

Aus dem Institut für Molekulare Zellbiologie
im Zentrum für Experimentelle Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktorin Frau Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

**Untersuchung von Nabelschnurblut
auf Korrelationen von Leptin zum
Glukose- und Lipidstoffwechsel**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich der Universität Hamburg

vorgelegt von

Hendrik Hahn

aus Hamburg

Hamburg 2003

Angenommen von dem Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am 20.2.2004

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. h.c. U. Beisiegel

Prüfungsausschuss, 2.Gutachter: Prof. Dr. K. Hecher

Prüfungsausschuss, 3.Gutachter: Prof. Dr. B. Hünecke

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung

1.1	Stoffwechsel der Adipozyten	1
1.1.1	Allgemeine Betrachtung	1
1.1.2	Lipidspeicherung	2
1.1.3	intravaskuläre und intrazelluläre Lipolyse	2
1.1.4	Lipide als Energieträger	3
1.1.5	Hormonelle Regulation des Adipozyten	3
1.1.6	Thermogenese	5
1.1.7	Geschlechtsspezifische Fettverteilung	5
1.1.8	Die Genese der Adipozyten	6
1.1.9	Produktion und Sekretion von Hormonen und anderen Signalmolekülen im Fettgewebe	6
1.2.	Leptinstoffwechsel	8
1.2.1	Geschichtliches zu Leptin	8
1.2.2	Leptin als Regulator im Energiehaushalt	9
1.2.2.1	Zentrale Leptinwirkung	10
1.2.2.2	Periphere Leptinwirkung	10
1.2.3	Leptinwirkung auf verschiedene Zielorgane	11
1.2.4	Leptin in der Schwangerschaft	12
1.2.4.1	Leptinfunktion in der fetomaternalen Einheit	13
1.2.4.1.1	Mütterlicher Leptinspiegel	13
1.2.4.1.2	Fetaler Leptinspiegel	14
1.3	Lipidstoffwechsel	16
1.3.1	Lipoproteinstoffwechsel	16
1.3.1.1	Exogener Stoffwechselweg	17
1.3.1.2	Endogener Stoffwechselweg	19
1.3.2	Fettsäuremetabolismus	20
1.3.3	Fettsäuremuster der Serumlipide in der Schwangerschaft	21
1.4	Fragestellung	23

2. Material und Methoden

2.1	Klinische Parameter	24
2.2	Proben	25
2.2.1	Probennahme	25
2.2.2	Probenaufbereitung	26
2.3	Laborchemische Parameter	27
2.4	Messungen	28
2.4.1	Bestimmung des Gesamtcholesterins	28
2.4.2	Bestimmung der Triglyzeride	28

2.4.3	Bestimmung des VLDL-Cholesterins	28
2.4.4	Bestimmung des HDL-Cholesterins	28
2.4.5	Bestimmung des LDL-Cholesterins	29
2.5	Bestimmung der Leptinwerte	29
2.6	Bestimmung der Insulinwerte	30
2.7	Bestimmung der Fettsäuremuster	30
2.8	Statistische Methoden	32
3	<u>Ergebnisse</u>	
3.1	Klinische Daten der Mütter	33
3.2	Klinische Daten der Neugeborenen	34
3.3	In der Arbeit erhobene laborchemische Parameter	38
3.3.1	Korrelationen der Lipoproteine und Lipide	40
3.3.2	Ergebnisse der Leptinbestimmung und Korrelationen	43
3.3.3	Ergebnisse der Insulinmessung und Korrelationen	47
3.3.4	Ergebnisse der Fettsäuremuster und Korrelationen	49
4	<u>Diskussion</u>	
4.1	Interpretation der klinischen mütterlichen und kindlichen Daten	52
4.2	Interpretation der Messung von Lipiden und Lipoproteinen	54
4.3	Interpretation der Leptinmessungen	56
4.4	Interpretation der Insulinmessergebnisse	59
4.5	Interpretation der Fettsäurebestimmungen	61
5	<u>Zusammenfassung</u>	63
6	<u>Literatur</u>	64
7	<u>Anhang/Tabellen</u>	82
8	<u>Lebenslauf</u>	108
9	<u>Danksagung</u>	109
10	<u>Erklärung</u>	110

