiere F, Georgiu V, Godfrey KM, Gori D, Grote V, Hanke W, Hertz-Picciotto, Heude B, Hivert MF, Hryhorczuk D, Huang RC, Inskib H, Karvonen AM, Kenny LC, Koletzko B, Küpers LK, Lagström H, Lehmann I, Magnus P, Majewska R, Mäkelä J, Manios Y, McAuliffe Fm, McDonald SX, Mehegan J, Melén E, Mommers M, Morgen CS, Moschonis G, Murray D, Ní Chaoihm C, Nohr EA, Nybo Andersen AM, Oken E, Oostvogels A, Pac A, PapadopoulouE, Pekkanen J, Pizzi C, Polanski K, Porta D, Richiardi L, Rifas-Shiman SL, Roeleveld N, Ronfani L, Santos AC, Standl M, Stigum H, Stoltenberg C, Thiering E, Thijs C, Torrent M, Though SC, Trnovec T, Turner S, van Gelder M, van Rossem L, von Berg A, Vrijheid M, Vrijkotte T, West J, Wijga AH, Wright J, Zvinchuk O, Sørensen T, Lawlor DA, Gaillard R, Jaddoe V. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019;126(8):984-995.
183. A. Quételet: Recherches sur le poids de l'homme aux different âges. *Nouveaux Memoires de l'Academie Royale des Sciences et Belle-Lettres de Bruxelles* 7, 1832.
184. World Health Organization Regional Office for Europe. Body mass index - BMI . <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
185. Fritz Rohrer: Der Index der Körperfülle als Maß des Ernährungszustandes, *Münchener Med. Wschr.* 68(1921), 580-582.
186. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11(10):1305-19.
187. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(3):333-7.

188. Adair FL TH. A study of the weight and dimensions of the human placenta and its relation to the weight of the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1925;10:172.
189. Hayward CE, Lean S, Sibley CP, Jones RL, Wareing M, Greenwood SL, Dilworth MR. Placental Adaptation: What Can We Learn from Birthweight:Placental Weight Ratio? *Front Physiol* 2016;7:28.
190. Braun F, Hardt AK, Ehrlich L, Sloboda DM, Challis JRG, Plagemann A, Henrich W, Braun T. Sex-specific and lasting effects of a single course of antenatal betamethasone treatment on human placental 11 β -HSD2. *Placenta* 2018;69:9-19.
191. Group HSCR. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010;117(5):575-84.
192. Sridhar SB, Darbinian J, Ehrlich SF, Markman MA, Gunderson EP, Ferrara A, Hedderson MM. Maternal gestational weight gain and offspring risk for childhood overweight or obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(3):259.e1-8.
193. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773-9.
194. Lowe WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, Catalano PM, Linder B, Brickman WJ, Clavton P, Deerochanawong C, Hamilton J, Josefson JL, Lashley M, Lawrence JM, Lebenthal Y, Ma R, Maresh M, McCance D, Tam WH, Sacks DA, Dyer AR, Metzger BE. Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA* 2018;320(10):1005-1016.
195. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Schunck K, Somville T, Sorger M, Association GD, Obstetrics GAfGa. Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecologyand Obstetrics (DGGG). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122(7):395-405.
196. Hughes RC, Rowan J, Florkowski CM. Is There a Role for HbA1c in Pregnancy? *Curr Diab Rep* 2016;16(1):5.
197. Adam K, Ou CN, Cotton DB. Combined effect of terbutaline and betamethasone on glucose homeostasis in preterm labor. *Fetal Diagn Ther* 1993;8(3):187-94.
198. Ferguson JE, Dyson DC, Holbrook RH, Schutz T, Stevenson DK. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):788-95.
199. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 2):869-77.
200. Ott R, Stupin JH, Loui A, Eilers E, Melchior K, Rancourt RC, Schellong K, Ziska T, Dudenhausen JW, Henrich W, Plagemann A. Maternal overweight is not an independent risk factor for increased birth weight, leptin and insulin in newborns of gestational diabetic women: observations from the prospective 'EaCH' cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):250.
201. Walsh JM, McGowan CA, Mahony RM, Foley ME, McAuliffe FM. Obstetric and metabolic implications of excessive gestational weight gain in pregnancy. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(7):1594-600.

