

Fakultät für Sport und Gesundheitswissenschaften  
Technische Universität München

Die Gesundheit von Mutter und Kind bei Risikoschwangerschaften - Möglichkeiten  
der Prävention  
Studien am Beispiel Gestationsdiabetes und nach Einsatz künstlicher  
Reproduktionstechnologien

Christina Sitzberger

Vollständiger Abdruck der von der  
Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften  
der Technischen Universität München zur Erlangung  
des akademischen Grades einer

**Doktorin der Philosophie (Dr. phil.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende: Prof. Dr. Yolanda Demetriou - Rinderknecht

Prüferin der Dissertation:

1. Prof. Dr. Renate Oberhoffer - Fritz
2. Prof. Dr. Ricardo Felberbaum

Die Dissertation wurde am 02.11.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften am 22.07.2021 angenommen.



## Zusammenfassung

Seit einigen Jahren zeigt sich ein deutlicher Trend zu einer späten Schwangerschaft. Im Jahr 2018 wurden 42.800 Babys von  $\geq 40$ -jährigen Schwangeren zur Welt gebracht. Mit einer Geburtenhäufigkeit von 88 zu 1000 Frauen vervierfachten sich diese Zahlen im Vergleich zu 23 je 1000 Frauen im Jahre 1990. Aufgrund dieses Trends ist auch ein Anstieg an Risikoschwangerschaften erkennbar.

Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes (GDM) und Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung zählen zu derartigen Risikoschwangerschaften. In 14% aller Schwangerschaften wird ein GDM diagnostiziert, welcher mit einem höheren kardiometabolischen Folgerisiko für Mutter und Kind einhergehen kann.

Kardiovaskuläre Veränderungen, die die Gesundheit der Kinder betreffen, können auch bei Schwangerschaften, die durch den Einsatz der assistierten Reproduktionsmedizin („assisted reproductive technology“ [ART]) entstanden sind, vorkommen. Dies betrifft weltweit 5 Millionen Kinder.

Der erste Teil dieser Dissertation beinhaltet eine prospektive Beobachtungsstudie bei 206 Schwangeren mit und ohne GDM mit dem Ziel, den Einfluss körperlicher Aktivität auf die Entwicklung eines GDM zu untersuchen. Es fand sich ein bis zu dreimal höheres Risiko, an GDM zu erkranken bei körperlicher Inaktivität ein Jahr vor der Schwangerschaft. Schwangere mit GDM hatten eine signifikant dickere Intima Media der A. carotis, welche als kardiovaskulärer Risikoparameter bekannt ist. Die individuelle Fitness der Schwangeren mit und ohne GDM, gemessen mit einem objektiven 6 Minuten Gehtest, war ebenfalls signifikant unterschiedlich. Schwangere mit einem GDM erreichten hier eine deutlich geringere Wegstrecke.

Der zweite Teil der Arbeit besteht aus einer systematischen Übersichtsarbeit zu kardiovaskulären Veränderungen bei Kindern nach ART. In den meisten Studien, die in dieser Arbeit aufgeführt wurden, zeigten sich Hinweise auf erhöhte Blutdruckwerte bei Kindern unterschiedlichen Alters, welche mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und daraus resultierenden Spätfolgen einhergehen können. Auch zeigten sich vielfältige Hinweise auf eine vorzeitige Gefäßalterung, beispielsweise durch Verdickung in der Intima Media-Dicke, als auch in der Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit (zwischen A. carotis und A. femoralis) und der entsprechenden Flow vermittelten Dilatation. Dies trat bereits bei sonst gesunden Kindern ohne bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Dieser sogenannte Alterungsprozess der Gefäße scheint bei Kindern nach ART in der fetalen Lebensphase zu

beginnen und insbesondere auch nicht mit genetischen Faktoren, sondern mit dem ART-Verfahren an sich zusammenzuhängen. Obwohl die Untersuchungen in unterschiedlichen Studien und verschiedenen Altersgruppen durchgeführt wurden, sind Hinweise für Herzfunktionsstörungen bei Kindern nach künstlicher Befruchtung klar erkennbar.

Das langfristige kardiovaskuläre Outcome nach solchen Risikoschwangerschaften, kann allerdings letztlich nicht endgültig abgeschätzt werden.

Die Präventionsmöglichkeiten, wie zum Beispiel die Vermeidung von Übergewicht, körperliche Aktivität vor und während der Schwangerschaft und gesunde Ernährung zeigen, dass das Risiko eines GDMs in der Schwangerschaft reduziert werden kann. Somit kann möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko der Kinder reduziert werden. Auch zum Erhalt der kardiovaskulären Gesundheit, der Kinder nach einer künstlichen Befruchtung, ist es notwendig Präventionsmaßnahmen anzuwenden. Eine Beratung der Eltern und die langfristige Betreuung der Gesundheit von Mutter und Kind sollte verbessert werden. Kontrollierte Bewegungsprogramme für Mutter und Kind könnten hier entscheidend sein. Der Schwerpunkt der zukünftigen präventiven Forschung sollte auf der Verbesserung der Kindergesundheit nach Risikoschwangerschaften, wie Gestationsdiabetes und nach künstlicher Befruchtung liegen. Durch spezifische präventive Untersuchungen, während und nach der Schwangerschaft, könnten kardiovaskuläre Risiken frühzeitig erkannt und daraus resultierende Erkrankungen auch frühzeitig behandelt werden.

## **Summary**

For several years, there has been a clear trend toward late pregnancy. In 2018, 42,800 babies were born to > 40-year-old pregnant women. With a birth rate of 88 per 1000 women, these numbers quadrupled from 23 per 1000 women in 1990. Due to this trend, an increase in high-risk pregnancies is also evident.

Pregnancies with gestational diabetes (GDM) and pregnancies after assisted reproduction are among such high-risk pregnancies. In 14% of all pregnancies, GDM is diagnosed, which can be associated with a higher cardiometabolic risk for mother and child.

Cardiovascular changes affecting child health may also occur in pregnancies resulting from the use of assisted reproductive technology [ART]. This affects 5 million children worldwide. The first part of this dissertation involves a prospective observational study of 206 pregnant women with and without GDM with the aim of investigating the influence of physical activity on the development of GDM. Up to three times higher risk of developing GDM was found

with physical inactivity one year before pregnancy. Pregnant women with GDM had significantly thicker carotid artery intima media, which is known to be a cardiovascular risk parameter. The individual fitness of pregnant women with and without GDM, as measured by an objective 6-minute walk test, was also significantly different. Pregnant women with GDM achieved a significantly lower walking distance here.

The second part of the paper consists of a systematic review of cardiovascular changes in children after ART. Most of the studies included in this review showed evidence of elevated blood pressure levels in children of different ages, which may be associated with an increased cardiovascular risk and resulting late complications. There were also multiple indications of premature vascular aging, for example, by thickening in the intima media thickness, as well as in the change in pulse wave velocity (between the carotid and femoral arteries) and the corresponding flow-mediated dilatation. This already occurred in otherwise healthy children, without known cardiovascular risk factors. This so-called aging process of the vessels seems to start in children after ART in the fetal period of life and, in particular, is not related to genetic factors but to the ART procedure itself. Although the investigations were performed in different studies and different age groups, evidence for cardiac dysfunction in children after assisted reproduction is clear.

However, the long-term cardiovascular outcome after such high-risk pregnancies cannot ultimately be definitively assessed.

Prevention options, such as avoidance of obesity, physical activity before and during pregnancy, and healthy diet, show that the risk of GDM in pregnancy can be reduced. Thus, it may be possible to reduce the cardiovascular risk of the children. It is also necessary to apply preventive measures to maintain the cardiovascular health of children after assisted reproduction. Counseling of parents and long-term management of maternal and child health should be improved. Controlled exercise programs for mother and child could be crucial here. Future preventive research should focus on improving child health after high-risk pregnancies such as gestational diabetes and after assisted reproduction. Specific preventive examinations during and after pregnancy could detect cardiovascular risks at an early stage and treat resulting diseases at an early stage.

Inhalt	
Zusammenfassung	
Summary	
I Abkürzungen	1
II Liste der Abbildungen	2
III Liste der Tabellen	3
1 Einleitung	4
1.1 Gestationsdiabetes	8
1.1.1 Screening und Diagnose eines Gestationsdiabetes	10
1.1.2 Risiken des Gestationsdiabetes	11
1.1.3 Therapie	13
1.1.4 Nachsorge eines Gestationsdiabetes	15
1.2 Assistierte Reproduktionstechnologie	16
1.2.1 Die Entwicklung der Reproduktionsmedizin	16
1.2.2 Ethische und rechtliche Herausforderung der Reproduktionsmedizin	17
1.2.3 Reproduktionsmedizinische Techniken	18
1.2.3.1 Artifizielle Insemination	18
1.2.3.2 In-vitro-Fertilisation	19
1.2.3.3 Intracytoplasmatische Spermieninjektion	21
1.3 Ziele der Dissertationsarbeit	23
2 Methodik	24
2.1 Gestational Diabetes: Physical Activity before Pregnancy and its Influence on the Cardiovascular System	24
2.1.1 Methodik	25
2.1.2 Messung der Intima Media	25
2.1.3 Erhebung der körperlichen Aktivität vor und während der Schwangerschaft	26
2.1.4 Anthropometrische und erhobene Daten der Studienteilnehmerinnen	27
2.2 Kardiovaskuläre Risiken von Kindern nach assistierter Reproduktion – eine systematische Übersicht	29
2.2.1 Methodik	30
2.2.2 Ergebnisse der Studienlage	31
3 Veröffentlichungen	32
3.1 Gestational Diabetes: Physical Activity before Pregnancy and its Influence on the Cardiovascular System	32
3.2 Kardiovaskuläre Risiken von Kindern nach assistierter Reproduktion – eine systematische Übersicht	40
4 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse der beiden wissenschaftlichen Arbeiten und Diskussion	47
4.1 Gestationsdiabetes	47

4.2 Schwangerschaften nach ART	50
5 Limitationen	51
6 Schlussfolgerungen bei und nach Risikoschwangerschaften am Beispiel von GDM und Schwangerschaften nach ART	52
7 Literatur	53
8 Appendix	60
8.1 Nachdruck Genehmigung Frontiers in Pediatrics	60
8.2 Nachdruck Genehmigung Gynäkologische Endokrinologie	61





## I Abkürzungen

BMI	Body Mass Index
h	Stunde
IMT	Intima media thickness
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogramm
min	Minuten
Mo	Monat
OR	Odds ratio

## II Liste der Abbildungen

ABBILDUNG 1 GESTATIONSDIABETES – RELATIVE HÄUFIGKEIT IN DEUTSCHLAND 2002-2016 (21)	6
ABBILDUNG 2 GESTATIONSDIABETES – ABSOLUTE HÄUFIGKEIT IN DEUTSCHLAND 2002-2016 (21)	6
ABBILDUNG 3 ANZAHL DER BEHANDLUNGEN 1982-2018: IVF, ICSI, IVF/ICSI, KRYOTRANSFER - PROSPEKTIVE UND RETROSPEKTIVE DATEN IN DEUTSCHLAND (23)	7
ABBILDUNG 4 GENETISCHES MODELL DER PATHOGENESE DES GESTATIONSDIABETES (37)	8
ABBILDUNG 5 PRÄVALENZ DES GDM IN RELATION ZUM ALTER DER MUTTER (57)	10
ABBILDUNG 6 EMPFEHLUNGEN FÜR DIE GESAMTGEWICHTSZUNAHME UND DIE HÖHE DER GEWICHTSZUNAHME WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT, NACH BMI VOR DER SCHWANGERSCHAFT (44)	14
ABBILDUNG 7 IN-VITRO-FERTILISATION NACH LUDWIG 2002 (54)	20
ABBILDUNG 8 BEHANDLUNGSERGEBNISSE IVF IN DEUTSCHLAND 2017 (24)	20
ABBILDUNG 9 BEHANDLUNGSERGEBNISSE ICSI IN DEUTSCHLAND 2017 (24)	22

### III Liste der Tabellen

TABELLE 1 EINSTUFUNGSKRITERIEN ZUR RISIKOSCHWANGERSCHAFT: ANAMNESTISCHE BEFUNDE VOR DER SCHWANGERSCHAFT (29)	5
TABELLE 2 EINSTUFUNGSKRITERIEN ZUR RISIKOSCHWANGERSCHAFT: BEFUNDE IN DER AKTUELLEN SCHWANGERSCHAFT (29)	5
TABELLE 3 ÜBERSICHT 75-G-OGTT GRENZWERTE FÜR DIE DIAGNOSE EINES GESTATIONSDIABETES (86)	11
TABELLE 4 EIN - UND AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE TEILNAHME AN DER STUDIE	25
TABELLE 5 KLASSIFIKATION DER VERSCHIEDENEN SPORTARTEN NACH DEM KOMPENDIUM (2)	27
TABELLE 6 SUCHBEGRIFFE ÜBER DIE DATENBANK PUBMED (86)	30
TABELLE 7 EIN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	31

## 1 Einleitung

„Kinder sind der große Reichtum unseres Lebens. Sie sind wie kleine Sonnenstrahlen, die täglich unseren Weg erhellen.“ (Unbekannt)

Die Schwangerschaft wird als einer der schönsten Zeiten des Lebens empfunden und seit 2012 steigen nach langjährigem Rückgang wieder die Geburtenzahlen (88). 2019 wurden in Deutschland 778 090 Lebendgeburten erfasst (88). Rechnerisch kommen 9,4 Neugeborene auf je 1000 Einwohner (88). Das Alter der Frauen, bei ihrer Erstschwangerschaft hat sich seit 1970 stark verändert und der Trend geht zu einer späteren Mutterschaft (88). Waren Frauen 1970 bei Ihrem ersten Kind ca. 24 Jahre alt, so waren die Mütter 2018 im Durchschnitt 30 Jahre alt (87). 2018 brachten Mütter ab 40 Jahren 42.800 Babys zur Welt. Mit einer Geburtenhäufigkeit von 88 zu 1000 Frauen vervierfachten sich diese Zahlen im Vergleich zu 23 je 1000 Frauen im Jahre 1990 (87).

Aufgrund dieses Trends, wird die Zahl der Risikoschwangerschaften weiter ansteigen (70). Eine Risikoschwangerschaft besteht, wenn durch die Anamnese oder des aktuellen Befundes in der Schwangerschaft selbst ein erhöhtes Risiko für das Leben und der Gesundheit der Mutter und/oder des Kindes erkennbar ist (67). Durch die in den Mutterschaftsrichtlinien geregelten und standardisierten Vorsorgeuntersuchungen können viele Risikoschwangerschaften identifiziert werden. Mit dieser Erkennung der Risiken können präzise Überwachungen und Therapien in der Schwangerschaft erfolgen (67).

Generell zählen ca. 20 % aller Schwangerschaften gemäß Definition zu einer Risikoschwangerschaft (4). Laut des Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung, wurden im Jahr 2013 bei etwa 34,9% der Schwangeren eine Risikoschwangerschaft festgestellt (4, 28). Hierbei gibt es verschiedene Kriterien, die zur Einstufung einer Risikoschwangerschaft definiert werden. In Tabelle 1 und 2 wird eine Übersicht über diese Kriterien gegeben. Unterteilt wird der Anamnestische Befund in Befunde vor der Schwangerschaft und in Befunde in der aktuellen Schwangerschaft (29).

Tabelle 1 Einstufungskriterien zur Risikoschwangerschaft: Anamnestische Befunde vor der Schwangerschaft (29)

Anamnestische Befunde
Schwere Allgemeinerkrankung der Mutter
Komplikationen bei vorangegangenen Entbindungen: – Placenta praevia, vorzeitige Plazentalösung – Rissverletzungen, Atonie, Gerinnungsstörungen, Krampfanfälle, Thromboembolie
Erstgebärende unter 18 Jahre oder über 35 Jahre
Mehrgebärende über 40 Jahre
Vielgebärende mit mehr als vier Kindern
Zustand nach Sterilitätsbehandlung
Zustand nach wiederholten Aborten oder Frühgeburten
Zustand nach totgeborenem oder geschädigtem Kind
Zustand nach Entbindungen von Kindern über 4000 g
Zustand nach hypotrophen Kindern (»small for date babies«)
Zustand nach Mehrlingen
Zustand nach Uterusoperationen (z. B. Zustand nach Sectio, Zustand nach Myomenukleation, Zustand nach Operationen bei Fehlbildung des Uterus, wie z. B. Septen)

Tabelle 2 Einstufungskriterien zur Risikoschwangerschaft: Befunde in der aktuellen Schwangerschaft (29)

Befunde in der aktuellen Schwangerschaft
Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen
Pyelonephritis
Anämie mit Hb unter 10 g/100 ml (g%)
Diabetes mellitus
Uterine Blutung
Blutgruppeninkompatibilität
Verdacht auf Missverhältnis (Becken/Kind)
Fetale Wachstumsretardierung, fetale Makrosomie
Polyhydramnion
Drohende Frühgeburt
Mehrlinge
Pathologische Kindslage
Überschreitung des Geburtstermins
Placenta praevia

Wird einer oder mehrere dieser Befunde vor oder in der aktuellen Schwangerschaft gestellt, wird die Einteilung in eine Risikoschwangerschaft vorgenommen (29).

Risikoschwangerschaften, die in dieser Dissertation besprochen werden, sind Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes und solche nach einer künstlichen Befruchtung.

## Risikoschwangerschaft Gestationsdiabetes

Das Risiko, einen Gestationsdiabetes (GDM) zu entwickeln, zählt derzeit zu den häufigsten Komplikationen in der Schwangerschaft (21). Die Zahl der GDM-Erkrankungen steigt nicht nur in Deutschland, sondern weltweit an (21). Im Jahr 2016 lag die Zahl der Schwangeren mit GDM bei ungefähr 40.648 von 758.783 lebenden Geburten. Das entspricht einem Anteil von 5,38%. Der Prozentsatz im Jahre 2013 lag noch bei 4,4% (21, 90).

In Abbildung 1 und 2 ist der Anstieg von Schwangerschaften mit einem GDM während der letzten 15 Jahre deutlich zu sehen (21).

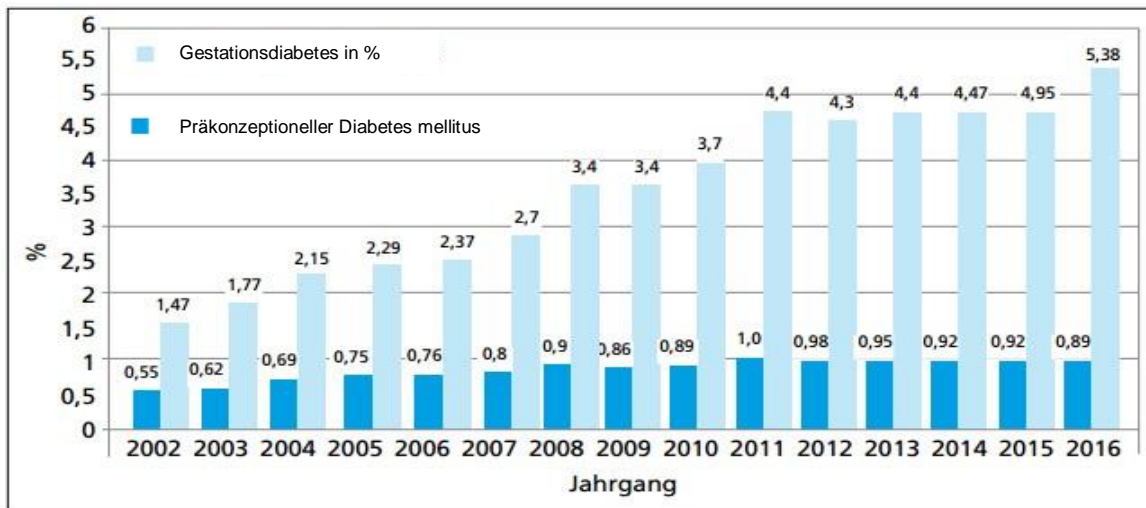


Abbildung 1 Gestationsdiabetes – Relative Häufigkeit in Deutschland 2002-2016 modifiziert nach DDG (21)

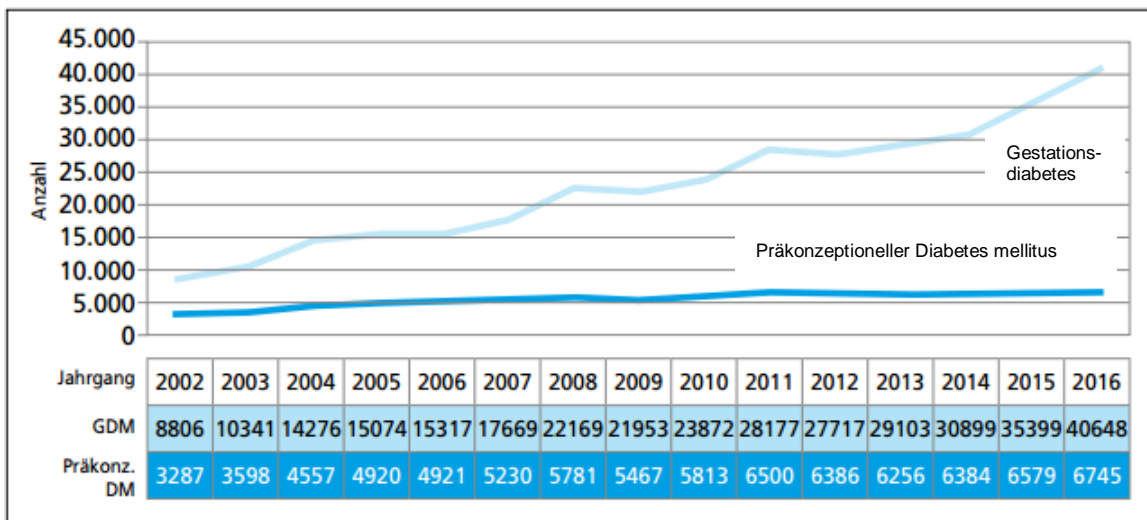


Abbildung 2 Gestationsdiabetes – Absolute Häufigkeit in Deutschland 2002-2016 modifiziert nach DDG (21)

Durch den demographischen Wandel und die damit verbundene Zunahme der Risikofaktoren, wie Übergewicht und Adipositas in der Gesellschaft, sowie ein steigendes Alter der

Mütter, ist die steigende Anzahl der GDM Erkrankungen möglicherweise erklärbar (90). Diese Tendenz ist nicht nur in Deutschland erkennbar, sondern auch weltweit und Ethnien übergreifend (38). Nach der Internationalen Diabetes Federation wurden im Jahr 2017, 86,4% aller Schwangerschaften von einem GDM betroffen, dies entspricht 18,4 Millionen Schwangeren mit GDM (43).

### Risikoschwangerschaft nach künstlicher Befruchtung

Zu einer weiteren Risikoschwangerschaft zählt auch die Schwangerschaft nach einer Sterilitätsbehandlung. Die assistierten Reproduktionstechnologie (ART: „assisted reproductive techniques“) schließt alle Behandlungen und Verfahren, mit menschlichen Eizellen, Spermien oder Embryonen mit dem Ziel, eine Schwangerschaft und die Geburt eines Kindes zu erwirken ein (72). Am 25. Juli 1978 wurde das erste „Retortenbaby“, Louise Brown, in England geboren, die dieses Jahr ihren 42 Geburtstag feiern konnte (52).

Es wird derzeit davon ausgegangen, dass weltweit etwa 5 Millionen Menschen nach künstlicher Befruchtung geboren wurden (24). In Deutschland lag in 2017 die Gesamtanzahl der nach ART gezeugten Kinder bei 225.625; das entspricht 3% aller lebend geborenen Kinder und mindestens einem Kind pro Schulklasse (23, 52).

In den Jahren 1982 bis 2018 lässt sich ein deutlicher Anstieg der Anzahl an durchgeführten ART Verfahren beobachten (siehe Abbildung 3) (23).

