
**Wall Motion Tracking in der fetalen
Echokardiographie**

–

**Die Untersuchung des Einflusses von maternalem Diabetes auf die
fetale myokardiale Deformierung mittels zweidimensionalem
Speckle Tracking**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Maleen Reitz

Gießen (2023)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Abteilung für Pränatalmedizin und fetale Therapie

1. Gutachter: Prof. Dr. Roland Axt-Flidner

2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Jux

Tag der Disputation: 26. September 2023

Widmung

Allen, die mich auf meinem Weg unterstützt haben

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	I
TABELLENVERZEICHNIS	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 Häufigkeit und Bedeutung einer Diabeteserkrankung.....	1
1.2 Beurteilung der fetalen kardialen Funktion	3
1.2.1 Wall Motion Tracking: zweidimensionales Speckle Tracking	4
1.2.2 Prinzipien des zweidimensionalen Speckle Tracking.....	4
1.3 Diabetische Erkrankungen.....	8
1.3.1 Definition	8
1.3.2 Diabetes Mellitus Typ 1	8
1.3.3 Diabetes Mellitus Typ 2.....	8
1.3.4 Diagnostik eines manifesten Diabetes	9
1.3.5 Therapie des Diabetes Mellitus Typ 1	9
1.3.6 Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2	9
1.3.7 Gestationsdiabetes.....	10
1.3.8 Diagnostik eines Gestationsdiabetes.....	11
1.3.9 Therapie und Therapieziele einer Diabetes-Erkrankung in der Schwangerschaft	12
1.3.10 Bedeutung des HbA1c - Wertes.....	13

1.3.11 Risiken einer Diabetes - Erkrankung in der Schwangerschaft für Mutter und Kind.....	13
1.4 Der Einfluss einer diabetischen Erkrankung auf das (fetale) Herz.....	15
2 ZIEL DER ARBEIT.....	18
3 MATERIAL UND METHODE	19
3.1 Studienpopulation	19
3.2 Echokardiographie	19
3.3 Strain - und Strainrate - Analyse	20
3.4 Statistische Analyse	24
4 ERGEBNISSE.....	25
4.1 BMI.....	35
4.2 HbA1c.....	37
4.3 Intra- und Interobserver - Variabilität.....	39
5 DISKUSSION.....	40
5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung	40
5.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur	41
5.3 Speckle Tracking bei verschiedenen Pathologien	43
5.4 Konklusion.....	45
6 ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH).....	46
7 ZUSAMMENFASSUNG (ENGLISCH) / ABSTRACT.....	47

<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	<i>IV</i>
<i>PUBLIKATIONEN</i>	<i>V</i>
<i>ERKLÄRUNG</i>	<i>VI</i>
<i>DANKSAGUNG</i>	<i>VII</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeit des Gestationsdiabetes und präkonzeptionellen Diabetes mellitus....	2
Abbildung 2: Aufteilung des Ventrikels in sechs gleichgroße Segmente	7
Abbildung 3: Beispiel für ein Videoschnitt mit Ultraextend	21
Abbildung 4: Beispiel für Myokard Markierungen in Testdriver	22
Abbildung 5: Beispiel zur Anpassung der Myokarddicke	22
Abbildung 6: Peak Longitudinale Strain Werte in nummerischer und graphischer Darstellung	23
Abbildung 7: Aufteilung der Studienpopulation.....	25
Abbildung 8: GLPSS des linken Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt ...	29
Abbildung 9: GLPSS des rechten Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt .	29
Abbildung 10: GLPSS des linken Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt .	34
Abbildung 11: GLPSS des rechten Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt	34
Abbildung 12: Aufteilung des BMI innerhalb der Studienpopulation.....	35
Abbildung 13: Aufteilung des HbA1c-Wertes innerhalb der Studienpopulation	37
Abbildung 14: GLPSS des linken Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	38
Abbildung 15: GLPSS des rechten Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diabetes Diagnostik	9
Tabelle 2: Auswertung des 50 g - oGTT	11
Tabelle 3: 75 g - oGTT	12
Tabelle 4: Ziel-Blutzucker-Werte während der Schwangerschaft	12
Tabelle 5: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels in der 28+0 SSW.....	27
Tabelle 6: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels in der 28+0 SSW.....	27
Tabelle 7: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels in der 34+0 SSW.....	28
Tabelle 8: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels in der 34+0 SSW.....	28
Tabelle 9: Subgruppen Vergleich der GLPSS des linken Ventrikels in der 28+0 SSW	30
Tabelle 10: Subgruppen Vergleich der GLPSS des rechten Ventrikels in der 28+0 SSW	30
Tabelle 11: Subgruppen Vergleich der GLPSS des linken Ventrikels in der 34+0 SSW	31
Tabelle 12: Subgruppen Vergleich der GLPSS des rechten Ventrikels in der 34+0 SSW	31
Tabelle 13: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels in der 28+0 SSW	32
Tabelle 14: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels in der 28+0 SSW...	32
Tabelle 15: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels in der 34+0 SSW	33
Tabelle 16: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels in der 34+0 SSW...	33
Tabelle 17: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels bei Normalgewichtigen im Vergleich zu adipösen schwangeren Diabetikerinnen	36
Tabelle 18: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels bei Normalgewichtigen im Vergleich zu adipösen schwangeren Diabetikerinnen	36
Tabelle 19: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	37
Tabelle 20: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	38

Abkürzungsverzeichnis

AV-Klappe	Atrioventrikulär-Klappe
BMI	Body-Mass-Index
dGDM	diätetischer Gestationsdiabetes
DMI	Diabetes mellitus Typ I
DMII	Diabetes mellitus Typ II
FGR	fetal growth retardation, fetale Wachstumsrestriktion
GDM	Gestationsdiabetes
GLPSS	global longitudinal peak systolic strain
iGDM	insulinpflichtiger Gestationsdiabetes
LJ	Lebensjahre
LV	Linker Ventrikel / linksventrikulär
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PA/IVS	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
ROI	Region of Interest
RV	Rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
RVDCC	RV dependent coronary circulation, RV abhängige Koronarzirkulation
SSW	Schwangerschaftswoche
2D-STE	zweidimensionales Speckle Tracking

1 Einleitung

1.1 Häufigkeit und Bedeutung einer Diabeteserkrankung

Im Jahr 2019 sind in Deutschland fast zehn Prozent der Bevölkerung an einer diabetischen Stoffwechselstörung erkrankt.¹ In der Zukunft wird die Diabetesprävalenz voraussichtlich weiterhin steigen.²

Hierzulande stellt Diabetes die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter dar, auch hier wird mit weiterhin steigenden Zahlen gerechnet.³ Geschätzt sind 15 pro 100.000 Jugendliche unter 18 Jahren an Typ-II-Diabetes und 236 pro 100.000 Jugendlichen an Typ-I-Diabetes erkrankt.⁴ Demnach sollen im Jahr 2026 drei von 1.000 Kindern an einem Typ-I-Diabetes erkrankt sein.⁵

Diese hohe Rate zeigt sich auch bei Frauen im gebärfähigen Alter. 2017 war bei 0,9% der untersuchten Geburten ein präkonzeptioneller Diabetes der Mutter bekannt, bei 5,9% der Geburten lag ein Gestationsdiabetes vor.⁶ Andere Studien zeigen sogar eine Prävalenz von bis zu 13,2% der untersuchten Schwangerschaften.⁷ Anhand Abbildung 1 wird ersichtlich, dass sich bezüglich der Häufigkeit einer Diabeteserkrankung in der Schwangerschaft, vor allem beim Gestationsdiabetes, eine steigende Tendenz zeigt.

¹ Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2019), S.20

² Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2019), S.11

³ Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2019), S.124

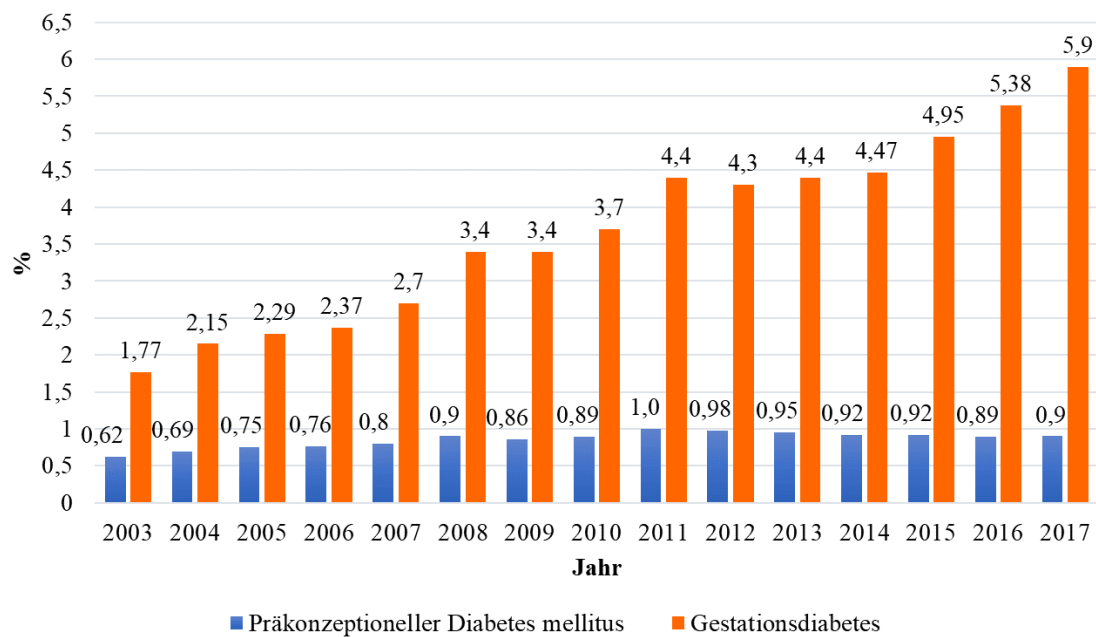
⁴ Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2019), S.15

⁵ Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2019), S.124

⁶ Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2019), S.150

⁷ Melchior (2017), S.415

Abbildung 1: Häufigkeit des Gestationsdiabetes und präkonzeptionellen Diabetes mellitus



Quelle: Eigene Darstellung nach Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2019), S.150

Experimente zeigen, dass eine diabetische Erkrankung Veränderungen im fetalen Myokard hervorrufen kann.^{8 9 10} Eine Schwangerschaft und Geburt mit einer mütterlichen Diabeteserkrankung ist mit erhöhten Komplikationen und Risiken verbunden und zählt immer zu den Risikoschwangerschaften.^{11 12 13} Bei diesen gibt es erhöhte Raten von angeborenen Herzfehlern und dem Auftreten einer hypertrophen Kardiomyopathie.^{14 15} Dies zeigt die aktuelle und vor allem auch zukünftige Wichtigkeit der genauen Untersuchung des Einflusses einer maternalen Diabeteserkrankung auf den Feten. In dieser Dissertation wird daher der Einfluss eines maternalen Diabetes auf die fetale kardiale Funktion anhand der myokardialen Deformierung mittels zweidimensionalem Speckle Tracking betrachtet.

⁸ Huang (2010), S.E969-E971

⁹ Turdi (2013), S.117–129

¹⁰ Bunt (2005), S.3226-3227

¹¹ Metzger (2008), S.2000

¹² Crowther (2005), S.2482-2484

¹³ Kleinwechter (2013/14), S.4

¹⁴ Loffredo (2001), S.104

¹⁵ Gutgesell (1980), S.446

1.2 Beurteilung der fetalen kardialen Funktion

Eine allgemeine sonographische Beurteilung des fetalen Herzens ist Bestandteil des routinemäßigen Screenings als Teil der Mutterschafts-Richtlinien.¹⁶ Mit Hilfe der kardialen Echokardiographie erfolgt eine detailreichere Betrachtung, die nicht nur das fetale Herz auf strukturelle Fehlbildungen¹⁷, sondern auch die kardiale Funktion untersucht.¹⁸ Fetale Echokardiographie ist damit ein fundamentaler Bestandteil der Pränataldiagnostik.

Es gibt verschiedenen Möglichkeiten, die fetale Herzfunktion zu untersuchen. Diese sind allerdings durch die gegebenen in utero Untersuchungsgegebenheiten limitiert sind. Dazu zählen vor allem fetale Bewegungen und die noch kleine Größe des fetalen Herzens.¹⁹ Ein weiteres Hindernis besteht darin, dass kardiale Funktionseinschränkung beim Feten häufig latent verlaufen und so nur schwer mit den herkömmlichen Untersuchungsmethoden detektiert werden können.²⁰ So werden die Methoden, mit denen versucht wird, die fetale Herzfunktion zu bestimmen, als schwierig, schwer reproduzierbar und schwer durchführbar beschrieben.²¹

Zu den Techniken, mit denen die kardiale Funktion des Feten pränatal beurteilt werden kann, zählen:

- Konventionelles B-Bild (B = brightness = Helligkeitsmodulation²²)²³
- M - Mode (M = Motion = Bewegung)²⁴
- Konventionelle Dopplersonographie (Farb- und Spektraldopplersonographie)
- Tissue Doppler Imaging²⁵

¹⁶ Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts - Richtlinien“) (2022), S.21

¹⁷ Allan (1982), S.573

¹⁸ Sahn (1991), S.1288-1294

¹⁹ Enzensberger (2014b), S.57

²⁰ Crispi (2008), S.254.e5

²¹ Hernandez-Andrade (2012), S.22

²² Nowak (2006), S.344

²³ Enzensberger (2017a), S.E26

²⁴ Nowak (2006), S.344

²⁵ Enzensberger (2014b), S.58-60

1.2.1 Wall Motion Tracking: zweidimensionales Speckle Tracking

Speckle Tracking ist eine neuere Doppler-, und damit winkelunabhängige, Untersuchungsmethode²⁶ zur Herzfunktionsanalyse^{27 28} und ermöglicht die Detektion von kardialen Funktionsstörungen bei Kindern und Erwachsenen bereits im Anfangsstadium.²⁹ Diese Untersuchungsmethode hat bereits Einzug in die fetale Echokardiographie gefunden^{30 31} und ermöglicht potenziell, das Verständnis und die Beurteilung der fetalen myokardialen Funktion zu verbessern.

Es werden Ultraschallsequenzen, die im B-Mode aufgenommen wurden, in einem zweiten Schritt offline mit einer Software analysiert. Durch die Streuung der Ultraschallstrahlen an myokardialen Strukturen, entsteht eine Musterung, die als „Speckles“ definiert wird.³² Die Speckles folgen der Gewebedynamik und -verformung, in diesem Fall der Myokardbewegung während des Herzzyklus. Somit kann im Rahmen einer Bild-zu-Bild-Analyse die Bewegung der Speckles und damit die Myokardbewegung beobachtet werden („Tracking“).^{33 34 35} Dabei werden die Deformations- und Performanceparameter, nämlich Strain und Strainrate, ermittelt.

1.2.2 Prinzipien des zweidimensionalen Speckle Tracking

Im folgenden Kapitel werden die Prinzipien des zweidimensionalen Speckle Tracking genauer beschrieben. Dabei wird durchgehend auf Marwick et al. Bezug genommen.³⁶

Der Ultraschall basiert darauf, dass Schallwellenimpulse ausgesendet werden, die vom Gewebe unterschiedlich stark absorbiert bzw. reflektiert werden. Das reflektierte Echo-signal wird detektiert. Dieses empfangene Signal wird als Radiofrequenzsignal bezeichnet. Auf Grundlage dieses Radiofrequenzsignals wird, je nach Intensität des Signals, ein

²⁶ Enzensberger (2017a), S.E26

²⁷ Mor-Avi (2011), S.173-176

²⁸ Kammler (2017), S. 1 ff.

²⁹ Poterucha (2012), S.733-740

³⁰ Enzensberger (2017a), S.E29

³¹ Crispi (2012), S.105

³² Kammler (2017), S. 1 ff.

³³ Enzensberger (2014b), S.60

³⁴ Enzensberger (2017a), S.E26

³⁵ Willruth (2012), S.115

³⁶ Marwick (2007), S.1 ff

Bild in Graustufenwerten erzeugt. Durch Speckles wird somit das Radiofrequenzsignal visuell dargestellt. Eine Bewegung des Myokards führt demnach zur Bewegung des Radiofrequenzsignals, demzufolge zur Bewegung der Graustufen-Darstellung und schließlich auch zu einer Bewegung der Speckles.

Das Grundprinzip des Speckle Tracking besteht darin, dass das Myokardgewebe als Grauabstufungen im B-Bild des Ultraschalls dargestellt wird. Dieses „Speckle pattern“ dient als „Fingerabdruck“ des myokardialen Abschnittes.

Wenn sich der betrachtete Myokardabschnitt bewegt, bewegt sich auch das typische Speckle pattern mit. Somit kann die Bewegung des Myokards im Verlauf eines Herzzyklus im B-Bild nachverfolgt werden. Dies geschieht entweder direkt anhand des Radiofrequenzsignals oder indirekt anhand der Graustufenwerte. Da die Nachverfolgung von Bild zu Bild erfolgt, hat die Bildrate einen entscheidenden Einfluss. Bei einer Detektion mithilfe des Radiofrequenzsignals sollte die Veränderungen möglichst gering gehalten werden, daher ist eine hohe Bildrate notwendig. Bei der Graustufendarstellung geht man davon aus, dass sich nur die Position des Pixels verändert. Somit werden mittlere Bildraten benötigt, um die Bewegung der Speckles zu erkennen.