202. Louard RJ, Bhushan R, Gelfand RA, Barrett EJ, Sherwin RS. Glucocorticoids antagonize insulin's antiproteolytic action on skeletal muscle in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(1):278-84.
203. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadjian R, Steil GM. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):453-9.
204. Ogueh O, Hills FA, Chard T, Johnson MR. Antenatal dexamethasone therapy does not affect circulating concentrations of insulin-like growth factor binding protein-1. *Hum Reprod* 1998;13(6):1714-6.
205. Chassen S, Jansson T. Complex, coordinated and highly regulated changes in placental signaling and nutrient transport capacity in IUGR. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019
206. Ramirez VI, Miller E, Meireles CL, Gelfond J, Krummel DA, Powell TL. Adiponectin and IGFBP-1 in the development of gestational diabetes in obese mothers. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014;2(1):e000010.
207. Hauguel-de Mouzon S, Leturque A, Alsat E, Loizeau M, Evain-Brion D, Girard J. Developmental expression of Glut1 glucose transporter and c-fos genes in human placental cells. *Placenta* 1994;15(1):35-46.
208. Illsley NP, Sellers MC, Wright RL. Glycaemic regulation of glucose transporter expression and activity in the human placenta. *Placenta* 1998;19(7):517-24.
209. Hahn T, Hahn D, Blaschitz A, Korgun ET, Desoye G, Dohr G. Hyperglycaemia-induced subcellular redistribution of GLUT1 glucose transporters in cultured human term placental trophoblast cells. *Diabetologia* 2000;43(2):173-80.
210. Hahn T, Barth S, Weiss U, Mosgoeller W, Desoye G. Sustained hyperglycemia in vitro down-regulates the GLUT1 glucose transport system of cultured human term placental trophoblast: a mechanism to protect fetal development? *FASEB J* 1998;12(12):1221-31.
211. Hauguel S, Desmaizieres V, Challier JC. Glucose uptake, utilization, and transfer by the human placenta as functions of maternal glucose concentration. *Pediatr Res* 1986;20(3):269-73.
212. Novakovic B, Gordon L, Robinson WP, Desoye G, Saffery R. Glucose as a fetal nutrient: dynamic regulation of several glucose transporter genes by DNA methylation in the human placenta across gestation. *J Nutr Biochem* 2013;24(1):282-8.
213. Hahn T, Barth S, Hofmann W, Reich O, Lang I, Desoye G. Hyperglycemia regulates the glucose-transport system of clonal choriocarcinoma cells in vitro. A potential molecular mechanism contributing to the adjunct effect of glucose in tumor therapy. *Int J Cancer* 1998;78(3):353-60.
214. Norris AW, Wang C, Yao J, Walsh SA, Sawatzke AB, Hu S, Sunderland JJ, Segar JL, Ponto LL. Effect of insulin and dexamethasone on fetal assimilation of maternal glucose. *Endocrinology* 2011;152(1):255-62.
215. Ericsson A, Hamark B, Jansson N, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Hormonal regulation of glucose and system A amino acid transport in first trimester placental villous fragments. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288(3):R656-62.
216. Holme AM, Holm MB, Roland MCP, et al. The 4-vessel Sampling Approach to Integrative Studies of Human Placental Physiology In Vivo. *J Vis Exp* 2017(126) (In eng).
217. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, Rouse DJ, McKenna DS, Clark EA, Thorp JM, Chien EK, Peaceman AM,