	1982	1986	1990	2002	2003	2004	2013	2014	2015	2016	2017
IVF	742	3806	7343	23963	28058	11848	12569	13675	15164	15879	16036
ICSI				37692	51389	25339	42381	44427	48674	48690	46349
IVF/ICSI				678	978	446	1142	1178	1223	1203	1176
Kryo				14923	14265	16883	20633	21839	23571	25008	27050

Ab 1999 werden alle begonnenen Behandlungen dokumentiert. Teilnahme von ca.134 Zentren.

Abbildung 3 Anzahl der Behandlungen 1982-2018: IVF, ICSI, IVF/ICSI, Kryotransfer - prospektive und retrospektive Daten in Deutschland modifiziert nach dem Deutschen IVF Register (23)

Die zunehmende Etablierung und Sicherheit der ART Techniken, sowie das Verschieben des Kinderwunsches aus Karrieregründen erst in eine spätere Lebensphase, in welcher die natürliche Fruchtbarkeit eingeschränkt sein kann, lässt die Nachfrage nach Kinderwunschbehandlungen stetig ansteigen (72).

Somit lässt sich auch die steigende Anzahl der durchgeführten Zyklen in den Jahren 2004 bis 2018 erklären. Diese konnten bis 2018 auf 105.421 Zyklen fast verdoppelt werden (23). Im Weiteren wird nun auf die Entstehung, Prävalenz und die Risikofaktoren sowohl für Mutter als auch Kind im Hinblick auf Gestationsdiabetes und der assistierten Reproduktionstechnologie eingegangen.

## 1.1 Gestationsdiabetes

Unter Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – auch Schwangerschaftsdiabetes genannt – versteht man jede „erkannte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels“ während der Schwangerschaft (33).

Die Inzidenz des GDMs hat sich in den letzten zehn Jahren verdreifacht (50). Die weltweite Prävalenz liegt bei rund 15% und die Prävalenz für GDM innerhalb Europas bei rund 12,6% (34). Generell lässt sich feststellen, dass die Prävalenz des Schwangerschaftsdiabetes weltweit kontinuierlich angestiegen ist. Als Grund kann hier die Veränderung des Screening Verfahrens auf GDM, das seit 2011 fest in den Mutterschaftsrichtlinien verankert worden ist und die Einführung der Grenzwerte genannt werden (21, 26, 57).

Der Insulinbedarf in der Schwangerschaft unterliegt vielen Änderungen. Besteht im ersten Trimenon eine Insulinsensitivität, die zu einer fast 4-fach erhöhten Insulinsekretion führt, um dem veränderten metabolischen Anforderungen gerecht zu werden, so kann sich im zweiten und dritten Trimenon eine physiologische Insulinresistenz entwickelt (82). Generell wird vermutet, dass es zu einer Verringerung der maximal möglichen Insulinsekretion kommt und dass diese durch den Anstieg und die Wechselwirkungen der Schwangerschaftshormone verursacht wird (Abb. 4) (82). GDM kann durch eine Vielzahl verschiedener Faktoren entstehen, wobei die Mechanismen noch nicht alle vollständig geklärt sind (90). Hormonelle Veränderungen im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft können mögliche Ursachen sein und das Risiko steigern, einen GDM zu entwickeln. Diese verschiedenen Hormone wie zum Beispiel Prolaktin, Zytokin TNF- $\alpha$ , Kortisol, humanes plazentares Laktogen, human chorionic gonadotropine, sowie erhöhte Östrogen- und Progesteronwerte können zu einer Insulinresistenz führen (39).

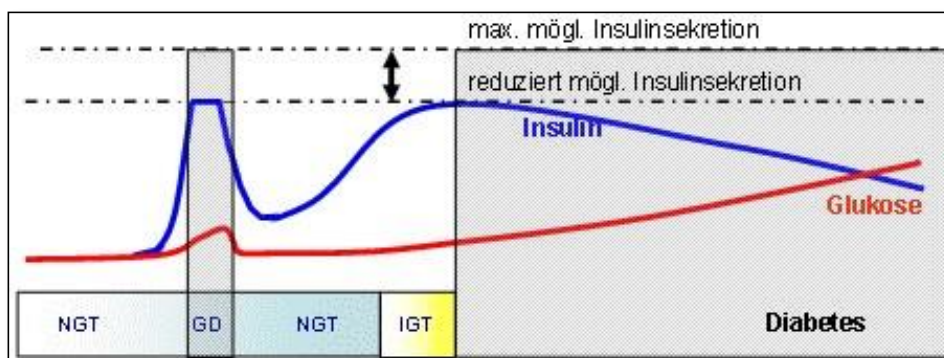


Abbildung 4 Genetisches Modell der Pathogenese des Gestationsdiabetes, GD = Gestationsdiabetes, NGT = Normale Glukosetoleranz, IGT = gestörte Glukosetoleranz modifiziert nach Guo et.al. (37)



Die Insulinausschüttung bei fortgeschrittener Schwangerschaft unterscheidet sich nur gering zwischen Gestationsdiabetikerinnen und gesunden Schwangeren (13). In der Regel haben Gestationsdiabetikerinnen eine Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen, die auf chronische Insulinresistenz zurückzuführen ist und meist bereits vor der Schwangerschaft bestand (19).

In seiner Pathogenese unterscheidet sich der GDM nicht sonderlich von der Form des Diabetes mellitus Typ II (77).

Die Symptome eines GDM äußern sich kaum in klinischen manifesten Symptomen. Mögliche Symptome sind ein verstärktes Durstgefühl oder Harndrang. Daher ist es umso wichtiger eine schnelle und frühe Diagnose zu stellen (45, 62). Viele Diabetikerinnen neigen besonders zu Beginn der Schwangerschaft zu Emesis oder gar Hyperemesis (81). Auch in der zweiten Schwangerschaftshälfte können verschiedene Symptome auftreten. Zum einen kommt es bei 10 Prozent zu einem Polyhydramnion. Zum anderen leiden 15 - 40% an hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft. Dazu zählt auch ein erhöhter Blutdruck oder die Proteinurie (81).

Jede Schwangere, auch ohne Vorerkrankung oder familiäre Disposition, kann daraufhin getestet werden und somit ist der Anstieg der Zahlen nachvollziehbar. Andere Risikofaktoren, beispielsweise ein höheres Alter der Schwangeren, aufgrund veränderter gesellschaftlicher und beruflicher Gegebenheiten, sowie die Zunahme von Übergewicht in der Bevölkerung sind ebenso verantwortlich für den Anstieg der Erkrankten (38, 50). Daher ist klar erkennbar, dass ein hoher BMI über 30, falsche Ernährung und Bewegungsmangel zu den Risikofaktoren zählen, einen GDM zu entwickeln (36). Die Abhängigkeit des Insulins mit der Verteilung der Muskel- und Fettmasse verdeutlicht das erhöhte Risiko durch Adipositas. Die ungünstige Verteilung der Muskel-, Fettmasse während der Schwangerschaft hat einen negativen Einfluss auf weitere Stoffwechselprozesse. Dazu zählen die erhöhte Kortisolkonzentration der Mutter und auch die erhöhten Insulin-Antagonisten an der Plazenta, die jeweils diabetogen wirken (11).

Auch der Risikofaktor Alter beeinflusst die Prävalenz zur Entwicklung eines GDM fast linear (Abb.5):

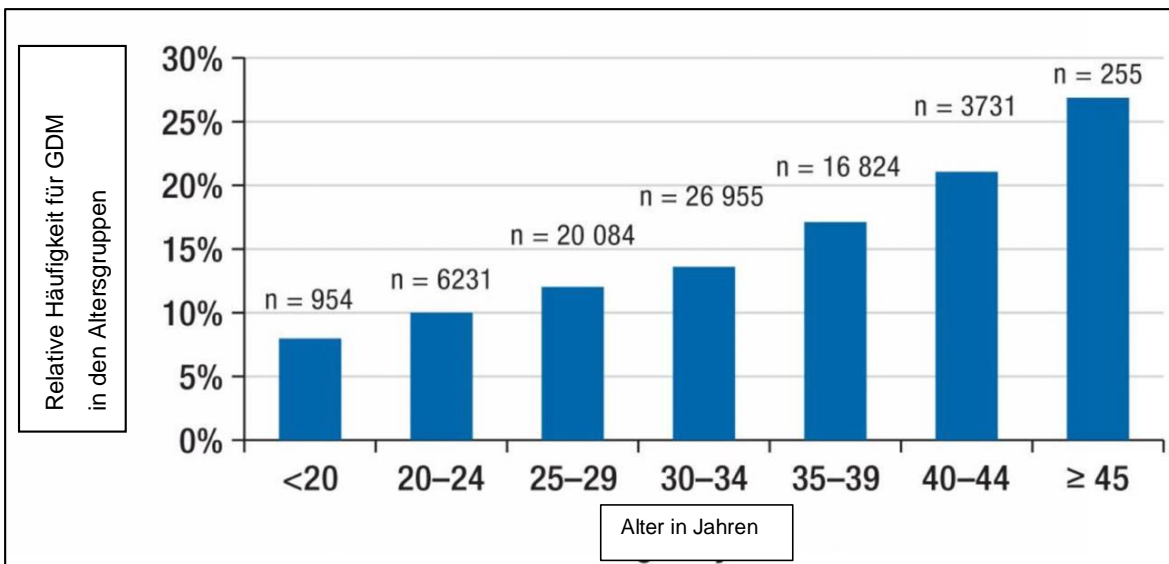


Abbildung 5 Prävalenz des GDM in Relation zum Alter der Mutter modifiziert nach Löllgen et al. (55)

Darüber hinaus vergrößert sich das GDM-Risiko um 35-50%, wenn bereits in vorangegangenen Schwangerschaften ein GDM bestanden hat, sowie wenn eine genetische Prädisposition vorliegt (39, 51, 90). Die ethnische Herkunft spielt ebenso eine Rolle in der Risikoexposition. Frauen aus dem Mittleren Osten, Süd- und Ostasien sowie aus Afrika haben ein höheres Risiko an GDM zu erkranken (90).

### 1.1.1 Screening und Diagnose eines Gestationsdiabetes

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft, und die World Health Organisation (WHO) empfiehlt allen Schwangeren zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche (SSW) einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) durchführen zu lassen (21).

Die Mutterschafts-Richtlinien legen ein zweistufiges Screening fest, welches zwischen der 24. und 28. SSW erfolgen sollte. Dabei wird zuerst ein Vortest durchgeführt, welcher aus einer Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration eine Stunde nach oraler Gabe von 50g Glukoselösung (unabhängig des Zeitpunktes der letzten Mahlzeit, nicht nüchtern) besteht (29). Wird der Grenzwert von 135 mg/dl beziehungsweise 7,5 mmol/l überschritten, so muss ein 75-g-oGTT zur weiteren Absicherung durchgeführt werden (77, 91). Bei diesem oGTT wird zuerst der Nüchternblutzucker bestimmt. Anschließend wird eine 75-g-Glukoselösung getrunken und nach einer und nach zwei Stunden werden die Blutglukosewerte ermittelt. Bereits bei Überschreitung eines der Werte, wird ein GDM diagnostiziert (39). Die Grenzwerte sind wie folgt festgelegt:

Tabelle 3 Übersicht 75-g-oGTT Grenzwerte für die Diagnose eines Gestationsdiabetes (86)

Messzeitpunkt	Grenzwerte
Nüchtern:	≥ 5,1 mmol/l oder 92 mg/dl
1-Stunde:	≥ 10,0 mmol/l oder 180 mg/dl
2-Stunden:	≥ 8,5 mmol/l oder 153 mg/dl

Der Vortest, der von den Krankenkassen zwar finanziell übernommen wird, ist jedoch aufgrund fehlender Evidenz, Validität und geringerer Aussagekraft nicht zu empfehlen(21, 85). Bei Frauen mit erhöhten Risikofaktoren wie GDM in vorherigen Schwangerschaften, Diabetesvorkommen in der Familie, Übergewicht (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) oder ein erhöhter Blutdruck (RR  $\geq 140/90$ mmHg), sollte der oGTT bereits vor der 24. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden (39).

### 1.1.2 Risiken des Gestationsdiabetes

Komplikationen für Mutter und Kind können bei frühzeitiger Erkennung und Therapie weitestgehend verhindert werden (33). Doch nicht nur die Komplikationen, sondern auch die Risiken können minimiert werden.

Zu den akuten Schwangerschaftskomplikationen bei Gestationsdiabetes zählen unter anderem Bluthochdruck, Harnwegsinfekte, Hyperglykämien, Eklampsie, Präeklampsie, sowie Fehlgeburten, einer Rate an Frühgeburten, eine erhöhte Kaiserschnitttrate und postpartale Blutungen (39, 90, 91). Eine Studie von Baht et al. zeigte, dass das Risiko eine Harnwegsinfektion zu bekommen bei Gestationsdiabetikerinnen deutlich höher war, als bei gesunden Schwangeren (n = 300; p<0,001) (9).

Zahlreiche Studien zeigen, dass bei Frauen, die mit einer GDM-Erkrankung schwanger waren, eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, im Laufe des weiteren Lebens einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln (37, 41, 68). In einer Follow-up Studie mit fast 48.000 Patienten und inbegriffenen 5.000 Gestationsdiabetikerinnen, konnte über einen Zeitraum von 10 Jahren herausgefunden werden, dass Frauen mit einem GDM ein höheres Risiko einer kardiovaskulären Morbidität hatten als gesunde Frauen (48). Eine Metaanalyse von Bellamy et al. befasste sich mit der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 nach einem Gestationsdiabetes. Die Studie ergab, dass Frauen, die während ihrer Schwangerschaft an Gestationsdiabetes erkrankten, ein sieben-fach erhöhtes Risiko haben, später einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, als gesunde Frauen (8). Shen et al. zeigten in ihrer Studie, ein signifikant höheres Risiko, postpartum einen Diabetes oder eine Vorstufe dessen zu entwickeln

als Frauen ohne GDM (13,0-faches multivariabel-adjustiertes Risiko (95% KI: 5,54-30,6) für Diabetes und 2,15-faches Risiko (95% KI: 1,76-2,62) für Prädiabetes). Das höchste Risiko lag nach drei bis vier Jahren postpartum vor (83).

Aufgrund dieses hohen Risikos kommt der Nachsorge einer GDM-Erkrankung eine große Bedeutung zu (41, 49, 60). Ratner et al. untersuchte die Effekte einer Lebensstil-Intervention auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus nach GDM (71). Es wurden Frauen im Rahmen des *Diabetes Prevention Programs* (DPP), mit GDM-Erkrankung, drei Jahre nachbeobachtet und in die drei verschiedene Interventionsgruppen eingeteilt: Placebogruppe, Metformin-Therapiegruppe und intensivierete Lebensstil-Interventionsgruppe. Es zeigte sich, dass sowohl in der Metformin-Therapiegruppe, als auch in der Lebensstil-Interventionsgruppe, ein 50% verringertes Diabetesrisiko im Vergleich mit der Placebogruppe innerhalb dieser drei Jahre bestand (71). Die Frauen mit GDM in der Placebogruppe hatten jedoch eine 71% erhöhte Inzidenz an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, im Vergleich zu den Frauen ohne GDM, womit die Lebensstil-Interventionen und die Gabe von Metformin eine effektive Möglichkeit der Diabetesprävention darstellt (71). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Studie von Aroda et al (5). Nach 10 Jahren konnte eine Reduzierung des Risikos um 35% auf eine Manifestierung des Diabetes mellitus Typ 2 durch eine Lebensstil-Intervention erreicht werden und durch Metformin um 40% im Vergleich mit der Placebogruppe (5).

Allerdings konnten auch kontroverse Studienergebnisse hinsichtlich der Prävention einer Diabetes mellitus Erkrankung gefunden werden (31). Der systematischen Review von Guo et al. unterstützt diese Einschätzung (37). Die Ergebnisse zeigten, dass eine postpartale Lebensstilintervention zusammen mit körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung, bei einer Dauer von 6 Monaten das Diabetesrisiko und die Insulinresistenz senken kann (37). Die Risiken prä- und postnatal sind für die Kinder jedoch nicht weniger relevant. So liegt die perinatale Mortalität der Kinder bei ca. 25 % bei einem unerkannten GDM (33, 51). Das Risiko der Kinder für Übergewicht sowie ein erhöhter Blutdruck, Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom steigt im Zusammenhang mit intrauterin erhöhten Glukosewerten (51). Durch einen nicht behandelten GDM, kommt es zu einer höheren Insulinresektion beim Fetus und zu einer vermehrten Fett und Glykogeneinlagerung, die zu einem vergrößerten Bauchumfang führen kann (75).

Ebenso steigt das Risiko für „*large for gestational age*“ (LGA) Feten, sowie fetale Makrosomien aufgrund hoher maternaler Blutglukosewerte und Hyperglykämien (51, 89, 91). Dies

kann zu Geburtsverletzungen, Schulterdystokien und Fehlbildungen führen und erfordert zumeist operative Eingriffe durch einen Kaiserschnitt (51, 90).

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Lebensstil-Intervention zusammen mit Ernährungsumstellung, einen wichtigen Ansatz zur Diabetesprävention darstellen. Zu den Langzeitfolgen für Kinder von Müttern mit GDM zeigen einige Studien, dass durch den GDM das Risiko erhöht wird auf intrauterine Schädigungen der fetalen  $\beta$ -Zellen. Diese gehen einher mit einem erhöhten Risiko für späteres Übergewicht, Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 (39, 63, 66, 78, 90, 91). Man vermutet auch, dass die fetale Programmierung, deren molekularen Mechanismen und Funktionsnetzwerke noch immer weitgehend unverstanden sind, eine Rolle in der Entstehung von Folgekrankheiten der Kinder spielt.

Die fetale Überernährungssituation scheint zu persistierenden epigenetischen Veränderungen zu führen, die wiederum Appetitkontrolle, Energiemetabolismus und neuroendokrine Faktoren steuern (53). Kinder von Diabetikerinnen haben selbst ein erhöhtes Lebenszeitrisiko adipös zu werden, Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln und diese Veranlagung auch wieder an ihre Kinder weiterzuerben (27). Essentiell ist eine frühzeitige Therapie und eine kontinuierliche Nachsorge von Mutter und Kind nach der Geburt. Diese Punkte werden in den nächsten Kapiteln betrachtet.

### **1.1.3 Therapie**

Wird bei einer schwangeren Patientin durch das Screeningverfahren ein Schwangerschaftsdiabetes festgestellt, gibt es verschiedene Therapieansätze, die durch einen Gynäkologen/eine Gynäkologin und einen Diabetologen/einer Diabetologin interdisziplinär engmaschig betreut werden sollten (39). Zum einen wird eine medizinische Ernährungstherapie empfohlen, die mit einer individuellen Ernährungsberatung beginnt (39, 90). Dabei werden vor allem die Essgewohnheiten, der Tagesrhythmus, das jeweilige Körpergewicht und der soziokulturelle Hintergrund berücksichtigt. Diese medizinische Ernährungstherapie verfolgt das Ziel, die normnahen, schwangerschaftsspezifischen Blutglukosewerte zu erreichen (90). Ebenso sollte eine für die Schwangerschaft empfohlene Gewichtszunahme angestrebt werden (10, 84, 90). Das „Institute of Medicine“ gibt Empfehlungen zur Gewichtszunahme an (44) (Abb. 6).

BMI vor der Schwangerschaft	Gewichtszunahme gesamt (kg)	Wachstumsraten im zweiten und dritten Trimester (kg)
Untergewicht (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> )	12,5-18	0,51
Normalgewicht(18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )	11,5-16	0,42
Übergewicht (25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup> )	7-11,5	0,28
Adipös (≥30,0 kg/m <sup>2</sup> )	5-9	0,22

Die Berechnungen gehen von einer Gewichtszunahme von 0,5 bis 2 kg im ersten Trimester aus.

Abbildung 6 Empfehlungen für die Gesamtgewichtszunahme und die Höhe der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, nach BMI vor der Schwangerschaft modifiziert nach dem „Institut of Medicine“ (44)

Wichtig für die erfolgreiche Umsetzung der Ernährungsumstellung ist die Kontrolle der Blutzuckerwerte durch die Schwangere selbst. Außerdem müssen die Blutglukosewerte regelmäßig durch den behandelten Arzt kontrolliert werden, um festzustellen, ob die Therapie wirksam ist bzw. ob diese anzupassen ist (90).

Um eine Therapie mit Insulin zu vermeiden, sollte die Nahrung dem Nährstoffbedarf während der Schwangerschaft angepasst und kalorisch ausreichend sein (10, 22). Um dies zu gewährleisten, wird dazu geraten, die Kohlenhydratzufuhr, welche ca. 40-50% des Tagesbedarfs ausmachen sollte, über den Tag zu verteilen und aus komplexen Kohlenhydraten aufzubauen (17, 22). Dies hat den Vorteil, dass sich Spitzen in den Blutzuckerwerten nach der Nahrungsaufnahme besser vermeiden lassen (17). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung rät außerdem dazu, 20% Proteine und 30-35% Fett aufzunehmen (21). Oftmals wird neben der Ernährungstherapie, eine Erhöhung an körperlicher Aktivität und Bewegung als Lebensstil-Intervention angestrebt (90). Studien belegen einen positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf GDM. So können postprandiale Blutzuckerwerte gesenkt, Insulinsensitivität erhöht, die Belastbarkeit während der Schwangerschaft und Geburt gestärkt und der Bedarf an Insulin reduziert werden (43, 90). Regelmäßige körperliche Aktivität und Sport vor und in der Schwangerschaft kann das Risiko auf GDM reduzieren (64). Bei vielen Frauen kann durch eine Lebensstilveränderung mit gesteigerter körperlicher Aktivität, einhergehend mit einer Ernährungsumstellung, eine Normalisierung des Blutglukosespiegel erzielt werden (42). Führen Lebensstil-Interventionen nicht zu einer Verbesserung des Blutzuckerspiegels, so wird in etwa 20-30% der Fälle eine Insulintherapie benötigt (45, 77). Auch bei mehrmaliger Überschreitung von Nüchtern-Blutglukosewerten über 110 mg/dl (6,1 mmol/dl) sollte eine Insulintherapie initiiert werden (77). Wird eine Insulintherapie nötig, so schwankt der Bedarf an Insulin über die Phasen der Schwangerschaft hinweg (90). Die angestrebten Werte, die mit der Injektion von Insulin erreicht werden sollen, richten sich nach den Perzentilen des fetalen Abdominalumfangs, der mit dem fetalen Insulinspiegel korreliert. Diese werden entsprechend niedriger bzw. höher angesetzt als die Normwerte, um eine

Wachstumsretardierung bzw. Makrosomie zu vermeiden (39, 51). Falls der Schwangerschaftsdiabetes nicht diagnostiziert wird oder keine ausreichende Behandlung des GDM erfolgt, hat dies schwerwiegende Auswirkungen auf die Gesundheit von Mutter und Kind, was im nachfolgenden Punkt erläutert wird.

#### **1.1.4 Nachsorge eines Gestationsdiabetes**

Ernstzunehmenden Risiken und Langzeitfolgen nach Gestationsdiabetes sind für Mutter und Kind möglich (51). Daher sollte die Nachsorge einer GDM-Erkrankung einen wichtigen Stellenwert einnehmen. Spätestens 6 Wochen nach Geburt endet die Schwangerenvorsorge. Nachdem auch die Glukosetoleranzstörung in den meisten Fällen nach der Schwangerschaft zurückgeht, ist die Therapie des GDM für viele auch schon deshalb erstmal vorläufig beendet (51, 90). Eine langfristige Nachsorge nach einem GDM nehmen jedoch nur ca. 50 % der Frauen war (57). Häufig genannte Gründe sind zu hoher zeitlicher Aufwand, geringer Bildungsstatus, fehlende Krankenversicherung, oder Angst vor einer endgültigen Diagnose eines manifesten Diabetes (57). Martinez et al. fordern daher die Implementierung einer langfristigen Nachsorge mit angemessenem Screening, Beratung und Interventionen für eine Diabetesprävention für Frauen mit einem GDM (57).