Abkürzungsverzeichnis

A	arterielles Nabelschnurblut
AA	Arachidonsäure
Acyl-CoA	Acyl-Coenzym A
ACTH	adrenocorticotrope hormone
ADD-1	adipocyte determination and differentiation dependent factor
AK	Allgemeines Krankenhaus
Apo	Apolipoproteine
ASP	Acylation stimulating factor C3a
ATP	Adenosintriphosphorsäure
c-AMP	cyclo-Adenosinmonophosphat
ARP	agouti-related protein
BHT	Butylhydroxytoluol
BMI	body mass index
CART	cocaine and amphetamine-regulated transcript
C/EBP $\alpha,\beta+\delta$	CCCAAT/enhancer binding protein family
CETP	Cholesterin-ester-transfer-protein
CM	Chylomikronen
CR	Chylomikron-remnants
CRF	corticotropin-releasing factor
CRH	corticotropin-releasing hormone
db	diabetic
DG	Diacylglycerin
DHA	Docosahexaensäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetate
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FABPs	fatty acid binding proteins
FID	Flammenionisationsdetektion
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GC	Gaschromatographie
GH	growth hormone
GHRH	growth hormone-releasing hormone
GnRH	gonadotropin-releasing hormone
GPO	Glyzerinphosphatoxidase
HCG	human chorionic gonadotropin
HDL	high density lipoproteins
hPL	human placental lactogen
HSL	Hormonsensitive Lipase
IDL	intermediate density lipoproteins
IGF-I	insulin-like growth factor-I
IRS	Insulinrezeptorsubstrate
Jak	Janus Kinase

LA	Linolsäure
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	low density lipoproteins
LH	Luteinisierungshormon
LN	Linolensäure
LPL	Lipoproteinlipase
LRP	LDL-receptor related protein
MAP	membrane associated protein
MCH	melanin concentrating hormone
MEIA	Mikropartikel-Enzymimmunoassay
MG	Monoacylglycerin
mRNA	messenger ribonucleic acid
MSH	melanocyte stimulating hormone
Na	Nabelschnur
NG	Neugeborene
NO	nitric oxide
NPY	Neuropeptid Y
ob	obese
OB-R	obese-receptor
OP	Operation
PAP	photoaktives Protoporphyrin
pH	Wasserstoffexponent
PI	Proteinase-Inhibitor
PI	Ponderal Index
PPAR γ	proliferator-activated receptor
SR-B1	Scavenger rezeptor-B1
SREBP-1	sterol regulatory element-binding protein
SRIH	somatotropin release-inhibiting hormone
SSW	Schwangerschaftswoche
STAT	signal transducers and activators of transcription
TG	Triglyzeride
TNF- α + β	tumor necrosis factor
TRH	thyreotropin-releasing hormone
UCP	uncoupling protein
V	venöses Nabelschnurblut
VLDL	very low density lipoproteins

Internationale SI-Einheiten und Abkürzungen des Dudens wurden nicht aufgeführt.