Anhand dieser Nachverfolgung der Speckles kann ein Geschwindigkeitsvektor angegeben werden, der wiederum in einzelne Richtungsvektoren aufgegliedert werden kann. So kann jeder Myokardabschnitt (Region of Interest: ROI) in einem Vektorfeld dargestellt werden. Auf dieser Grundlage können nun die Deformations- und Performanceparameter Strain und Strainrate bestimmt werden.

Strain beschreibt die Deformation eines Objektes. In der eindimensionalen Ebene ist dies die Veränderung der Länge. So ist der Strain (ϵ) eines Objektes von der ursprünglichen Länge (L_0), das verlängert oder verkürzt wurde, zu einer neuen Länge (L) wie folgt definiert:³⁷

$$\epsilon = \frac{L - L_0}{L_0}$$

³⁷ Marwick (2007), S.7

Der Strain ist demnach die Veränderung der longitudinalen Deformation des Myokards zwischen der Diastole und der Systole.³⁸ Er ist eine reine Zahl ohne Maßeinheit (dimensionslos), er kann als Dezimal- oder Prozentzahl (multipliziert mit 100) dargestellt werden.³⁹ Der longitudinale Strain bekommt ein negatives Vorzeichen, da es sich um eine Verkürzung des Myokards handelt. Je stärker die Kontraktion und demnach die Verkürzung des Myokards ausfällt, desto mathematisch negativer ist der Strain.⁴⁰

In der zwei- oder sogar dreidimensionalen Ebene wird der „Shear Strain“ betrachtet, der auch den Auslenkungswinkel berücksichtigt.

Die Strainrate (SR) beschreibt die Rate der Deformation und damit die Performance, sie ist die zeitliche Ableitung des Strains.⁴¹ Sie stellt damit die Veränderung des Strain pro Zeiteinheit dar.⁴²

$$SR = \frac{d\varepsilon}{dt}$$

Da eine Myokardbewegung nicht-linear erfolgt, müssen in der Praxis weitere Korrekturfaktoren berücksichtigt werden, die sich abhängig von der jeweiligen Software unterscheiden.

Der Ventrikel ist im Längsschnitt in sechs gleichlange anatomische Segmente aufgeteilt:

- basales, mittleres und apikales Segment der freien Ventrikelwand
- basales, mittleres und apikales Segment des interventrikulären Septums

³⁸ Kandels (2021), S.72

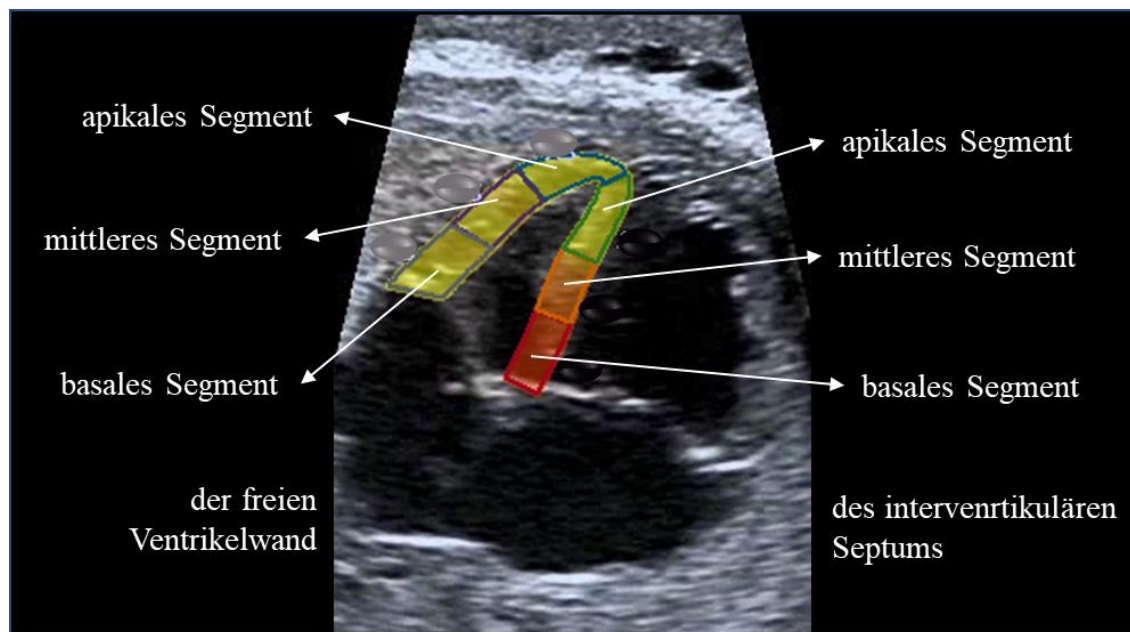
³⁹ Marwick (2007), S.8

⁴⁰ Kammler (2017), S. 1 ff.

⁴¹ Marwick (2007), S.8

⁴² Kammler (2017), S. 1 ff.

Abbildung 2: Aufteilung des Ventrikels in sechs gleichgroße Segmente



Quelle: eigener Screenshot (bearbeitet) aus Testdriver

Für diese jeweiligen Segmente werden der Strain und die Strainrate bestimmt. Der „global Strain“ wird dabei durch den Mittelwert aller Strain-Werte der sechs Segmente bestimmt.⁴³ Der global Strain ist damit am zuverlässigsten und hat sich in der klinischen Routine als Messwert manifestiert.^{44 45}

Des Weiteren ist es relevant in welcher Herzphase (end-diastolisch oder end-systolisch) die Messung des Strains erfolgt.⁴⁶ Bei Betrachtung des „Peak - Systolic Strain“, der die maximale Deformation im Verlauf eines Herzzyklus angibt, spielt die Herzphase demnach keine Rolle.⁴⁷

Aus der Zusammenschau dieser einzelnen Komponenten ergibt sich der „Globale Longitudinale Peak - Systolic Strain“ (GLPSS). Dieser wird aus den zuvor aufgeführten Gründen in der vorliegenden Dissertation hauptsächlich betrachtet.

⁴³ Kammler (2017), S. 1 ff.

⁴⁴ Enzensberger (2019), S.391

⁴⁵ Kammler (2017), S. 1 ff.

⁴⁶ Voigt (2015), S.8

⁴⁷ Enzensberger (2017a), S.E26 ff.

1.3 Diabetische Erkrankungen

1.3.1 Definition

Diabetes ist eine Stoffwechselerkrankung, die sich durch Hyperglykämien auszeichnet. Die Ursache liegt in einer gestörten Insulinwirkung und/oder Insulinsekretion. Die diabetischen Erkrankungen werden nach ihrer Ätiologie klassifiziert. Es werden vier Gruppen unterschieden: Diabetes mellitus Typ 1 (DMI), Diabetes mellitus Typ 2 (DMII), andere Diabetesformen: MODY (Maturity - onset Diabetes of the Young)⁴⁸ genannt und Gestationsdiabetes (GDM).⁴⁹

1.3.2 Diabetes Mellitus Typ 1

Der DMI zeichnet sich durch einen absoluten Insulinmangel aus. Dieser wird meist durch eine autoimmunologisch bedingte Zerstörung der Beta-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas bedingt. In seltenen Fällen liegt eine idiopathische Ursache vor. Ab einer Zerstörung von 80% der Beta-Zellen kommt es zu Hyperglykämien und der Verlust kann nicht weiter kompensiert werden.⁵⁰

1.3.3 Diabetes Mellitus Typ 2

Menschen mit Diabetes Mellitus Typ 2 leiden an einer steigenden Insulinresistenz, die Beta - Zellen des Pankreas sezernieren weniger Insulin und gleichzeitig bestehen eine weiterhin erhöhte Glukagonsekretion und absterbende Beta-Zellen. Die zugrunde liegenden Ursachen des DMII sind vielfältig. Hervorgerufen wird die Erkrankung häufig durch ein Zusammenspiel einer genetischen Prädisposition und eines typischen „Wohlstandssyndrom“ (Adipositas, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Glukosetoleranzstörung).⁵¹

⁴⁸ Diese Diabetesform spielt in dieser Dissertation keine weitere Rolle, deshalb wird nicht ausführlicher darauf eingegangen.

⁴⁹ Herold (2018), S.722-723

⁵⁰ Herold (2018), S.722-723

⁵¹ Herold (2018), S.722-724

1.3.4 Diagnostik eines manifesten Diabetes

Die Diagnostik einer manifesten Diabetes-Erkrankung erfolgt mithilfe der Blutzuckerbestimmung im venösen Blut bei Nüchternheit, die durch eine Wiederholungsbestimmung gesichert wird.⁵²

Tabelle 1: Diabetes Diagnostik

Stadium	Nüchtern - Blutzucker - Wert in mg/dl
Diabetes	≥ 126
Abnorme Nüchtern - Glukose	100 - 125
normal	< 100

Quelle: Herold (2018), S.729

1.3.5 Therapie des Diabetes Mellitus Typ 1

DMI ist eine insulinabhängige Diabetesform.⁵³ Da er sich durch einen absoluten Insulinmangel auszeichnet⁵⁴, wird er mittels Insulinzufuhr therapiert.⁵⁵ Selbstverständlich spielen Diät, körperliche Aktivität und Patientenschulungen eine bedeutende Rolle in der erfolgreichen Therapie des DMI.^{56 57}

1.3.6 Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2

Die Therapie des DMII erfolgt nach einem Stufenschema. Zu Beginn steht eine Lebensstiländerung im Vordergrund, die auf Gewichtsnormalisierung, Diät, körperliche Aktivität und Patientenschulung fußt. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, wird die Therapie um eine zusätzliche medikamentöse Therapie eskaliert. Dabei stehen orale Antidiabetika

⁵² Herold (2018), S.729

⁵³ Herold (2018), S.736

⁵⁴ Herold (2018), S.722

⁵⁵ Herold (2018), S.732

⁵⁶ Herold (2018), S.732

⁵⁷ Es wird hier nicht detaillierter darauf eingegangen, da es sonst den Rahmen dieser Dissertationsarbeit sprengen würde.

als Mono- und bei Bedarf auch als Kombinationstherapie zur Verfügung. Im letzten Schritt werden diese oralen Antidiabetika noch zusätzlich mit einer Insulintherapie kombiniert.^{58 59}

In der Schwangerschaft sind oraler Antidiabetika nicht zugelassen.⁶⁰ So kann bereits bei der Planung der Schwangerschaft bei bekanntem DMII eine Therapieumstellung von oralen Antidiabetika auf eine Insulintherapie erfolgen⁶¹, spätestens bei Feststellung der Schwangerschaft sollten die Patientinnen auf eine Insulintherapie umgestellt werden.⁶²

1.3.7 Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes ist eine Diabeteserkrankung die erstmals in der Schwangerschaft (nach der 20. SSW) diagnostiziert wird.⁶³ Jeder Schwangeren muss im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien zwischen der 24+0 und 27+6 SSW ein Screening auf Gestationsdiabetes angeboten werden.⁶⁴

Zu den Risikofaktoren einen Gestationsdiabetes zu entwickeln zählen:

- Maternales Alter über 30 Jahre
- Übergewicht
- Polyzystisches Ovarialsyndrom
- Metabolisches Syndrom
- Diabetische Erkrankungen in der Familienanamnese
- Makrosomie oder Totgeburt in der Eigenanamnese⁶⁵

⁵⁸ Herold (2018), S.732

⁵⁹ Es wird hier nicht detaillierter darauf eingegangen, da es sonst den Rahmen dieser Dissertationsarbeit sprengen würde.

⁶⁰ Herold (2018), S.742

⁶¹ S2e-Leitlinie: Diabetes in der Schwangerschaft (2021), S.50

⁶² Goerke (2018), S.159

⁶³ Herold (2018), S.724

⁶⁴ Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts - Richtlinien“) (2022), S.7-8

⁶⁵ Uhl (2010), S.205

1.3.8 Diagnostik eines Gestationsdiabetes

Das Screening auf GDM erfolgt mithilfe eines oralen Glukosetoleranztestes (oGTT), dabei unterscheidet man einen 50 g - und einen 75 g - oGTT.⁶⁶ Der 50 g - oGTT dient als Screening auf einen Gestationsdiabetes im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien. Bei einem auffälligen Ergebnis folgt der 75 g - oGTT zur Diagnostik eines Gestationsdiabetes.⁶⁷

50 g - oGTT - Screening Ablauf:

Der 50 g - oGTT erfolgt unabhängig von der letzten Mahlzeit, Nüchternheit ist nicht erforderlich. Die Patientin trinkt 200 ml Wasser mit darin aufgelösten 50 g Glukose innerhalb von 5 Minuten. Nach 1 Stunde wird der Blutzucker - Spiegel im venösen Blut bestimmt.⁶⁸

Tabelle 2: Auswertung des 50 g - oGTT

Stadium	Blutzucker - Wert in mg/dl nach 1 h
Normalbefund	< 135
Auffällig: weiterführende Diagnostik nötig (75 g - oGTT)	135 - 200
v.a. manifesten Diabetes	> 200

Quelle: Goerke (2018), S.116

75 g - oGTT - Screening Ablauf:

Der 75 g - oGTT erfolgt nüchtern (mind. acht Stunden Nahrungskarenz). Die Patientin trinkt 300 ml Wasser mit 75 g Glukose und es erfolgen drei Blutzuckerbestimmungen in venösem Blut: nüchtern, nach 1 Stunde und nach 2 Stunden.⁶⁹

⁶⁶ Goerke (2018), S.115-117

⁶⁷ Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts - Richtlinien“) (2022), S.8

⁶⁸ Goerke (2018), S.115-117

⁶⁹ Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts - Richtlinien“) (2022), S.8

Tabelle 3: 75 g - oGTT

Messzeitpunkt	Blutzucker - Wert in mg/dl
nüchtern	< 92
Nach 1 h	< 180
Nach 2 h	< 153

Quelle: Goerke (2018), S.117

Wird einer dieser Werte überschritten, liegt ein Gestationsdiabetes vor.⁷⁰

1.3.9 Therapie und Therapieziele einer Diabetes-Erkrankung in der Schwangerschaft

Die Therapie einer Diabeteserkrankung, vor allem in der Schwangerschaft, fußt insbesondere auf einem gesunden Lebensstil mit entsprechender Ernährungstherapie und ausreichender Bewegung (diätetischer Gestationsdiabetes: dGDM). Falls dies alleine nicht ausreicht, sollte eine zusätzliche Insulintherapie in Betracht gezogen werden (insulinpflichtiger Gestationsdiabetes: iGDM).⁷¹

Bei einer Diabeteserkrankung in der Schwangerschaft wird versucht, folgende prä- und postprandiale kapillare Blutglukosewerte einzuhalten.⁷²

Tabelle 4: Ziel-Blutzucker-Werte während der Schwangerschaft

Messzeitpunkt	Blutzucker - Wert in mg/dl
nüchtern / präprandial	65 - 90
1 h nach Beginn der Mahlzeit	≤ 140
2 h nach Beginn der Mahlzeit	≤ 120

Quelle: nach S3-Leitlinie Gestationsdiabetes (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge, S.46

⁷⁰ Goerke (2018), S.115-117

⁷¹ S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge (2018), S.46

⁷² Goerke (2018), S.159

1.3.10 Bedeutung des HbA1c - Wertes

Mit Hilfe des sogenannten HbA1c, das glykiertem Hämoglobin (Glykohämoglobin) entspricht, kann die Blutzuckerstoffwechsellage der Patientin in den vergangenen sechs bis acht Wochen bestimmt werden. Über eine nicht - enzymatische Reaktion erfolgt eine Glykierung des Hämoglobins. Somit liegt es bis zum Abbau der Erythrozyten in diesen vor und kann als „Blutzuckergedächtnis“ genutzt werden. Bei Nicht - Diabetikerinnen liegt der HbA1c - Wert bei $< 5,7\%$ und bei Diabetikerinnen bei $\geq 6,5\%$.^{73 74}

Ziel ist es, bei DMI - Patientinnen einen HbA1c - Wert von $\leq 6,5\%$ zu erreichen, bei DMII - Patientinnen einen HbA1c - Wert von $6,5\% - 7\%$.⁷⁵

Die Messung des HbA1c-Wertes ist somit auch bei der Therapie eines präkonzeptionellen Diabetes in der Schwangerschaft von Bedeutung. Bei einem Gestationsdiabetes ist der HbA1c - Wert zur Beurteilung des Therapieverlaufs nicht empfohlen, er kann bei Verdacht auf einen präkonzeptionellen Diabetes herangezogen werden.⁷⁶

Aufgrund der Schwangerschaft kann es zu falsch niedrigen Konzentrationen (vor allem in der ersten Schwangerschaftshälfte) und zu falsch hohen Konzentrationen (vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte) des HbA1c - Wertes kommen.⁷⁷

Als Screening Tool für einen Gestationsdiabetes zeigt er eine zu geringe Sensitivität. Zudem liegt derzeit kein „Cut-off-Wert“ vor.⁷⁸

1.3.11 Risiken einer Diabetes - Erkrankung in der Schwangerschaft für Mutter und Kind

Akute Folgen für die Mutter:

- Erhöhtes Auftreten von Harnwegs-, Scheiden- und Zervixinfekten⁷⁹

⁷³ Herold (2018), S.730-731

⁷⁴ Horn (2006), S.522-523

⁷⁵ Herold (2018), S.740

⁷⁶ S3-Leitlinie Gestationsdiabetes (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge (2018), S.45

⁷⁷ Herold (2018), S.730

⁷⁸ S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge (2018), S.23

⁷⁹ Uhl (2010), S.205

- Erhöhtes Auftreten von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie⁸⁰
- Erhöhte Sectioraten⁸¹