Wichtig ist aber auch nach der Geburt eine regelmäßig Kontrolle der Blutglukose durchzuführen (17, 90). Bei insulinpflichtigem Schwangerschaftsdiabetes sollte kurz nach der Geburt die Blutglukosekontrolle stattfinden und bei Bedarf eine weitere diabetologische Betreuung und Therapie erfolgen. Sind diese Blutglukosewerte postpartal im Normbereich, sollte sechs bis zwölf Wochen nach Geburt ein 75-g-oGTT stattfinden (43, 51, 90). Bei Ermittlung der Glukosetoleranz wird hierbei zwischen *impaired fasting glucose* (IFG) und *impaired glucose tolerance* (IGT) unterschieden (51, 90). Die S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, sowie die Leitlinie der Internationalen Diabetes Federation, empfiehlt den oGTT bei Frauen mit IFG, IGT und hohem Diabetesrisiko jährlich zu wiederholen. Für Frauen mit niedrigerem Diabetesrisiko alle zwei Jahre (43, 51, 90). Bei Überschreitung der Normgrenzwerte wird wieder eine diabetologische Betreuung, Reduktion der Risikofaktoren sowie eine Modifikation der Ernährung und des Lebensstils notwendig (51). Im Hinblick auf die erhöhte Gefahr der Entwicklung eines manifesten Diabetes melitus, sollten regelmäßige Diabeteskontrollen durchgeführt werden (51). Die Risiken und möglichen Erkrankungen nach einem GDM können sowohl während der Schwangerschaft, aber auch besonders in der Zeit danach, durch eine

ausgewogene Ernährung, körperliche Aktivität und Sport, verhindert oder abgeschwächt werden (90). Das Risiko der Frau einen Diabetes mellitus Typ 2 in den nächsten 10 Jahren zu entwickeln ist um 50% erhöht (43, 91). Das Risiko für andere Erkrankungen wie beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Folgeerkrankungen, die durch den möglicherweise auch unerkannten Diabetes mellitus hervorgerufen werden, ist gesteigert (43). Die Strategien und Lebensstil-Interventionen, die während der Schwangerschaft erlernt und angewendet wurden, sollten daher beibehalten und weiter intensiviert werden. Eine korrekte Nachsorge und Nachbetreuung von Gestationsdiabetikerinnen ist aufgrund der prognostischen Bedeutsamkeit des GDM für die Gesundheit essentiell (17, 90).

Im folgendem wird eine für diese Dissertation weitere Risikoschwangerschaft, die der assistierten Reproduktionstechnik, betrachtet. Die künstliche Befruchtung ist eine noch sehr junge Technik und ist daher im Fokus der Mediziner, was das Outcome und die langfristige Gesundheit der Kinder anbelangt.

## **1.2 Assistierte Reproduktionstechnologie**

### **1.2.1 Die Entwicklung der Reproduktionsmedizin**

Bereits vor über 200 Jahren, im Jahr 1770 wurde zum ersten Mal eine Patientin mit Erfolg durch John Hunter intravaginal inseminiert (25). Es stellte den Beginn einer neuen Ära der Medizin dar. Doch erst durch Robert Edwards konnte im Jahre 1977 das erste „Retortenbaby“ Louise Brown in England geboren werden (52).

Es eröffneten sich dadurch neue Wege zur Behandlung von kinderlosen Paaren mit Kinderwunsch und verhalfen Robert Edwards im Jahre 2010 zum Nobelpreis für Medizin (95).

Die In-vitro-Fertilisation (IVF) spezialisierte sich anfangs nur auf tubare Sterilität und wenige Formen der männlichen Subfertilität (47). Die Indikation für eine IVF wurden in den letzten 10 Jahren neben Endometriose und ideopathischer Sterilität auch für schwere männliche Fertilitätsstörungen erweitert (47).

Durch die Hinzunahme der männlichen Sterilität als Grund für eine IVF, erhöhte sich die Anzahl der Befruchtungen von 3 auf 30 % in den Jahren von 1981 bis 1990 (46). Mit Entwicklung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) 1992, konnte die Behandlung schwerer männlicher Subfertilität erleichtert werden. Im Gegensatz zu anderen Formen der ART ist es bei der ICSI Methode möglich, dass Spermien die Eizelle erreichen, die im Normalfall in maximal 5% der Fälle eine Befruchtung der Eizelle erreichen würden. Die direkte



Injektion der Spermien in die Eizelle ermöglicht daher auch unbeweglichen Spermien eine Befruchtung (46).

Durch diese verschiedenen innovativen Techniken werden heutzutage die Erfolgchancen deutlich verbessert. Zusätzlich wird an der Optimierung der Kulturbedingungen, sowie der Standardisierung im Laborbereich gearbeitet (25).

### **1.2.2 Ethische und rechtliche Herausforderung der Reproduktionsmedizin**

Die Reproduktionsmedizin ist vor allem in Deutschland immer noch nicht vollständig akzeptiert und wird in der Bundesrepublik aktuell in rechtspolitischer und rechtsethischer Perspektive diskutiert und hinterfragt (25).

Ein dichtes und unübersichtliches Netz verschiedener Gesetze regelt die Fortpflanzungsmedizin. Die wichtigste Rolle spielen hierbei die Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer und strafrechtlich das Embryonenschutzgesetz (ESchG) (46). Um alle Unsicherheiten und Widersprüche der bisher bestehenden Gesetze zu überwinden, ist die Entwicklung eines eigenständigen Fortpflanzungsmedizingesetzes notwendig. Durch das bestehende Embryonenschutzgesetz, welches dem Missbrauch der Fortpflanzungstechniken entgegenwirken soll, wird eine adäquate Sterilitätsbehandlung teilweise behindert oder sogar verhindert (72). Die Einschränkungen der Präimplantationsdiagnostik (PID) wurden durch die Veröffentlichung des Gesetzes 2011 in Deutschland sichtbar, sodass eine genetische Untersuchung der IVF-Embryonen vor ihrem Transfer aus Routinegründen nicht möglich ist (25, 47). Vermutlich weist die Hälfte dieser Embryonen einen aneuploiden Chromosomensatz auf, was eine Schwangerschaft verhindert, jedoch erst dann ist ein PID zulässig, wenn die genetische Disposition der Eltern oder eines Elternteils, für eine schwerwiegende Erbkrankheit besteht (25, 47).

Angesichts der Entwicklungen in der assistierten Reproduktionsmedizin wird eine gesellschaftliche Diskussion hinsichtlich der ethischen Fragestellungen sowie gesetzlicher Handlungsbedarf im Sinne einer Reform des Fortpflanzungsmedizingesetzes notwendig sein (73).

### 1.2.3 Reproduktionsmedizinische Techniken

Im folgenden Abschnitt werden exemplarisch drei reproduktionsmedizinische Techniken und deren Besonderheiten vorgestellt. Der Fokus liegt auf der Indikation, Durchführung und Erfolgsrate auf eine Schwangerschaft.

#### 1.2.3.1 Artifizielle Insemination

Die artifizielle Insemination gilt als die natürlichste Art der reproduktionsmedizinischen Verfahren und ist wohl die verbreitetste Technik. Man unterscheidet zwischen der homologen und donogenen Insemination (25). Die homologe Insemination (auch „artificial insemination by husband“, AIH) umfasst die Übertragung der Samenflüssigkeit des Partners. Dem gegenüber steht die Übertragung von Spendersperma (auch „artificial insemination by donor“, AID). Dieses Verfahren ist in Deutschland zugelassen mit dem Auflage, dass rechtlich gesehen der Spender der Vater ist (25). Eine Inseminationsbehandlung wird bei männlicher Subfertilität, idiopathischer Sterilität oder bei Fertilitätsstörungen mit zervikaler Ursache empfohlen (46).

Bei der intrauterinen Insemination wird die aufbereitete Samenflüssigkeit des Mannes mittels eines Spezialekatheters in die Gebärmutter transferiert. Um das Risiko einer Mehrlingschwangerschaft zu minimieren, wird eine Clomifenstimulation der Gonadotropinstimulation bevorzugt, ein erhöhtes Risiko für eine Mehrlingschwangerschaft besteht allerdings trotzdem (25). Die Insemination verläuft am erfolgreichsten, wenn der Zeitpunkt um die Ovulation möglichst exakt getroffen wird. Diesbezüglich werden Hormonanalysen und Ultraschalluntersuchungen als Hilfsmittel eingesetzt, um den Zyklus der Frau zu überwachen (61).

Entscheidend für eine sinnvolle Insemination ist die Gesamtmenge beweglicher Spermien („total motil sperm count“, TMSC). Sie soll nach einer Ejakulatpräparation bei  $\geq 5$  Millionen liegen (56).

Die Anzahl der Behandlungszyklen sollte auf maximal 4-6 Zyklen begrenzt sein und in einem engen zeitlichen Abstand zueinander erfolgen. Bei ausbleibendem Erfolg wird die Durchführung einer invasiveren IVF- oder ICSI-Behandlung angeraten (46). Derzeit liegt die Erfolgsrate bei etwa 12 – 15% pro Zyklus. Damit ist sie im Vergleich zu anderen Methoden wie zum Beispiel einer IVF-Behandlung niedriger, allerdings ist zu bemerken, dass auch eine natürliche Befruchtung in "nur" 20% zum Erfolg führt (25). Es können ca. 30 - 40%

klinische Schwangerschaften nach bis zu sechs Behandlungen erzielt werden. Die Erfolgsrate hängt allerdings von vielen allgemeinen und spezifischen Faktoren ab, wie beispielsweise Alter oder Vorerkrankungen der Eltern. Ein Vorteile der Methode ist, dass es sich um einen nicht-invasiven Eingriff handelt und sie nur mit einem relativ geringen Zeitaufwand verbunden ist (25).

### **1.2.3.2 In-vitro-Fertilisation**

Die In-Vitro-Fertilisation (IVF) bildet den Kern der reproduktionsmedizinischen Verfahren und gilt als die „klassische“ Reagenzglasbefruchtung (72). Sie umfasst alle Methoden der künstlichen Befruchtung, bei denen die Eizelle außerhalb des weiblichen Körpers zur Erzielung einer Schwangerschaft befruchtet wird. Die unterschiedlichen Varianten der IVF sind die intrazytoplasmatische Spermieninjektion, der intratubare Gametentransfer und der intratubare Zygoten- und Embryotransfer, bei dem einer oder mehrere der extrakorporal gezeugten Embryonen transferiert werden (72). Mögliche Indikationen sind ein beidseitiger Verschluss der Eileiter in Folge einer Entzündung oder Sterilisation, erhebliche Störungen der Eileiterfunktion, sowie leichte bis mittelgradige Störungen der Spermaqualität oder eine Funktionseinschränkung (15). Außerdem wird eine IVF angewandt, wenn die Ursache der Sterilität trotz vielfacher diagnostischer Abklärung unklar ist (idiopathischer Sterilität) (7). In Abbildung 7, wird dargestellt wie durch Hormongabe die Eizellreifung stimuliert [1] wird und durch Follikelpunktion [3] die herangereiften Eizellen entnommen werden (72).

Der Prozess der Fertilisation [5] erfolgt im Reagenzglas oder in einer Petrischale mit speziellen Kulturmedien. Es werden pro Eizelle ca. 100.000 Spermien hinzugegeben und über Nacht inkubiert. Falls die Befruchtung eingesetzt hat, kann nach etwa 16-18 Stunden mittels eines Mikroskops die Bildung von Vorkernen [6] beobachtet werden (46). Sind im Mikroskop nach weiteren 24 Stunden die embryonalen Entwicklungsstadien nachweisbar und die Entwicklung des Embryos zum 2 - bis 8 – Zell - Stadium [7] erkennbar, erfolgt der Embryotransfer von maximal ein bis drei Embryonen (56).

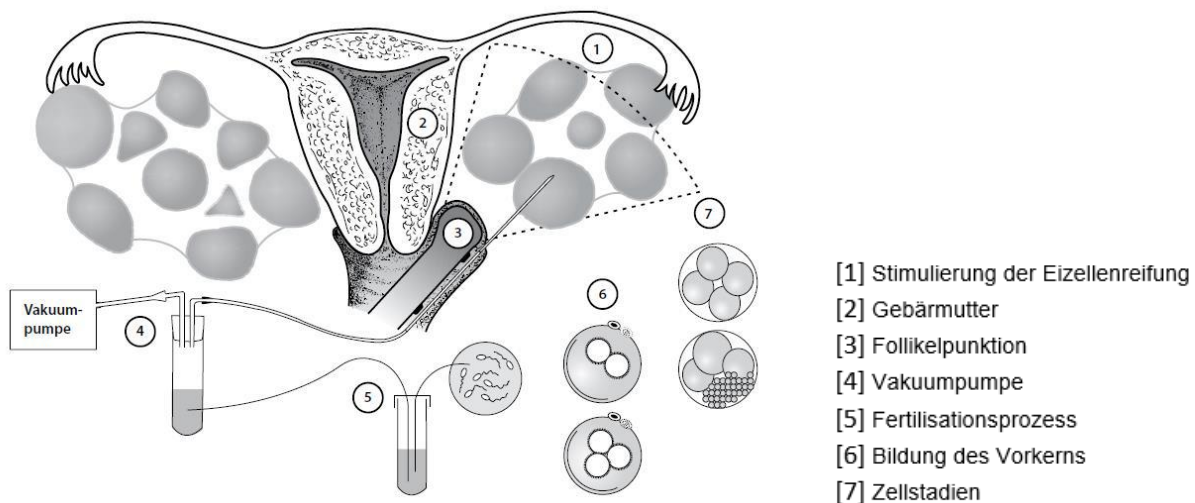


Abbildung 7 In-vitro-Fertilisation modifiziert nach Ludwig 2002 (54)

Die Erfolgsrate der In-Vitro-Fertilisation steht in Abhängigkeit zum Alter der Eltern. Mit zunehmendem Alter ist eine abnehmende Gesamtschwangerschaftsrate und eine steigende Abortrate pro Embryotransfer zu verzeichnen (46).

In Abbildung 8 werden die Behandlungserfolge der IVF-Technik im Jahr 2017 dargestellt. Von insgesamt 14.503 IVF-Behandlungen führten 12.153 zu einem Embryotransfer. Die Zahl der klinischen Schwangerschaften lag allerdings nur bei 4.168. Damit lässt sich eine Geburtenrate von 20,4% erschließen (24). Diese geringe „Baby-Take-Home-Rate“ ist darauf zurückzuführen, dass es nach einer klinischen Schwangerschaft in Folge einer IVF sehr häufig zu einer Fehlgeburt kommen kann (52).

Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Schwangerschaft ohne künstliche Befruchtung für Paare mit Fertilitätsstörungen liegt dennoch bei unter 5% (46). Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich mit einer IVF um ein Vielfaches, auch wenn sie nicht in jedem Fall zum Erfolg führt (46).

	n	%	Fertilisation %	Embryo vorh. %	Transfer %	Klinik %
IVF Behandlung	14503	100,0				
Erfolgreiche Fertilisation	13293	91,7	100,0			
Min.1 Embryo vorh.	12804	88,3	96,3	100,0	100,0	
Transfer durchgeföhrt	12153	83,8	91,4			
Klin.SS	4168	28,7	31,4	32,6	34,3	100,0
Geburt	2965	20,4	22,3	23,2	24,4	71,1
Abort	843					20,3
Extrauterinegravidität	87					2,1
Noch nicht erfasst	273					

Abbildung 8 Behandlungsergebnisse IVF in Deutschland 2017 modifiziert nach dem Deutschen IVF Register (24)

### 1.2.3.3 Intracytoplasmatische Spermieninjektion

Die intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) bildet eine Sonderform der In-vitro-Fertilisation und unterscheidet sich lediglich in einem einzelnen Schritt (52). Die ICSI-Technik umgeht die natürliche Befruchtung, indem es ein einzelnes Spermium selektiert und mittels spezieller Mikroskope und Mikromanipulatoren direkt in die Eizelle injiziert (52). Die Implementation der ICSI im Jahr 1992 ermöglichte nahezu allen Paaren eine Kinderwunschbehandlung. Die Technik ist bis heute fast unverändert (25).

Das ICSI - Verfahren wird besonders bei schwerer männlicher Infertilität in Anspruch genommen, da das Verfahren nicht von der Anzahl oder Beweglichkeit der Spermien abhängig ist (72). Es kommt zur Anwendung, wenn vorherige Techniken erfolglos blieben und kann auch zur Befruchtung von kryokonservierten Eizellen eingesetzt werden (72). Die Schritte bis zur Eizellgewinnung sind identisch zur IVF-Technik (25). Der Unterschied beider Verfahren ist die Befruchtung im Labor. Bei dem ICSI-Verfahren wird eine einzelne Spermienzelle, mittels einer Mikromanipulationsvorrichtung unmittelbar in das Zytoplasma der reifen Eizelle injiziert. Bei der intracytoplasmatischen Spermieninjektion, wird somit der Prozess des Eindringens eines Spermiums in die Eizelle imitiert. Damit können höhere Befruchtungs- und Schwangerschaftsraten bei schwerwiegenden Fertilitätsstörungen der Männer erreicht werden (72). Die ICSI weist zwar im Vergleich zur IVF keine eindeutigen Vorteile hinsichtlich der Fertilisationsraten oder Entwicklungsmöglichkeiten der Embryonen auf, sie ist jedoch von Vorteil bei immunologisch bedingten Sterilitätsformen (46).

In Abbildung 9 werden die Behandlungsergebnisse der ICSI im Jahr 2017 dargestellt: Von insgesamt 45.004 Behandlungen führten 42.560 zu einer erfolgreichen Fertilisation und bei 9.063 Patientinnen resultierte die Behandlung in einer Geburt. Die Geburtenrate einer ICSI-Behandlung liegt bei ca. 20,1% und ist der Rate nach einer IVF-Behandlung sehr ähnlich (24).

	n	%	Fertilisation %	Embryo vorh. %	Transfer %	Klinik %
IVF Behandlung	45004	100,0				
Erfolgreiche Fertilisation	42506	94,6	100,0			
Min. 1 Embryo vorh.	39253	87,2	92,2	100,0		
Transfer durchgeföhrt	38146	84,8	89,6	97,2	100,0	
Klin. SS	12588	28,0	29,6	32,1	33,0	100,0
Geburt	9063	20,1	21,3	23,1	23,8	72,0
Abort	2441					19,4
Extrauterinegravidität	150					1,2
Noch nicht erfasst	934					7,4

Abbildung 9 Behandlungsergebnisse ICSI in Deutschland 2017 modifiziert nach dem deutschen IVF Register (24)

### Fehlbildungsrate bei Kindern nach einer künstlichen Befruchtung

Die Fehlbildungsrate nach künstlichen Befruchtungen liegt in Deutschland bei ca. 2,2%, wobei die angeborenen Fehlbildungen nach einer IVF geringer sind als nach einer ICSI (24). Das Risiko liegt hierbei 30% höher für angeborene Fehlbildungen bei Kinder nach ART (24). Die Ursache ist dafür allerdings noch unklar. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus, nachdem sowohl die Verfahren der Stimulation, als auch die eingeschränkte Fruchtbarkeit der Eltern eine Rolle spielen können (7). Der Großteil der Kinder nach ART sind aber körperlich und geistig normal entwickelt (7).

### **1.3 Ziele der Dissertationsarbeit**

Das Ziel der Dissertationsarbeit war es, mütterliche bzw. kindliche kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Risikoschwangerschaften (am Beispiel GDM und Schwangerschaften durch ART) zu definieren, um hieraus künftige Präventionsstrategien abzuleiten. Als maternaler kardiovaskulärer Risikofaktor wurde insbesondere mangelnde körperliche Aktivität vor der Schwangerschaft gewählt und die Dicke der Halsschlagader bei Schwangeren mit GDM im Vergleich zu einem Nicht-Risikokollektiv gewählt.

Die Schwangeren wurden in einer prospektiven Beobachtungsstudie hinsichtlich der Risikoparameter untersucht. Dies erfolgte in der entsprechenden Sprechstunde der „Frauenklinik rechts der Isar“. Der Frage nach kardiovaskulären kindlichen Risiken nach ART wurde mit einer systematischen Übersichtsarbeit evaluiert.

## 2 Methodik

### 2.1 Gestational Diabetes: Physical Activity before Pregnancy and its Influence on the Cardiovascular System

Christina Sitzberger <sup>1\*</sup>, Renate Oberhoffer-Fritz <sup>1,2</sup>, Kristina Meyle<sup>1</sup>, Maike Wagner <sup>1</sup>, Nadine Lienert <sup>1</sup>, Oliver Graupner <sup>3</sup>, Regina Ensenaer <sup>4,5</sup>, Silvia M. Lobmaier <sup>3</sup> and Annette Wacker-Gußmann<sup>1,2</sup>

#### Organisation:

1 Faculty of Sports and Health Sciences Technische Universität München, Institute of Preventive Paediatric, Munich, Germany,

2 German Heart Centre Department of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Defects, Munich, Germany,

3 Klinikum rechts der Isar, Department of Gynaecology and Obstetrics, Munich, Germany

4 Research Centre, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany

5 Experimental Paediatrics, Department of General

Paediatrics, Neonatology and Paediatric Cardiology, University Children's Hospital, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

#### Anschrift für den Schriftverkehr:

Christina Sitzberger, Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie Fakultät für Sport und Gesundheitswissenschaften

Georg – Brauchle Ring 60-62

D- 80992 München

Tel: 089/28924900

E – Mail: christina.sitzberger@tum.de

Veröffentlicht in: Frontiers in Pediatrics: (DOI: <https://10.3389/fped.2020.00465>)

#### Individueller Anteil:

Die Doktorandin ist die Hauptautorin der vorliegenden Arbeit. Sie konzipierte die Arbeit und betreute die Teilnehmer während der Studie. PD Dr. Annette Wacker Gussmann evaluierte die Ergebnisse und überarbeitete das Manuskript. Prof. Dr. Renate Oberhoffer – Fritz überprüfte das Manuskript abschließend. Die Doktorandin und PD Dr. Annette Wacker – Gussmann bearbeiteten das Einreichungsverfahren bis zur Veröffentlichung.



### 2.1.1 Methodik

Die Rekrutierung der Schwangeren fand zwischen August 2015 bis Dezember 2018 statt. Alle Teilnehmerinnen wurden am Universitätsklinikum „Klinikum rechts der Isar“, der Technischen Universität München zwischen der 28. und 37. Schwangerschaftswoche durch ein definiertes Forschungsteam rekrutiert. Die Schwangeren der Studie und Kontrollgruppe wurden während ihrer Routineuntersuchungen in der gynäkologischen Ambulanz angesprochen. Es wurden Schwangere mit Gestationsdiabetes für die Studiengruppe und gesunde Schwangere für die Kontrollgruppe eingeschlossen. Alle Teilnehmerinnen hatten bereits einen oralen Glukose Test (oGTT) absolviert und waren bei positivem Befund von GDM in diabetologischen Betreuung. Anhand der deutschen Richtlinien der AG-Diabetes und der DGG wurden bei den Schwangeren der GDM diagnostiziert. GDM wurde diagnostiziert, wenn ein Kriterium gefunden wurde: Nüchternglukose > 92 mg/dl, 1 h Glukose > 180 mg/dl und 2 h Glukosespiegel > 155 mg/dl.

Die Eignung für die Studie wurde hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien im Vorfeld anhand der Akten geprüft (Tabelle 4). Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und alle Studienteilnehmerinnen gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Tabelle 4 Ein und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>- Volljährigkeit</li><li>- keine Vorerkrankungen im Herz-Kreislaufsystem</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- kardiovaskuläre oder nephropathische Erkrankungen,</li><li>- Mehrlingsschwangerschaften,</li><li>- akute Erkrankungen einschließlich Infektionskrankheiten</li><li>- vorzeitige Wehen</li></ul>

Alle Untersuchungen fanden im Klinikum rechts der Isar statt und folgten einem standardisierten Protokoll. Es wurden Anthropometrische Daten, Blutdruckwerte, Parameter, eine Messung der Intima Media Dicke und ein 6 Minuten Gehstest durchgeführt und ausgewertet.