- Gibbs RS, Swamy GK, Norton ME, Casey BM, Caritis SN, Tolosa JE, Sorokin Y, VanDorsten JP, Jain L. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;374(14):1311-20.
218. Simmons MA, Jones MD, Battaglia FC, Meschia G. Insulin effect on fetal glucose utilization. *Pediatr Res* 1978;12(2):90-2.
219. Davidson S, Shtauf B, Gil-Ad I, Maayan R, Sulkes J, Weizman A, Merlob P. Insulin, insulin-like growth factors-I and -II and insulin-like growth factor binding protein-3 in newborn serum: association with normal fetal head growth and head circumference. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(2):151-8.
220. Clifton VL, Hodyl NA, Murphy VE, Giles WB, Baxter RC, Smith R. Effect of maternal asthma, inhaled glucocorticoids and cigarette use during pregnancy on the newborn insulin-like growth factor axis. *Growth Horm IGF Res* 2010;20(1):39-48.
221. Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S, Rascher W, Lee PD, Kiess W. IGF-I, IGF-II, free IGF-I and IGFBP-1, -2 and -3 levels in venous cord blood: relationship to birthweight, length and gestational age in healthy newborns. *Acta Paediatr* 1997;86(8):826-33.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne-Katrin Hardt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen einer einmaligen Lungenreifeinduktion mit Betamethason auf die materno-plazento-fetale Glukosehomöostase“ („Effects of a single course of antenatal betamethasone on materno-placento-fetal glucose homeostasis“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten und Datenauswertungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung).

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

26.04.2021

Unterschrift

7 Anteilserklärung

Die im Ergebnisteil beschriebenen maternalen, plazentaren und fetalen Charakteristika (Kapitel 3.1. Beschreibung des Studienkollektivs) sind größtenteils bereits veröffentlicht:

Braun F¹, Hardt AK, Ehrlich L³, Sloboda DM, Challis JRG, Plagemann A, Henrich W, Braun T. Sex-specific and lasting effects of a single course of antenatal betamethasone treatment on human placental 11 β -HSD2. *Placenta* 2018;69:9-19.

Meine Beiträge an dieser Publikation im Einzelnen:

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn PD Dr. Thorsten Braun. Für die Durchführung der Studie, Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen, Dokumentation der Primärdaten und Gewinnung von Blut- und Plazentagewebeproben, waren Frau Dr. Anna Gusarova, Frau Dr. Franziska Braun Tavares und ich gemeinsam verantwortlich. Die Vorbereitungsschritte für die Western Blot-Diagnostik (Proteinextraktion, Bradford Assay) haben Frau Dr. Braun Tavares, Frau Loreen Ehrlich und ich gemeinsam durchgeführt. Die statistische Auswertung der maternalen, fetalen und plazentaren Charakteristika des Studienkollektivs (wie in Kapitel 3.1. beschrieben) erfolgte gemeinsam mit Frau Dr. Braun Tavares unter der Supervision von Herrn PD Dr. Braun und Herrn Dr. Thomas Harder (RKI). Das Manuskript für die Publikation wurde von Frau Dr. Braun Tavares verfasst und von mir mit überarbeitet.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

1. Braun F, Hardt AK, Ehrlich L, Sloboda DM, Challis JRG, Plagemann A, Henrich W, Braun T. Sex-specific and lasting effects of a single course of antenatal betamethasone treatment on human placental 11 β -HSD2. *Placenta* 2018; 69:9-19.
2. Gütling H, Bionaz M, Sloboda DM, Ehrlich L, Braun F, Gramzow AK, Henrich W, Plagemann A, Braun T. The importance of selecting the right internal control gene to study the effects of antenatal glucocorticoid administration in human placenta. *Placenta* 2016 Aug; 44:19-22.