Langzeitfolgen für die Mutter:

- Erhöhtes Auftreten von Depressionen⁸²
- Erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen⁸³
- Erhöhtes Wiederholungsrisiko eines GDM in Folgeschwangerschaften⁸⁴
- Erhöhtes Auftreten eines manifesten Diabetes⁸⁵

Akute Folgen für das Kind:

- Erhöhtes Auftreten von Frühgeburten (<37+0 SSW)
- Erhöhte Schulterdystokieraten
- Geburtsgewicht > 4,5 kg bzw. Large for gestational Age⁸⁶
- Erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod⁸⁷
- Glykogenspeicherung⁸⁸: Ablagerung von Glykogen im Herzmuskel⁸⁹
- Unreife Leber (erhöhtes Auftreten einer Hyperbilirubinämie)
- Unreife Lunge (erhöhtes Auftreten des Atemnotsyndroms)⁹⁰

Langzeitfolgen für das Kind:

- Erhöhtes Auftreten von Übergewicht und Adipositas⁹¹
- Erhöhtes Auftreten von Glukosetoleranzstörung / DMII⁹²

⁸⁰ Fadl (2010), S.439

⁸¹ Fadl (2010), S.439

⁸² Natasha (2015), S.3

⁸³ Carr (2006), S.2080-2081

⁸⁴ Getahun (2010), S.467.e2

⁸⁵ Shah (2008). S.1669

⁸⁶ Fadl (2010), S.439

⁸⁷ Günter (2006), S.203

⁸⁸ Uhl (2010), S.206

⁸⁹ S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge (2018), S.18

⁹⁰ Uhl (2010), S.206

⁹¹ Nehring (2013), S.1452-1453

⁹² Clausen (2008), S.344

1.4 Der Einfluss einer diabetischen Erkrankung auf das (fetale) Herz

Der Pathomechanismus, der hinter der Schädigung des Herzens im Rahmen einer diabetischen Erkrankung steht, ist multifaktoriell und noch nicht vollständig erforscht.⁹³ Zur Erforschung der diabetischen Kardiomyopathie wurden zahlreiche (Tier-) Modelle herangezogen. Dabei wurden verschiedenste Ursachen identifiziert.⁹⁴

Eine diabetische Stoffwechselstörung trägt zu einer strukturellen Veränderung des Herzens bei.⁹⁵ Es wird beobachtet, dass das linksventrikuläre Volumen und die Ventrikelwandstärke erhöht sind, zudem kommt es zu einer vermehrten Fibrosierung und Kollagenveränderung. Dies führt zu einer vermehrten Steifigkeit des Herzens und damit einer Einschränkung der kardialen Funktion.^{96 97}

Zudem kommt es durch Hyperglykämien zur Glykierung von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren (AGE: Advanced Glycation Endproduct⁹⁸). Dadurch wird deren Funktion beeinträchtigt.^{99 100} Das wiederum bei einer diabetischen Erkrankung zu einer zunehmend Fibrosierung und damit kontraktile Dysfunktion beiträgt.^{101 102}

Im Tiermodell ist dargelegt worden, dass die nicht-kodierende-RNA-Expression bei DMI und DMII verändert ist.^{103 104} Nicht-kodierende-RNA beeinflusst die Genexpression und hat damit einen entscheidenden Einfluss auf den Metabolismus der Zelle.¹⁰⁵ Viele nicht-kodierende-RNAs regulieren die kardiale Hypertrophie und Fibrose.^{106 107}

⁹³ Riehle (2018), S.1

⁹⁴ Riehle (2018), S.1

⁹⁵ Ho (2022), S.416

⁹⁶ Devereux (2000), S.2271 ff.

⁹⁷ Regan (1977), S.884 ff.

⁹⁸ Psychrembel (2007), S.31

⁹⁹ Bodiga (2014), S.49 ff.

¹⁰⁰ Shivalkar (2006), S.77 ff.

¹⁰¹ Ho (2022), S.416

¹⁰² Norton (1996), S.1905 ff.

¹⁰³ Guo (2017), S.2070 ff.

¹⁰⁴ Shantikumar (2012), S.583 ff.

¹⁰⁵ Riehle (2018), S.10

¹⁰⁶ Ho (2022), S.412-414

¹⁰⁷ Thum (2014), S.655

Ein Hauptmerkmal bei Studien zur Erforschung des Einflusses von Diabetes auf das Herzgewebe ist die mitochondriale Dysfunktion.¹⁰⁸ Bei Diabetes wird durch das Vorliegen von Hyperlipidämien und Hyperglykämien der kardiale Stoffwechsel verändert. Die myokardiale Fettsäureoxidation wird erhöht und die myokardiale Glukoseaufnahme und Glykolyse vermindert. Da Lipide weniger effektive Energielieferanten sind als Glucose, beeinträchtigt dies die mitochondriale Funktion der Zellen und mündet in einer verminderten kardialen Effizienz.^{109 110} Zudem ist die Aufnahme von Lipiden bei Diabetes erhöht, dies führt zu einer Akkumulation toxischer Lipidmetaboliten im Herzen, welches das Absterben von Muskelgewebe beschleunigt und somit die Kontraktionsfähigkeit vermindert.^{111 112 113}

Auch auf elektrophysiologischer Ebene kommt es zu Veränderungen durch eine diabetische Erkrankung. Es kommt zu einem veränderten Umgang mit Ca^{2+} , dies trägt zur Entwicklung myokardialer Kontraktionsstörungen bei.¹¹⁴

Die Ursachen für kardiale Einschränkungen bei einer Diabetes Erkrankungen sind noch wesentlich vielschichtiger, umfassen Entzündungen, oxidativen Stress, epigenetische Vorgänge und vieles mehr. Dies alles stellt den Gegenstand vergangener und aktueller Forschung dar, vor allem in Hinblick auf mögliche Therapiemöglichkeiten.¹¹⁵

Ebenfalls hat eine maternale Diabeteserkrankung einen Einfluss auf das fetale Herz. In Tierstudien wurde dargelegt, dass Feten, die intrauterin Hyperglykämien ausgesetzt sind, einen abnormen Glukosestoffwechsel entwickeln, der auch den Fettstoffwechsel beeinflussen kann. Das wiederum zu einer vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen und oxidativem Stress führen kann.^{116 117} Dies kann in einer direkten Funktionsschädigung des Herzens resultieren.^{118 119} Wird der Fetus vermehrt einem Überangebot an Glukose ausgesetzt, reagiert dieser mit einer Hyperinsulinämie, die zu einer Abnahme des fetalen

¹⁰⁸ Riehle (2018), S.6

¹⁰⁹ Ho (2022), S.414

¹¹⁰ Buchanan (2005), S.5341

¹¹¹ Chiu (2005), S.225 ff.

¹¹² Chiu (2001), S.813 ff.

¹¹³ Yagy (2003), S.419 ff.

¹¹⁴ Riehle (2018), S.8

¹¹⁵ Riehle (2018), S.1 ff.

¹¹⁶ Buchanan (2005), S.5341 ff.

¹¹⁷ Sferruzzi-Perri (2020), S.43 ff.

¹¹⁸ Zima (2006), S.310 ff.

¹¹⁹ Dowling (2014), S.1 ff.

Blutsauerstoffgehalts führen kann.¹²⁰ Bei einer fetalen Hypoxie reagiert der Fetus mit einer vermehrten Adrenalin- und Katecholamin - Sekretion, dies führt zu Umbauprozessen des fetalen Herzens (Hypertrophie), die eine Herzfunktionseinschränkung nach sich ziehen kann.¹²¹ Im Tiermodell konnte dargelegt werden, dass Hyperglykämien die kardiale Elektrophysiologie beeinflussen und damit die fetale kardiale Kontraktionsfähigkeit.¹²²

¹²⁰ Hosni (2021), S.1 ff.

¹²¹ Buchanan (2005), S.5341 ff.

¹²² Lehtoranta (2013), S.E611 ff.

2 Ziel der Arbeit

Zweidimensionales Speckle Tracking wird bereits in aktueller und vergangener Forschung betrachtet. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Ergebnisse reproduzierbar sind.^{123 124} Allerdings sind noch deutliche Unterschiede zwischen den Referenzwerten der verschiedenen Arbeitsgruppen sichtbar. Diese Forschungsgruppe hat die verschiedenen möglichen Ursachen bereits in vorherigen Arbeiten untersucht und aufgezeigt.^{125 126}

Intrauterin erfährt der Fetus einen Reifungsprozess, der durch hämodynamisch relevante Systemerkrankungen, wie zum Beispiel eine maternale Diabeteserkrankung, beeinflusst sein könnte. Eine diabetische Stoffwechselerkrankung kann zu einer Kardiomyopathie führen. Die Pathogenese ist multifaktoriell und umfasst mikrovaskuläre Erkrankungen, einen veränderten Myokardstoffwechsel und strukturelle Veränderungen des Herzmuskels zu zunehmender Fibrosierung und damit einer kontraktile Dysfunktion.^{127 128}

Viele Studien zeigen auf, dass die myokardiale Funktion bei Feten diabetischer Mütter pathophysiologisch verändert wird.^{129 130 131}

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit ist, dass eine maternale Diabeteserkrankung myokardiale Funktionseinschränkungen beim Feten verursachen kann.

Ziel dieser Dissertationsarbeit ist es, mögliche Unterschiede und Funktionseinschränkungen des fetalen Herzens von diabetischen Müttern im Vergleich zu gesunden Kontrollfeten mit Hilfe von zweidimensionalem Speckle Tracking frühzeitig aufzuzeigen.

¹²³ Enzensberger (2017a), S.E26 ff.

¹²⁴ Ishii (2012), S.18 ff.

¹²⁵ Enzensberger (2017a), S.E26 ff.

¹²⁶ Enzensberger (2019), S.386 ff.

¹²⁷ Ng (2009), S.1398 ff.

¹²⁸ Watts (2003), S.537 ff.

¹²⁹ Turdi (2013), S.117-129

¹³⁰ Song (2009), S.257-264

¹³¹ Levkau (2008), S.1583-1593

3 Material und Methode

3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation dieser prospektiven Querschnittsstudie umfasst Feten, deren Mütter als Patientinnen in die Pränataldiagnostische Abteilung des Universitätsklinikum Gießen kamen. Es wurde eine umfassende ultraschallgestützte pränataldiagnostische Untersuchung der Feten inklusiver einer fetalen Echokardiographie durchgeführt. Das Studienkollektiv der Kontrollfeten wurde bereits in einer vorangegangenen Arbeit in derselben Arbeitsgruppe bearbeitet, die dabei gewonnen Normwerte liegen dieser Dissertation zu Grunde. Die Feten des Kontrollkollektivs wurden im Zeitraum von April 2014 bis März 2016¹³² und die Feten von Müttern mit Diabetes im Zeitraum von September 2016 bis Oktober 2017 untersucht. Die Studiengruppe umfasst Patientinnen, die präkonzeptionell an einem Diabetes Typ I / II erkrankt sind oder die postkonzeptionell eine diabetische Stoffwechsellage (Gestationsdiabetes) entwickelt haben, die diätetisch oder insulinpflichtig behandelt wird.

Die Ethikkommission (Protokollnummer 209/11) und die Studienteilnehmerinnen haben der Studie in schriftlicher Form zugestimmt.

Ausschlusskriterien waren strukturelle oder chromosomale Anomalien, angeborene Herzfehler, Feten mit Arrhythmien, fetale Infektionen oder Präeklampsie.

Alle Patientinnen wurden nur einmalig in die Studie aufgenommen.

3.2 Echokardiographie

Ein sehr erfahrener, qualifizierter und routinierter Untersucher führte die fetale Echokardiographie mit einer 1 - 5 MHz Konvexschallsonde (PVT 375 BT) an einem Toshiba Aplio 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Tochigi, Japan) durch. Um eine hohe Bildqualität und maximale Frame Rate (FR) zu erreichen, wurden die B-Mode Bildtiefe und die Sektorenweite adaptiert. Zusätzlich wurde versucht, mütterliche und fetale Bewegungen während der Bildaufnahmen auf ein Minimum zu reduzieren. Es wurde

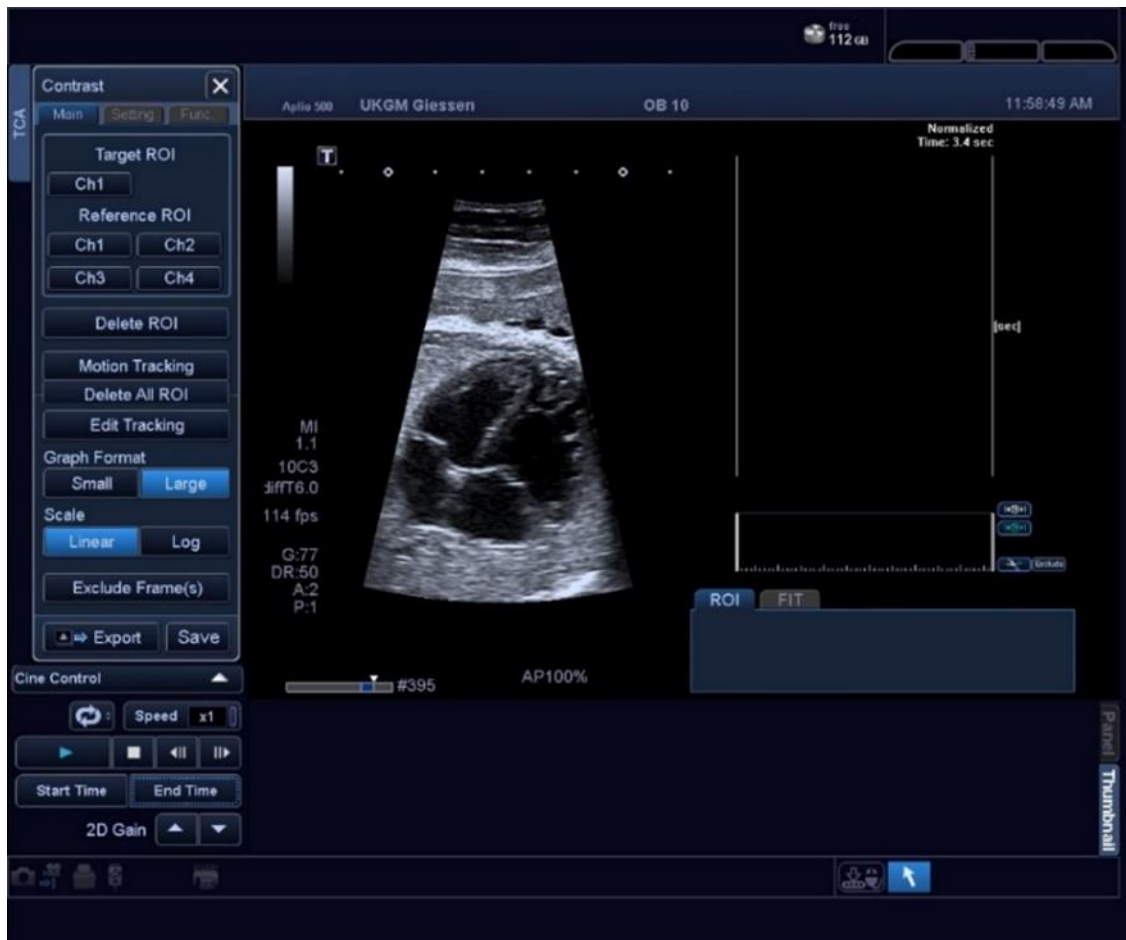
¹³² Rostock (unveröffentlichte Dissertation)

darauf geachtet, dass die Außenwände des linken und rechten Ventrikels und das interventrikuläre Septum klar aufgenommen wurden. Mindestens drei Nahaufnahmen eines kompletten Herzzyklus wurden in einem leicht gewinkelten apikalen oder basalen Vier-Kammer - Blick aufgenommen. Diese Kurzvideos wurden digital gespeichert und im DICOM Format vom Ultraschallgerät exportiert.

3.3 Strain - und Strainrate - Analyse

Die digital gespeicherten Kurzvideos wurden mit Hilfe eines USB-Sticks oder einer externen Festplatte auf einen externen Rechner (Workstation mit Windows Betriebssystem) übertragen. Das qualitativ beste Video (keine Bewegungsartefakte, Ventrikelwände vollständig sichtbar, kein Schallschatten) wurde zur Analyse ausgewählt. Die Analyse erfolgte offline mit Hilfe der „Testdriver“ Software (Toshiba Medical Systems Corporation) durch Maleen Reitz. Zuvor wurde das ausgewählte Video mit Hilfe von „Ultraextend“ auf die Dauer eines fetalen Herzzyklus geschnitten. Die Dauer eines fetalen Herzzyklus wurde anhand der Bewegung der Atrioventrikulären - Klappen (AV - Klappen) identifiziert, da die Möglichkeit eines fetalen EKGs nicht besteht. Die Enddiastole ist mit dem vollständigen Schluss der AV - Klappen definiert. Der Zeit - Cursor wurde somit zuerst genau zum Zeitpunkt der AV - Klappen - Schließung gesetzt und das zweite Mal genau vor dem vollständigen Schluss der AV - Klappen. Somit wurde ein alleinstehender Herzzyklus geschnitten mit Beginn und Ende am Ende der Diastole. Dieser alleinstehende Herzzyklus wurde für die weitere Bearbeitung verwendet.