### 2.1.2 Messung der Intima Media

Bei allen Schwangeren wurde mittels der Messung der Intima – Media - Dicke der Halsschlagader (A. carotis) der kardiovaskuläre Status erhoben. Dieses Instrument wurde gewählt, um frühzeitige arteriosklerotische Veränderungen der Mutter zu erkennen. Die Karotis- Scans (cIMT) wurden halbautomatisch mit einer hochfrequenten Linear Array Sonde von 5 – 13 MHz (Aloka pro sound 6 Ultraschallgerät) durch geschultes Personal gemessen. Die

gemeinsame linke und rechte Halsschlagader wurde in antero-lateraler und postero-lateraler Richtung untersucht. Es wurden insgesamt vier Messungen, zwei auf jeder Seite durchgeführt und der Durchschnitt gebildet. Die Messtechnik kombiniert die automatische Kantenerkennung mit der manuellen Korrektur. Die Frauen wurden, wenn möglich, in Rückenlage gemessen, bei Herz - Kreislauf Problemen oder drohendem Vena-Cava Kompressions Syndrom wurden die Frauen aufgefordert sich in Seitlage zu begeben (30).

### **2.1.3 Erhebung der körperlichen Aktivität vor und während der Schwangerschaft**

Das körperliche Aktivitätsniveau der Mutter wurde vor und während der Schwangerschaft mit einem standardisierten Aktivitätsfragebogen erhoben, sowie während der Eingangsuntersuchung mit einem sechsminütigen Gehstest standardisiert gemessen.

Im Fragebogen gaben die Schwangeren an, wie oft sie pro Woche und Monat vor und während der Schwangerschaft Sport getrieben haben. Desweiteren gaben sie an, welche Sportarten sie ausgeübt hatten und ob sie Mitglied in einem Sportverein waren. Zusätzlich wurde die Arbeit im Haushalt und Garten abgefragt, sowie das Beschäftigungsverhältnis in den einzelnen Trimestern.

Die angegebenen Sportaktivitäten wurden in vier verschiedene Gruppen eingeteilt: Ausdauersportarten, Leichtathletik, kombinierte Sportarten und leichte Sportarten. In Tabelle 5 werden die Klassifizierung gezeigt. Diese wurden mit dem entsprechenden metabolischen Äquivalent (MET) gemäß dem Kompendium der körperlichen Aktivitäten zugeordnet (2). Das MET gibt an, wie intensiv eine Aktivität ist, und es kann damit die körperliche Aktivität gemessen und klassifiziert werden. Eine MET-Einheit gibt an, wie viel Sauerstoff der Körper in Ruhe verbraucht.  $MET = 3,5 \text{ ml O}_2/\text{kg} \times \text{min}$  oder  $\sim 1 \text{ kcal/kg} \times \text{h}$ . Durch die METs können die Belastungstoleranz, die Funktionalität und die Trainingskapazität von Individuen effizient und konsistent bestimmt werden, unabhängig von ihrer Körperzusammensetzung. Die Klassifizierung des Verbrauchs ist wie folgt unterteilt: leicht:  $< 3,0 \text{ METs}$ ; mäßig:  $3,0\text{-}6,0 \text{ METs}$ ; intensiv:  $> 6,0 \text{ METs}$  (2).

Tabelle 5 Klassifikation der verschiedenen Sportarten nach dem Kompendium (2)

Ausdauer	Aktive Sportarten	Kombinierte Sportarten	Leichte Sportarten
Aerobic	EMS	Badminton	Wassergymnastik
Ausdauer	Fitness	Ballett	Gymnastik
Eisschnelllauf	Definiertes Rückentraining	CrossFit	Pilates
Inline-Skaten	Klettern	Eiskunstlauf	Rückentraining
Joggen		Fußball	Wandern
Skilanglauf		Handball	Yoga
Laufband		Reiten	
Laufen		Skifahren	
Radfahren		Squash	
Rudern		Tanzen	
Schwimmen		Tischtennis	
Spinning		Volleyball	
Wandern		Wakeboard	
Zumba			

Zu Beginn der Eingangsuntersuchung wurde der standardisierte und objektivierte Sechs-Minuten-Gehtest vorgenommen und nach den Richtlinien der American Thoracic Society durchgeführt (3). Die Strecke befand sich im Untergeschoss des Klinikums in einem Transportgang des Klinikpersonals. Während der Messung wurde die Strecke gesperrt, so dass keine Hindernisse entstanden. Eine Laufrunde umfasste 90 Meter.

Die Herzfrequenz der Schwangeren wurde mit einem Polar®-Brustgurt gemessen. Um eine Ruheherzfrequenz zu messen, entspannten die Schwangeren 10 Minuten lang vor Ort. Alle Frauen sollten die Runde so oft wie möglich innerhalb eines Zeitrahmens von sechs Minuten laufen. Die Herzfrequenz wurde drei und sechs Minuten nach Beginn notiert. Die Herzfrequenz sollte nicht über einem vordefinierten Grenzwert liegen, der mit folgender Gleichung festgelegt wurde:  $(220 - \text{Alter}) \times 0,7$  (55). Sobald Schmerzen, Atemnot oder irgendeine Art von Unwohlsein auftrat, musste während des Zeitablaufs eine Pause eingelegt werden oder - je nach Schweregrad – wurde die Messung gestoppt. Die anthropometrischen Daten der Studienteilnehmerinnen sowie die erhobenen Daten werden im folgendem erläutert.

#### 2.1.4 Anthropometrische und erhobene Daten der Studienteilnehmerinnen

Es konnten insgesamt 206 schwangere Frauen in die Studie eingeschlossen werden, davon 99 Schwangere in der Studiengruppe mit Gestationsdiabetes ( $34,31 \pm 4,64$  Jahre) und 107 gesunde Schwangere in der Kontrollgruppe ( $32,96 \pm 4,64$  Jahre).

Neben dem höheren Gewicht der Schwangeren mit GDM gegenüber den gesunden Schwangeren ( $72,75\text{kg} \pm 20,40$  vs.  $61,83\text{kg} \pm 9,47$ ), war auch der BMI in der Studiengruppe signifikant höher (GDM:  $26,24 \pm 6,69$  vs.  $21,61 \pm 4,28$ ;  $p = ,001$ ). Die Gewichtszunahme der Studiengruppe war mit  $11,45\text{kg} \pm 6,85$  geringer als in der Kontrollgruppe ( $15,30\text{kg} \pm 5,39$ ). Die Dicke der Intima Media der A. carotis zeigte einen signifikanten Unterschied der Studiengruppe zur Kontrollgruppe ( $0,48\text{mm} \pm 0,042$  vs.  $0,45\text{mm} \pm 0,042$ ;  $p=0,005$ ). Die Blutdruckmessungen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Weitere Daten wurden aus den zugehörigen Mutterpässen entnommen (Gravida, Para, Maternale Erkrankungen, Insulin, Rauchen).

## 2.2 Kardiovaskuläre Risiken von Kindern nach assistierter Reproduktion – eine systematische Übersicht

C. Sitzberger<sup>1</sup> · R. Oberhoffer-Fritz<sup>1,2</sup> · A. Freiberger<sup>1</sup> · A. Brössner<sup>3</sup> · J. Engelhard<sup>1</sup> · R. Felberbaum<sup>3</sup> · A. Wacker-Gußmann<sup>1,2</sup>

### Organisation:

1 Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie, Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften, Technische Universität München, München, Deutschland

2 Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum München, München, Deutschland

3 Klinikverbund Kempten-Oberallgäu, Kinderwunschzentrum, Kempten (Allgäu), Deutschland

### Anschrift für den Schriftverkehr:

Christina Sitzberger, Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie Fakultät für Sport und Gesundheitswissenschaften

Georg – Brauchle Ring 60-62

D- 80992 München

Tel: 089/28924900

E – Mail: christina.sitzberger@tum.de

Veröffentlicht in Gynäkologische Endokrinologie Springer Medizin Verlag:  
(<https://doi.org/10.1007/s10304-020-00335-w>)

### Individueller Anteil:

Die Doktorandin ist die Hauptautorin der vorliegenden Arbeit. Sie analysierte die Studien und evaluierte die Ergebnisse. PD Dr. Annette Wacker Gussmann überarbeitete das Manuskript und Prof. Dr. Renate Oberhoffer – Firtz überprüfte das Manuskript abschließend. Die Doktorandin und PD Dr. Annette Wacker – Gussmann bearbeiteten das Einreichungsverfahren bis zur Veröffentlichung.

## 2.2.1 Methodik

Diese Review Arbeit umfasste eine systematische Literaturübersicht mit dem Ziel, einen Überblick über die Datenlage zu geben, was über potenzielle kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern nach ART bekannt ist. Die Erkenntnisse über diese Risikoschwangerschaften können hilfreich sein, um frühzeitig kardiovaskuläre Risiken zu erkennen und eine kardiovaskuläre Prävention für Kinder nach ART zu entwickeln und damit auch langfristig gesunde Kinder nach ART zu haben.

Wichtige Faktoren der wissenschaftlichen Arbeit waren ein hoher Grad an Vollständigkeit und Genauigkeit der ausgewählten Studien. Die Literaturrecherche wurde mithilfe der Datenbank PubMed durchgeführt. Die zwischen dem 1. Januar 2000 und 7. Januar 2019 veröffentlichte Literatur wurde in diese Übersicht aufgenommen. Alle gesuchten Begriffe und deren jeweilige Oberbegriffe sind in Tabelle 6 aufgeführt. Neben der systematischen Suche wurde auch eine manuelle Suche nach dem Schneeballsystem durchgeführt (85).

*Tabelle 6 Suchbegriffe über die Datenbank Pubmed (85)*

Allgemeiner Begriff	Suchbegriff Deutsch	Suchbegriff Englisch
Technik der assistierten Reproduktion	Verfahren der assistierten Reproduktion(ART) Assistierte Reproduktionstechnik Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) In-vitro-Fertilisation (IVF)	Assisted reproductive technology (ART) Assisted reproduction technique Intracytoplasmic sperminjection (ICSI) In vitro fertilisation (IVF)
Kardiovaskuläre Risiken	Herz Herz-Risiko kardiovaskulär Gesundheitsfolgen	Heart Cardio vascular risks Heart risk, cardiovascular health outcome
Kind	Nachkommen	Child offspring

## 2.2.2 Ergebnisse der Studienlage

Alle 1690 gefundenen Studien wurden anhand Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert. Diese waren wie folgt (Tab.7):

Tabelle 7 Ein - und Ausschlusskriterien (85)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studien im direkten Zusammenhang mit möglichen Folgeerkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)	Kein direkter Zusammenhang zu Folgeerkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI)/In vitro- Fertilisation (IVF; Titel- und Abstract-Screening)
Studiensprache Deutsch/Englisch	
Publikationszeitraum Januar 2000 bis Januar 2019	
Humane Studienpopulation	

Insgesamt wurden 1690 Treffer erzielt, die Studien im Zusammenhang mit assistierter Reproduktion und möglichen Folgeerkrankungen im Herz-Kreislauf-Bereich zeigten. Alle 1690 Ergebnisse aus Pub-Med sowie 5 Ergebnisse der manuellen Recherche wurden entsprechend analysiert. Insgesamt ergab diese Literaturrecherche eine Anzahl von 15 Studien, die kardiovaskuläre Veränderungen bei Kindern nach ART aufzeigten. Darunter waren 10 Kohortenstudien, eine Querschnittsstudie, eine Längsschnittstudie und 3 systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen.

Insgesamt 7 Studien zeigten die möglichen Auswirkungen von ART auf den kardiovaskulären Risikofaktor „Blutdruck“ bei Kindern (6, 14, 35, 58, 80, 92, 93). Drei Studien befassten sich mit der Untersuchung der vorzeitigen vaskulären Alterung bei Kindern nach ART (58, 80, 92). Eine Kohorten Studie betrachtete den Zusammenhang von kardiovaskuläre Risiken und verwendete Kulturmedien bei ART (94). Zwei Studien untersuchten den Zusammenhang von nach ART geborenen Kindern und einer Herzinsuffizienz (35, 93)

## 3 Veröffentlichungen

### 3.1 Gestational Diabetes: Physical Activity before Pregnancy and its Influence on the Cardiovascular System



# Gestational Diabetes: Physical Activity Before Pregnancy and Its Influence on the Cardiovascular System

Christina Sitzberger<sup>1\*</sup>, Renate Oberhoffer-Fritz<sup>1,2</sup>, Kristina Meyle<sup>1</sup>, Maike Wagner<sup>1</sup>, Nadine Lienert<sup>1</sup>, Oliver Graupner<sup>3</sup>, Regina Ensenaer<sup>4,5</sup>, Silvia M. Lobmaier<sup>3</sup> and Annette Wacker-Gußmann<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Sports and Health Sciences Technische Universität München, Institute of Preventive Paediatric, Munich, Germany,

<sup>2</sup> German Heart Centre Department of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Defects, Munich, Germany, <sup>3</sup> Klinikum rechts der Isar, Department of Gynaecology and Obstetrics, Munich, Germany, <sup>4</sup> Research Centre, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany, <sup>5</sup> Experimental Paediatrics, Department of General Paediatrics, Neonatology and Paediatric Cardiology, University Children's Hospital, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

#### OPEN ACCESS

##### Edited by:

Andrew Landstrom,  
School of Medicine, Duke University,  
United States

##### Reviewed by:

Victoria Ordonez,  
University of Bristol, United Kingdom  
Ilana Shoham-vardi,  
Ben-Gurion University of the  
Negev, Israel

##### \*Correspondence:

Christina Sitzberger  
Christina.sitzberger@tum.de

##### Specialty section:

This article was submitted to  
Pediatric Cardiology,  
a section of the journal  
Frontiers in Pediatrics

Received: 23 September 2019

Accepted: 03 July 2020

Published: 14 August 2020

##### Citation:

Sitzberger C, Oberhoffer-Fritz R,  
Meyle K, Wagner M, Lienert N,  
Graupner O, Ensenaer R,  
Lobmaier SM and  
Wacker-Gußmann A (2020)  
Gestational Diabetes: Physical Activity  
Before Pregnancy and Its Influence on  
the Cardiovascular System.  
Front. Pediatr. 8:465.  
doi: 10.3389/fped.2020.00465

**Objectives:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is a common complication in pregnancy, affecting around 14% of all pregnancies each year. It will likely further increase, as obesity becomes more prevalent. The impact of GDM on cardiovascular changes in pregnant women and her child is still unclear. The aim of the study was to measure the effects of physical activity before pregnancy on the cardiovascular system in patients with GDM in pregnancy.

**Methods:** Two hundred and six pregnant women were included in this observational study. All participants were recruited at the tertiary level teaching University Hospital "Klinikum rechts der Isar" between 28 and 32 weeks gestation. Questionnaires dealing with pre-pregnancy daily and physical activity (PA) were evaluated. The cardiovascular status of the mothers included measurements of the intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries. PA level was performed with a standardized 6-min-walking-test.

**Results:** Ninety-nine women with GDM with a mean age of 33.84 ( $\pm$  4.7) years were examined. One hundred seven healthy pregnant women aged 32.6 ( $\pm$  4.2) years served as controls. The mean weight in the study group was 73.0 ( $\pm$  20.3) kg and 61.7 ( $\pm$  9.5) kg in the control group. Based on the higher weight in the study group, the Body Mass Index (BMI) was also significantly higher than in the control group ( $26.3 \pm 7.1$  vs.  $21.6 \pm 3$ ;  $p < 0.001$ ). The frequency of PA was significantly higher in the control group ( $p < 0.001$ ). The objective fitness level was worse in pregnant women with GDM compared to healthy controls (472 vs. 523 m,  $p < 0.001$ ). PA before and during pregnancy was less performed in the study group (86 vs. 64.5%,  $p = 0.002$ ; 69 vs. 45.7%,  $p = 0.003$ ). Women who were physically inactive before pregnancy had a 3-times higher risk to develop GDM compared to active women (OR = 2.67). The IMT was significantly thicker in the study group ( $0.48 \pm 0.042$  mm vs.  $0.45 \pm 0.042$  mm;  $p = 0.006$ ).



**Conclusion:** Physical activity before pregnancy and a lower initial weight reduces the risk of developing GDM and cardiovascular risk factors in pregnancy. The development of prevention programs is certainly necessary.

**Keywords:** gestational diabetes, physical activity, cardiovascular system, pregnancy, intima media thickness

## INTRODUCTION

The increasing wealth of industrial states in Europe leads to health problems such as obesity. In consequence, dyslipidemia, high blood pressure, and diabetes mellitus is much more common. In Europe, these diseases are responsible for ~1.9 million deaths per year (1). Due to the increasing affluence, the number of pregnant women with obesity, and gestational diabetes is also increasing rapidly. In addition, new and improved screening tools over the last years resulted in significantly more women being diagnosed with gestational diabetes (2–4).

Scientific studies, suggest that pregnant women with gestational diabetes have an increased risk of maternal and fetal morbidity during pregnancy and childbirth (5, 6). These women may also develop long-term risk conditions such as severe obesity and diabetes mellitus (type 2) (7, 8). Therefore, the number of cardiovascular sequelae such as disorders of the lipid metabolism, high blood pressure, myocardial infarction, stroke etc. in these mothers will increase rapidly in the future (4).

It is still unclear how and at which age gestational diabetes affects the child in the context of the so-called “fetal programming,” acquired to the first influence (9).

The “Barker hypothesis” postulates that “programming during embryonic and fetal life,” determines the set point of physiological and metabolic responses that carry into adulthood. Any stimulus at a critical period of embryonic and fetal development can result in developmental adaptations that produce permanent structural, physiological, and metabolic changes, predisposing an individual to cardiovascular, metabolic, and endocrine disease in adult life (10). Initial studies show that children after pregnancy with gestational diabetes can develop hypertension early on (11, 12).

A first starting point for primary prevention can be a simple and cost-effective method: physical exercise. The benefit of physical activity in healthy pregnant women has been demonstrated in several studies (13–15). However, in most of the studies, physical activity was only evaluated by questionnaires or only gave sports recommendations to the pregnant women and thus lacked a guided sports program (16–18). A few studies included a controlled aerobic exercise program and showed that it is associated with significant reduce of gestational diabetes (GDM) in overweight and obese pregnant women. These results are from a large prospective randomized clinical trial recruiting 300 singleton women with a mean pre-pregnancy body mass index of 26.8 kg/m<sup>2</sup> (19). In contrast, the systematic review and meta-analysis by Malosso et al. showed a significant reduction of GDM with a controlled exercise programme in overweight and obese pregnant women (20). In contrast the study group of Poston et al. found, that mainly obese women were

examined with regard to their risk of contracting GDM. No significant difference was found between the intervention group and the control group concerning dietary and activity-enhancing recommendations. With regard to the assumption that the year before pregnancy is the most important one for the development of GDM, obese women have an advance risk (21). However, these studies focused on obese women in general only and not on the cardiovascular outcome in particular. The systematic review by Shepard et al. also found a difference between the intervention group and the control group in the number of women suffering from GDM (15). Most studies in the review by Shepard et al., only gave recommendations for an active lifestyle for these women. Only in eight studies a controlled sports programme was provided to the women (15). In addition, to our knowledge there are no controlled studies that have systematically studied the effects of physical activity in patients with GDM on the maternal and infant cardiovascular system. Therefore, the aim of this study was to evaluate the influence of physical activity before pregnancy on the development of GDM and the risks to the cardiovascular system.

## MATERIALS AND METHODS

Pregnant women with gestational diabetes were included in the prospective controlled observational study between August 2015 and December 2018. Healthy pregnant women served as controls. All participants were recruited at the tertiary level teaching University Hospital “Klinikum rechts der Isar” of the Technical University of Munich between 28 and 37 weeks gestation. Recruitment was carried out by the research team. The pregnant women, both for the study groups and the control group, were addressed during their routine examination. The suitability for this study, with regard to the inclusion and exclusion criteria, was checked in advance on the basis of the existing files. Gestational diabetes was diagnosed according to the German guidelines of AG-Diabetes and DGG 2003 (22). All women had a 75 g oral glucose tolerance test (oGTT). GDM was diagnosed if one criterion was found: fasting glucose >92 mg/dl, 1 h glucose >180 mg/dl and 2 h glucose level > 155 mg/dl.

Patients were recruited from the second trimester of pregnancy onwards, as gestational diabetes was mainly diagnosed beyond 24 weeks of gestational age. Inclusion criteria were full age and no pre-existing conditions of cardiovascular diseases. Exclusion criteria were additional cardiovascular or nephropathic diseases, multiple pregnancies, acute illness including infectious diseases, and premature labor.

The pregnant women were examined according to a predefined protocol. This included general health data (weight,

**TABLE 1** | Characteristics of the study (GDM) and control (healthy) group.

	Study group (GDM)			Control group			P-value
	No	Mean ± SD	Median	No	mean ± SD	median	
Maternal age[years]	98	34.41 ± 4.64	34.23	107	32.96 ± 4.27	32.83	<b>0.021</b>
Maternal height [cm]	99	168.34 ± 6.19	167.00	107	167.75 ± 5.75	168.00	0.093
Maternal weight before pregnancy [kg]	96	72.75 ± 20.40	67.00	105	61.83 ± 9.47	59.00	<b>&lt;0.001</b>
Body mass Index before pregnancy [kg/m <sup>2</sup> ]	96	26.24 ± 6.09	24.17	107	21.61 ± 4.28	21.09	<b>&lt;0.001</b>
Weight gain during pregnancy [kg]	81	11.45 ± 6.85	11.80	89	15.30 ± 5.39	14.80	<b>&lt;0.001</b>
Systolic blood pressure during pregnancy [mmHg]	88	111.82 ± 12.29		89	109.73 ± 11.5		0.574
Diastolic blood pressure during pregnancy [mmHg]	88	70.84 ± 10.94		89	68.26 ± 9.86		<0.103
Systolic blood pressure during pregnancy [mmHg] on release	81	117.91 ± 11.76		81	116.88 ± 16.69		<0.806
Diastolic blood pressure during pregnancy [mmHg] on release	81	76.1 ± 9.44		81	76.72 ± 9.65		<0.574
Gravida	88	2,34 ± 1,52	2,00	92	1,86 ± 0,97	2,00	<b>0.017</b>
Para	88	1,69 ± 0,98	1,00	92	1,46 ± 0,80	1,00	0.174
		<b>No. of patients</b>	<b>%</b>		<b>No. of patients</b>	<b>%</b>	
GDM in a previous pregnancy	*	32	*	*	4	*	*
Family history of diabetes	92	56	60,9	100	44	44,0	<b>0.019</b>
Insulin therapy	99	52	52,5				
Smoking	96	6	6,3	105	4	3,8	0.454

\*The questionnaire determined that GDM was present in a previous pregnancy, but not in how many pregnancies (in case of multiple pregnancies of a woman). Therefore, the percentage and the p-value cannot be calculated. The bold values indicate a significant difference.

height, BMI, oGTT, gestational age, gravida, para, blood pressure, food questionnaire) of the mother. The cardiovascular status of the mother included measurements of the intima-media thickness of the carotid arteries. Carotid scans were obtained with Aloka pro sound 6 Ultrasound by a trained operator. Left and right common carotids were examined in antero-lateral, postero-lateral directions. Only longitudinal images in which the intima-media thickness was very clear, were obtained (23). Four measurements in total were performed and the average was taken. Parameters of vascular stiffness were evaluated at the level of the common carotid artery just before bifurcation. The observation of the physical activity level of the mother before and during pregnancy was evaluated with a standardized questionnaire and a 6-min walking test. Activities were separated into four different groups: endurance sports, athletic sports, combined sports and light sports. Table 1 shows the classification. The individual sports were assigned with the corresponding metabolic equivalent (MET) according to the compendium of physical activities. The MET indicate how intense an activity is, in order to measure and classify the physical activity. A MET unit indicates how much oxygen the body uses at rest.  $MET = 3.5 \text{ ml O}_2/\text{kg} \times \text{min}$  or  $\sim 1 \text{ kcal}/\text{kg} \times \text{h}$ .