1. Einleitung

1.1 Stoffwechsel der Adipozyten

1.1.1 Allgemeine Betrachtung

Die Fähigkeit zur Speicherung von Energie in Form von Fett ist, phylogenetisch betrachtet, eine wesentliche Voraussetzung für das Überleben der höheren Lebewesen. Das Fettgewebe ist das größte Energiereservoir des menschlichen Körpers. Die Ausbildung von Fettgewebe erlaubt es, bei Nahrungsüberschuss Energiedepots anzulegen, die in Zeiten des Bedarfs, wie Hunger oder konsumierender Erkrankung, mobilisiert werden können. Die Fettspeicherung erfolgt in Adipozyten (Fettzellen), besonders des Unterhautfettgewebes (subkutanes Fett) und Peritoneums, die sich aus Präadipozyten differenzieren und bei Entspeicherung auch wieder dedifferenzieren können. Das wissenschaftliche Interesse fokussiert zunehmend auf die Erforschung pathophysiologischer Erkrankungen im Zusammenhang mit Störungen des Fettgewebstoffwechsels, da sich u.a. die Adipositas als eine der häufigsten Krankheiten westlicher Gesellschaften manifestiert hat. In den Vereinigten Staaten von Amerika sind nach Angaben des National Health Institutes ca.55% der Bevölkerung übergewichtig (Taubes 1998). In Folge des Übergewichts entstehen zahlreiche weitere Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Arteriosklerose und Hyperlipidämie um nur die wichtigsten aufzuzählen (Wickelgren 1998). Die konsekutiv folgenden kardiovaskulären Erkrankungen sind heute die häufigsten Todesursachen unserer Gesellschaft.

Bis hin zu den 50er Jahren glaubte man, die Hauptaufgabe des Fettgewebes wäre die Isolation gegen Wärmeverlust, sowie der Schutz der inneren Organe gegen Verletzungen (Wertheimer 1965). Mit der Verfügbarkeit radioaktiv markierter Substanzen wurde realisiert, dass es sich nicht nur um ein träges Reservoir überschüssiger Energie handelt. Stattdessen stellte man einen ständigen Umsatz insbesondere der Triglyzeride fest, der offensichtlich von Hormonen gesteuert wurde. In den letzten Dekaden entdeckte man zunehmend die physiologischen, zellulären und molekularen Mechanismen im Fettgewebstoffwechsel, seine Hormonempfindlichkeit, seine Differenzierung und seine Fähigkeit zur Synthese und Sekretion biologisch aktiver Signalmoleküle, mit denen sich das Fettgewebe teilweise selbst zu steuern vermag.

1.1.2 Lipidspeicherung

Adipozyten speichern die Energie überwiegend als Triacylglyceride (TG) (Coleman et al 2000). Wie in anderen Geweben beruht dies auf der Reaktion von α -Glyzerophosphat mit zunächst zwei Molekülen Acyl-CoA, wobei Phosphatidsäure entsteht. Nach Dephosphorylierung zu Diacylglycerin reagiert dieses mit einem weiteren Acyl-CoA zu Triacylglycerin.

Da die Aktivität der Glyzerokinase im Fettgewebe außerordentlich gering ist, wird das α -Glyzerophosphat durch Reduktion von Dihydroxyacetonphosphat aus der Glykolyse gewonnen. Somit ergibt sich eine direkte Abhängigkeit der intrazellulären TG-Biosynthese von der Geschwindigkeit der Glykolyse.

1.1.3 Intravaskuläre und intrazelluläre Lipolyse

Die größte Quelle der Triglyzeride bilden im Blut zirkulierende Chylomikronen und very low density lipoproteins (VLDL). Die Lipoproteinlipase (LPL) ist ein Glykoprotein das vor allem an Lipidrezeptoren im Fettgewebe, aber auch im Herzen, in der Lunge und in der Skelettmuskulatur vorkommt und dort an Kapillarendothelien und Zellmembranen bindet. Dieses Enzym katalysiert die Spaltung der TG in freie Fettsäuren und Glyzerin und ermöglicht so die Aufnahme der freien Fettsäuren durch aktiven Transport in die Zelle (Abumrad et al 1999; Dutta-Roy 2000a; Schaffer 2002). Dort werden die freien Fettsäuren wieder verestert und TG gebildet. Die an Albumin gebundenen freien Fettsäuren werden ebenfalls von der Fettzelle aufgenommen und der TG-Biosynthese zugeführt. Auf diese Weise werden bei normalgewichtigen Menschen bis zu 300 g TG im gesamten Fettgewebe in 24 h hydrolysiert und synthetisiert (Björntorp u. Östman 1971).