Abbildung 3: Beispiel für ein Videoschnitt mit Ultraextend



Quelle: eigener Screenshot aus Ultraextend

Die weitere Bearbeitung erfolgte dann mithilfe der Software „Testdriver“. Zu Beginn des geschnittenen Herzzyklus, also der Enddiastole, wurden die Marker manuell entlang des inneren Randes des Endokards gesetzt, wobei Start- und Endpunkt der gebildeten Linie die AV - Klappe des rechten bzw. linken Ventrikels darstellen.

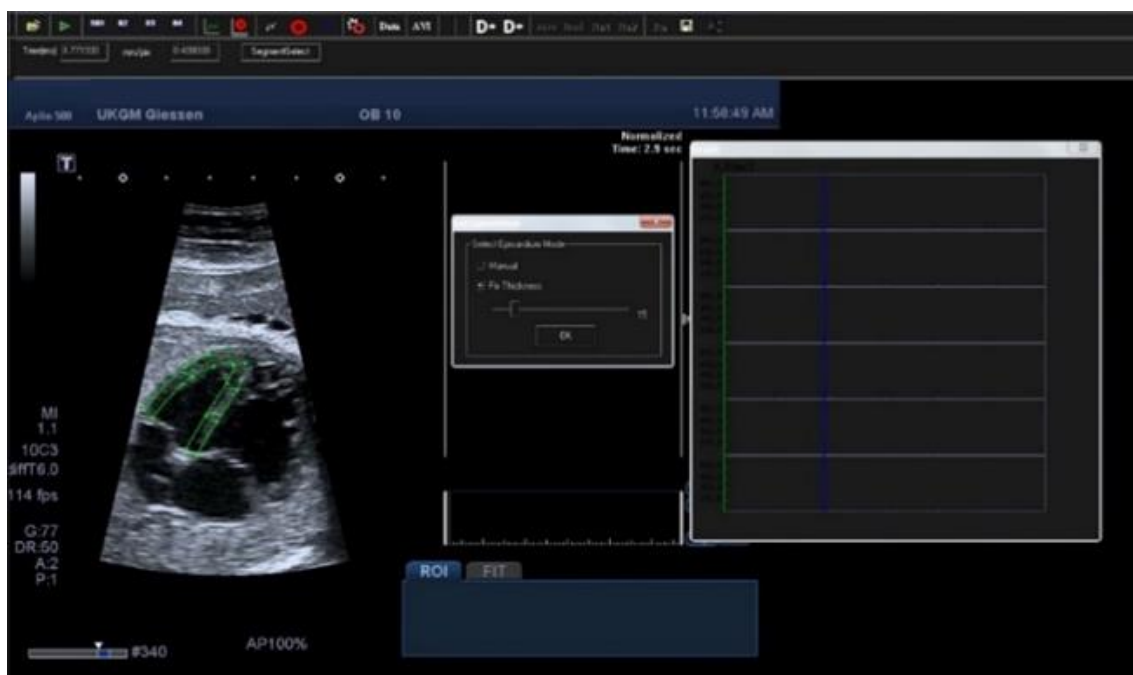
Abbildung 4: Beispiel für Myokard Markierungen in Testdriver



Quelle: eigener Screenshot aus Testdriver

Per Doppelklick erscheint parallel zur inneren Linie eine Äußere, die das Epikard begrenzen soll. Manuell kann der Abstand der beiden Linien durch die untersuchende Fachkraft angepasst werden.

Abbildung 5: Beispiel zur Anpassung der Myokarddicke

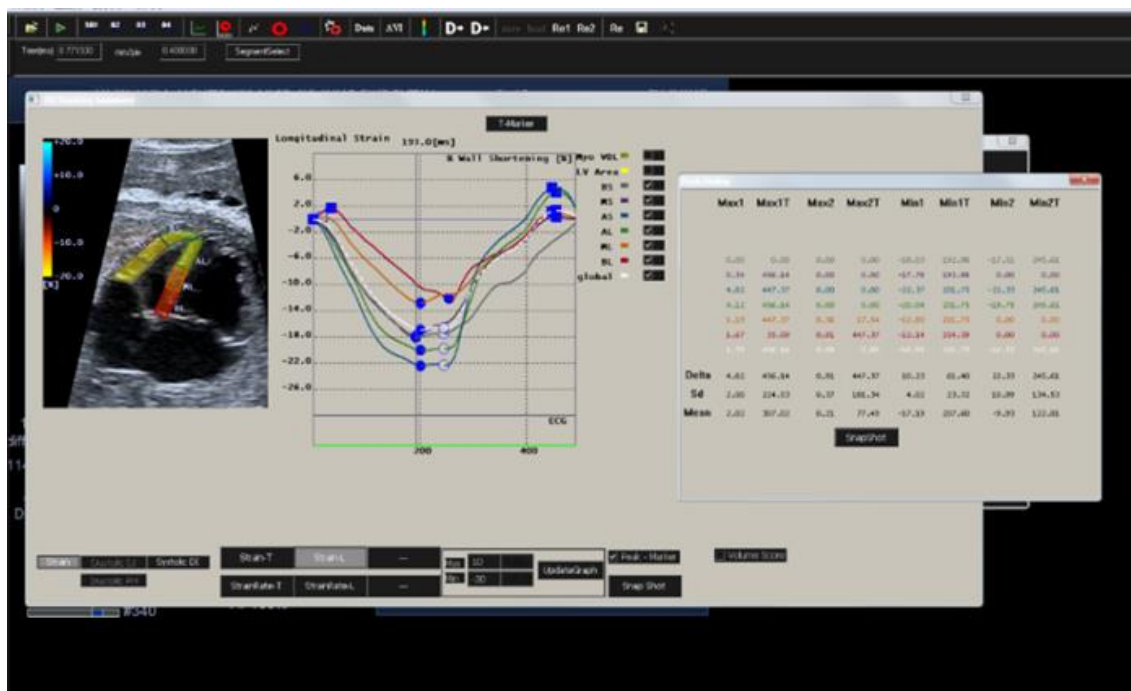


Quelle: eigener Screenshot aus Testdriver

Mithilfe des Speckle - Tracking - Algorithmus folgten die gesetzten Marker den Speckles über den Verlauf des gesamten Herzzyklus. Die Genauigkeit des Trackings wurde visuell subjektiv durch die Untersucherin für den gesamten Herzzyklus verifiziert. Es besteht die Möglichkeit Korrekturen vorzunehmen, darauf wurde jedoch zu Gunsten der Reproduzierbarkeit und der Unabhängigkeit von der untersuchenden Person verzichtet.

Die Ventrikel werden automatisch in sechs Segmente aufgeteilt: zwei basale, zwei mittlere und zwei apikale. Dies entspricht drei Segmenten für die freie, äußere Ventrikelwand und drei Segmenten für das interventrikuläre Septum der Ventrikel. Das Programm generiert den longitudinalen strain für jedes Segment und den global longitudinal peak systolic strain (GLPSS). Die Ergebnisse werden sowohl in numerischer Form, als auch grafisch dargestellt.

Abbildung 6: Peak Longitudinale Strain Werte in numerischer und graphischer Darstellung



Quelle: eigener Screenshot aus Testdriver

Diese Analyse erfolgte jeweils getrennt anhand desselben Videos für den linken und rechten Ventrikel.

Da es bei der Kontraktion des Herzens zu einer Verkürzung des Myokards kommt, bewegen sich die Zahlen des GLPSS im negativen Bereich. Es wird von „höheren“ Werten gesprochen, wenngleich diese sich zwar mathematisch gesehen verkleinern, (mehr ins

Negative gehen), jedoch hat eine stärkere Verkürzung und damit Kontraktion des Myokards stattgefunden. Umgekehrt wird von „niedrigeren“ Werten gesprochen, wenn die Verkürzung und damit Kontraktion des Myokards weniger stark ausfällt und mathematisch gesehen höhere Werte vorliegen.

Fälle, für die keine ausreichende Bildqualität (abgeschnittene Ventrikelwände, Bewegungsartefakte, Schallschatten) vorlag oder für die kein zufriedenstellendes Tracking – auch nach mehrmaligen Versuchen – möglich war, wurden von der Studie ausgeschlossen und in der Ausfallrate berichtet.

3.4 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25, genutzt. Die Mittelwertunterschiede wurden mit Prozedur UNIANOVA gerechnet. Dabei wurden das Schwangerschaftsalter als Kovariate und die Interaktion Gruppe*Schwangerschaftsalter modelliert. Die Mittelwerte auf den Zielparametern wurden für die Schwangerschaftsalter 28 und 34 Wochen berechnet als geschätzte Randmittel (= margins) und gegeneinander getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgesetzt. Die multiplen paarweisen Vergleiche wurden aufgrund der kleinen Fallzahlen und damit einhergehenden geringen Teststärke nicht für die mögliche Alphafehlerkumulierung korrigiert, so dass die Signifikanztests der paarweisen Vergleiche als explorativ zu verstehen sind und mit Vorsicht interpretiert werden, vor allem, wenn das Ergebnis nur knapp signifikant wurde.

Der mögliche Einfluss von BMI und HbA1c wurde getestet, die Variablen dann aber, als sich erwies, dass der Einfluss zu vernachlässigen war, aus Gründen der Modellsparsamkeit aus den Modellen entfernt.

Intra- und Interobserver - Variabilität wurden mit dem ICC (Intraclass Correlation Coefficient) evaluiert (2-Way-Random, Absolute Agreement, interpretation of single measures).

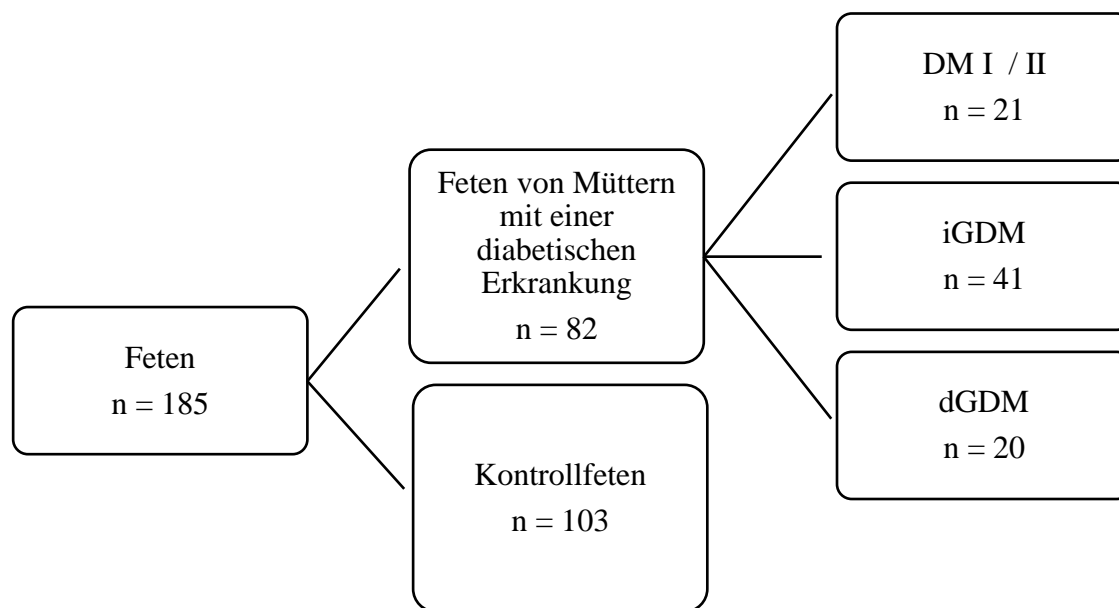
Werte von 0,7 - 0,8 zeigten eine gute und Werte von über 0,9 zeigten eine sehr gute Intra- bzw. Interobserver - Variabilität.

Die Daten wurden mittels Double Data Entry verifiziert.

4 Ergebnisse

Fetale Echokardiographie wurde bei 94 Patientinnen mit einer Diabetes-Erkrankung durchgeführt. Speckle Tracking des fetalen Herzens konnte bei 82 Patientinnen (87,2%) durchgeführt werden, 12 Patientinnen mussten aufgrund mangelhafter Bildqualität ausgeschlossen werden. Diese 82 Patientinnen umfassten drei Subgruppen: 21 Patientinnen mit einem präkonzeptionellen Diabetes mellitus Typ I oder II (DMI/II), 41 Patientinnen mit einem insulinpflichtigen Gestationsdiabetes (iGDM) und 20 Patientinnen mit einem diätetischen Gestationsdiabetes (dGDM). Zudem wurden 109 gesunde Kontrollfeten untersucht.¹³³ Bei sechs Feten konnte keine ausreichende Bildqualität erreicht werden, so dass diese ausgeschlossen wurden. Speckle Tracking konnte demnach bei 103 (94,5%) Patientinnen durchgeführt werden. Jeder Fetus wurde nur einmal in die Studie aufgenommen. Folglich umfasste das Gesamtkollektiv 185 Feten.

Abbildung 7: Aufteilung der Studienpopulation



Quelle: eigene Darstellung

¹³³ Rostock (unveröffentlichte Dissertation)

Es wurde in dieser Studie nur der globale longitudinale peak systolic Strain (GLPSS) und nicht die Strain Werte der einzelnen sechs Segmente (jeweils das basale, mittlere und apikale Segment der freien Ventrikelwand und des interventrikulären Septums) betrachtet, da vorherige Untersuchung gezeigt haben, dass eine Vergleichbarkeit aufgrund mangelhafter Intra- und Interobserver - Variabilität nur schwer möglich ist.¹³⁴

Das mittlere maternale Alter lag bei 30,58 Lebensjahren (18 - 44 LJ) in der Kontrollgruppe und 33,35 Lebensjahren (18 – 49 LJ) in der Diabetesgruppe. Die Diabetessubgruppen hatten folgende Altersverteilungen: Das mittlere mütterliche Alter der DMI/II - Gruppe lag bei 32,8 Lebensjahren (20 – 45 LJ), der iGDM - Gruppe bei 32,36 Lebensjahren (18 - 43) und 35,98 Lebensjahren (25-49 LJ) in der dGDM - Gruppe.

Das mittlere Schwangerschaftsalter bei der Untersuchung lag bei 26,21 SSW in der Kontrollgruppe und 29,66 SSW in der Diabetesgruppe. Die Diabetessubgruppen hatten folgende mittlere Schwangerschaftsalter: 24,94 SSW in der DMI/II - Gruppe, 31,76 SSW in der iGDM - Gruppe und 29,99 SSW in der dGDM - Gruppe. Um die unterschiedlichen Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde das Schwangerschaftsalter als Kontrollvariable eingesetzt.

Der mittlere BMI (Body Mass Index) lag bei 25,42 kg/m² (18,5 - 36 kg/m²) in der Kontrollgruppe (bei 15 Patientinnen lag kein BMI vor) und 32,5 kg/m² (20 - 55 kg/m²) in der Diabetesgruppe. Die Diabetessubgruppen hatten folgende BMI-Werte: 29,03 kg/m² in der DMI/II - Gruppe, 34,49 kg/m² in der iGDM - Gruppe und 37,79 kg/m² in der dGDM - Gruppe. 10 Mütter der Kontrollfeten und 51 Mütter mit einer Diabeteserkrankung hatten einen BMI höher oder gleich 30 kg/m² und galten damit als adipös.

Der mittlere HbA1c lag bei 5,67 % in der Diabetesgruppe. Der mittlere HbA1c - Wert in der DMI/II - Gruppe lag bei 6,09 % (5,0 - 7,9 %), in der iGDM - Gruppe bei 5,56 % (4,9 - 6,7 %) und 5,37 % (4,7 - 6,1 %) in der dGDM - Gruppe. Bei 15 der 82 Mütter mit einer diabetischen Erkrankung lag kein HbA1c-Wert vor. Ein Wert ab 6 % wurde als schlecht eingestellter Diabetes definiert. So lag bei 53 Patientinnen ein gut eingestellter Diabetes (HbA1c < 6,0 %) und bei 14 Patientinnen ein schlecht eingestellter Diabetes (HbA1c ≥ 6 %) vor.