Through the MET's, the load tolerance, functionality and training capacity of individuals can be efficiently and consistently determined, regardless of their body composition. The classification of consumption is divided as follows: light: <3.0 METs, moderate: 3.0–6.0 METs, intensive: >6.0 METs (24).

The 6-min walking test was performed according to the guidelines of the American Thoracic Society (25). First a Polar<sup>®</sup> chest strap was attached to measure the maternal heart rate, then the patient rested for 10 min. The resting heart rate was

quantified, and then the women began to walk. A walking round contained 90 m. All women were accompanied by an instructor and had to walk the round as often as they could within a time frame of 6 min. The heart rate was noted 3 and 6 min after beginning. The instructor stopped or told them to slow down if the heart rate was above a predefined limit. The limit was set with following equation:  $(220 - \text{age}) \times 0.7$  (26). If the pregnant woman had any pain, shortage of breath or any sort of malaise, they paused while the time was running or—depending on severity—even stopped. Each pregnant woman was examined with a carotid scan and a physical activity test according to a predefined protocol. These examinations were done at the beginning of the study. The power analysis calculated a total sample size of  $n = 66$  subjects.

### Statistical Analysis

The statistical analysis was done with SPSS version 25. Continuous variables were presented with mean ± standard deviation. For categorical variables of the study, numbers and percentages were determined. To evaluate the difference between the mean the independent samples *T*-test and Mann - Whitney - *U*-Test were performed. Pearson's chi-square test was used for categorical variables. Odds ratio was performed to indicate the strength of the relationship between developing GDM and physical activity. In a further multivariate logistic model, we analyzed the relationship of the parameters "age, family history of diabetes, physical activity, and BMI" on the development of gestational diabetes to find the strongest predictive parameter. A linear regression was performed to show the predictors for the changes in the IMT. The level of statistical significance was defined as  $p = 0.05$ . Subgroup analysis was done.

## RESULTS

Overall 206 pregnant women were included in the study. 99 (47.8%) patients had gestational diabetes and 107 (52.2%) patients served as healthy controls. Fifty-two of all women with gestational diabetes were treated with insulin and 47 with dietary advices only. The mean gestational age at enrolment was 35.14 (SD  $\pm$  2.42) in the study group and 34.12 (SD  $\pm$  3.10) in the control group. The women in study group were more often pregnant and had more children than those of the control group (gravida: 2.34  $\pm$  1.52; para: 1.69  $\pm$  0.98 vs. gravida: 1.86  $\pm$  0.97; para: 1.46  $\pm$  0.60).

### Anthropometric Data of the Mother

The mean age of the two groups showed a difference of  $\sim$ 1.5 years (GDM = 34.31  $\pm$  4.64 years, controls = 32.96  $\pm$  4.64 years,  $p$  = 0.021). Before pregnancy, the study group had a significant higher weight (72.75  $\pm$  20.40 vs. 61.83  $\pm$  9.47 kg,  $p$  < 0.001) and a significant higher Body-Mass-Index (26.24  $\pm$  6.69 vs. 21.61  $\pm$  4.28,  $p$  < 0.001). None of the patients had arterial hypertension (RR > 140/90 mmHg) at the time of measurement. There was no significant difference in systolic (syst: 111.82  $\pm$  12.29 mmHg

study group vs. syst. 109.73  $\pm$  11.52 mmHg control group) and diastolic blood pressure between the study and control group (syst:  $p$  = 0.224, dia:  $p$  = < 0.103). At release there was also found no significance in between the two groups (syst.:  $p$  = 0.805; dia:  $p$  = < 0.574). The weight gain during pregnancy in the study group was less than in the control group (GDM 11.45  $\pm$  6.85 kg vs. control group 15.30  $\pm$  5.39 kg). Thirty-two women in the study group and four women in the control group were diagnosed with gestational diabetes in a previous pregnancy. A positive family history of diabetes was found in more patients with GDM (60.9 vs. 44%,  $p$  = 0.019). Anthropometric data is summarized in **Table 1**.

### Vascular Diagnostics

The average IMT was significantly higher in the study group than in the control group (0.45  $\pm$  0.042 vs. 0.48  $\pm$  0.042;  $p$  = 0.005). There was a significant correlation between BMI and IMT ( $\beta$  = 0.00;  $p$  = 0.001; 95% CI: 0.00; 0.001). The general data is summarized with **Table 2**.

### Blood Sugar Values

The mean fasting blood glucose value of the study group was 91.83  $\pm$  8.34 mg/dl. The mean values of 1 and 2 h oGTT were 168.61  $\pm$  30.25 and 137.42  $\pm$  32.77 mg/dl in the study group. The values of the control group were all within the normal range.

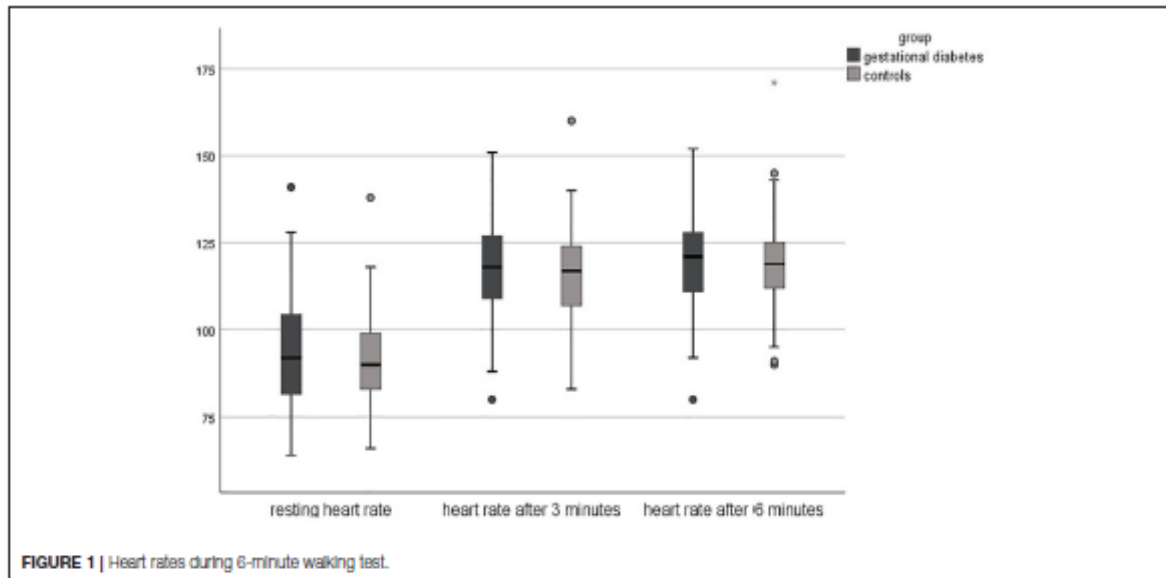
### Physical Activity: Six-Minutes Walking Test

Regarding the results of the 6-min walking test, the objective fitness level was lower in pregnant women with gestational diabetes compared to healthy controls. The resting heart rate was slightly higher in the study group (94  $\pm$  17 vs. 91  $\pm$  13 bpm,  $p$  = 0.178), just as the heart rate after 3 min (118  $\pm$  14 bpm vs. 116  $\pm$  13,  $p$  = 0.295). The heart rate after 6 min was equal in both groups (119  $\pm$  14 bpm,  $p$  = 0.813). The completed distance

**TABLE 2** | Vascular diagnostic results in the study (GDM) and control (healthy woman) groups.

	Study group (GDM)			Control group			P-value
	No	Mean $\pm$ SD	Median	No	Mean $\pm$ SD	Median	
Intima media thickness avg.(mm) total	96	0.48 $\pm$ 0.042	0.49	104	0.45 $\pm$ 0.042	0.46	<b>0.005</b>

The bold values indicate a significant difference.



**FIGURE 1** | Heart rates during 6-minute walking test.



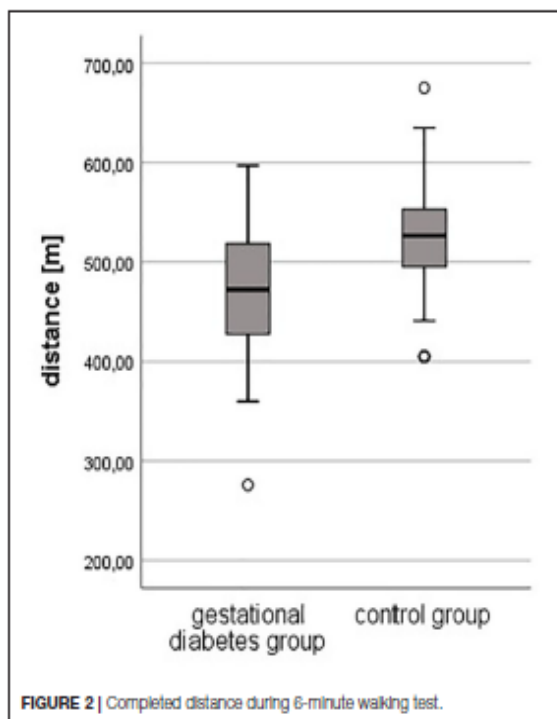


FIGURE 2 | Completed distance during 6-minute walking test.

was significantly lower in the study group (472 meters vs. 523 m,  $p < 0.001$ ).

Figures 1, 2 shows the differences in the 6-min walking test.

### Physical Activity

Physical activity before pregnancy was performed less in the study group (64.5 vs. 86%,  $p = 0.002$ ). The number of women with endurance sports was significantly lower in the GDM-Group (60.7 vs. 83.7%,  $p = 0.002$ ). The number of patients participating in athletic (34.3 vs. 34.9%,  $p = 0.954$ ) and combined sports (18.0 vs. 19.8%,  $p = 0.792$ ) was equal. However, more women with gestational diabetes attended lighter sports (31.1 vs. 24.4%,  $p = 0.366$ ). The classifications are summarized in Table 3. The frequency of doing physical activities was significantly lower in the study group (1-2x per week: 47.8 vs. 70%, 1-2x per month: 15.2 vs. 16%,  $p = 0.003$ ). The average physical activity was divided according to the Compendium of Physical Activities (MET values) (27). The results showed a significant difference in MET values between both groups ( $3.34 \pm 2.85$  vs.  $4.73 \pm 2.55$ ;  $p = 0.002$ ). Figures 3, 4 show the different frequencies of physical activities before and during pregnancy.

Physical activities were less performed during pregnancy in the study group (46.2 vs. 69.0%,  $p = 0.003$ ). The number of patients doing endurance sports decreased in the study group from 60.7% before pregnancy to 43.2% during pregnancy and in the control group from 83.7% before pregnancy to 63.4% during pregnancy. In athletic (15.9 vs. 18.3%,  $p = 0.741$ ), combined (6.8 vs. 8.5%,  $p = 0.751$ ) and light sports (54.5 vs. 56.3%,  $p = 0.851$ ), the differences were slight within the two groups. The

TABLE 3 | Classification of the different sports.

Endurance	Athletic sports	Combined sports	Light sports
Aerobic	EMS	Badminton	Aqua gymnastics
Endurance	Fitness	Ballet	Gymnastics
Speed ice-skating	defined back training	CrossFit	Pilates
Inline skating	Climbing	Figure skating	Back gym
Jogging		Soccer	Walking
Cross-country skiing		Handball	Yoga
Treadmill		Horseback riding	
Running		Skating	
Biking		Squash	
Rowering		Dancing	
Swimming		Table tennis	
Spinning		Volleyball	
Hiking		Wakeboard	
Zumba			

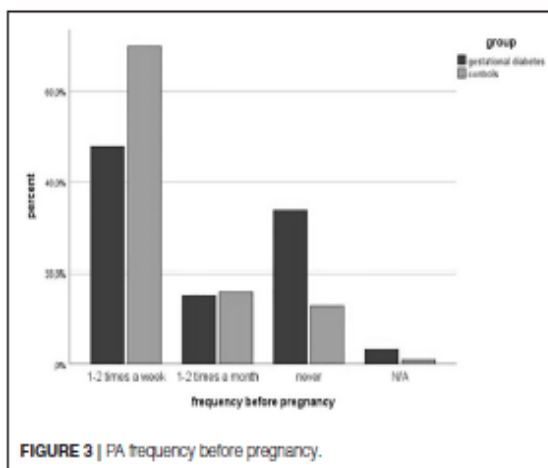


FIGURE 3 | PA frequency before pregnancy.

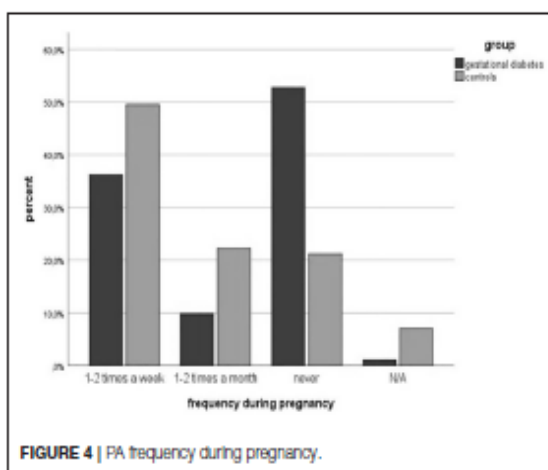


FIGURE 4 | PA frequency during pregnancy.

frequency of doing sports was comparable to the frequency before pregnancy. The gestational diabetes group did less exercise (1-2x a week: 36.3 vs. 49.5%, 1-2x a month: 9.9 vs. 22.2%,  $p < 0.001$ ).

This also corresponds to less daily activity in the study group (walking 53 vs. 69 min per day,  $p = 0.144$ ). Before pregnancy 58 patients were active and 41 did not do any physical activity at all in the study group, whereas 85 were active in the healthy control group. Comparing the activity level before pregnancy to the development of GDM in pregnancy, the results show that inactive women have a three times higher risk to develop GDM compared to active women (OR = 2.67). The result was statistically significant ( $p = 0.02$ ). The multivariate logistic model indicated the well-known significant impact of the BMI ( $\beta = 0.17$ ;  $p < 0.00$ ; 95% CI 1.09; 1.30 OR = 1.19) and age ( $\beta = 0.11$ ;  $p = 0.03$ ; 95% CI 1.04; 1.21; OR = 1.21) on the development of gestational diabetes. We further found that PA before pregnancy has a significant influence on the development of gestational diabetes ( $\beta = -1.14$ ;  $p = 0.04$ ; 95% CI 0.14; 0.69; OR = 0.31). The family history of diabetes didn't show any significance ( $\beta = 0.16$ ;  $p = 0.62$ ; 95% CI 0.59; 2.34; OR = 1.18).

### Subgroup Analysis of the Physical Activity Level

Subgroup analysis of the gestational diabetes group was made by separating the group into two different physical activity levels (above and below average) concerning the 6-min walking test (distance 472 vs. 523 m,  $p < 0.001$ ).

Concerning treatment strategies woman with an above-average physical activity had less insulin (41.2 vs. 57.9%,  $p = 0.157$ ) and more dietary advices (58.8 vs. 42.1%).

The group with above-average physical activity level resulted in a lower birth weight ( $3,266 \pm 324$  vs.  $3,449 \pm 398$  g,  $p = 0.056$ ) compared to those with a below average activity level in the same group. The birth percentile was significantly lower in the above-average group ( $36.6 \pm 22.0$  vs.  $52.4 \pm 25.4$ ,  $p = 0.013$ ).

## DISCUSSION

The main point of this study was that there is a link between physical activity in the year before pregnancy and the onset of gestational diabetes. Women who were physically inactive before pregnancy had a nearly 3-times higher risk to develop GDM compared to active women (OR = 2.67). We also found that the intima media thickness of the carotid arteries in women with GDM was significantly higher. Almost half of the women were diagnosed with GDM in an earlier pregnancy. The negative influence of GDM could indicate impaired vascular health. However, further controlled studies are needed to assess the vascular status before pregnancy.

The overall benefit of physical activity in healthy pregnant women has been demonstrated in several studies (27, 28). For example, Kihlstrand et al. proofed a positive effect of aqua gym during pregnancy on the occurrence of back pain (29). Kagan and Kuhn, showed that suitable sports for women during pregnancy and after birth are aerobic endurance sports with the components running, walking and rhythmic movements, as well as the stabilization of certain body positions, especially under the stress of the major muscle groups (30). Guelfi et al. demonstrated also the significant effect of maternal fitness between a 14 weeks

supervised home-based exercise intervention vs. standard care on cardiovascular risk factors (31). Dye et al. found similar results (32). Our study agree with the already existing literature and also shows that physical activity has a positive influence on pregnancy.

Further it is stated that women who are active before pregnancy have a reduced risk of developing GDM, although cardiovascular changes were not examined in detail (16). A review by Russo et al. for example showed that physical activity can reduce the risk of developing GDM up to 28%. Sport reduces the risk of getting GDM even unaffected of other health factors (33). A higher physical activity level before and during early pregnancy shows a lower prevalence of GDM, which was also evident in our study. Women with GDM do less or no exercise per week. Our study showed that women with GDM achieved lower METs per week, and that these women had a lower level of fitness in an objective fitness test: the 6-min run. Zavorsky et al. showed that it is necessary to have at least 16 Mets hours per week to reduce the risk of GDM (34). The systematic review and meta-analysis by Davenport et al. found that being physically active for at least 600 Mets minutes per week to reduce the possibility of developing GDM by 25% (35). Therefore, it might be possible and useful to motivate pregnant women, based on the METs per week, obtained from data of our study and others. Sports with METs of 3 (moderate intensity) or more (vigorous intensity) according to the Compendium of physical activities might be: Exercise at least 5 times a week for at least 30 min before pregnancy to reduce the risk of gestational diabetes in pregnancy (24). In summary it depends on how long a sport is performed and not on which type of physical activity. However, controlled studies are further needed to re-evaluate these results. The intima media thickness of the A. carotis and the change of arterial stiffness might be a useful tool to monitor women's cardiovascular health.

It has to be considered, that women with GDM have a high risk of hypertensive disorders, which in turn is also associated with increased maternal arterial stiffness (36). In addition, the mechanisms that could increase arterial stiffness and IMT are complex. These include, for example, the arterial remodeling, oxidative stressor, and endothelial dysfunctional (37). Nevertheless, in this study, the results of the cardiovascular examinations showed that women with GDM had a significantly higher intima media thickness. None of the patients had arterial hypertension history or hypertension at the time of measurements. Women with gestational diabetes tend to be older and have a higher body mass index (BMI) than healthy women. The multivariate logistic model indicated the well-known significant impact of the BMI and age on the development of gestational diabetes. We further found that PA before pregnancy has a significant influence on the development of gestational diabetes. Women with a higher BMI are usually, physically less active and tend to have a higher BMI. To reduce the risk of developing gestational diabetes, physical activity before pregnancy could be an additional valuable tool to improve the health of the mother. Due to the close supervision of pregnant women with GDM by nutritionists and diabetologists the weight gain during pregnancy in the study group was less than in the control group.

A clear understanding of the relationship between GDM and cardiovascular changes is important and must have an impact on future research, lifestyle and health risks, as gestational diabetes is already the most common metabolic disorder in pregnancy. The frequency of the metabolic syndrome and its sequelae will increase significantly and make our already aging society even more morbid. The question increasingly arises of how to counteract this rapid development of health problems. Our study shows that physical activity before pregnancy could improve the health of these women.

### Limitations

There were some limitations in this study. First, it was just an observational study and not an interventional study. The physical activity of the participants was only surveyed and could not be checked for obvious correctness. The pregnant women were recruited in the second trimester in pregnancy as part of their check-up at the obstetrical department. Therefore, no specific cardiovascular data could be obtained before pregnancy. Thus, no conclusions can be drawn on the physical activity and the cardiovascular parameters such PWV and IMT before the study.

### CONCLUSION

Physical activity could be a very helpful tool to improve health problems in pregnancy. The activity should be measured by an objective fitness tests, and cardiovascular changes should be ideally measured before, in and after pregnancy. We found that the intima media thickness might be a useful tool to monitor cardiovascular changes for women with gestational diabetes. However, further controlled studies are needed to prove these results. Counseling parents and long-term care for the health of both, the mother and her child, should be improved and prevention strategies including controlled fitness programs should be developed.

### REFERENCES

1. Steffel J, Lüscher TF. *Herz-Kreislauf*. 2nd ed. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch Module Innere Medizin). (2014). p. 209. Available online at: <http://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-55112-3>.
2. Groten T. *Update Gestationsdiabetes*. gynäkologie + geburtshilfe. Vol. 23 (2018). p. 32–9. doi: 10.1007/s15013-018-1306-4
3. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care*. (2013) 36:56–62. doi: 10.2337/dc12-0741
4. Volpe L, Di Gianni G, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, Del Prato S. Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *J Endocrinol Invest*. (2007) 30:873–9. doi: 10.1007/BF03349231
5. Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. *N Engl J Med*. (1986) 315:989–92. doi: 10.1056/NEJM198610163151603
6. Sermer M, Naylor CD, Gare JD, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: the Toronto tri-hospital

### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding author.

### ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the School of Medicine of the Technical University of Munich (464/15s). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study. Written informed consent was obtained from the individual(s) for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

CS and AW-G study concept and design, analysis and interpretation, drafting of the manuscript, and final approval of the version to be published. RO-F supervision, and final approval of the version to be published and agreement with all aspects of the work. KM, MW, NL, OG, RE, and SL substantial contributions to data acquisition. All authors critically revised the manuscript and approved it for publication.

### FUNDING

This study was funded by the Technical University Munich (TUM-IAS).

### ACKNOWLEDGMENTS

Parts of the study were presented as a poster on the 53rd Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC) Fibes-Conference and Exhibition Centre, Seville, Spain|May 15–18, 2019.