Das Glyzerin wird vom Adipozyten wegen der nur gering vorhandenen Menge an Glyzerokinase nicht aufgenommen und überwiegend in der Leber verstoffwechselt.

Eine weitere Möglichkeit der Lipogenese im Adipozyten ist die De-novo Fettsäuresynthese aus Glukose. Dafür muss diese durch die Glykolyse bis auf die Stufe des Pyruvats abgebaut, über Acetyl-CoA und Acyl-CoA umgewandelt und anschließend für die Fettsäurebiosynthese verwendet werden.

Tatsächlich scheint dieser Stoffwechselweg beim Menschen im Gegensatz zu Nagetieren und anderen Säugetieren von nur sehr untergeordneter Bedeutung zu sein, wie Untersuchungen an Glukose, die mit Isotopen markiert wurde, ergeben haben (Hellerstein et al 1991; Leitch und Jones 1993).

Die Spaltung der gespeicherten Triglyzeride im Adipozyten und anschließende Freisetzung von 1 Mol Glyzerin und 3 Mol Fettsäuren geschieht durch die intrazelluläre Lipolyse. Die schrittweise Hydrolyse von Triacylglycerin zu Diacylglycerin(DG) und schließlich zu Monoacylglycerin (MG) wird durch die

Hormonsensitive Lipase (HSL) katalysiert. MG wird im letzten Schritt von der Monoacylglycerol Lipase hydrolysiert. Das letztgenannte Enzym ist reichlich vorhanden und nicht hormonabhängig. Die HSL steht unter hormoneller Regulation der Katecholamine und von Glukagon. Freigesetzte Fettsäuren werden im Fettgewebe nur zu einem geringen Teil oxidiert, sie werden bevorzugt ins Blut abgegeben und an Plasmaalbumin gebunden zu anderen Fettsäure metabolisierenden Geweben transportiert. Das freigesetzte Glycerin kann vom Adipozyten wegen der geringen Glycerokinaseaktivität nicht verwertet werden und wird ebenfalls aus der Zelle abgegeben und in der Leber, in der dieses Enzym in hoher Aktivität vorhanden ist, in den Stoffwechsel eingeschleust.

1.1.4 Lipide als Energieträger

Die Fettverbrennung ergibt im Vergleich mit anderen Nahrungsstoffen die höchste Energieausbeute. 1 g Protein oder 1 g Kohlenhydrate liefern bei ihrer Oxidation mit 18,6 kJ bzw. 17,5 kJ nicht einmal die Hälfte des Brennwertes von 1 g Fett mit 39,6 kJ.

Um den Stoffwechsel des Fettgewebes zu untersuchen, gibt es verschiedene Methoden. In vivo Verfahren erlauben die Bestimmung von Glukoseaufnahme und Glycerinfreisetzung z.B. im subkutanen Fettgewebe.

In vitro sind sowohl Fettgewebstückchen als auch isolierte Fettzellen nur wenige Stunden stabil und damit für länger dauernde Experimente ungeeignet. Primär kultivierte Fettgewebstromazellen können ähnlich wie entsprechende Zelllinien (3T3-L1 = embryonale Mäusefibroblasten) in Zellkultur zur Differenzierung gebracht werden. Derartig kultivierte Fettzellen bleiben lange Zeit intakt und sind daher besonders häufig verwendete Modelle zum Studium der Genexpression oder anderer Parameter (Tong und Hotamisligil 2001).