¹³⁴ Enzensberger (2019), S.391

In der 28 + 0 SSW wurden folgende Werte gesammelt:

Tabelle 5: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels in der 28+0 SSW

Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
1 Kontrollfeten	-12,95	0,282	-13,51	-12,39
2 DMI/II	-13,64	0,738	-15,20	-12,18
3 iGDM	-13,72	0,526	-14,76	-12,68
4 dGDM	-12,82	0,680	-14,16	-11,47
GLPSS LV in der 28+0 SSW p=0,506				

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 6: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels in der 28+0 SSW

Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
1 Kontrollfeten	-11.82	0,279	-12,37	-11,27
2 DMI/II	-13.39	0,730	-14,83	-11,95
3 iGDM	-12.69	0,521	-13,71	-11,66
4 dGDM	-12.33	0,672	-13,65	-11,00
GLPSS RV in der 28+0 SSW p=0,150				

Quelle: eigene Darstellung

In der 34+0 SSW wurden folgende Werte gesammelt:

Tabelle 7: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels in der 34+0 SSW

Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall	
1 Kontrollfeten	-10,86	0,462	-11,77	-9,95
2 DMI/II	-12,38	1,374	-15,09	-9,67
3 iGDM	-12,96	0,461	-13,87	-12,05
4 dGDM	-11,36	0,857	-13,06	-9,67
GLPSS LV in der 34+0 p=0,014				

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 8: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels in der 34+0 SSW

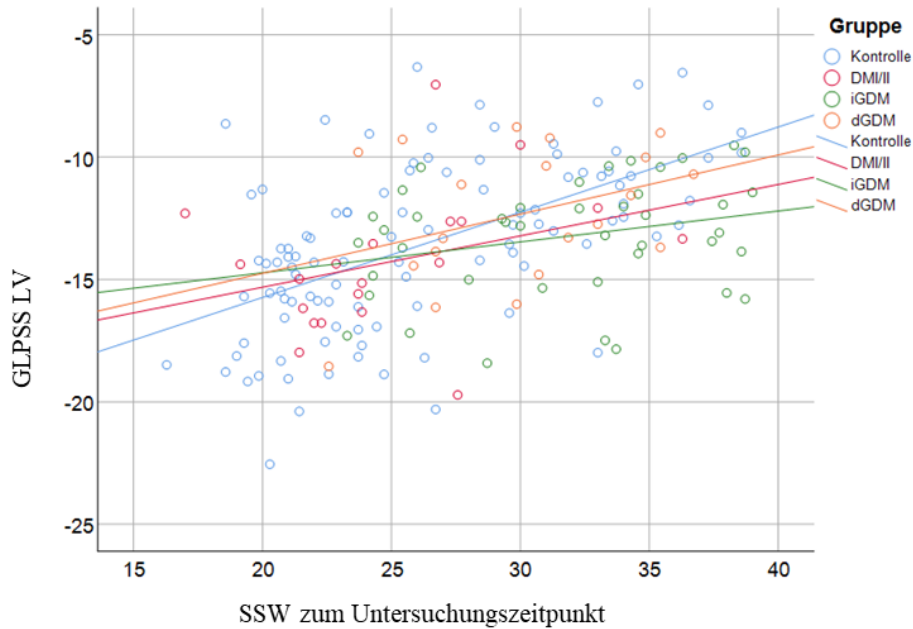
Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
1 Kontrollfeten	-9.20	0,457	-10,10	-8,30
2 DMI/II	-11.77	1,359	-14,46	-9,09
3 iGDM	-11.90	0,457	-12,81	-11,00
4 dGDM	-10.76	0,848	-12,43	-9,08
GLPSS RV in der 34+0 p=0,001				

Quelle: eigene Darstellung

In der 34+0 SSW zeigten sich bei den Feten diabetischer Mütter statistisch signifikant höhere Werte für den links- und rechtsventrikulären GLPSS im Vergleich zu den Kontrollfeten.

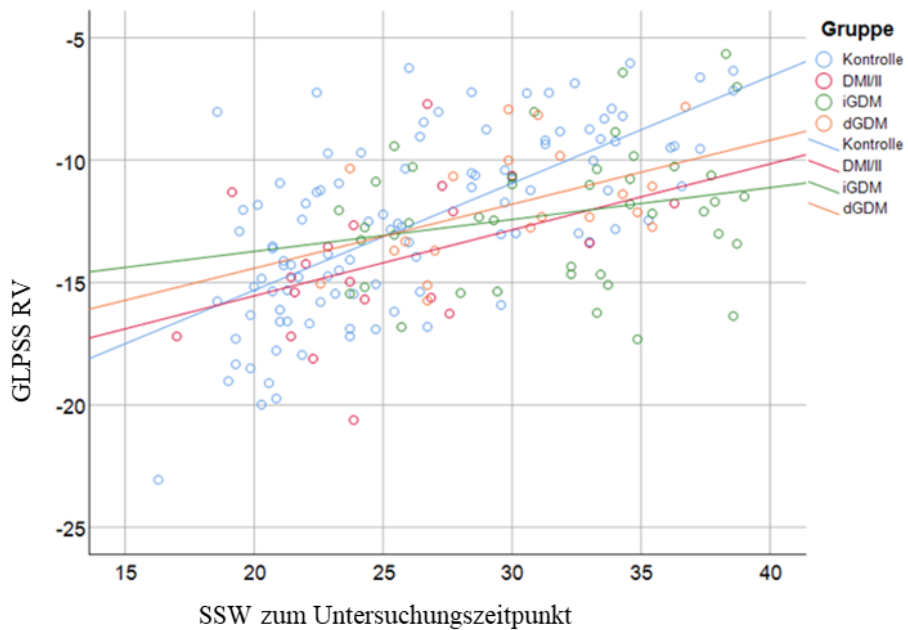
Die Grafiken dienen zur Darstellung des Zusammenhangs des fetalen links- bzw. rechtsventrikulären GLPSS bei Müttern mit DMI/II, iGDM und dGDM gegenüber Kontrollfeten.

Abbildung 8: GLPSS des linken Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 9: GLPSS des rechten Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt



Quelle: eigene Darstellung

Innerhalb der Diabetes-Subgruppen (DMI/II, iGDM, dGDM) ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied im links- und rechtsventrikulären GLPSS feststellen.

Tabelle 9: Subgruppen Vergleich der GLPSS des linken Ventrikels in der 28+0 SSW

Gruppe		Sig.
Kontrollfeten	DMI/II	0,385
Kontrollfeten	iGDM	0,200
Kontrollfeten	dGDM	0,855
DMI/II	iGDM	0,929
DMI/II	dGDM	0,413
iGDM	dGDM	0,295

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 10: Subgruppen Vergleich der GLPSS des rechten Ventrikels in der 28+0 SSW

Gruppe		Sig.
Kontrollfeten	DMI/II	0,046
Kontrollfeten	iGDM	0,145
Kontrollfeten	dGDM	0,489
DMI/II	iGDM	0,435
DMI/II	dGDM	0,285
iGDM	dGDM	0,672

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 11: Subgruppen Vergleich der GLPSS des linken Ventrikels in der 34+0 SSW

Gruppe		Sig.
Kontrollfeten	DMI/II	0,296
Kontrollfeten	iGDM	0,002
Kontrollfeten	dGDM	0,605
DMI/II	iGDM	0,688
DMI/II	dGDM	0,532
iGDM	dGDM	0,103

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 12: Subgruppen Vergleich der GLPSS des rechten Ventrikels in der 34+0 SSW

Gruppe		Sig.
Kontrollfeten	DMI/II	0,074
Kontrollfeten	iGDM	<0,001
Kontrollfeten	dGDM	0,108
DMI/II	iGDM	0,927
DMI/II	dGDM	0,527
iGDM	dGDM	0,235

Quelle: eigene Darstellung

Die 82 Feten von diabetischen Müttern wurden daher zu einer Gruppe zusammengefasst. Dabei ergaben sich für die 28+0 SSW folgende Werte:

Tabelle 13: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels in der 28+0 SSW

Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
Kontrollfeten	-12.95	0,282	-13,51	-12,39
Diabetes	-13.55	0,315	-14,17	-12,93
GLPSS LV in der 28+0 SSW				
p=0,157				

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 14: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels in der 28+0 SSW

Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
Kontrollfeten	-11.82	0,279	-12,37	-11,27
Diabetes	-12.96	0,312	-13,57	-12,34
GLPSS RV in der 28+0 SSW				
p=0,007				

Quelle: eigene Darstellung

In der 28+0 SSW lassen sich bereits höhere GLPSS Werte für den links- und rechtsventrikulären GLPSS im Vergleich zu den Kontrollfeten beobachten.

In der 34+0 SSW lagen folgende Werte vor:

Tabelle 15: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels in der 34+0 SSW

Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
Kontrollfeten	-10.86	0,461	-11,77	-9,95
Diabetes	-12.56	0,385	-13,32	-11,80
GLPSS LV in der 34+0 SSW p=0,005				

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 16: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels in der 34+0 SSW

Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
Kontrollfeten	-9.20	0,457	-10,10	-8,30
Diabetes	-11.65	0,381	-12,40	-10,90
GLPSS RV in der 34+0 SSW p<0,001				

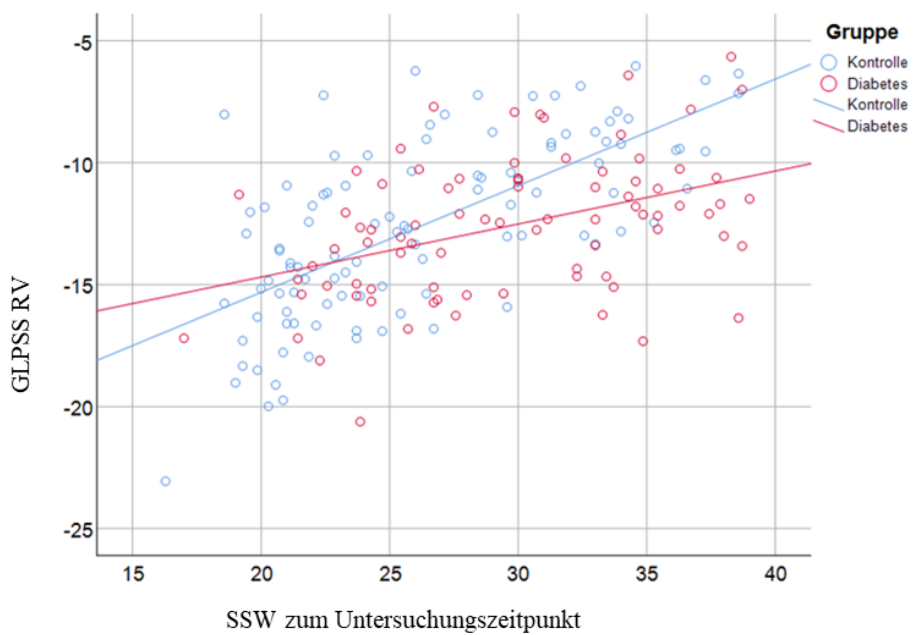
Quelle: eigene Darstellung

Es zeigten sich in der 34+0 SSW statistisch signifikant höhere Werte für den links- und rechtsventrikulären GLPSS im Vergleich zu den Kontrollfeten.

Die Grafiken dienen zur Darstellung des Zusammenhangs des fetalen links- bzw. rechtsventrikulären GLPSS bei Müttern mit einer diabetischen Erkrankung gegenüber Kontrollfeten.

Abbildung 10: GLPSS des linken Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 11: GLPSS des rechten Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt

Quelle: eigene Darstellung

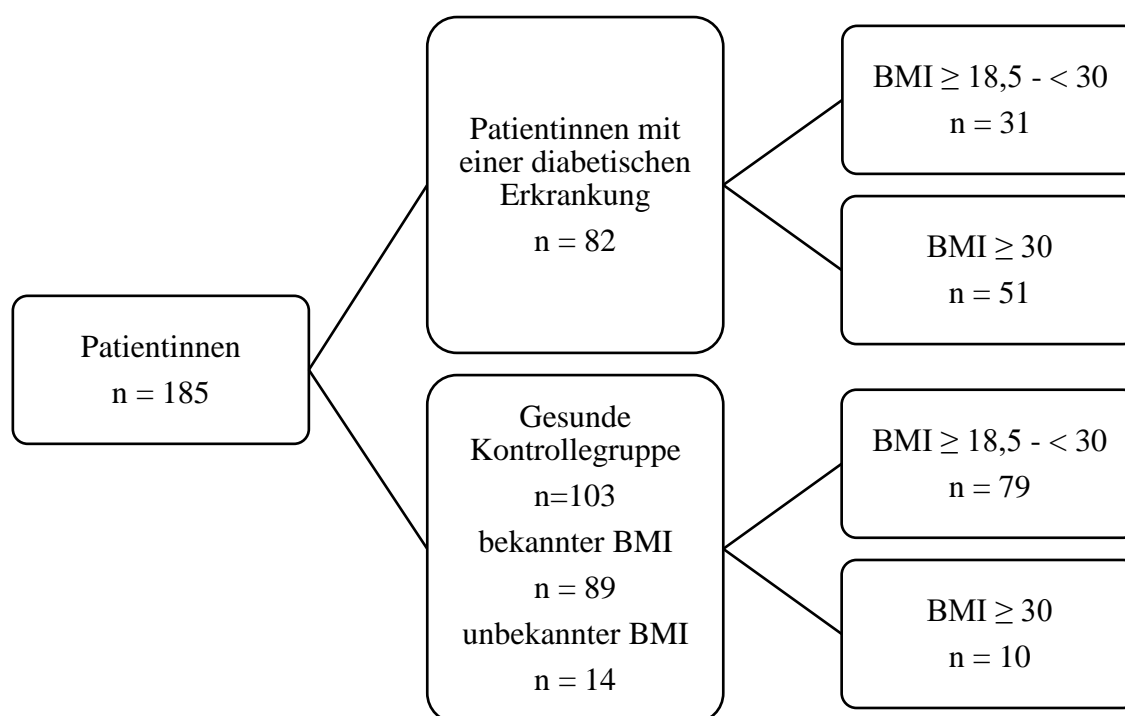
4.1 BMI

Der BMI (Body - Mass - Index) ist eine „Verhältniszahl zur Beurteilung des Körpergewichts“¹³⁵ und wird mit Hilfe folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}^{136}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Als normalgewichtige Frau gilt man bei Werten von $18,5 - < 25 \text{ kg/m}^2$. Ein BMI von $\geq 25 - < 30 \text{ kg/m}^2$ wird zur Präadipositas gezählt, ab einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ gilt man als adipös.¹³⁷

Abbildung 12: Aufteilung des BMI innerhalb der Studienpopulation



Quelle: eigene Darstellung

¹³⁵ Pschyrembel (2017), S.275

¹³⁶ Pschyrembel (2017), S.275

¹³⁷ Pschyrembel (2017), S.275

In der 28+0 SSW lagen folgende Werte vor:

Tabelle 17: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels bei Normalgewichtigen im Vergleich zu adipösen schwangeren Diabetikerinnen

Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall	
Normalgewichtige	-13,58	0,288	-14,15	-13,01
Adipöse	-12,88	0,483	-13,83	-11,92
GLPSS LV in der 28+0 SSW p=0,210				

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 18: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels bei Normalgewichtigen im Vergleich zu adipösen schwangeren Diabetikerinnen

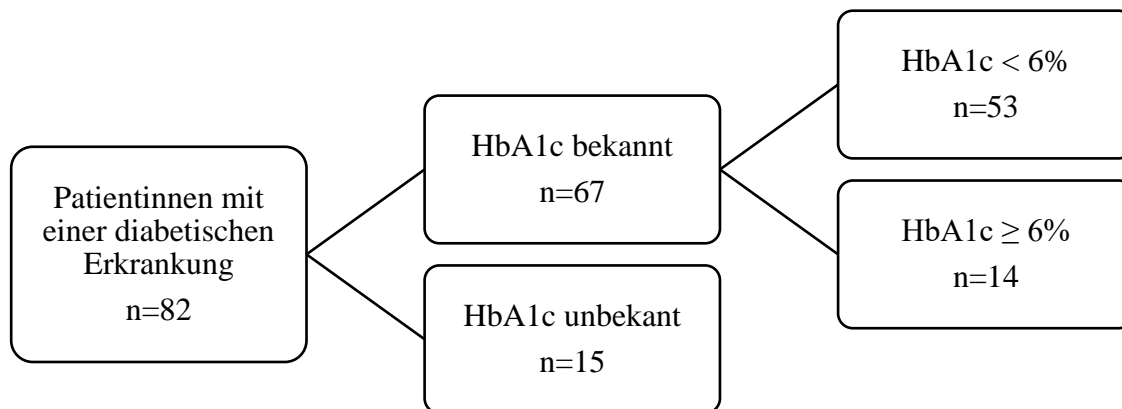
Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
Normalgewichtige	-12,52	0,285	-13,08	-11,95
Adipös	-11,94	0,479	-12,89	-10,99
GLPSS RV in der 28+0 SSW p=0,298				

Quelle: eigene Darstellung

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im GLPSS (RV und LV) zwischen normalgewichtigen und adipösen Patientinnen festgestellt werden.

4.2 HbA1c

Abbildung 13: Aufteilung des HbA1c-Wertes innerhalb der Studienpopulation



Quelle: eigene Darstellung

In der 28+0 SSW lagen folgende Werte vor:

Tabelle 19: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des linken Ventrikels unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Gruppe	GLPSS (%)	Standardab- weichung	95 % Konfidenzintervall	
HbA1c < 6%	-13,36	0,374	-14,11	-12,61
HbA1c ≥ 6%	-13,77	0,677	-15,12	-12,42
GLPSS LV in der 28+0 SSW p=0,598				

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 20: GLPSS und 95% Konfidenzintervall des rechten Ventrikels unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Gruppe	GLPSS (%)	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall	
HbA1c < 6%	-13,01	0,411	-13,83	-12,18
HbA1c ≥ 6%	-13,78	0,744	-15,26	-12,29

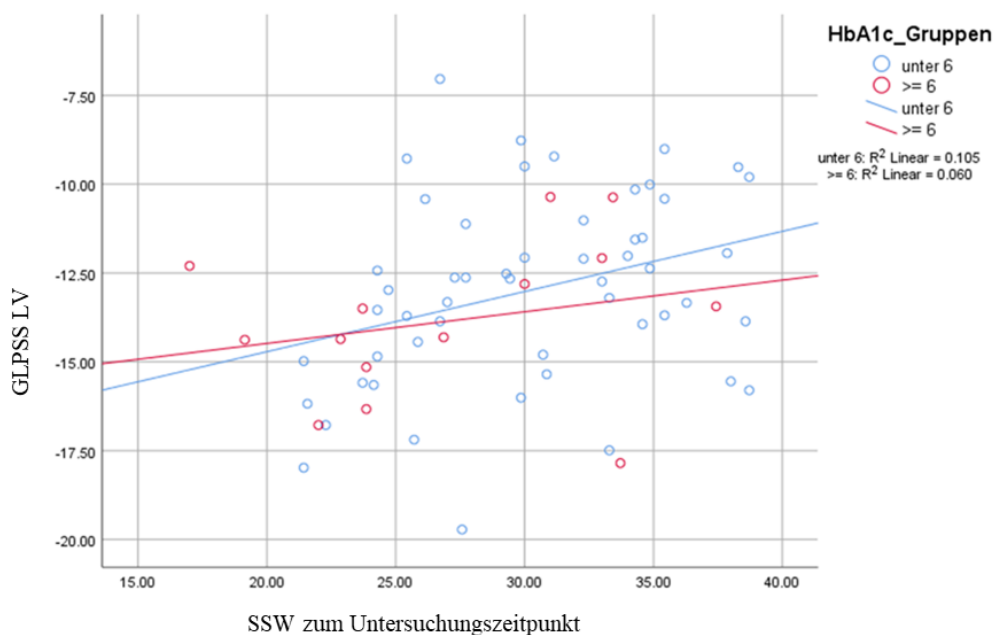
GLPSS RV in der 28+0 SSW
p=0,368

Quelle: eigene Darstellung

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im GLPSS (RV und LV) zwischen den Patientinnen mit einem schlecht eingestellten Diabetes (HbA1c ≥ 6%) und einem gut eingestellten Diabetes (HbA1c < 6%) festgestellt werden.