- gestational diabetes project. *Am J Obstet Gynecol*. (1995) 173:146–56. doi: 10.1016/0002-9378(95)90183-3
7. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. (2018) 131:e49–64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501
8. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstet Gynecol*. (2006) 108:1200–7. doi: 10.1097/01.AOG.0000241088.60745.70
9. Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am J Epidemiol*. (2001) 154:514–20. doi: 10.1093/aje/154.6.514
10. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. (2017) 60:506–19. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.506
11. Robel-Tillig E. *Dopplersonographie in der Neonatologie*. 2nd ed. Berlin; Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (2017). p. 229. Available online at: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-50484-0>.
12. Plagemann A, Harder T, Schellong K, Rodekamp E, Dudenhausen JW. Fetale Programmierung bei intrauteriner Milieustörung - grundlegende Mechanismen am Beispiel der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation [Fetal programming by disturbed intrauterine environment - fundamental



- mechanisms exemplified by the regulation of body weight and metabolism]. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*. (2008) 48:215–24. doi: 10.1159/000154805
13. Barakat R, Refoyo I, Coteron J, Franco E. Exercise during pregnancy has a preventative effect on excessive maternal weight gain and gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. (2019) 23:148–55. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.11.005
  14. Cordero Y, Mottola MF, Vargas J, Blanco M, Barakat R. Exercise is associated with a reduction in gestational diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*. (2015) 47:1328–33. doi: 10.1249/MSS.0000000000000547
  15. Shepherd E, Gomersall JC, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. (2017) 11:CD010443. doi: 10.1002/14651858.CD010443.pub3
  16. Dempsey JC. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol*. (2004) 159:663–70. doi: 10.1093/aje/kwh091
  17. Takito MY, D'Aquino Benico MH. Physical activity during pregnancy and fetal outcomes: a case-control study. *Rev Saúde Pública*. (2010) 44:90–101. doi: 10.1590/S0034-89102010000100010
  18. Liu J, Laditka J N, Mayer-Davis EJ, Pate RR. Does physical activity during pregnancy reduce the risk of gestational diabetes among previously inactive women? *Birth*. (2008) 35:188–95. doi: 10.1111/j.1523-536X.2008.00239.x
  19. Wang C, Wei Y, Zhang X, Zhang Y, Xu Q, Sun Y, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. (2017) 216:340–51. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.037
  20. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Mascio D, Di Tommaso M, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta obstet et Gynecol Scandinavica*. (2017) 96:263–73. doi: 10.1111/aogs.13087
  21. Poston L, Bell R, Croker H, Flynn AC, Godfrey KM, Goff L, et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. (2015) 3:767–77. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00227-2
  22. Kleinwechter, H., Schäfer-Graf, U. Diabetes und schwangerschaft. *Diabetologie*. (2006) 2:351–66. doi: 10.1007/s11428-006-0051-9
  23. Giannarelli C, Bianchini E, Bruno RM, Magagna A, Landini L, Fatta Fet al. Local carotid stiffness and intima-media thickness assessment by a novel ultrasound-based system in essential hypertension. *Atherosclerosis*. (2012) 223:372–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.027
  24. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr, Montoye HJ, Sallis JF, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. (1993) 25:71–80. doi: 10.1249/00005768-199301000-00011
  25. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. (2002) 166: 111–7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
  26. Löllgen H. Herzfrequenz und Blutdruck. In: Niebauer J, editor. *Sportkardiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (2015). p. 87–105. doi: 10.1007/978-3-662-43711-7\_9
  27. Phelan S. Windows of opportunity for lifestyle interventions to prevent gestational diabetes mellitus. *Am J Perinatol*. (2016) 33:1291–9. doi: 10.1055/s-0036-1586504
  28. Sanabria-Martínez G, García-Hermoso A, Poyatos-León R, Álvarez-Buena C, Sánchez-López M, Martínez-Vizcaino V. Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG*. (2015) 122:1167–74. doi: 10.1111/1471-0528.13429
  29. Kihlstrand M, Stenman B, Nilsson S, Axelsson O. Water-gymnastics reduced the intensity of back/low back pain in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. (1999) 78:180–5. doi: 10.1034/j.1600-0412.1999.780302.x
  30. Kagan KO, Kuhn U. Sport und Schwangerschaft [Sports and pregnancy]. *Herz*. (2004) 29:426–34. doi: 10.1007/s00059-004-2590-4
  31. Guelfi KJ, Ong MJ, Crisp NA, Fournier PA, Wallman KE, Grove JR, et al. Regular exercise to prevent the recurrence of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. (2016) 128:819–27. doi: 10.1097/AOG.0000000000001632
  32. Dye TD, Knox KL, Artal R, Aubrey RH, Wojtowycz MA. Physical activity, obesity, and diabetes in pregnancy. *Am J Epidemiol*. (1997) 146:961–5. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009223
  33. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. (2015) 125:576–82. doi: 10.1097/AOG.0000000000000691
  34. Zavorsky GS, Longo LD. Exercise guidelines in pregnancy: new perspectives. *Sports Med*. (2011) 41:345–60. doi: 10.2165/11583930-000000000-00000
  35. Davenport MH, Ruchat S-M, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. (2018) 52:1367–75. doi: 10.1136/bjsports-2018-099355
  36. Savvidou MD, Anderson JM, Kaihura C, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in pregnancies complicated by gestational and type 2 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. (2010) 203:274.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.021
  37. Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation*. (2002) 105:e138–43. doi: 10.1161/01.CIR.0000013954.65303.C5

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Sitzberger, Oberhoffer-Fritz, Meyle, Wagner, Lienert, Graupner, Ensenauer, Lobmaier and Wacker-Gußmann. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## 3.2 Kardiovaskuläre Risiken von Kindern nach assistierter Reproduktion – eine systematische Übersicht

Gynäkologische  
Endokrinologie

Leitthema

Gynäkologische Endokrinologie 2021 · 19 (Suppl 1):  
S1–S7  
<https://doi.org/10.1007/s10304-021-00386-7>  
Accepted: 12 April 2021  
Published online: 8 June 2021  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2021

### Redaktion

B. Sonntag, Hamburg  
G. Griesinger, Lübeck  
R. Felberbaum, Kempten



C. Sitzberger<sup>1</sup> · R. Oberhoffer-Fritz<sup>1,2</sup> · A. Freiberger<sup>1</sup> · A. Brössner<sup>3</sup> · J. Engelhard<sup>1</sup> ·  
R. Felberbaum<sup>3</sup> · A. Wacker-Gußmann<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Preventive Pediatrics, Faculty of Sport and Health Sciences, TU Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup>Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Defects, German Heart Centre, Munich, Germany

<sup>3</sup>Klinikverbund Kempten-Oberallgäu, Centre of Reproductive Medicine, Kempten (Allgäu), Germany

# Cardiovascular risks of children conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review

**In the last decade, an increasing number of children have been conceived through assisted reproduction. Initial studies indicate that assisted reproductive technologies (ART) may have an impact on the cardiovascular system of children. Epigenetic mechanisms, familial risk factors, and environmental influences also play a significant role in this regard. This article provides an in-depth analysis of the above hypothesis and highlights opportunities for early cardiovascular prevention.**

Since the early days of reproductive medicine, more than 5 million children worldwide have been conceived after ART. Reproductive medicine methods have changed and improved over the years. In 2016, 3% of all live births in Germany were preceded by the use of ART [5]. Reasons for this include unintended childlessness, extended education, and career planning. Among several known side effects, Meister et al. [11] also reported cardiovascular changes after ART. Epigenetic mechanisms may lead to ART-induced changes in cardiovascular phenotype, even in the absence of other detectable classic cardiovascular

risk factors. Ultimately, these changes may also contribute to arterial hypertension in childhood and adolescence. The first indications of epigenetic changes initially resulted from animal studies [4, 13–16, 19]. In adults, possible long-term consequences such as myocardial infarction or stroke can be expected. Therefore, cardiovascular screening and prevention starting in early childhood would be useful. Of course, one should also bear in mind that during pregnancy, congenital and acquired cardiovascular diseases as well as risk factors, physical activity, and the environment of the pregnant woman may lead to an adaptation of the fetus to the altered environmental conditions. This phenomenon, called fetal programming [2], could affect epigenetic and cellular function and lead to changes in the metabolome, which in turn could affect the autonomic nervous system as well as cardiac function. However, fetal programming also plays a not insignificant role in natural conception, but it could exacerbate epigenetic effects after ART. This review aims to provide an overview of what is known about potential cardiovascular risk factors in children after ART. These findings could be helpful to develop early cardiovascular strategies for children after ART and thus also to significantly improve long-term outcome after ART.

## Methods

This work includes a systematic literature review with the aim of providing an overview of the data. Important factors included a high degree of completeness and accuracy of the selected studies. The literature search was performed using the PubMed database. Literature published between January 1, 2000 and January 7, 2019 was included. An overview of all search keywords and their general terms can be found in [Table 1](#). Moreover, a manual random search was performed. All 1690 studies found were filtered using specific inclusion and exclusion criteria ([Fig. 1](#)).

## Inclusion criteria

- Studies directly related to possible sequelae (cardiovascular disease)
- Study language German/English
- Publication period January 2000 to January 2019
- Human study population

## Exclusion criteria

- No direct association with sequelae of cardiovascular disease after intracytoplasmic sperm injection (ICSI)/in vitro fertilization (IVF; title and abstract screening)

The German version of this article can be found under <https://doi.org/10.1007/s10304-020-00335-w>.



**Table 1** Search terms

General term	Search keyword
Technique of assisted reproduction	Assisted reproductive technology (ART) Assisted reproduction technique Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) In vitro fertilisation (IVF)
Cardiovascular risks	Heart Cardiovascular risks Heart risk, cardiovascular health outcome
Child	Child offspring

## Results

A total of 1690 hits were obtained that were related to assisted reproduction and possible cardiovascular sequelae. All 1690 results from PubMed and the five results from the manual search were analyzed accordingly. Overall, this literature search yielded a small number of 15 studies that showed cardiovascular changes. These included 10 cohort studies, one cross-sectional study, one longitudinal study, and three systematic reviews or meta-analyses.

### Association between cardiovascular risks and culture media used in assisted reproduction

The cohort study by Zandstra et al. examined the impact of two culture media used in IVF (G1™ Version 3 [Vitrolife AB, Gothenburg, Sweden] and K-SICM [Cook Medical, Brisbane, Australia]) on the health status of the children. Among several other factors, outcome data were collected with respect to blood pressure, low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels, as well as cardiac remodelling. A total of 136 children underwent follow-up after ART in this study, of which 75 children received the culture medium “Vitro-life” (age: 9.5 years; 9.1–10.5 years) and six children received the culture medium “Cook” (age: 9.5 years; 9.1–10.3 years). Follow-up was performed at 9 years of age. Results showed comparable values for both systolic (adjusted  $\beta$  0.364 mm Hg; 95% confidence interval [CI] 2.129–2.856)

and diastolic blood pressure (adjusted  $\beta$  0.275 mm Hg; 95% CI 2.105–2.654). LDL cholesterol (adjusted  $\beta$  0.117; 95% CI 0.100–0.335) and HDL cholesterol (adjusted  $\beta$  0.036; 95% CI 0.118–0.190) were similar in the two groups. There were no significant differences with regard to endothelial function [23]. Like this study, numerous other studies showed no impact of ART on cardiovascular health in children. Therefore, only studies showing cardiovascular changes will be discussed.

### Association between assisted reproduction technologies and altered blood pressure

Whether the level of blood pressure in children can also be associated with ART has been the subject of research for several years. Some results support this theory. However, only seven of the studies reported increased blood pressure after ART and this was in a relatively large range in terms of age (between 6 months and 22 years). A summary of the results is shown in **Table 2**.

### Blood vessel aging and development of coronary heart disease

Diagnostic parameters such as intima-media thickness (IMT), carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), and flow-mediated dilatation (FMD) may help to detect atherosclerosis early on [6, 7, 12]. Three studies suggest that premature vascular aging in otherwise healthy children and adolescents as well as young adults due to ART is possible [11, 17, 20]. They show significant differences between children after ART and the naturally conceived control group (CG) with respect to IMT, FMD, and cfPWV. The additional impact of metabolic syndrome on the cardiovascular system in children after ART is not fully elucidated. **Table 3** provides a summary of the results.

### Cardiac insufficiency

Several studies investigated the association between the use of ART and cardiac insufficiency [9, 21]. The re-

sults showed evidence of both systolic (tricuspid annular plane systolic excursion [TAPSE]:  $16.29 \text{ mm} \pm 2.74 \text{ mm}$  vs.  $8.28 \text{ mm} \pm 2.40 \text{ mm}$ ,  $p < 0.001$  ART vs. CG) and diastolic dysfunction (isovolumetric relaxation time [IRT]:  $80.25 \text{ ms} \pm 13.4 \text{ ms}$  vs.  $67.06 \text{ ms} \pm 12.4 \text{ ms}$ ,  $p < 0.001$  ART vs. CG) in the group of children after ART [21]. In their review, Guo et al. [9] considered five studies, including a total of 402 children after IVF/ICSI and 382 control children studied by echocardiography, that assessed cardiac insufficiency after ART. However, a meta-analysis was not performed here. In all five studies, diastolic dysfunction was found in the group of children after ART.

### One sibling conceived naturally and the other by assisted reproduction

According to some authors, such as Yeung et al., it is relatively unlikely that enough siblings are born with and without ART in a narrow time span to truly assess differences in vascular function between siblings [22]. Scherrer et al. describe the impact of ART on the vessels as follows: Children conceived after ART show altered vascular function due to the epigenetic influence. In siblings conceived naturally, vascular function did not show any change [17]. Henningsen et al. noted that the etiology of adverse outcomes after ART conception is multifactorial and outcomes may be related to ART per se as well as parental characteristics [10]. Therefore, the comparison of siblings in terms of vascular function, growth, and cardiovascular risk factors remains unclear.

## Discussion

The main finding of this literature review is that ART is associated with an increased risk to cardiovascular health in children, possibly through epigenetic factors but also through fetal adaptation to changing conditions. The association between ART and increased blood pressure already in early childhood has been shown in a total of seven studies and could be considered a significant risk.

The age of the study populations ranged from 1 month [20] to 22 years [9], making it difficult to compare studies with each other. Five studies showed significantly higher blood pressure in children after ART [3, 9, 11, 20, 21]. Meister et al. and Scherrer et al. attempted to find causes of arterial hypertension after ART [11, 16, 17]. Scherrer et al. emphasized the key role of epigenetic mechanisms in the development of this disease [17]. The epigenome undergoes some changes during gametogenesis, fertilization, and early embryonic development. These phases are considered to be particularly susceptible to epigenetic dysregulation. Scherrer et al. concluded in a previous study that ART itself can alter the methylation of vascular genes, causing vascular dysfunction that may contribute to higher blood pressure [17]. Studies by Meister et al., Scherrer et al., and Valenzuela-Alcaraz et al. showed premature vascular aging with significant differences in intima-media measurements between the post-ART group and the CG already at a young age [11, 16, 20].

» If parents decide to use ART, they are often older, subfertile, and/or have genetic diseases

Guo et al. presented several possible influences on the cardiovascular health of children after ART: parental subfertility; ART itself; the environment in utero; and parental lifestyle [9]. Parents that have opted for ART are often older, subfertile and/or have genetic diseases. These factors could promote aberrant maturation of sperm and oocytes and are often associated with a higher risk of imprinting errors, DNA defects, or aberrant methylation patterns. As for ART itself, ovarian stimulation in particular correlated with high estrogen levels, elevated total cholesterol, and higher LDL cholesterol levels. Another role of the uterine environment, so-called fetal programming, is discussed, since suboptimal maternal nutrition, stress factors, and corresponding hormone levels may strongly affect the child's development and probably also its cardiovascular health. Women undergoing ART treatment may face not

Gynäkologische Endokrinologie 2021 · 19 (Suppl 1):S1–S7

<https://doi.org/10.1007/s10304-021-00386-7>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

C. Sitzberger · R. Oberhoffer-Fritz · A. Freiburger · A. Brössner · J. Engelhard · R. Felberbaum · A. Wacker-Gußmann

### Cardiovascular risks of children conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review

#### Abstract

**Background.** More than 5 million children have been born as a result of assisted reproductive medicine (ART) worldwide. It is still unclear whether these children develop cardiovascular changes in the long-term. The aim of this review was to evaluate the literature on cardiovascular risk factors in children born after ART.

**Methods.** A systematic literature review was performed using PubMed. Items were searched individually or in different combinations: ART, intracytoplasmic sperm injection (ICSI); in vitro fertilisation (IVF); heart disease; cardiac risk factor and cardiovascular health status. Studies published between January 2000 and January 2019 and which were directly related to possible consequences of cardiovascular disease after ART were included. Studies involving animal experiments were excluded.

**Results.** A total of 15 studies were found that provided evidence of cardiovascular changes in children after ART. The following changes became apparent: significant changes in blood pressure and an increased risk of developing coronary heart disease. They also showed generalized vascular dysfunction, probably due to premature vascular aging. This problem appears to arise during fetal life and is not related to parental factors but to the method of ART itself.

**Conclusion.** Increased fetal and postnatal cardiovascular changes might occur after ART. In order to evaluate the influence on the cardiovascular system of these children, further long-term studies are needed.

#### Keywords

Reproductive techniques, assisted · Cardiovascular risk · Coronary disease · Hypertension, arterial · Vascular dysfunction

### Kardiovaskuläre Risiken von Kindern nach assistierter Reproduktion – eine systematische Übersicht. Englische Version

#### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Weltweit wurden bislang mehr als 5 Mio. Kinder nach Einsatz von Verfahren der assistierten Reproduktionsmedizin („assisted reproductive technology“ [ART]) geboren. Ob bei diesen Kindern kardiovaskuläre Veränderungen mit Langzeitfolgen auftreten, ist noch unklar. Ziel der vorliegenden Übersicht war es, die Literatur in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern nach ART zu bewerten.

**Methoden.** Eine systematische Literaturrecherche wurde in PubMed durchgeführt. Gesucht wurde mit einzelnen oder kombinierten Stichwörtern: ART; intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI); In-vitro-Fertilisation (IVF); Herzkrankheiten; Herzrisikofaktor und kardiovaskulärer Gesundheitszustand. Studien, die zwischen Januar 2000 und Januar 2019 veröffentlicht wurden und in direktem Zusammenhang mit möglichen Folgen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach ART standen, wurden aufgenommen. Studien mit Tierversuchen wurden ausgeschlossen.

**Ergebnisse.** Insgesamt 15 Studien konnten gefunden werden, die Hinweise auf kardio-

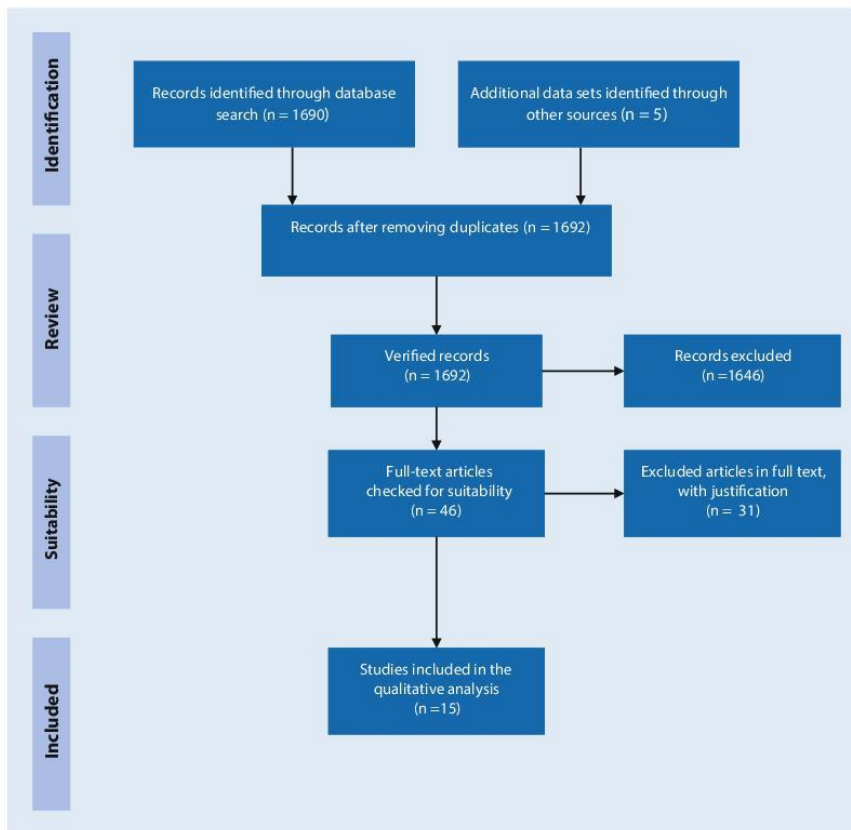
vaskuläre Veränderungen bei Kindern nach ART feststellten. Dabei zeigten sich folgende Veränderungen: signifikante Veränderungen des Blutdrucks sowie ein erhöhtes Risiko, eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln. Ebenso zeigte sich eine generalisierte vaskuläre Dysfunktion, die wahrscheinlich auf eine vorzeitige Gefäßalterung zurückzuführen ist. Dieses Problem scheint bereits in der fetalen Lebensphase zu entstehen und nicht mit elterlichen Faktoren, sondern mit dem ART-Verfahren zusammenzuhängen.

**Schlussfolgerung.** Es zeigten sich Hinweise auf vermehrte kardiovaskuläre Veränderungen nach ART. Um den Einfluss von ART auf das kardiovaskuläre Gefäßsystem der Kinder zu evaluieren, bedarf es allerdings weiterer kontrollierter Langzeitstudien.

#### Schlüsselwörter

Verfahren der assistierten Reproduktion · Kardiovaskuläres Risiko · Koronare Herzkrankheit · Arterielle Hypertonie · Vaskuläre Dysfunktion





**Fig. 1** ◀ Flowchart according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Systematic procedure for the literature search

only hormonal challenges, but also their advanced age, chronic gynecologic infections, as well as other factors could play a role. The mother's lifestyle may also affect the risk of hypertension in the child. Exercise, diet, and alcohol/tobacco use are important factors that influence the multifactorial event. Since ART procedures are associated with an increased rate of malformations, congenital heart defects must also be considered in relation to cardiovascular outcome. Furthermore, a literature review by Giorgione et al. showed an increased risk of developing coronary heart disease in the group after ART [8].

Regarding cardiac impairment or insufficiency, two studies showed diastolic dysfunction in children after ART [9, 21]. The study by Valenzuela-Alcaraz et al. provided additional evidence of systolic dysfunction [21]. In contrast, Arx et al.

could not find any significant evidence of cardiac insufficiency [1]. Only the maximum diastolic velocity was significantly lower in the group after ART. The age of the participants studied ranged from 1 year [23] to 18 years [1]. Although it is difficult to compare these results even within different age groups, all studies found circumstantial evidence of cardiac dysfunction in children after artificial insemination.

### » All studies found evidence for cardiac dysfunction in children after artificial fertilization

Overall, this work provides a review on the topic of cardiovascular risks in children after ART. Limitations include the small number of studies, as well as the fact that the studies mainly had small num-

bers of participants with widely varying ages. A comparison of study results was not entirely possible due to differences in sample sizes, settings, and patient age ranges. Furthermore, not all study parameters of the individual studies were discussed in this review, only those that were comparable and related to the cardiovascular system. Randomized controlled trials on this specific topic are needed in order to make adequate statements in this regard. Long-term cardiovascular outcome cannot be definitively estimated since the technique of ART is still relatively young and methods are changing and improving. Even a comparison of siblings, one conceived naturally and the other by ART, can be assessed to only a limited extent, given that the different groups were very small and thus no general statement can be made. However, the pre-existence of cardiovascular

Study	Study population (n = number of patients)		Age of the population (years)		Systolic blood pressure (mmHG)		Diastolic blood pressure (mmHG)		Mean arterial blood pressure (mmHG)		Significance P-value
	ART	Control group	ART	Control group	ART	Control group	ART	Control group	ART	Control group	
Arx et al. 2015 (at altitude) [11]	54	54	7–18	7–17	113 ± 09	113 ± 10	69 ± 7	70 ± 7	-	-	SBP: 0.95 DBP: 0.58
Scherrer et al. 2012 (at altitude) [17]	65	57	11 ± 1.9	12.8 ± 5.7	113 ± 10	113 ± 10	70 ± 7	70 ± 7	-	-	SBP: 0.75 DBP: 0.91
Guo et al. 2017 [9]	872	33034	1–22	-	WMD > 1.88 (95% CI, 0.27, 3.49)	-	WDM > 1.52 (95% CI, 0.34, 2.70)	-	-	-	SBP: 0.068 DBP: 0.008
Meister et al. 2018 [11]	54	43	16.5 ± 2.3	17.4 ± 2.7	119.8 ± 9.1	115.7 ± 7.0	71.4 ± 6.1	69.1 ± 4.4	-	-	SBP: 0.03 DBP: 0.02
Valenzuela-Alcaraz et al. 2013 [20]	100	100	0–6 month	-	Newborn 78–91	Newborn 75–90	Newborn 46–61	Newborn 39–57	-	-	Newborn SBP 0.163 Newborn 6 Months DBP 0.548 0.07
Valenzuela-Alcaraz et al. 2019 [21]	80	80	3	-	75–94 95 ± 9.7	67–83 90 ± 7.2	50–62 66 ± 9.8	49–59 62 ± 9.1	80 ± 9.2	76 ± 7.5	SBP: 0.019 DBP: 0.288 MAP: 0.012
Geelen et al. 2008 [3]	225	225	12.3 ± 2.6	-	109 ± 11	105 ± 10	61 ± 7	59 ± 7	-	-	SBP: < 0.001 DBP: < 0.001

ART assisted reproductive technology, DBP diastolic blood pressure, CI confidence interval, MAP mean arterial blood pressure, SBP systolic blood pressure, WMD weighted mean difference, at altitude measurement on a mountain

changes from the prenatal period to early adulthood has been demonstrated in several studies and thus seems to be a wholly relevant problem that should be further investigated.