1.1.5 Hormonelle Regulation des Adipozyten

Die Tatsache, dass Lipogenese und Lipolyse hormoneller Regulation unterliegen, ist ein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit und bedarf daher im folgenden einer ausführlichen Darstellung der bisherigen Kenntnisse der pathophysiologischen Zusammenhänge. Das wichtigste, die Lipogenese regulierende Hormon, ist Insulin. Seine Wirkung auf die Fettzellen beruht auf mehreren Teileffekten. Eine Stimulierung der Glukoseaufnahme durch beschleunigten Transport in die Zelle, was zu einem vermehrten Glukoseabbau via Glykolyse und Pentosephosphatweg führt. Daraus erfolgt die Generierung der notwendigen Grundsubstanzen für die Biosynthese sowohl des Glycerins, als auch potenziell der Fettsäuren zur Herstellung von TG. Wie schon angemerkt, ist die enzymatische Ausstattung des menschlichen Fettgewebes zur de Novo Synthese der Fettsäuren nur gering, so dass die Adipozyten eher auf die Aufnahme von außen spezialisiert sind.

Auch hier unterstützt das Insulin die Induktion der Expression des hierfür notwendigen Enzyms, der LPL.

Weitere lipogene Wirkungen sind die Überführung der inaktiven phosphorylierten Pyruvatdehydrogenase in die aktive, dephosphorylierte Form und die Senkung des 3',5'-cycloAMP-Gehaltes der Fettzelle durch Aktivierung einer cAMP-abhängigen Phosphodiesterase.

Der im Fettgewebe stark exprimierte Insulinrezeptor ist der Mediator für sämtliche am Fettgewebe nachzuweisenden Insulineffekte (Van Obberghen 2001). Die Bindung des Hormons löst eine Signaltransduktionskaskade aus, in deren Verlauf zunächst als Insulinrezeptorsubstrate (IRS) bezeichnete Proteine binden (Lam et al 1994). Bedeutsam ist dabei die PI-3-Kinase die durch Phosphorylierungsreaktion an der Plasmamembran die Proteinkinase B aktiviert und Reaktionssequenzen auslöst, in deren Folge die Glukoseaufnahme, Glykolyse und Glykogenaufbau gesteigert werden. Die Wirkung des Insulins auf die LPL Produktionssteigerung kommt durch seine Effekte auf die Genexpression zustande. Über die Vermittlung von Adapterproteinen, Aktivierung des G-Protein Ras und Entstehung der sogenannten MAP-Kinase-Kaskade kommt es schließlich zu Aktivitätsänderungen von im Zellkern lokalisierten Transskriptionsfaktoren (Tong und Hotamisligil 2001).

Andere lipogene Faktoren sind der insulinähnliche Wachstumsfaktor IGF-I, der in hohen Konzentrationen am Insulinrezeptor bindet, das Prostaglandin E₁, welches durch Hemmung der Adenylatcyclase und Senkung des c-AMP Spiegels die Lipolyse hemmt und schließlich das Adenosin, das ebenfalls die Adenylatcyclase hemmt und so den c-AMP-Spiegel senkt.

Die hormonelle Regulation der Lipolyse erfolgt vor allem durch Katecholamine und im Fettgewebe entsprechend vorhandene β_2 -und β_3 -Adrenorezeptoren über umgekehrte Mechanismen, mit Aktivitätssteigerungen der Adenylatcyclase und Erhöhung der cAMP Spiegel (Davies und Souness 1981). Mittels Proteinkinase A kommt es zur Phosphorylierung der HSL und Aktivierung. Perilipin umhüllt Lipidtropfen im Zellinneren und schützt sie so vor der HSL. Durch die Proteinkinase A und Phosphorylierung kommt es zur Abdissoziation des Perilipin und die Lipidtropfen werden als Substrat der HSL zugänglich (Londos et al 1995). Darüber hinaus ist eine Stimulierung der Lipolyse auch mit Glukagon beschrieben worden. Glukokorticoide haben einen permissiven Einfluss auf die Lipolyse.

1.1.6 Thermogenese

Das Fettgewebe dient nicht nur der Wärmeisolierung, sondern hat auch die Fähigkeit Wärme zu produzieren. Eine spezifische Eigenschaft der Adipozyten ist der Reveresterungszyklus, bei der durch die mit basaler Geschwindigkeit stattfindende Lipolyse Fettsäuren in einer ATP abhängigen Reaktion zu Acyl-CoA und mit α -Glyzerophosphat zu Triacylglycerinen resynthetisiert werden.