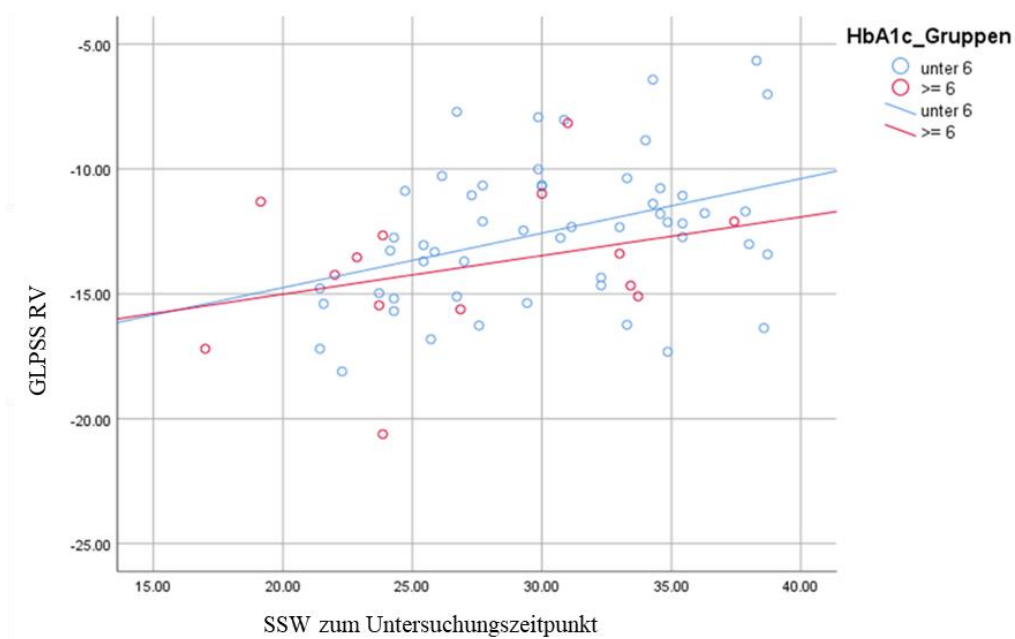
Die Grafiken dienen zur Darstellung des GLPSS für den links- bzw. rechtsventrikulären GLPSS im Verhältnis zum HbA1c-Wert.

Abbildung 14: GLPSS des linken Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 15: GLPSS des rechten Ventrikels gegen die SSW zum Untersuchungszeitpunkt unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes



Quelle: eigene Darstellung

4.3 Intra- und Interobserver - Variabilität

Intra- und Interobserver - Variabilität wurde bei 20 zufällig ausgewählten Videos durchgeführt. Zwei Anwender (Y.R. und M.R.) analysierten unabhängig voneinander dieselben Videos.

Die Intraobserver - Variabilität des LV lag bei 0,993 und die des RV bei 0,989. Die Interobserver - Variabilität des LV lag bei 0,854 und die des RV bei 0,823.

5 Diskussion

5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem Einfluss von maternalem Diabetes auf die fetale myokardiale Deformierung unter Zuhilfenahme des zweidimensionalen Speckle Trackings. Der Schwerpunkt liegt hier nicht auf bereits diagnostizierten kardialen Funktionseinschränkungen, sondern darauf, ein unter Umständen stattgefundenenes, fetales kardiales Remodeling bei einer maternalen Diabeteserkrankung frühzeitig zu detektieren.

Es wurden 82 Feten diabetischer Mütter ausgewählt, was eine insgesamt noch geringe Fallzahl darstellt. Zuvor wurden 94 Patientinnen in die Studie aufgenommen, jedoch mussten 12 Patientinnen wegen zu schlechter Videoqualität bzw. mangelhafter B-Bildqualität ausgeschlossen werden. Eine gute B-Bildqualität ist maßgeblich für die Beurteilung der anatomischen Strukturen und deren exaktes Tracking entlang der Endokardgrenze. Die Lage des Feten und damit des fetalen Herzens, die fetalen und maternalen (Atem-) Bewegungen und der Bauchumfang der Mutter können einen negativen Einfluss auf die Bildqualität haben. Vor allem in der Spätschwangerschaft stellen die Schattierungen der zunehmenden kalzifizierten Rippen und Wirbelsäule eine Herausforderung an das untersuchende Fachpersonal dar, um für eine ausreichende Bildqualität zu sorgen.¹³⁸

Des Weiteren besteht eine Vielzahl von genutzten Ultraschallsystemen, die unterschiedliche Möglichkeiten der Bildqualitätsverbesserung bei der Bilderhebung aufweisen. Zudem steht eine Vielzahl von Software - Anbietern für die Strainermittlung zur Verfügung. Es sollte daher darauf geachtet werden, dass dieselben Ultraschallgeräte und dieselbe Software zur Analyse verwendet werden.¹³⁹ Dies ist in der vorliegenden Arbeit erfolgt. Jedoch ist das Tracking subjektiv, eine objektive Beurteilung ist aktuell nicht möglich. Die Europäische und Amerikanische Gesellschaft für Echokardiografie haben gemeinsam mit Vertretern der Industrie eine Standardisierung für "Strain Imaging" in der Erwachsenenherzkardiologie festgelegt. Dadurch wird die Vergleichbarkeit von Strain-Werten zwischen verschiedenen Softwareanbietern ermöglicht.^{140 141} Dies sollte auch für eine fetale zweidimensionale Speckle Tracking Analyse erfolgen.

¹³⁸ Peng (2009), S.1153-1154

¹³⁹ Nagata (2015), S.630 ff.

¹⁴⁰ Voigt (2015), S.1 ff.

¹⁴¹ Kammler (2017), S. 1 ff.

Aufgrund der erhöhten fetalen Herzfrequenz (115 - 160 SpM¹⁴²) ist eine hohe zeitliche Auflösung notwendig. Eine hohe Bildwiederholungsrate ist somit nicht nur für eine hohe zeitliche Auflösung relevant, sondern spielt zudem eine wichtige Rolle, um die Nachverfolgung der Speckles zu garantieren.¹⁴³ In vorherigen Arbeiten hat diese Arbeitsgruppe die Bedeutung der Bildrate für die Strainanalyse aufgezeigt.^{144 145} Die Bildrate bei unseren Patientinnen lag stets bei mindestens 90 frames per second (fps). Eine Bildrate, welche mindestens angestrebt werden sollte, ist nicht festgesetzt, es wird aber eine Bildrate von mindestens 80 fps oder höher empfohlen.^{146 147} Um vor allem eine optimale Bildrate festzulegen, müssten genauere Details über die zugrundeliegenden Algorithmen der verwendeten Software bekannt sein. Ein Einflussfaktor könnte die Art des Speckle Trackings, also anhand von Graustufendarstellung oder Radiofrequenzsignal (vgl. Kapitel 1.2.2) sein.

Des Weiteren misst Speckle Tracking die zweidimensionale Bewegung. Eine dreidimensionale Erfassung würde die myokardiale Bewegung und Speckles, die unter Umständen aus dem dargestellten Bild wandern könnten, besser widerspiegeln. Es gibt bereits einige Studien zur Anwendung von dreidimensionalem Speckle Tracking. Es wird sich zeigen, inwieweit eine dreidimensionale Erfassung die kardiale Funktion darstellen kann.¹⁴⁸

5.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

Betrachtet man die Absolutwerte, kann gezeigt werden, dass sich der GLPSS im Verlauf der Schwangerschaft verringert. Dies wurde auch bereits durch andere Studien am Normkollektiv gezeigt.^{149 150} Ein Erklärungsansatz wäre, dass durch die Reifung der Plazenta eine Änderung des placentaren Widerstands stattfindet, der Blutdruck nimmt zu und dies

¹⁴² Uhl (2010), S.286

¹⁴³ Enzensberger (2014b), S.61

¹⁴⁴ Enzensberger (2017b), S.898 ff.

¹⁴⁵ Enzensberger (2019), S.386 ff.

¹⁴⁶ DeVore (2016), S.1766

¹⁴⁷ Enzensberger (2019), S.386 ff.

¹⁴⁸ Seo (2014), S.1299

¹⁴⁹ Willruth (2011), S.143 ff.

¹⁵⁰ Ta-Shma (2008), S146 ff.

führt somit zu einer Nachlastsenkung beim Feten, welches wiederum eine Abnahme der fetalen kardialen Deformation nach sich zieht.^{151 152}

Auch die Unterschiede zwischen den Kontrollfeten und den Diabetes-Subgruppen verändern sich und werden im Verlauf der Schwangerschaft deutlicher. Die Feten diabetischer Mütter haben in allen Subgruppen höhere Werte für den links- und rechtsventrikulären GLPSS. Fasst man die Diabetes-Patientinnen in eine Gruppe zusammen und betrachtet sie gegen die gesunden Kontroll-Patientinnen, lassen sich diese höheren GLPSS Werte statistisch signifikant verdeutlichen.

Yovera et al. hat Feten einmal in der 24 - 32 SSW und 32 - 40 SSW untersucht und berichtet von einer reduzierten rechtsventrikulären, aber normalen linksventrikulären Funktion.¹⁵³ Wang et al. beschreibt eine Reduktion des Strains des linksventrikulären apikalen und des interventrikulären Segmentes.¹⁵⁴ Kulkarni et al. hat gezeigt, dass der globale longitudinale systolische strain der fetalen Herzen von diabetischen Müttern niedriger ist als der gesunder Kontrollfeten.¹⁵⁵ Miranda et al. veröffentlichte Werte, die eine normale linksventrikuläre Funktion der Feten zeigen.¹⁵⁶ Die vorliegenden Ergebnisse zeigen höhere Werte, nichtsdestotrotz kann das als Zeichen des kardialen Remodeling Prozess des Feten verstanden werden.

Diese Veränderungen können auch über die Geburt hinaus bestehen. Patey et al. konnte zeigen, dass Feten von Müttern mit einer diabetischen Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft Veränderungen der ventrikulären Funktion vor der Geburt und auch weiterhin nach Geburt im Vergleich zu gesunden Kontrollfeten zeigen.¹⁵⁷

¹⁵¹ Kiserud (2004), S1049 ff.

¹⁵² Gardiner (2005), S.871 ff.

¹⁵³ Yovera (2021), S.607 ff.

¹⁵⁴ Wang (2015), S.2150 ff.

¹⁵⁵ Kulkarni (2016), S.633-634

¹⁵⁶ Miranda (2018), S.333 ff.

¹⁵⁷ Patey (2019b), S. 634 ff.

5.3 Speckle Tracking bei verschiedenen Pathologien

Zweidimensionales Speckle Tracking wurde bereits bei verschiedenen Pathologien als Untersuchungsmethode als Teil von wissenschaftlichen Studien eingesetzt und hat sich als sehr vielversprechende Möglichkeit dargestellt.

Vorherige Arbeiten haben bereits gezeigt, dass mithilfe von zweidimensionalen Speckle Tracking, sowohl bei Typ I¹⁵⁸, als auch bei Typ II Diabetiker/-innen^{159 160}, subklinischen ventrikulären Einschränkungen aufgezeigt werden können. Zweidimensionales Speckle Tracking könnte nützliche Informationen für die Risikostratifizierung in einer asymptomatischen Diabetikerpopulation¹⁶¹ und eine Prognose hinsichtlich möglicher kardiovaskulärer Komplikationen liefern.¹⁶²

Dabei beschränkt sich die aktuelle Forschung nicht nur auf Erwachsene. Bei Feten mit kongenitalen Herzfehlern konnte durch Speckle Tracking die veränderte Physiologie des fetalen Herzens dargestellt werden. So haben sowohl Herzfehler mit Shunt und Pulmonalstenose oder -atresie, als auch bei hypoplastischen Linksherz oder Ebstein-Anomalie zu messbaren Veränderungen geführt. In einer Studie wurde gezeigt, dass Feten mit einer Ebstein-Anomalie einen deutlich reduzierten rechtsventrikulären Strain haben. Feten mit einem hypoplastischen Linksherz zeigen dagegen einen deutlich reduzierten linksventrikulären Strain auf.¹⁶³

Cohen et al. untersuchte Feten mit Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA/IVS). Das Bild der PA/IVS ist sehr heterogen, in einer sehr ausgeprägten Form kann die Perforation der Koronararterien vom rechten Ventrikel abhängig sein (RVDCC: RV dependent coronary circulation). Bei Dekompensation des Rechten Ventrikels kann dies zu Ischämie führen. Somit ist diese Form mit einer schlechten Prognose verbunden. Mit herkömmlichen Untersuchungsmethoden ist es bisher nicht möglich, RVDCC pränatal zu identifizieren. Cohen et al. konnte dies mithilfe von zweidimensionalem Speckle Tracking ermöglichen, somit kann zweidimensionales Speckle Tracking als hoffnungsvolle

¹⁵⁸ Jedrzejewska (2016), S.438 ff.

¹⁵⁹ Nakai (2009), S.926 ff.

¹⁶⁰ Ernande (2010), S.1266 ff.

¹⁶¹ Nakai (2009), S.926 ff.

¹⁶² Liu (2016), S.1 ff.

¹⁶³ Germanakis (2012), S.123-130

Untersuchungsmöglichkeit verstanden werden, um in Zusammenschau mit anderen diagnostischen Möglichkeiten eine Prognose und die beste Therapiemöglichkeit bereits pränatal vorzuschlagen und zu planen.¹⁶⁴

Um die kardiale Funktion von Feten zu beurteilen, wird das zweidimensionale Speckle Tracking auch bei Krankheiten benutzt, bei denen nicht unmittelbar das kardiologische System betroffen ist. So nutzten DeKoninck et al. zweidimensionales Speckle Tracking zur Beurteilung der kardialen Funktion bei Feten mit Zwerchfellhernien.¹⁶⁵ Ebenso wurde Speckle Tracking bei feto-fetalem Transfusionssyndrom¹⁶⁶ angewendet, dabei konnten unterschiedliche Veränderungen beim Akzeptor und Donor beobachten werden.¹⁶⁷

Zweidimensionales Speckle Tracking findet seine Anwendung auch bei fetaler Wachstumsrestriktion (FGR: fetal growth retardation), um damit mögliche kardiale Adaptionsvorgänge beobachten zu können. Patey et al. konnten einen erhöhten longitudinalen Strain bei FGR-Feten im Vergleich zum Kontrollkollektiv feststellen.¹⁶⁸ Studien haben gezeigt, dass eine fetale Wachstumsrestriktion mit einer langfristigen kardialen Funktionseinschränkung assoziiert sein kann.¹⁶⁹ Sarvari et al. konnten zeigen, dass das kardiale Remodeling bei ehemaligen wachstumsrestriktiven Feten bis ins junge Jungendalter vorliegt.¹⁷⁰ Diese Menschen haben ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen.¹⁷¹ Ehemalige FGR-Feten zeigen eine veränderte kardiale Morphologie, die Ventrikel stellen sich kugelförmiger und weniger langstreckig dar.¹⁷² Eine chronische intrauterine Hypoxämie, eine Unterversorgung und ein erhöhter plazentarer Widerstand können zu einer vermehrten Druck- und Volumenbelastung führen. Um die ausgeübte Mehrbelastung zu kompensieren kommt es möglicherweise zu diesem kardialen Remodeling Prozess.^{173 174}
¹⁷⁵ Diese Formveränderung zieht eine Effizienzmindering nach sich. Kommen nun wei-

¹⁶⁴ Cohen (2019), S. 512-519

¹⁶⁵ DeKoninck (2014), S.1262-1267

¹⁶⁶ Van Mieghem (2010), S.301 ff.

¹⁶⁷ Rychik (2012), S.131 ff.

¹⁶⁸ Patey (2019a), S.655 ff.

¹⁶⁹ Crispi (2010), S.2427 ff.

¹⁷⁰ Sarvari (2017), S.1 ff.

¹⁷¹ Barker (1989), S.564 ff.

¹⁷² Crispi (2010), S.2433

¹⁷³ Verburg (2008), S.649 ff.

¹⁷⁴ Gardiner (2001), S.47 ff.

¹⁷⁵ Crispi (2010), S.2433

tere Risikofaktoren (Hypertonie, Rhythmusstörungen) hinzu, kann diese Effizienzminde-
rung nur sehr schwer kompensiert werden.¹⁷⁶ In Tierstudien konnte die Persistenz in-
trauteriner Kardiomyopathie-ähnlicher Merkmale bei FGR unter chronischer Hypoxie bis
ins Erwachsenenalter gezeigt werden.¹⁷⁷

Weitere Studien sind nötig, um die kardialen Adaptionsvorgänge, die prä-, peri- und post-
natal stattfinden, darzustellen und somit ein besseres Management eben solcher Feten und
Kinder zu entwickeln.