» A link between assisted reproduction and cardiovascular risk is possible

In conclusion, this study shows that an association between ART and cardiovascular risks in children is possible. The role of the ART procedure itself, premature vascular aging, and the extent to which parental subfertility and lifestyle habits contribute to the development of cardiovascular disease need to be further evaluated. The same applies to the question of whether these changes persist lifelong in children after ART.

Pathological cardiovascular changes in childhood may lead to higher morbidity and cardiovascular events such as stroke or myocardial infarction in adulthood. Therefore, long-term studies in children after ART are needed to exclude possible risk factors. Timely development of prevention programs for children after ART could help to counteract possible health risks. Considering the authors' emphasis on cardiovascular risks after ART, it is important to mention that several published studies failed to demonstrate any cardiovascular risk [18]. The authors' research group aims to establish specific prevention programs, with the focus being on controlled physical activity during pregnancy and programs for children with cardiovascular disease. Their long-term project, kidsTUMove, addresses these issues for children. Camps are held and sports groups are established throughout the year by an interdisciplinary team as part of the prevention program. Evaluation shows that these children have better cardiovascular health. A prevention program has been set up by the Institute of Preventive Pediatrics at the Technical University of Munich and the German Heart Center Munich. Pregnant women after ART and their children receive comprehensive care. Due to close cooperation with fertility centers, results obtained



**Table 3** Summary of results for the study on premature vascular aging

Study	Study population (n = number of patients)		Age of the population (years)		FMD [%]		cFPWV (m/s)		IMT (µm)		Significance P-value
	ART	Control group	ART	Control group	ART	Control group	ART	Control group	ART	Control group	
Meister et al. (2018) [11]	54	43	16.5 ± 2.3	17.4 ± 2.7	6.5 ± 2.1	8.6 ± 2.2	7.7 ± 1.2	7.2 ± 0.9	463.7 ± 45.2	435.0 ± 49.5	FMD: < 0.001 PWV = 0.033 IMT: < 0.01
Scherer et al. (2012) [17]	57	65	11.0 ± 1.9	12.8 ± 5.7	6.7 ± 1.6	8.6 ± 1.7	7.8 ± 2.4	6.5 ± 1.3	410 ± 30	370 ± 20	FMD: < 0.0001 PWV: < 0.001 IMT: < 0.0001
Valenzuela et al. (2013) [20]	60	75	≤ 1 Month		–	–	–	–	240 ± 30	280 ± 25	IMT: < 0.001

ART assisted reproductive technology, cFPWV carotid-femoral pulse wave velocity, FMD flow-mediated dilatation, IMT intima-media thickness

regarding the ART method itself can be implemented and validated. The focus of research is on improving child health, for example, after ART. Through specific follow-up examinations of the children, cardiovascular risks can be detected and treated.

### Practical conclusion

- To date, few studies are available on the impact of assisted reproduction technologies on children's cardiovascular health.
- Cardiovascular examinations of children in the long-term course are useful.
- Care in an interdisciplinary team is desirable.
- Prevention programs for children's cardiovascular health should be established.

### Corresponding address



**C. Sitzberger**  
Institute of Preventive  
Pediatrics, Faculty of Sport  
and Health Sciences, TU  
Munich  
Georg Brauchle Ring 60–62,  
80992 Munich, Germany  
Christina.sitzberger@tum.de

### Declarations

**Conflict of interest.** C. Sitzberger, R. Oberhoffer-Fritz, A. Freiburger, A. Brössner, J. Engelhard, R. Felberbaum,

and A. Wacker-Gußmann declare that they have no competing interests.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

All procedures performed in studies involving human participants or on human tissue were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1975 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

### References

1. von Arx R, Allemann Y, Sartori C et al (2015) Right ventricular dysfunction in children and adolescents conceived by assisted reproductive technologies. *J Appl Physiol*. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00533.2014>
2. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ (1989) *Lancet* 8(9):90710–90711. <https://doi.org/10.1016/s0140-6736>
3. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JPW et al (2008) Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5):1682–1688. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2432>
4. Cerny D, Sartori C, Rimoldi SF et al (2017) Assisted reproductive technologies predispose to insulin resistance and obesity in male mice challenged with a high-fat diet. *Endocrinology* 158(5):1152–1159. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1475>
5. Deutsches IVF-Register (ed) (2017) DIR Jahrbuch. Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Gablitz
6. Erbel R, Möhlenkamp S, Jöckel K-H, Lehmann N et al (2008) Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int* 105(1):1–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0001>
7. Frick M, Neunteufl T, Schwarzwacher SP et al (2002) Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *J Kardiologie* 9:439–444
8. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V et al (2018) Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 51(1):33–42. <https://doi.org/10.1002/uog.18932>
9. Guo X-Y, Liu X-M, Jin L et al (2017) Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 107(3):622–631. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.007>
10. Henningsen A-KA, Pinborg A, Lidegaard Ø, Vestergaard C et al (2011) Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 95(3):959–963. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1075>
11. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R et al (2018) Association of assisted reproductive technologies with arterial hypertension during adolescence. *J Am Coll Cardiol* 72(11):1267–1274. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.060>
12. Mengden T, Hausberg M, Heiss C et al (2016) Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen: Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. *Kardiologie* 10:38–46. <https://doi.org/10.1007/s12181-015-0041-5>
13. Rexhaj E, Bloch J, Jayet P-Y et al (2011) Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301(1):H247–H252. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01309.2010>
14. Rexhaj E, Paoloni-Giacobino A, Rimoldi SF et al (2013) Mice generated by in vitro fertilization exhibit vascular dysfunction and shortened life span. *J Clin Invest* 123(12):5052–5060. <https://doi.org/10.1172/JCI68943>
15. Rexhaj E, Pireva A, Paoloni-Giacobino A et al (2015) Prevention of vascular dysfunction and arterial hypertension in mice generated by assisted reproductive technologies by addition of melatonin to culture media. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309(7):H1151–H1156. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00621.2014>
16. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E et al (2012) Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *circulation* 125(15):1890–1896. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071183>
17. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y et al (2015) Cardiovascular dysfunction in children conceived

- 
- by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J* 36(25):1583–1589. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv145>
18. Shiloh SR, Sheiner E, Wainstock T et al (2019) Long-term cardiovascular morbidity in children born following fertility treatment. *J Pediatr* 204:84–88. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.070>
19. Stojanovska V, Scherjon SA, Plösch T (2016) Preeclampsia as modulator of offspring health. *Biol Reprod* 94(3):1–10. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.135780>
20. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijmans B et al (2013) Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation* 128(13):1442–1450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002428>
21. Valenzuela-Alcaraz B, Serafini A, Sepulveda-Martinez A et al (2019) Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodeling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study. *BJOG* 126(2):291–298. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15246>
22. Yeung EH, Druschel C (2013) Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 99(2):318–326. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.015>
23. Zandstra H, Brentjens LBPM, Spauwen B et al (2018) Association of culture medium with growth, weight and cardiovascular development of IVF children at the age of 9 years. *Hum Reprod* 33(9):1645–1656. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey246>

## 4 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse der beiden wissenschaftlichen Arbeiten und Diskussion

### 4.1 Gestationsdiabetes

Mit der Gestationsdiabetesstudie konnten wir zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität im Jahr vor der Schwangerschaft und dem Auftreten von Schwangerschaftsdiabetes gibt. Frauen, die vor der Schwangerschaft körperlich inaktiv waren, hatten im Vergleich zu aktiven Frauen ein fast dreimal höheres Risiko, einen GDM zu entwickeln (OR = 2,67). Den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Auftreten eines GDMs zeigten auch andere wissenschaftliche Arbeiten. Eine Untersuchung von Russo et al. zeigte, dass körperliche Aktivität das Risiko, einen GDM zu entwickeln, um bis zu 28% senken kann (74). Zudem konnte eine andere Studie zeigen, dass körperliche Aktivität das Risiko, einen GDM zu entwickeln unabhängig von anderen Risikofaktoren verringert (74). Ein höheres Maß an körperlicher Aktivität vor und während der Frühschwangerschaft zeigt somit eine geringere Prävalenz von GDM, was auch in unserer Studie deutlich wurde (86). Die neuen Empfehlungen der WHO stellen klar den wünschenswerten Umfang und die Intensität der sportlichen Aktivität von gesunde Schwangeren dar (12). Ein Minimum von 150 Minuten moderate bis mäßige Intensität an körperlicher Aktivität pro Woche und eine Reduzierung der sitzenden Tätigkeiten in der Freizeit wird empfohlen (12). Einschränkend sei jedoch erwähnt, dass es keine explizite Empfehlung zu Risikoschwangerschaften gibt. In der systematischen Übersicht und Metaanalyse von Davenport et al. festgestellt werden, dass eine körperliche Aktivität von mindestens 600 Mets-Minuten pro Woche die Möglichkeit, einen GDM zu entwickeln, um 25% verringert (20). Daher könnte ein künftiger Ansatz sein, schwangere Frauen auf der Grundlage der WHO Empfehlungen und der METs pro Woche, die aus Daten unserer und anderer Studien gewonnen wurden, zu motivieren, körperlich aktiv zu sein. So sollte körperliche Aktivität mit METs von 3 (moderate Intensität) oder mehr (kräftige Intensität) mindestens 5 Mal pro Woche für mindestens 30 Minuten vor und während der Schwangerschaft betrieben werden, um das Risiko eines Gestationsdiabetes zu reduzieren (2). Dabei hängt es davon ab, wie lange und intensiv eine Bewegung ausgeübt wird und nicht, welche Art der körperlichen Aktivität (2). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass dies nur in Absprache mit dem betreuenden Gynäkologen erfolgen kann. Empfehlungen zur Steigerung der körperlichen Aktivität seitens der betreuenden Ärzte\*innen und Trainingsprogramme supervidiert von Sportwissenschaftler\*innen könnten jedoch

die Motivation und Compliance der Schwangeren stärken und somit nachhaltig deren Gesundheit verbessern.

Der in dieser Studie gemessene Parameter zur Untersuchung der kardiovaskulären Gesundheit war die Intima media Dicke der A. carotis. Diese war bei Frauen mit GDM signifikant höher (86). Es muss natürlich berücksichtigt werden, dass Frauen mit GDM häufig adipös sind und auch dies zu einer Verdickung der Intima Media beitragen kann. Die Frauen mit Gestationsdiabetes in unserer Studie waren tendenziell älter und hatten einen höheren Body Mass Index (BMI) als die gesunden Frauen. Die IMT der Studiengruppe sowie der Kontrollgruppe lag jedoch insgesamt in der Norm für Frauen zwischen 30 und 40 Jahren (71).

Außerdem haben diese Frauen auch ein hohes Risiko für eine arterielle Hypertension, die mit einer erhöhten arteriellen Steifheit einhergehen kann (76). Allerdings hatte keine der Patientinnen zum Zeitpunkt der Messungen eine arterielle Hypertonie. Die Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis und die Veränderung der arteriellen Steifheit der Gefäße könnte nach unserer Erfahrung ein nützliches Instrument zur Überwachung der kardiovaskulären Gesundheit von schwangeren Frauen sein. Weitere Komorbiditäten wie Dyslipidämien können zu den komplexen Mechanismen der Arterienversteifung und -verdickung beitragen, die durch sogenanntes „arterial remodeling“ auf der Basis von oxidativem Stress und endothelialer Dysfunktion entstehen, und in künftigen Studien berücksichtigt werden müssen (26).

Ein klares Verständnis des Zusammenhangs zwischen GDM und kardiovaskulären Veränderungen ist wichtig und muss sich auf die zukünftige Forschung, den Lebensstil und die Gesundheitsrisiken auswirken, da Schwangerschaftsdiabetes bereits jetzt die häufigste Stoffwechselstörung in der Schwangerschaft darstellt. Die möglichen Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 oder metabolisches Syndrom machen ein präventives Vorgehen unabdingbar (37, 41, 68). Hier konnte unsere Studie zeigen, dass körperliche Aktivität vor der Schwangerschaft die Gesundheit dieser Frauen verbessern könnte. Um die kardiovaskuläre Gesundheit der Frauen und auch deren Kinder nachhaltig zu verbessern, sollten Bewegungskonzepte und auch Ernährungsberatungen bei Frauen mit Kinderwunsch etabliert werden. Die Empfehlungen der WHO zur körperlichen Aktivität können hierfür als Leitlinie bei an sich gesunden Frauen gelten (1). Diese sollten mindestens 150 bis 300 Minuten mäßig bis intensiv körperlich aktiv sein, sowie 2-mal in der Woche Kräftigungsübungen der großen Muskelgruppen absolvieren. Angepasst für gesunde Schwangere gilt eine körperli-



che Aktivität von bis zu 150 Minuten pro Woche (1). Ebenso sollte die maternale Gefäßgesundheit als eine erweiterte Vorsorgeuntersuchung in der Schwangerschaft aufgenommen werden.

Es scheint sich überdies zu bestätigen, dass auch die sogenannte "fetale Programmierung" bei Schwangerschaften mit GDM Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität der Kinder hat. Bekannt sind die Komplikationen des Schwangerschaftsdiabetes wie intrauteriner Fruchttod, Frühgeburt und geburtshilflichen Komplikationen (59), sowie häufigere Anpassungsstörungen der Kinder nach Geburt. Auch langfristig muss bei Kindern von Müttern mit Gestationsdiabetes mit einigen nicht unerheblichen Folgen gerechnet werden (69).

Das Risiko dieser Kinder, übergewichtig zu bleiben oder Übergewicht zu entwickeln, ist bereits im Schulalter erhöht, ebenso wie die Wahrscheinlichkeit, später im Leben an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (18, 40). Das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. arterielle Hypertonie, ist bei diesen Kindern signifikant höher und tritt bereits in der frühen Adoleszenz auf (16, 54, 65).

Es stellt sich zunehmend die Frage, wie dieser raschen Entwicklung von Gesundheitsproblemen in unserer Gesellschaft entgegengewirkt werden kann. Trotz des Wissens über die möglichen Langzeitfolgen der Kinder nach GDM, ist die Nachsorge der Kinder beim Kinderarzt nicht optimal angepasst und in den Untersuchungsheften oftmals als Risikoschwangerschaft nicht erfasst. Da der GDM nach Geburt überstanden ist, verschwindet meist auch der wichtige Ansatz, das Kind hinsichtlich der möglichen Folgeerkrankungen untersuchen zu lassen. Bedauerlicherweise werden Blutdruckuntersuchungen bei Kindern in Vorsorgeuntersuchungen nicht regelmäßig durchgeführt. Diese könnten eventuell eine frühe Veränderung des Blutdrucks im Kindesalter gezeigt hätten.

Eine erweiterte Vorsorgeuntersuchung der Kinder nach Risikoschwangerschaften und entsprechende Präventionsprogramme, mit Inhalten über gesunde Ernährung und körperliche Aktivität, könnten die kardiovaskuläre Gesundheit der Kinder nachhaltig verbessern. Die Empfehlungen der WHO gibt an, eine körperliche Aktivität bei Kindern und Jugendlichen mit mindestens 60 Minuten mäßige bis intensive Belastung und drei Mal die Woche kräftigende Übungen. Die Umsetzung dieser Empfehlung durch die Eltern sollte dementsprechend über die Vorsorgeuntersuchung abgefragt werden. Zeigen sich dort Defizite sollten diese Familien an spezielle Beratungsstellen oder aber auch direkt zu geeigneten Präventionsprogrammen vermittelt werden.

## 4.2 Schwangerschaften nach ART

Die Konzeption nach ART ist meist nicht in den Untersuchungsheften der Kinder hinterlegt oder wird nicht als Risikoschwangerschaft bewertet. Die Kardiovaskuläre Gesundheit dieser Kinder wird daher nicht im speziellen berücksichtigt. Jedoch zeigt die durchgeführte Literaturrecherche, im Rahmen dieser Dissertation, ein höheres Risiko genau für diese Folgeerkrankungen bei Kinder nach ART. Gründe könnten hier epigenetische Faktoren sein. Meister et al. und Scherrer et al. versuchten, Ursachen für eine arterielle Hypertonie nach ART zu finden (58, 79, 80). Scherrer et al. betonten die Schlüsselrolle epigenetischer Mechanismen bei der Entstehung dieser Krankheit (80). Kinder nach ART gelten als besonders anfällig für epigenetische Dysregulation und die Autoren kamen in einer früheren Studie zu dem Schluss, dass ART selbst die Methylierung vaskulärer Gene verändern und somit eine vaskuläre Dysfunktion verursachen können, was möglicherweise zu einem höheren Blutdruck beiträgt (80). Ebenso zeigten Studien von Meister et al., Scherrer et al. und Valenzuela-Alcaraz et al. eine vorzeitige Gefäßalterung mit signifikanten Unterschieden bei Intima-Media-Messungen zwischen der Gruppe nach ART und der Kontrollgruppe bereits in jungen Jahren (58, 80, 92). Guo et al. stellten mehrere mögliche Einflüsse auf die kardiovaskuläre Gesundheit von Kindern nach ART vor: die Subfertilität der Eltern; die ART selbst; die Umgebung in utero und den Lebensstil der Eltern (35).

Im Rahmen der „fetale Programmierung“, spielt aber nicht nur die Konzeptionsweise eine Rolle, sondern generell das intrauterine Milieu, das die Entwicklung des Kindes und wahrscheinlich auch dessen kardiovaskuläre Gesundheit stark beeinflussen können. Hierzu gehört auch der Lebensstil der Mutter, wie z.B. Bewegung, Ernährung und Alkohol-/Tabakkonsum, der das Risiko für Bluthochdruck und das multifaktorielle Geschehen beim Kind beeinflussen kann. Hinsichtlich einer kardialen Beeinträchtigung bzw. Entwicklung einer Herzinsuffizienz zeigten zwei Studien eine diastolische Dysfunktion bei Kindern nach ART (35, 93). Die Studie von Valenzuela-Alcaraz et al. lieferte zusätzliche Hinweise auf eine systolische Dysfunktion (93). Die Literaturübersicht von Giorgione et al. zeigte überdies ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit in der Gruppe nach ART (32). Obwohl die Ergebnisse der Studien in verschiedenen Altersgruppen erhoben wurden, sind die Indizien für Herzfunktionsstörungen bei Kindern nach künstlicher Befruchtung klar erkennbar. Gegenwärtig wird das kardiovaskuläre System von Kindern nach ART allerdings überhaupt nicht mittels spezifischer Vorsorgeuntersuchungen überwacht, im Gegenteil -wie

oben erwähnt- wurden vielmehr die Blutdruckmessungen aus den frühen Vorsorgeuntersuchungen bei gesunden Kindern und Jugendlichen gestrichen. In unsere Abteilung ist derzeit das Ziel die Risikofaktoren arterieller Hypertonie bereits im Kindesalter zu erfassen und mittels geeigneter Interventionsmaßnahmen reduzieren. Zum einem wird durch ein gezieltes Bewegungsprogramm der Einfluss auf das kardiovaskuläre System für Kinder, die nach ART geboren werden, untersucht. Zum anderen werden durch eine gezielte Nachsorge der Kinder nach ART die möglichen Folgeerkrankungen, wie arterielle Hypertension früh erfasst und gegebenenfalls behandelt, was sich wiederum auf die Gesundheitskosten des Staates auswirken könnte. Insgesamt wäre es also sinnvoll, eine erweiterte Vorsorgeuntersuchung bei Kindern nach Risikoschwangerschaften, wie zum Beispiel GDM oder nach ART, zu etablieren und entsprechende Präventionsprogramme zu schaffen.

## **5 Limitationen**

In dieser Arbeit gibt es einige Einschränkungen. Zum einen handelte es sich bei der Gestationsdiabetesstudie um eine Beobachtungsstudie und nicht um eine Interventionsstudie. Die körperliche Aktivität der Teilnehmer wurde anhand von Fragebögen erhoben und konnte nicht auf offensichtliche Richtigkeit überprüft werden. Die schwangeren Frauen wurden im zweiten Trimester der Schwangerschaft im Rahmen ihrer Kontrolluntersuchung in der geburtshilflichen Abteilung rekrutiert. Daher konnten keine spezifischen kardiovaskulären Daten vor der Schwangerschaft erhoben werden. Somit können keine Rückschlüsse auf die körperliche Aktivität und die kardiovaskulären Parameter, wie PWV, gezogen werden.

Die Limitationen der Literaturrecherche liegen in der geringen Anzahl der einbezogenen Studien und in den Studienpopulationen, die sich hinsichtlich des Alters stark unterscheiden. Ein Vergleich der verschiedenen Studienergebnisse war aufgrund unterschiedlicher Stichprobengrößen, Settings und Altersbereiche der Patienten nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus wurden in diesem Review nicht alle Studienparameter der einzelnen Studien diskutiert, sondern nur diejenigen, die vergleichbar waren und einen Bezug zum kardiovaskulären System hatten. Um darüber adäquate Aussagen machen zu können, bedarf es randomisierter, kontrollierter Studien zu diesem speziellen Thema. Die Präexistenz kardiovaskulärer Veränderungen vom pränatalen bis ins frühe Erwachsenenalter lässt sich jedoch in mehreren Studien nachweisen und scheint damit ein durchaus relevantes Problem zu sein, das weiterverfolgt werden sollte. Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung, dass ein

Zusammenhang zwischen ART und kardiovaskulären Risiken bei Kindern wahrscheinlich ist.

## **6 Schlussfolgerungen bei und nach Risikoschwangerschaften am Beispiel von GDM und Schwangerschaften nach ART**

Das langfristige kardiovaskuläre Outcome für Mutter und Kind, bei einer Schwangerschaft mit GDM oder nach ART, kann derzeit nicht vollumfänglich beantwortet werden. Es sind weitere kontrollierte Studien erforderlich, um auch die Ergebnisse der hier vorgestellten Ergebnisse zu belegen. Die Beratung der Eltern und die langfristige Betreuung der Gesundheit von Mutter und Kind sollten verbessert und Präventionsstrategien einschließlich kontrollierter Bewegungsprogramme entwickelt werden. Körperliche Aktivität mit gezielten Übungen könnten ein sehr hilfreiches Mittel zur Verbesserung von Gesundheitsproblemen in der Schwangerschaft sein. Die körperliche Aktivität sollte durch einen objektiven Fitnesstest gemessen werden, und kardiovaskuläre Veränderungen sollten idealerweise vor, während und nach der Schwangerschaft gemessen werden. Neben dieser sportspezifischen Herangehensweise, sollte auch das gewählte ART-Verfahrens selbst betrachtet werden.

Eine Evaluation verschiedener Faktoren wie vorzeitige Alterung der Gefäße und das Ausmaß, in dem der Lebensstil der Eltern zur Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen, wären sinnvoll. Gleiches gilt für die Frage, ob diese Veränderungen bei Kindern nach ART lebenslang anhalten. Pathologische kardiovaskuläre Veränderungen in der Kindheit können zu einer höheren Morbidität und zu kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt im Erwachsenenalter führen. Daher sind Langzeitstudien bei Kindern nach ART zum Ausschluss möglicher Risikofaktoren erforderlich. Die rechtzeitige Entwicklung von Präventionsprogrammen für Kinder nach ART könnte helfen, möglichen gesundheitlichen Risiken entgegenzuwirken. Der Schwerpunkt der Forschung sollte auf der Verbesserung der Kindergesundheit nach Risikoschwangerschaften liegen. Durch spezifische Untersuchungen während und nach der Schwangerschaft sollen kardiovaskuläre Risiken erkannt und behandelt werden damit die Gesundheit der Kinder verbessert wird.