Kongressbeiträge

1. Gramzow AK, Braun F, Ehrlich L, Husar A, Sloboda DM, Henrich W, Plagemann A, Braun T. Sex-specific alterations in materno-fetal metabolic state after a single course of BET. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* (2017), Volume 8, Supplement 1, S291.
2. Gramzow AK, Braun F, Ehrlich L, Husar A, Sloboda DM, Challis JRG, Henrich W, Plagemann A, Braun T. Single course of antenatal betamethasone administration decreased fetal growth and altered maternal-fetal glucose homeostasis. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* (2013), Volume 4, Supplement 2, S316-317. (8. DOHaD Kongress, Singapur, 2013: Abstract, Poster)
3. Gramzow AK, Braun F, Ehrlich L, Husar A, Sloboda DM, Henrich W, Plagemann A, Braun T. Lungenreifeinduktion mit Betamethason – Effekte auf das fetale Wachstum und die Glukosehomöostase. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie (ZGN)* 217(S01) (2013) V01_5. (26. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), Berlin, 2013: Abstract, Vortrag)
4. Braun F, Gramzow AK, Ehrlich L, Husar A, Sloboda DM, Henrich W, Plagemann A, Braun T. Sex-specific changes in placental glucocorticoid barrier at term after a single course of antenatal betamethasone in preterm pregnancies. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* (2017), Volume 8, Supplement 1, S287.
5. Braun T, Braun F, Gramzow AK, Ehrlich L, Husar A, Sloboda DM, Challis JRG, Plagemann A, Henrich W. Long-term sex-specific effects of a single course of antenatal betamethasone treatment on placental cortisol barrier. *Reproductive Sciences*, Volume 21, Supplement 3 (2014), S21A.

6. Braun F, Gramzow AK, Ehrlich L, Husar A, Sloboda DM, Challis JRG, Henrich W, Plagemann A, Braun T. Sex-specific effects of a single course of antenatal beta-methasone treatment on maternal and fetal ACTH and Cortisol levels in humans. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* (2013), Volume 4, Supplement 2, S237.
7. Braun F, Gramzow AK, Ehrlich L, Husar A, Sloboda DM, Challis JRG, Henrich W, Plagemann A, Braun T. Untersuchungen zu den Effekten der antenatalen Lungenreifeinduktion mit Betamethason auf die maternalen und fetalen ACTH- und Cortisol-Spiegel. *ZGN 217 (S01) (2013) V08_3*.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Braun bedanken, für die Bereitstellung des Themas, seiner höchst engagierten Betreuung, Unterstützung, Motivation und Geduld.

Ich danke Loreen Ehrlich ohne die ich die Zeit im Labor vermutlich nicht überlebt hätte, für ihre fachliche Expertise und zwischenmenschliche Unterstützung, die geprägt war von Empathie, Herzlichkeit und Humor, wodurch die Laborzeit für mich immer in schöner Erinnerung bleiben wird.

Mein besonderer Dank gilt zudem Franziska Braun Tavares, die mit mir die aufregende Zeit des "Plazentasammelns" und die Laborzeit geteilt hat, für ihre Zuverlässigkeit, Kompetenz und Freundschaft. Sie war und ist für mich stets eine Quelle der Motivation.

Ich danke allen Frauen, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen, zudem dem Klinikpersonal der Geburtsmedizin an den Charité-Campi Virchow Klinikum und Mitte, insbesondere den Hebammen. Anna Gusarova danke ich für die Vorarbeit des „Plazentasammelns“ und Kerstin Melchior und Thomas Ziska für ihr stets offenes Ohr bei Fragen zur Labordiagnostik.

Meiner Schwester Katja danke ich für den emotionalen Beistand und das fleißige Korrekturlesen. Ich danke meinen Eltern, die mir bei allen Höhen und Tiefen dieser Arbeit beigestanden haben. Meinen Freunden, insbesondere Elvira und Ina, danke ich für die Motivation. Ich danke meinen Schwiegereltern, vor allem für die Unterstützung bei der Kinderbetreuung.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinem Ehemann Sebastian, der mich immer wieder angespornt hat weiter zu machen und mir zuhause den Rücken freigehalten hat und unseren beiden Töchtern Pia und Hedda.