5.4 Konklusion

Diese Dissertation zeigt die Veränderungen, die durch einen maternalen Diabetes entste-
hen können mithilfe von zweidimensionalem Speckle Tracking.

Vor der breiteren Nutzung von zweidimensionalen Speckle Tracking müssen jedoch ei-
nige Aspekte noch weiter untersucht werden, wie in der vorliegenden Dissertation bereits
geschildert. Dabei müssen vor allem die noch nicht formulierten Standards des fetalen
zweidimensionalen Speckle Tracking formuliert werden. Die Vergleichbarkeit von Stu-
dienergebnissen wird auch durch die Vielzahl an Ultraschallgeräten und Softwares mit
unterschiedlichen zugrundeliegenden Algorithmen erschwert.

Grundsätzlich scheint die Nutzung des zweidimensionalen Speckle Tracking als Unter-
suchungsmethode bei Feten mit einer möglichen kardialen Funktionseinschränkung viel-
versprechend zu sein. Besonders bedeutend könnte der Nutzen bei noch nicht diagnosti-
zierten kardialen Funktionseinschränkungen sein, um ein frühes kardiales Remodeling
aufzuzeigen und so ein frühes individuell angepasstes Therapieschema zu ermöglichen.

Diese ersten Resultate und die noch offenen Fragen sollten anhand weiterer Studien mit
größeren Fallzahlen untersucht werden.

¹⁷⁶ Crispi (2010), S.2434

¹⁷⁷ Tintu (2009), S.1 ff.

6 Zusammenfassung (Deutsch)

Einleitung: Zweidimensionales Speckle Tracking (2D-STE) erlaubt Rückschlüsse auf die fetale myokardiale Funktion. Ein maternaler Diabetes ist mit einem kardialen Remodeling-Prozess beim Feten assoziiert. Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkungen von maternalem Diabetes auf die kardiale Funktion der Feten (global longitudinal peak systolic strain = GLPSS) mithilfe von 2D-STE zu untersuchen.

Materialien und Methoden: Es handelt sich um eine prospektive Querschnittsstudie zur fetalen Myokardfunktionsbeurteilung bei Müttern mit einem präexistenter Diabetes mellitus Typ I oder II (DMI/II), insulinpflichtigen (iGDM) und diätetischen Gestationsdiabetes (dGDM). Die fetale Echokardiographie wurde mit einem Toshiba Aplio 500 durchgeführt. Basierend auf einem apikalen oder basalen Vier-Kammer-Blick wurden Herzzyklen erfasst und digital gespeichert. Die Strain-Analyse erfolgte offline. Die GLPSS - Werte des linken (LV) und des rechten Ventrikels (RV) wurden für einen kompletten Herzzyklus mittels 2D-STE bestimmt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 185 Feten in die Studie eingeschlossen. Darunter sind 103 gesunde Kontrollfeten (Gruppe 1: CF) und 82 Feten von Müttern mit Diabetes (Gruppe 2: FDM: DMI/II: 21 Feten, iGDM: 41 Feten, dGDM: 20 Feten).

In der 28+0 SSW betrug der GLPSS des RV für CF: -11,82%, DMI/II: -13,39%, iGDM: -12,69% und dGDM: -12,33% ($p=0,150$). Der GLPSS des LV betrug für CF: -12,95%, DMI/II: -13,64%, iGDM: -13,72% und dGDM: -12,82% ($p=0,506$). In der 34+0 SSW betrug der GLPSS des RV für CF: -9,20%, DMI/II: -11,77%, iGDM: -11,90% und dGDM: -10,76% ($p=0,001$). Der GLPSS des LV betrug für CF: -10,86%, DMI/II: -12,38%, iGDM: -12,96% und dGDM: -11,36% ($p=0,014$).

Innerhalb der Diabetes-Subgruppen (DMI/II, iGDM, dGDM) ließ sich kein signifikanter Unterschied im links- und rechtsventrikulären GLPSS feststellen, daher konnten die Feten diabetischer Mütter in einer Gruppe (Gruppe 2: FDM) zusammengefasst werden.

In der 28+0 SSW zeigten Feten diabetischer Mütter höhere Werte für den GLPSS des RV (-12,96% vs. -11,82%, $p=0,157$) und LV (LV: -13,55% vs. -12,95%, $p=0,007$) im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch nicht statistisch signifikant. In der 34+0 SSW zeigten Feten diabetischer Mütter höhere Werte für den GLPSS des RV (RV: -11,65% vs. -9,20%, $p<0,001$) und LV (LV: -12,56% vs. -10,86%, $p=0,003$) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Konklusion: Feten diabetischer Mütter zeigen höhere Werte für den GLPSS. Dies kann als Zeichen des kardialen Remodeling verstanden werden. Eine Bestätigung dieser ersten Resultate sollte anhand von prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen bestätigt werden.

7 Zusammenfassung (Englisch) / Abstract

Introduction: 2D - Speckle Tracking allows conclusions about the myocardial function of the fetal heart. Maternal diabetes is associated with changes in the fetal myocardium. The aim of the study was to investigate the effects of maternal diabetes on fetal cardiac function (global longitudinal peak systolic strain = GLPSS) in 2D - Speckle Tracking.

Material and Methods: A comparative prospective cross-sectional study of fetal myocardial function of mothers with diabetes mellitus I or II (DMI/II), mothers with insulin dependent gestational diabetes (IGDM) and mothers with dietic gestational diabetes (DGDM) was performed. Fetal echocardiography was performed on a Toshiba Aplio 500 system. Based on an apical or basal four-chamber view of the fetal heart, cine-loops were acquired and digitally stored. Strain analysis was performed offline. For each loop, fetal GLPSS values of both, left (LV) and right ventricle (RV), were assessed by 2D - Speckle Tracking.

Results: In total 185 fetuses were included. This includes 103 healthy control fetuses (group 1: CF) and 82 fetuses of mothers with diabetes (group 2: FDM: DMI/II: 21 fetuses, IGDM: 41 fetuses, DGDM: 20 fetuses).

At 28+0 weeks the GLPSS of RV for CF was -11,82%, DMI/II was -13,39%, IGDM was -12,69% and DGDM was -12,33% ($p=0,150$). The GLPSS of LV for CF was -12,95%, DMI/II was -13,64%, IGDM was -13,72% and DGDM was -12,82% ($p=0,506$). At 34+0 weeks the GLPSS of RV for CF was -9,20%, DMI/II was -11,77%, IGDM was -11,90% and DGDM was -10,76% ($p=0,001$). The GLPSS of LV for CF was -10,86%, DMI/II was -12,38%, IGDM was -12,96% and DGDM was -11,36% ($p=0,014$).

No statistical differences in GLPSS (RV and LV) were detected between the diabetes subgroups (DMI/II, IGDM, DGDM). Therefore the 82 fetuses of mothers with diabetes were integrated in one group (group 2: FDM).

At 28+0 weeks fetuses of mothers with diabetes showed higher GLPSS of RV (RV: -12,96% vs. -11,82%, $p=0,157$) and LV (LV: -13,55% vs. -12,95%, $p=0,007$) compared with the CF group, admittedly not statistically significant. At 34+0 weeks fetuses of mothers with diabetes showed higher GLPSS of RV (RV: -11,65% vs. -9,20%, $p<0,001$) and LV (LV: -12,56% vs. -10,86%, $p=0,003$) compared with the CF group.

Conclusion: Fetuses of mothers with diabetes show higher GLPSS. That could be interpreted as an effect of fetal myocardial remodeling. Further studies with more cases should be performed.

Literaturverzeichnis

Allan, L. D.; Joseph, M. C.; Boyd, E. G.; Campbell, S.; Tynan, M. (1982): M-mode echocardiography in the developing human fetus. In: *British heart journal* 47 (6), S. 573–583. DOI: 10.1136/hrt.47.6.573.

Barker, D. J.; Osmond, C.; Golding, J.; Kuh, D.; Wadsworth, M. E. (1989): Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 298 (6673), S. 564–567. DOI: 10.1136/bmj.298.6673.564

Bodiga, Vijaya Lakshmi; Eda, Sasidhar Reddy; Bodiga, Sreedhar (2014): Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. In: *Heart failure reviews* 19 (1), S. 49–63. DOI: 10.1007/s10741-013-9374-y.

Buchanan, Jonathan; Mazumder, Pradip K.; Hu, Ping; Chakrabarti, Gopa; Roberts, Matthew W.; Yun, Ui Jeong et al. (2005): Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. In: *Endocrinology* 146 (12), S. 5341–5349. DOI: 10.1210/en.2005-0938.

Bunt, J. C.; Tataranni, P. A.; Salbe, A. D. (2005): Intrauterine exposure to diabetes is a determinant of hemoglobin A(1)c and systolic blood pressure in pima Indian children. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90 (6), S. 3225–3229. DOI: 10.1210/jc.2005-0007.

Carr, D. B.; Utzschneider, K. M.; Hull, R. L.; Tong, J.; Wallace, T. M.; Kodama, K. et al. (2006): Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. In: *Diabetes care* 29 (9), S. 2078–2083. DOI: 10.2337/dc05-2482.

Chiu, H. C.; Kovacs, A.; Ford, D. A.; Hsu, F. F.; Garcia, R.; Herrero, P. et al. (2001): A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. In: *The Journal of clinical investigation* 107 (7), S. 813–822. DOI: 10.1172/JCI10947.

Chiu, Hsiu-Chiang; Kovacs, Attila; Blanton, Robert M.; Han, Xianlin; Courtois, Michael; Weinheimer, Carla J. et al. (2005): Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in

the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. In: *Circulation research* 96 (2), S. 225–233. DOI: 10.1161/01.RES.0000154079.20681.B9.

Clausen, T. D.; Mathiesen, E. R.; Hansen, T.; Pedersen, O.; Jensen, D. M.; Lauenborg, J.; Damm, P. (2008): High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. In: *Diabetes care* 31 (2), S. 340–346. DOI: 10.2337/dc07-1596.

Cohen, J.; Binka, E.; Woldu, K.; Levasseur, S.; Glickstein, J.; Freud, L. R. et al. (2019): Myocardial strain abnormalities in fetuses with pulmonary atresia and intact ventricular septum. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 53 (4), S. 512–519. DOI: 10.1002/uog.19183.

Crispi, F.; Hernandez-Andrade, E.; Pellers, M. M. A. L.; Plasencia, W.; Benavides-Serralde, J-A.; Eixarch, E. et al. (2008): Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 199 (3), 254.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.056.

Crispi, F.; Bijmens, B.; Figueras, F.; Bartrons, J.; Eixarch, E.; Le Noble, F. et al. (2010): Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. In: *Circulation* 121 (22), S. 2427–2436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995.

Crispi, F.; Sepulveda-Swatson, E.; Cruz-Lemini, M.; Rojas-Benavente, J.; Garcia-Posada, R.; Dominguez, J. M. et al. (2012): Feasibility and reproducibility of a standard protocol for 2D speckle tracking and tissue Doppler-based strain and strain rate analysis of the fetal heart. In: *Fetal diagnosis and therapy* 32 (1-2), S. 96–108. DOI: 10.1159/000337329.

Crowther C. A.; Hiller J. E.; Moss J. R.; McPhee A. J.; Jeffries W. S.; Robinson J. S. (2005): Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. In: *The New England journal of medicine* 352 (24), S. 2477–2486. DOI: 10.1056/NEJMoa042973.

DeKoninck, P.; D'hooge, J.; van Mieghem, T.; Richter, J.; Deprest, J. (2014): Speckle tracking echocardiography in fetuses diagnosed with congenital diaphragmatic hernia. In: *Prenatal diagnosis* 34 (13), S. 1262–1267. DOI: 10.1002/pd.4461.

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes - Hilfe Deutsche Diabetes-Hilfe (Hg.) (2019): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. Mainz: Verlag Kirchheim + Co GmbH.

Devereux, R. B.; Roman, M. J.; Paranicas, M.; O'Grady, M. J.; Lee, E. T.; Welty, T. K. et al. (2000): Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. In: *Circulation* 101 (19), S. 2271–2276. DOI: 10.1161/01.cir.101.19.2271.

DeVore, G. R.; Polanco, B.; Satou, G.; Sklansky, M. (2016): Two-Dimensional Speckle Tracking of the Fetal Heart: A Practical Step-by-Step Approach for the Fetal Sonologist. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 35 (8), S. 1765–1781. DOI: 10.7863/ultra.15.08060.

DDG. (2021). S2e-Leitlinie: Diabetes in der Schwangerschaft. 3. Auflage. (Zugriff vom 27.09.2022)

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-023l_S2e_Diabetes_und_Schwangerschaft_2022-01.pdf

DDG, DGGG-AGG (2018). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM) Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage. (Zugriff vom 12.07.2019)

https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/057_D_Diabetes_Ges/057-008pr_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf

Dowling, Daniel; Corrigan, Niamh; Horgan, Stephen; Watson, Chris J.; Baugh, John; Downey, Paul; McAuliffe, Fionnuala M. (2014): Cardiomyopathy in offspring of pregestational diabetic mouse pregnancy. In: *Journal of diabetes research* 2014, S. 1–6. DOI: 10.1155/2014/624939.

Enzensberger, C.; Degenhardt, J.; Tenzer, A.; Doelle, A.; Axt-Flidner, R. (2014a): First experience with three-dimensional speckle tracking (3D wall motion tracking) in fetal echocardiography. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 35 (6), S. 566–572. DOI: 10.1055/s-0034-1384882.

Enzensberger, C.; Tenzer, A.; Degenhardt, J.; Kawecki, A.; Axt-Flidner, R. (2014b): Beurteilung der fetalen kardialen Funktion--etablierte und neue Methoden. In: *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 218 (2), S. 56–63. DOI: 10.1055/s-0034-1371849.

Enzensberger, C.; Achterberg, F.; Degenhardt, J.; Wolter, A.; Graupner, O.; Herrmann, J.; Axt-Flidner, R. (2017a): Feasibility and Reproducibility of Two-Dimensional Wall Motion Tracking (WMT) in Fetal Echocardiography. In: *Ultrasound international open* 3 (1), E26-E33. DOI: 10.1055/s-0042-124501.

Enzensberger, C.; Achterberg, F.; Graupner, O.; Wolter, A.; Herrmann, J.; Axt-Fliedner, R. (2017b): Wall-motion tracking in fetal echocardiography-Influence of frame rate on longitudinal strain analysis assessed by two-dimensional speckle tracking. In: *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 34 (6), S. 898–905. DOI: 10.1111/echo.13542.

Enzensberger, C.; Rostock, L.; Graupner, O.; Götte, M.; Wolter, A.; Vorisek, C. et al. (2019): Wall motion tracking in fetal echocardiography-Application of low and high frame rates for strain analysis. In: *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 36 (2), S. 386–393. DOI: 10.1111/echo.14238.

Ernande, L.; Rietzschel, E. R.; Bergerot, C.; Buyzere, M. L. de; Schnell, F.; Groisne, L. et al. (2010): Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 23 (12), S. 1266–1272. DOI: 10.1016/j.echo.2010.09.007.

Fadl, H. E.; Ostlund, I. K. M.; Magnuson, A. F. K.; Hanson, U. S. B. (2010): Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 27 (4), S. 436–441. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02978.x.

Gardiner, H.; Brodzki, J.; Marsál, K. (2001): Ventriculovascular physiology of the growth-restricted fetus. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 18 (1), S. 47–53. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2001.00436.x.

Gardiner, H. M. (2005): Response of the fetal heart to changes in load: from hyperplasia to heart failure. In: *Heart (British Cardiac Society)* 91 (7), S. 871–873. DOI: 10.1136/hrt.2004.047399.

Germanakis, I.; Matsui, H.; Gardiner, H. M. (2012): Myocardial strain abnormalities in fetal congenital heart disease assessed by speckle tracking echocardiography. In: *Fetal diagnosis and therapy* 32 (1-2), S. 123–130. DOI: 10.1159/000334413.

Getahun, D.; Fassett, M. J.; Jacobsen, S. J. (2010): Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 203 (5), 467.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.05.032.

Goerke, K.; Steller, J.; Valet, A. (Hg.) (2018): *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*. 10. Auflage. [Deutschland]: Elsevier.

Günter, H. H.; Scharf, A.; Hertel, H.; Hillemanns, P.; Wenzlaff, P.; Maul, H. (2006): Perinatale Morbidität in Schwangerschaften von präkonzeptionellen Diabetikerinnen und Gestationsdiabetikerinnen im Vergleich mit Nichtdiabetikerinnen. Ergebnisse der Niedersächsischen Perinatalerhebung. In: *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 210 (6), S. 200–207. DOI: 10.1055/s-2006-957073.

Guo, Rui; Nair, Sreejayan (2017): Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: From mechanism to intervention. In: *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* 1863 (8), S. 2070–2077. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.03.013.

Gutgesell, H. P.; Speer, M. E.; Rosenberg, H. S. (1980): Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. In: *Circulation* 61 (2), S. 441–450. DOI: 10.1161/01.CIR.61.2.441.

Hernandez-Andrade, E.; Benavides-Serralde, J. A.; Cruz-Martinez, R.; Welsh, A.; Mancilla-Ramirez, J. (2012): Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. In: *Fetal diagnosis and therapy* 32 (1-2), S. 22–29. DOI: 10.1159/000330792.

Herold, G. (2018): *Innere Medizin 2019. Eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold, Gerd.