## 7 Literatur

1. © World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. 2020.
2. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(1):71–80.
3. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 111–117, 2002 DOI: 10.1164/rccm.166/1/111.
4. AQUA-Institut, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Bundesauswertung 2013 16/1 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren.
5. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, Delahanty LM, Montez MG, Ackermann RT, Zhuo X, Knowler WC, Ratner RE. The Effect of Lifestyle Intervention and Metformin on Preventing or Delaying Diabetes Among Women With and Without Gestational Diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015; 100: 1646–1653. doi:10.1210/jc.2014-3761.
6. Arx R von, Allemann Y, Sartori C, Rexhaj E, Cerny D, Marchi SF de, Soria R, Germond M, Scherrer U, Rimoldi SF. Right ventricular dysfunction in children and adolescents conceived by assisted reproductive technologies. *J Appl Physiol.* 2015; 118: 1200–1206. doi:10.1152/jappphysiol.00533.2014.
7. Beier, K., Brügge, C., Thorn, P., Wieseemann, C. *Assistierte Reproduktion mit Hilfe Dritter: Medizin-Ethik-Psychologie-Recht.* Springer-Verlag.; 2020.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis.
9. Bhat M, K N R, Sarma SP, Menon S, C V S, S GK. Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary care hospital in south India. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2010; 30: 91–96. doi:10.4103/0973-3930.62599.
10. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogeve Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4227–4249. doi:10.1210/jc.2013-2465.
11. Briese V, Bolz M, Reimer T. *Krankheiten in der Schwangerschaft: Handbuch der Diagnosen von A-Z. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage.* De Gruyter: Berlin, Boston; 2015.
12. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput J-P, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, van der Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020; 54: 1451–1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955.
13. Catalano Pm, Huston L, Amini Sb, Kalhan Sc. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 180:903-916. 1999.

14. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JPW, van Leeuwen FE, Delemarre-van Waal HA de. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1682–1688. doi:10.1210/jc.2007-2432.
15. CERF - Centrum für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. *In vitro Fertilisation.* 2014.
16. Cho N H, Silverman B L, Rizzo T A, Metzger B E. Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000, 136(5):587-592.
17. Claudi-Böhm S, Böhm BO. *Diabetes und Schwangerschaft.* Springer: Dordrecht; 2012.
18. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208–11.
19. Damm P, Vestergaard H, Kuhl C, Pedersen O. Impaired insulin-stimulated nonoxidative glucose metabolism in glucose-tolerant women with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 174:722-729. 1996.
20. Davenport MH, Ruchat S-M, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, Skow RJ, Meah VL, Riske L, Sobierajski F, James M, Kathol AJ, Nuspl M, Marchand A-A, Nagpal TS, Slater LG, Weeks A, Adamo KB, Davies GA, Barakat R, Mottola MF. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018; 52: 1367–1375. doi:10.1136/bjsports-2018-099355.
21. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018 Die Bestandsaufnahme.*
22. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SGE). *für die Nährstoffzufuhr. Umschau/Braus, Frankfurt/Main.* 2015.
23. Deutsches IVF-Register, ed. *DIR Jahrbuch 2017.* Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft: Gablitz; 2018.
24. Deutsches IVF-Register e.V. *D.I.R.-Jahrbuch 2018. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie,* S. 1-56.; 2018.
25. Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G. *Reproduktionsmedizin.* Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg; 2013.
26. Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, Lopes-Virella M, Reusch J, Ruderman N, Steiner G, Vlassara H. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation.* 2002; 105: e138-43. doi:10.1161/01.cir.0000013954.65303.c5.
27. El Hajj N, Schneider E, Lehnen H, Haaf T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction.* 2014; 148: R111-20. doi:10.1530/REP-14-0334.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“).*

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“); 20. Februar 2020.
30. Giannarelli, C; Bianchini, E; Bruno, R M; Magagna, A; Landini, L;Faita, F; Gemignani, V; Penno, G Taddei, S; Ghiadoni, L. Local carotid stiffness and intima-media thickness assessment by a novel ultrasound-based system in essential hypertension. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 372–377. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.027.
31. Gilinsky AS, Kirk AF, Hughes AR, Lindsay RS. Lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of behavioural, anthropometric and metabolic outcomes. *Prev Med Rep*. 2015; 2: 448–461. doi:10.1016/j.pmedr.2015.05.009.
32. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, Sigismondi C, Tiberio F, Cavoretto P. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51: 33–42. doi:10.1002/uog.18932.
33. Grospietsch G. Erkrankungen in der Schwangerschaft: ein Leitfaden mit Therapieempfehlungen für Klinik und Praxis; mit 54 Tabellen. Wiss. Verlag-Ges. 2000.
34. Guariguata, L., Linnenkamp, U., Beagley, J., Whiting, D. R., Cho, N. H. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes research and clinical practice*, 103(2), 176-185. 2014.
35. Guo X-Y, Liu X-M, Jin L, Wang T-T, Ullah K, Sheng J-Z, Huang H-F. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017; 107: 622-631.e5. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.12.007.
36. Guo X-Y, Shu J, Fu X-H, Chen X-P, Zhang L, Ji M-X, Liu X-M, Yu T-T, Sheng J-Z, Huang H-F. Improving the effectiveness of lifestyle interventions for gestational diabetes prevention: a meta-analysis and meta-regression. *BJOG*. 2019; 126: 311–320. doi:10.1111/1471-0528.15467.
37. Guo, J., Chen, J. L., Whittemore, R., Whitaker, E. Postpartum lifestyle interventions to prevent type 2 diabetes among women with history of gestational diabetes: a systematic review of randomized clinical trials. *Journal of Women's Health*, 25(1), 38-49.; 2016.
38. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Diabetes und Schwangerschaft. *Wien. Klin. Wochenschr. Educ*. 2016; 11: 23–42. doi:10.1007/s11812-016-0078-9.
39. Hien, Böhm B, eds. *Diabetes-Handbuch: Eine Anleitung für Praxis und Klinik*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg; 2007.
40. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles M-A, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2287–2292. doi:10.2337/dc06-2361.
41. Hod M, Hadar E, Cabero-Roura L. Prevention of type 2 diabetes among women with prior gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 131 Suppl 1: S16-8. doi:10.1016/j.ijgo.2015.02.010.
42. Hummel M. Mutter und Kind vor Komplikationen schützen. *gynäkologie + geburtshilfe*. 2015; 20: 22–25. doi:10.1007/s15013-015-0615-0.
43. I Federation. *IDF Diabetes Atlas Eighth Edition*. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium.

44. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. National Academies Press. 2002.
45. Kainer F. Facharzt Geburtsmedizin. Fischer Gustav Verlag GmbH & Company KG. 2015.
46. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. Die Gynäkologie. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer: Berlin, Heidelberg; 2013.
47. Kentenich, H., Sibold, C., & Tandler-Schneider, A. In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 56(12), 1653-1661. 2013.
48. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart*. 2013; 99: 1118–1121. doi:10.1136/heartjnl-2013-303945.
49. Kim, S. H., Kim, M. Y., Yang, J. H., Park, S. Y., Yim, C. H., Han, K. O., Park, S. Nutritional risk factors of early development of postpartum prediabetes and diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Nutrition*, 27(7-8), 782-788. 2011.
50. Kleinwechter H, Scherbaum WA. Diabetes und Schwangerschaft. *Diabetologe*. 2016; 12: 4–5. doi:10.1007/s11428-015-0058-1.
51. Kleinwechter, H., Schaefer-Graf, U., Buehrer, C., Hoesli, I., Kainer, F., Kautzky-Willer, A., ... & Sorger, M. Gestational Diabetes mellitus (GDM)-Diagnosis, Therapy and Aftercare Practical Guide of the German Diabetes Society (DDG) and the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG). *DIABETOLOGIE UND STOFFWECHSEL*, 12, S218-S232. 2017.
52. Kummer S. eben aus dem Labor. 40 Jahre Reproduktionsmedizin - eine Übersicht. *Imago Hominis*, S. 15-34. 50. 2017.
53. Lehnen H, Zechner U, Haaf T. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. *Mol Hum Reprod*. 2013; 19: 415–422. doi:10.1093/molehr/gat020.
54. Loetworawanit R, Chittacharoen A, Sututvoravut S. Intra partum fetal abdominal circumference by ultrasonography for predicting fetal macrosomia. *J Med Assoc Thai*. 2006Oct, 89 Suppl 4:60-4.
55. Löllgen H. Herzfrequenz und Blutdruck. In: Niebauer J, ed.: *Sportkardiologie*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg; 2015.
56. Ludwig M, Nawroth F, Keck C. *Kinderwunschsprechstunde*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg; 2015.
57. Martinez NG, Niznik CM, Yee LM. Optimizing postpartum care for the patient with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217: 314–321. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.033.
58. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, Arx R von, Messerli FH, Sartori C, Scherrer U, Rexhaj E. Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1267–1274. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.060.
59. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, Leiva Ad, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30 Suppl 2: S251-60. doi:10.2337/dc07-s225.
60. Mielke RT, Kaiser D, Centuolo R. Interconception care for women with prior gestational diabetes mellitus. *J Midwifery Womens Health*. 2013; 58: 303–312. doi:10.1111/jmwh.12019.



61. Müller-Götzmann C. *Artifizielle Reproduktion und gleichgeschlechtliche Elternschaft: eine arztrechtliche Untersuchung zur Zulässigkeit fortpflanzungsmedizinischer Maßnahmen bei gleichgeschlechtlichen Partnerschaften* (Vol. 35). Springer-Verlag. 2009.
62. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIH). *Symptoms & Causes of Gestational Diabetes*. 2017.
63. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, Kries R von, Ensenauer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet. Med.* 2013; 30: 1449–1456. doi:10.1111/dme.12286.
64. Nguyen CL, Pham NM, Lee AH, Nguyen PTH, Chu TK, Ha AVV, Duong DV, Duong TH, Binns CW. Physical activity during pregnancy is associated with a lower prevalence of gestational diabetes mellitus in Vietnam. *Acta Diabetol.* 2018. doi:10.1007/s00592-018-1174-3.
65. Oberhoffer et al, Morphometric and hemodynamic entities of fetal heart in diabetic pregnancies and the role of the maternal metabolic state, *JM at Fet Invest* 5, 1995(96-102).
66. Page KA, Romero A, Buchanan TA, Xiang AH. Gestational Diabetes Mellitus, Maternal Obesity, and Adiposity in Offspring. *J Pediatr.* 2014; 164: 807–810. doi:10.1016/j.jpeds.2013.11.063.
67. Papsdorf M, Wöckel A, Kranke P. Risikoschwangerschaft, Schwangerschaftserkrankungen und pathologische Geburt. In: Kranke P, ed.: *Die geburtshilfliche Anästhesie*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg; 2018.
68. Pérez-Ferre, N., Del Valle, L., Torrejón, M.J., Barca, I., Calvo, M.I., Matía, P., Rubio, M.A., & Calle-Pascual, A.L. Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clinical Nutrition*, Volume 34, S. 579-585. 2015. doi:10.1016/j.clnu.2014.09.005.
69. Plagemann A, Harder T, Schellong K, Rodekamp E, Dudenhausen JW. Fetale Programmierung bei intrauteriner Milieustörung - grundlegende Mechanismen am Beispiel der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2008; 48: 215–224. doi:10.1159/000154805.
70. Prof. Dr. Charlotte Höhn. *Entwicklung der Säuglingssterblichkeit und ihre Einflussgrößen*.
71. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE. Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008; 93: 4774–4779. doi:10.1210/jc.2008-0772.
72. Revermann C. HB. *Fortpflanzungsmedizin: Rahmenbedingungen, wissenschaftlich-technische Fortschritte und Folgen* (Vol. 32). 2011.
73. Richter-Kuhlmann E. *Fortpflanzungsmedizin: Eine stille Revolution*. Deutsches Ärzteblatt Online. 2014.
74. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015; 125: 576–582. doi:10.1097/AOG.0000000000000691.
75. Sarkar, S., & Rosenkrantz, T. S. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Seminars in fetal & neonatal medicine* (Vol. 13, No. 4, p. 248).; 2008.

76. Savvidou MD, Anderson JM, Kaihura C, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in pregnancies complicated by gestational and type 2 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 274.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.021.
77. Schaefer-Graf UM, Kautzky-Willer A. Diabetes mellitus und Schwangerschaft. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM, eds.: *Die Geburtshilfe.* Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg; 2016.
78. Schaefer-Graf, U. M., Pawliczak, J., Passow, D., Hartmann, R., Rossi, R., Bühner, C., Kordonouri, O. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes care,* 28(7), 1745-1750. 2005.
79. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, Sartori C, Rimoldi SF. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1583–1589. doi:10.1093/eurheartj/ehv145.
80. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, Marchi SF de, Nicod P, Germond M, Allemann Y, Sartori C. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation.* 2012; 125: 1890–1896. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071183.
81. Schmidt-Matthiesen H, Wallwiener DG. *Geburtshilfe.* 10. Auflage. Schattauer. Stuttgart, 301. 2005.
82. Schwarz PEH, Bornstein SR. Genetik des Gestationsdiabetes. *Diabetes aktuell,* 4(1), 25-27. 2006.
83. Shen Y, Wang P, Wang L, Zhang S, Liu H, Li W, Li N, Li W, Leng J, Wang J, Tian H, Zhang C, Tuomilehto J, Yang X, Yu Z, Hu G. Gestational diabetes with diabetes and prediabetes risks: a large observational study. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179: 51–58. doi:10.1530/EJE-18-0130.
84. Silva-Zolezzi I, Samuel TM, Spieldenner J. Maternal nutrition: opportunities in the prevention of gestational diabetes. *Nutr Rev.* 2017; 75: 32–50. doi:10.1093/nutrit/nuw033.
85. Sitzberger C, Oberhoffer-Fritz R, Freiburger A, Brössner A, Engelhard J, Felberbaum R, Wacker-Gußmann A. Kardiovaskuläre Risiken von Kindern nach assistierter Reproduktion – eine systematische Übersicht. *Gynäkologische Endokrinologie.* 2020; 8: 90710. doi:10.1007/s10304-020-00335-w.
86. Sitzberger C, Oberhoffer-Fritz R, Meyle K, Wagner M, Lienert N, Graupner O, Ensenauer R, Lobmaier SM, Wacker-Gußmann A. Gestational Diabetes: Physical Activity Before Pregnancy and Its Influence on the Cardiovascular System. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 32. doi:10.3389/fped.2020.00465.
87. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung Mitten im demografischen Wandel.*
88. Statistisches Bundesamt. *Pressemitteilung Nr 475.*
89. The HAPO Study Cooperative Research Group. *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes.*
90. U Schäfer-Graf. *S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge,* 2. Auflage.
91. Uhl B. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact.* 6. Aufl. Georg Thieme Verlag: Stuttgart; 2018.

92. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijmens B, Cruz-Lemini M, Creus M, Sitges M, Bartrons J, Civico S, Balasch J, Gratacós E. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation*. 2013; 128: 1442–1450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002428.
93. Valenzuela-Alcaraz B, Serafini A, Sepulveda-Martínez A, Casals G, Rodríguez-López M, García-Otero L, Cruz-Lemini M, Bijmens B, Sitges M, Balasch J, Gratacós E, Crispi F. Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodelling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study. *BJOG*. 2019; 126: 291–298. doi:10.1111/1471-0528.15246.
94. Zandstra H, Brentjens LBPM, Spauwen B, Touwslager RNH, Bons JAP, Mulder AL, Smits LJM, van der Hoeven MAHBM, van Golde RJT, Evers JLH, Dumoulin JCM, van Montfoort APA. Association of culture medium with growth, weight and cardiovascular development of IVF children at the age of 9 years. *Hum Reprod*. 2018; 33: 1645–1656. doi:10.1093/hum-rep/dey246.
95. Zylka-Menhorn, V., Siegmund-Schultze, N., & Leinmüller, R. Nobelpreis für Medizin: Der Physiologe Robert G. Edwards hatte die In-vitro-Fertilisation entwickelt. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe B*, 107(40), 1664. 2010.

## 8 Appendix

### 8.1 Nachdruck Genehmigung Frontiers in Pediatrics

## Frontiers Copyright Statement

All content included on Frontiers websites (including Loop), such as text, graphics, logos, button icons, images, video/audio clips, downloads, data compilations and software, is the property of Frontiers if created by Frontiers, or of the person or entity who or which owned it prior to submission to Frontiers. If not owned by Frontiers, it is licensed to Frontiers Media SA (Frontiers) or its licensees and/or subcontractors.

The copyright in the text of individual articles (including research articles, opinion articles, book reviews, conference proceedings and abstracts) is not the property of Frontiers, and its ownership is not affected by its submission to or publication by Frontiers. Frontiers benefits from a general licence over all content submitted to it, and both Frontiers and its users benefit from a [Creative Commons CC-BY licence](#) over all content, as specified below.

Images and graphics not forming part of user-contributed materials are the property of or are licensed to Frontiers may not be downloaded or copied without Frontiers' explicit and specific permission or in accordance with any specific copyright notice attached to that material.

The combination of all content on Frontiers websites, as well as the design and the look and feel of the Frontiers websites, and the copyright and all other rights in such content and combination, are the sole property of Frontiers.

As an author or contributor you grant permission to others to reproduce your articles, **including any graphics and third-party materials supplied by you**, in accordance with the [Frontiers Terms and Conditions](#). The licence granted to third parties over all contents of each article, **including third-party elements**, is a Creative Commons Attribution ("CC BY") licence. The current version is [CC-BY, version 4.0](#), and the licence will automatically be updated as and when updated by the Creative Commons organisation.

You may include a requirement to reproduce copyright notices in materials contributed by you, but you may not restrict the right to reproduce the entire article, including third-party graphics. This means that you must obtain any necessary third-party consents and permissions to reproduce third-party materials in your articles submitted to Frontiers.

E-books are subject to the same licensing conditions as the articles within them.

**Articles published prior to the effective date of this notice:** Please note that reproduction of third-party graphics and other third-party materials contained in articles published prior to the effective date of this notice may be subject to third-party notices prohibiting their reproduction without permission. You must comply with those notices.

**Articles published prior to July 2012:** The licence granted for these articles may be different and you should check the pdf version of any article to establish what licence was granted. If an article, dating from before July 2012, carries only a non-commercial licence and you wish to obtain a commercial licence, please contact Frontiers at [editorial.office@frontiersin.org](mailto:editorial.office@frontiersin.org).

All software used on this website, and the copyright in the code constituting such software, is the property of or is licensed to Frontiers and its use is restricted in accordance with the [Frontiers Terms and Conditions](#). All copyright, and all rights therein, are protected by national and international copyright laws.

This Copyright Statement comes into effect on **25th May, 2018**.

### Copyright Transfer Statement

---

Lieber Autor, liebe Autorin,

Hinweis: Sie haben dem Copyright Transfer Statement (CTS) zugestimmt und erhalten diese E-Mail für Ihre persönliche Ablage.

#### 1. Publication

The copyright to this article, (including any supplementary information and graphic elements therein (e.g. illustrations, charts, moving images) (the 'Article'), is hereby assigned for good and valuable consideration to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature (the 'Assignee'). Headings are for convenience only.

#### 2. Grant of Rights

In consideration of the Assignee evaluating the Article for publication, the Author(s) grant the Assignee without limitation the exclusive (except as set out in clauses 3, 4 and 5 a) iv), assignable and sub-licensable right, unlimited in time and territory, to copy-edit, reproduce, publish, distribute, transmit, make available and store the Article, including abstracts thereof, in all forms of media of expression now known or developed in the future, including pre- and reprints, translations, photographic reproductions and extensions. Furthermore, to enable additional publishing services, such as promotion of the Article, the Author(s) grant the Assignee the right to use the Article (including the use of any graphic elements on a stand-alone basis) in whole or in part in electronic form, such as for display in databases or data networks (e.g. the Internet), or for print or download to stationary or portable devices. This includes interactive and multimedia use as well as posting the Article in full or in part or its abstract on social media, and the right to alter the Article to the extent necessary for such use. The Assignee may also let third parties share the Article in full or in part or its abstract on social media and may in this context sub-license the Article and its abstract to social media users. Author(s) grant to Assignee the right to re-license Article metadata without restriction (including but not limited to author name, title, abstract, citation, references, keywords and any additional information as determined by Assignee).

#### 3. Self-Archiving

Author(s) are permitted to self-archive a pre-print and an author's accepted manuscript version of their Article.

- a. A pre-print is the author's version of the Article before peer-review has taken place ("Pre-Print"). Prior to acceptance for publication, Author(s) retain the right to make a Pre-Print of their Article available on any of the following: their own personal, self-maintained website; a legally compliant, non-commercial pre-print server such as but not limited to arXiv and bioRxiv. Once the Article has been published, the Author(s) should update the acknowledgement and provide a link to the definitive version on the publisher's website: "This is a pre-print of an article published in [insert journal title]. The final authenticated version is available online at: [https://doi.org/\[insert DOI\]](https://doi.org/[insert DOI])".
- b. An Author's Accepted Manuscript (AAM) is the version accepted for publication in a journal following peer review but prior to copyediting and typesetting that can be made available under the following conditions:
  - a. Author(s) retain the right to make an AAM of their Article available on their own personal, self-maintained website immediately on acceptance,
  - b. Author(s) retain the right to make an AAM of their Article available for public release on any of the following 12 months after first publication ("Embargo Period"): their employer's internal website; their institutional and/or funder repositories. AAMs may also be deposited in such repositories immediately on acceptance, provided that they are not made publicly available until after the Embargo Period.

An acknowledgement in the following form should be included, together with a link to the published version on the publisher's website: "This is a post-peer-review, pre-copyedit version of an article published in [insert journal title]. The final authenticated version is available online at: [http://dx.doi.org/\[insert DOI\]](http://dx.doi.org/[insert DOI])".



#### 4. Authors' Retained Rights

Author(s) retain the following non-exclusive rights for the published version provided that, when reproducing the Article or extracts from it, the Author(s) acknowledge and reference first publication in the Journal:

- a. to reuse graphic elements created by the Author(s) and contained in the Article, in presentations and other works created by them;
- b. they and any academic institution where they work at the time may reproduce the Article for the purpose of course teaching (but not for inclusion in course pack material for onward sale by libraries and institutions); and
- c. to reproduce, or to allow a third party Assignee to reproduce the Article in whole or in part in any printed volume (book or thesis) written by the Author(s).

#### 5. Warranties

The Author(s) warrant and represent that:

- a. (i) the Author(s) are the sole copyright owners or have been authorised by any additional copyright owner(s) to assign the rights defined in clause 2, (ii) the Article does not infringe any intellectual property rights (including without limitation copyright, database rights or trade mark rights) or other third party rights and no licence from or payments to a third party are required to publish the Article, (iii) the Article has not been previously published or licensed, (iv) if the Article contains material from other sources (e.g. illustrations, tables, text quotations), Author(s) have obtained written permissions to the extent necessary from the copyright holder(s), to license to the Assignee the same rights as set out in Clause 2 but on a non-exclusive basis and without the right to use any graphic elements on a stand-alone basis and have cited any such material correctly;
- b. all of the facts contained in the Article are according to the current body of science true and accurate;
- c. nothing in the Article is obscene, defamatory, violates any right of privacy or publicity, infringes any other human, personal or other rights of any person or entity or is otherwise unlawful and that informed consent to publish has been obtained for all research participants;
- d. nothing in the Article infringes any duty of confidentiality which any of the Author(s) might owe to anyone else or violates any contract, express or implied, of any of the Author(s). All of the institutions in which work recorded in the Article was created or carried out have authorised and approved such research and publication; and
- e. the signatory (the Author or the employer) who has signed this agreement has full right, power and authority to enter into this agreement on behalf of all of the Author(s).

#### 6. Cooperation

The Author(s) shall cooperate fully with the Assignee in relation to any legal action that might arise from the publication of the Article, and the Author(s) shall give the Assignee access at reasonable times to any relevant accounts, documents and records within the power or control of the Author(s). The Author(s) agree that the distributing entity is intended to have the benefit of and shall have the right to enforce the terms of this agreement.

#### 7. Author List

After signing, changes of authorship or the order of the authors listed will not be accepted unless formally approved in writing by the Assignee.

#### 8. Edits & Corrections

The Author(s) agree(s) that the Assignee may retract the Article or publish a correction or other notice in relation to the Article if the Assignee considers in its reasonable opinion that such actions are appropriate from a legal, editorial or research integrity perspective.

Diese E-Mail wurde automatisch gesendet; Bitte antworten Sie nicht auf diese Adresse. Falls Sie Fragen haben, besuchen Sie bitte unsere [Hilfe-Seiten](#).

Vielen Dank.

Mit freundlichen Grüßen,

Springer Autorenservice