Ho, Kim L.; Karwi, Qutuba G.; Connolly, David; Pherwani, Simran; Ketema, Ezra B.; Ussher, John R.; Lopaschuk, Gary D. (2022): Metabolic, structural and biochemical changes in diabetes and the development of heart failure. In: *Diabetologia* 65 (3), S. 411–423. DOI: 10.1007/s00125-021-05637-7.

Horn, F. (2006): *Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Thieme (Thieme ElectronicBook Library).

Hosni, Ahmed; El-Twab, Sanaa Abd; Abdul-Hamid, Manal; Prinsen, Els; AbdElgawad, Hamada; Abdel-Moneim, Adel; Beemster, Gerrit T. S. (2021): Cinnamaldehyde mitigates placental vascular dysfunction of gestational diabetes and protects from the associated fetal hypoxia by modulating placental angiogenesis, metabolic activity and oxidative stress. In: *Pharmacological research* 165, S. 105426. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105426.

-
- Huang, Y.; Yan, X.; Zhao, J. X.; Zhu, M. J.; McCormick, R. J.; Ford, S. P. et al. (2010): Maternal obesity induces fibrosis in fetal myocardium of sheep. In: *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 299 (6), E968-75. DOI: 10.1152/ajpendo.00434.2010.
- Ishii, T.; McElhinney, D. B.; Harrild, D. M.; Marcus, E. N.; Sahn, D. J.; Truong, U.; Tworetzky, W. (2012): Circumferential and longitudinal ventricular strain in the normal human fetus. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 25 (1), S. 105–111. DOI: 10.1016/j.echo.2011.09.016.
- Jędrzejewska, I.; Król, W.; Światowiec, A.; Wilczewska, A.; Grzywanowska-Łaniewska, I.; Dłużniewski, M.; Braksator, W. (2016): Left and right ventricular systolic function impairment in type 1 diabetic young adults assessed by 2D speckle tracking echocardiography. In: *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 17 (4), S. 438–446. DOI: 10.1093/ehjci/jev164.
- Kammler, J.; Blessberger, H. (2017): Strain-Analyse mit Speckle-Traacking-Echokardiografie (Zugriff vom 22.01.2023) <https://www.universimed.com/ch/article/kardiologie-gefaessmedizin/strain-analyse-mit-speckle-tracking-echokardiografie-2114531>.
- Kandels, J.; Laufs, U. (2021): Linksventrikuläre Strain-Analyse In: *connexiplus*, S. 71–74.
- Kiserud, T.; Acharya, G. (2004): The fetal circulation. In: *Prenatal diagnosis* 24 (13), S. 1049–1059. DOI: 10.1002/pd.1062.
- Kleinwechter, H.; Bühner, C.; Hunger-Battefeld, W.; Kainer, F.; KautzkyWiller, A.; Pawlowski, B. et al. (2013/2014): S3-Leitlinie Diabetes und Schwangerschaft. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.
- Kulkarni, A.; Li, L.; Craft, M.; Nanda, M.; Lorenzo, J. M. M.; Danford, D.; Kutty, S. (2017): Fetal myocardial deformation in maternal diabetes mellitus and obesity. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 49 (5), S. 630–636. DOI: 10.1002/uog.15971.
- Lehtoranta, Lara; Vuolteenaho, Olli; Laine, V. Jukka; Koskinen, Anna; Soukka, Hanna; Kytö, Ville et al. (2013): Maternal hyperglycemia leads to fetal cardiac hyperplasia and dysfunction in a rat model. In: *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 305 (5), E611-9. DOI: 10.1152/ajpendo.00043.2013.
- Levkau, B.; Schäfers, M.; Wohlschlaeger, J.; Wnuck L., K. von; Keul, P.; Hermann, S. et al. (2008): Survivin determines cardiac function by controlling total cardiomyocyte number. In: *Circulation* 117 (12), S. 1583–1593. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734160.

-
- Liu, J.-H.; Chen, Y.; Yuen, M.; Zhen, Z.; Chan, C. W.-S.; Lam, K. S.-L. et al. (2016): Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. In: *Cardiovascular diabetology* 15, S. 1–14. DOI: 10.1186/s12933-016-0333-5.
- Loffredo, C. A.; Wilson, P. D.; Ferencz, C. (2001): Maternal diabetes: An independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. In: *Teratology* 64 (2), S. 98–106. DOI: 10.1002/tera.1051.
- Marwick, T. H.; Yu, C.-M.; Sun, J. (2007): *Myocardial Imaging. Tissue Doppler and Speckle Tracking*. Oxford: Blackwell.
- Melchior, H.; Kurch-Bek, D.; Mund, M. (2017): The Prevalence of Gestational Diabetes. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (24), S. 412–418. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0412.
- Metzger, B. E.; Lowe, L. P.; Dyer, A. R.; Trimble, E. R.; Chaovarindr, Udom; Coustan, Donald R. et al. (2008): Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. In: *The New England journal of medicine* 358 (19), S. 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
- Miranda, Joana O.; Cerqueira, Rui J.; Ramalho, Carla; Areias, José Carlos; Henriques-Coelho, Tiago (2018): Fetal Cardiac Function in Maternal Diabetes: A Conventional and Speckle-Tracking Echocardiographic Study. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 31 (3), S. 333–341. DOI: 10.1016/j.echo.2017.11.007.
- Mor-Avi, V.; Lang, R. M.; Badano, L. P.; Belohlavek, M.; Cardim, N. M.; Derumeaux, G. et al. (2011): Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. In: *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 12 (3), S. 167–205. DOI: 10.1093/ejechocard/jer021.
- Nagata, Y.; Takeuchi, M.; Mizukoshi, K.; Wu, V. C.-C.; Lin, F.-C.; Negishi, K. et al. (2015): Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 28 (6), S. 630–641. DOI: 10.1016/j.echo.2015.01.021.
- Nakai, H.; Takeuchi, M.; Nishikage, T.; Lang, R. M.; Otsuji, Y. (2009): Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle

tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. In: *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 10 (8), S. 926–932. DOI: 10.1093/ejechocard/jep097.

Natasha, K.; Hussain, A.; Khan, A. K. A. (2015): Prevalence of depression among subjects with and without gestational diabetes mellitus in Bangladesh: a hospital based study. In: *Journal of diabetes and metabolic disorders* 14, S. 1–9. DOI: 10.1186/s40200-015-0189-3.

Nehring, I.; Chmitorz, A.; Reulen, H.; Kries, R. von; Ensenaer, R. (2013): Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 30 (12), S. 1449–1456. DOI: 10.1111/dme.12286.

Ng, A. C. T.; Delgado, V.; Bertini, M.; van der Meer, R. W.; Rijzewijk, L. J.; Shanks, M. et al. (2009): Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. In: *The American journal of cardiology* 104 (10), S. 1398–1401. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.06.063.

Norton, G. R.; Candy, G.; Woodiwiss, A. J. (1996): Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. In: *Circulation* 93 (10), S. 1905–1912. DOI: 10.1161/01.cir.93.10.1905.

Nowak, M.; Rosenberger, P.; Felbinger, T. W.; Götz, A. E.; Shernan, S. K.; Unertl, K.; Eltzschig, H. K. (2006): Perioperative Echokardiographie: Technische Grundlagen für den Kliniker. In: *Der Anaesthetist* 55 (3), S. 337–361. DOI: 10.1007/s00101-006-0992-9.

Patey, O.; Carvalho, J. S.; Thilaganathan, B. (2019a): Perinatal changes in cardiac geometry and function in growth-restricted fetuses at term. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 53 (5), S. 655–662. DOI: 10.1002/uog.19193.

Patey, O.; Carvalho, J. S.; Thilaganathan, B. (2019b): Perinatal changes in fetal cardiac geometry and function in diabetic pregnancy at term. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 54 (5), S. 634–642. DOI: 10.1002/uog.20187.

Peng, Q.-H.; Zhou, Q.-C.; Zeng, S.; Tian, L.-Q.; Zhang, M.; Tan, Y.; Pu, D.-R. (2009): Evaluation of regional left ventricular longitudinal function in 151 normal fetuses using velocity vector imaging. In: *Prenatal diagnosis* 29 (12), S. 1149–1155. DOI: 10.1002/pd.2386.

Poterucha, J. T.; Kutty, S.; Lindquist, R. K.; Li, L.; Eidem, B. W. (2012): Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 25 (7), S. 733–740. DOI: 10.1016/j.echo.2012.04.007.

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (2007). 261., neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin: De Gruyter.

Pschyrembel, Willibald (2017): Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 267., neu bearbeitete Auflage. Berlin, Boston: De Gruyter.

Regan, T. J.; Lyons, M. M.; Ahmed, S. S.; Levinson, G. E.; Oldewurtel, H. A.; Ahmad, M. R.; Haider, B. (1977): Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. In: *The Journal of clinical investigation* 60 (4), S. 884–899.

Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während und nach der Entbindung ("Mutterschafts - Richtlinien"). *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Fassung vom: 10.12.1985 BAnz. Nr. 60 a (Beilage) vom 27.03.1986 Letzte Änderung: 16.09.2021 BAnz AT 26.11.2020 B4 In Kraft getreten am: 01.01.2022.*

Riehle, C.; Bauersachs, J. (2018): Of mice and men: models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy. In: *Basic research in cardiology* 114 (1), S. 1–22. DOI: 10.1007/s00395-018-0711-0.

Rostock, L. (unveröffentlichte Dissertation, Daten lagen vor, Stand 04/2023): Wall Motion Tracking in der fetalen Echokardiographie - Anwendung niedriger und hoher Bildraten in der Strain-Analyse.

Rychik, J.; Zeng, S.; Bebbington, M.; Szawast, A.; Quartermain, M.; Natarajan, S. et al. (2012): Speckle tracking-derived myocardial tissue deformation imaging in twin-twin transfusion syndrome: differences in strain and strain rate between donor and recipient twins. In: *Fetal diagnosis and therapy* 32 (1-2), S. 131–137. DOI: 10.1159/000335403.

Sahn, D. (1991): Report of the Council on Scientific Affairs: Ultrasonic Imaging of the Heart: Report of the Ultrasonography Task Force. In: *Arch Intern Med* 151 (7), S. 1288–1294. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400070066007.

Sarvari, Sebastian Imre; Rodriguez-Lopez, Merida; Nuñez-Garcia, Marta; Sitges, Marta; Sepulveda-Martinez, Alvaro; Camara, Oscar et al. (2017): Persistence of Cardiac Remodeling in Pre-adolescents With Fetal Growth Restriction. In: *Circulation. Cardiovascular imaging* 10 (1), S. 1–9. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005270.

Seo, Y.; Ishizu, T.; Atsumi, A.; Kawamura, R.; Aonuma, K. (2014): Three-dimensional speckle tracking echocardiography. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 78 (6), S. 1290–1301. DOI: 10.1253/circj.cj-14-0360.

Sferruzzi-Perri, Amanda N.; Lopez-Tello, Jorge; Napso, Tina; Yong, Hannah E. J. (2020): Exploring the causes and consequences of maternal metabolic maladaptations during pregnancy: Lessons from animal models. In: *Placenta* 98, S. 43–51. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.01.015.

Shah, B. R.; Retnakaran, R.; Booth, G. L. (2008): Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. In: *Diabetes care* 31 (8), S. 1668–1669. DOI: 10.2337/dc08-0706.

Shantikumar, Saran; Caporali, Andrea; Emanuelli, Costanza (2012): Role of microRNAs in diabetes and its cardiovascular complications. In: *Cardiovascular research* 93 (4), S. 583–593. DOI: 10.1093/cvr/cvr300.

Shivalkar, Bharati; Dhondt, Dominique; Goovaerts, Inge; van Gaal, Luc; Bartunek, Josef; van Crombrugge, Paul; Vrints, Christiaan (2006): Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. In: *The American journal of cardiology* 97 (1), S. 77–82. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.111.

Song, Q.; An, X.; Li, D.; Sodha, N. R.; Boodhwani, M.; Tian, Y. et al. (2009): Hyperglycemia attenuates angiogenic capability of survivin in endothelial cells. In: *Microvascular research* 78 (3), S. 257–264. DOI: 10.1016/j.mvr.2009.08.006.

Ta-Shma, A.; Perles, Z.; Gavri, S.; Golender, J.; Tarshansky, S.; Shlichter, C. et al. (2008): Analysis of segmental and global function of the fetal heart using novel automatic functional imaging. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 21 (2), S. 146–150. DOI: 10.1016/j.echo.2007.05.007.

Thum, Thomas (2014): Noncoding RNAs and myocardial fibrosis. In: *Nature reviews. Cardiology* 11 (11), S. 655–663. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.125.

Tintu, Andrei; Rouwet, Ellen; Verlohren, Stefan; Brinkmann, Joep; Ahmad, Shakil; Crispi, Fatima et al. (2009): Hypoxia induces dilated cardiomyopathy in the chick embryo: mechanism, intervention, and long-term consequences. In: *PloS one* 4 (4), 1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0005155.

Turdi, S.; Ge, W.; Hu, N.; Bradley, K. M.; Wang, X.; Ren, J. (2013): Interaction between maternal and postnatal high fat diet leads to a greater risk of myocardial dysfunction in offspring via enhanced lipotoxicity, IRS-1 serine phosphorylation and mitochondrial defects. In: *Journal of molecular and cellular cardiology* 55, S. 117–129. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.12.007.

Uhl, B. (2010): Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung ; 191 Tabellen. 4., komplett aktualisierte Auflage Stuttgart, New York, NY: Thieme.

van Mieghem, T.; Giusca, S.; DeKoninck, P.; Gucciardo, L.; Doné, E.; Hindryckx, A. et al. (2010): Prospective assessment of fetal cardiac function with speckle tracking in healthy fetuses and recipient fetuses of twin-to-twin transfusion syndrome. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 23 (3), S. 301–308. DOI: 10.1016/j.echo.2009.12.024.

Verburg, Bero O.; Jaddoe, Vincent W. V.; Wladimiroff, Juriy W.; Hofman, Albert; Witteman, Jacqueline C. M.; Steegers, Eric A. P. (2008): Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the Generation R Study. In: *Circulation* 117 (5), S. 649–659. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709717

Voigt, J.-U.; Pedrizzetti, G.; Lysyansky, P.; Marwick, T. H.; Houle, H.; Baumann, R. et al. (2015): Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. In: *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 16 (1), S. 1–11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184.

Wang, Hongying; Xu, Yi; Fu, Jing; Huang, Lan (2015): Evaluation of the regional ventricular systolic function by two-dimensional strain echocardiography in gestational diabetes mellitus (GDM) fetuses with good glycemic control. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 28 (18), S. 2150–2154. DOI: 10.3109/14767058.2014.984290.

Watts, G. F.; Marwick, T. H. (2003): Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: detection, mechanisms and significance. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 105 (5), S. 537–540. DOI: 10.1042/CS20030211.

Willruth, A. M.; Geipel, A. K.; Fimmers, R.; Gembruch, U. G. (2011): Assessment of right ventricular global and regional longitudinal peak systolic strain, strain rate and velocity in healthy fetuses and impact of gestational age using a novel speckle/feature-tracking based algorithm. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 37 (2), S. 143–149. DOI: 10.1002/uog.7719.

Willruth, A. M.; Geipel, A. K.; Merz, W.; Gembruch, U. G. (2012): Speckle tracking--ein neues Ultraschallverfahren zur Beurteilung der fetalen Myokardfunktion. In: *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 216 (3), S. 114–121. DOI: 10.1055/s-0032-1312669.

Yagyu, Hiroaki; Chen, Guangping; Yokoyama, Masayoshi; Hirata, Kumiko; Augustus, Ayanna; Kako, Yuko et al. (2003): Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy. In: *The Journal of clinical investigation* 111 (3), S. 419–426. DOI: 10.1172/JCI16751.

Yovera, L.; Zaharia, M.; Jachymski, T.; Velicu-Scraba, O.; Coronel, C.; Paco Matallana, C. de et al. (2021): Impact of gestational diabetes mellitus on fetal cardiac morphology and function: cohort comparison of second- and third-trimester fetuses. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 57 (4), S. 607–613. DOI: 10.1002/uog.22148.

Zima, Aleksey V.; Blatter, Lothar A. (2006): Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters. In: *Cardiovascular research* 71 (2), S. 310–321. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.02.019.

Publikationen

Poster

„Untersuchung des Einflusses von maternalem Diabetes auf die myokardiale Deformierung des Feten mittels zwei-dimensionalem Wall Motion Tracking“, DGGG 2018

Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Worte des Dankes an die Menschen richten, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Roland Axt-Flidner und Prof. Dr. med. Christian Enzensberger für die Möglichkeit einer Promotion und die Bereitstellung eines interessanten Themas. Vor allem möchte ich Prof. Dr. med. Roland Axt-Flidner für die Unterstützung, den Input und die engagierte Betreuung danken.

Darüber hinaus danke ich allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Pränatalmedizin.

Vielen Dank an Prof. Dr. med. Ivo Meinhold-Heerlein für die Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Dissertation. Danke auch an meine Kollegen und Kolleginnen der Gynäkologie und Geburtshilfe.

Vielen Dank an Toshiba für die Bereitstellung Ihrer Software Teamviewer.

Vielen Dank an Johannes Herrmann für die statistische Beratung.

Für die immer dagewesene und fortwährende Unterstützung und Rückhalt in allen Lebensphasen gilt ein besonderer Dank meinen Eltern.

Ein großer Dank gilt Sidney, der mich seit vielen Jahren und während der Zeit der Fertigstellung der Dissertation mit Verständnis, Motivation und stets einem offenen Ohr unterstützt.