In Abhängigkeit von der Glykolysegeschwindigkeit führt dieser Prozess in der Bilanz zu einer ATP-Spaltung, die Wärme produziert (Lowell und Spiegelmann 2000). Bedeutsamer ist die Wärmeproduktion durch oxidative Phosphorylierung (Dulloo und Jacquet 2001). Diese Form der Thermogenese ist nur für das braune Fettgewebe gesichert, das beim Menschen überwiegend in der Fetal- und Säuglingsperiode in größeren Mengen vorkommt. Im Laufe des Erwachsenwerdens involutiert das braune Fettgewebe und es herrscht bis auf geringfügige Reste das weiße Fettgewebe vor (Löffler 1998).

Unter Einfluss von Kältereizen oder einer Reihe hormoneller Signale wie Katecholamine oder Schilddrüsenhormone, kommt es im braunen Adipozyten zur Expression eines Entkopplungsproteins, des Thermogenins oder „uncoupling protein“ (UCP). Dieser Protonencarrier befindet sich in den Mitochondrienmembranen und entkoppelt den bei der ATP-Bildung üblichen Elektronen- und Protonentransport unter Freisetzung von Wärmeenergie (Ricquier und Bouillaud 2000).

1.1.7 Geschlechtsspezifische Fettverteilung

Der Fettgewebsanteil bei Frauen ist sowohl bezüglich Zellzahl, als auch in der Fettzellgröße deutlich größer als bei Männern. Auch hinsichtlich des Fettverteilungsmusters ergeben sich deutliche Unterschiede. Während beim androiden Muster mehr Fett im zentralen bzw. Abdominalbereich gespeichert wird, ist es beim gynoiden Typ eine deutliche Präferenz im eher peripheren subkutanen Fettgewebe wie dem femoralen und glutealen Bereich.

Diese geschlechtsspezifische Fettverteilung spiegelt auch unterschiedliche Enzymaktivitäten wieder. So haben Untersuchungen gezeigt, dass die LPL Aktivität bei Männern im Abdominalbereich höher ist, als im glutealen und femoralen Bereich, während es bei Frauen umgekehrt ist (Arner et al 1991).

Für die Lipolyse wurden ebenfalls lokoregionäre und Geschlechtsunterschiede festgestellt. Insgesamt ist die Lipolyse in der Gluteal-und Femoralregion weniger ausgeprägt, was mit der verminderten Funktion von β_2 -Adrenorezeptoren und damit reduzierten Ansprechbarkeit auf Katecholamine zusammenhängt (Leibel et al 1989).

1.1.8 Die Genese der Adipozyten

Das Fettgewebe wird beim Menschen bereits im 4. Fetalmonat nachweisbar. Es entsteht embryonalgeschichtlich aus dem retikulären Bindegewebe des Mesenchyms. Zur Zeit der Geburt ist der Fettanteil bezogen auf das Körpergewicht etwa 12%, um bis zum Ende der Säuglingsperiode auf bis zu 30% anzusteigen. Im Verlauf der Kindheit nimmt er wieder ab, um mit Eintritt der Geschlechtsreife bzw. Pubertät erneut zu zunehmen, dann aber mit bereits deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschieden zu Gunsten eines größeren Fettgehaltes in weiblichen Organismen. Eine Neubildung von Adipozyten durch Teilung ist sehr selten und erfolgt daher aus Vorläuferzellen, den Präadipozyten. Die induzierenden Stimuli sind Insulin, Glucocorticoide, unspezifische Erhöhung der c-AMP-Konzentration oder auch ungesättigte Fettsäuren. Diese Reize führen zur Steigerung der Expression von Transkriptionsfaktoren wie C/EBP β und C/EBP δ (CCAAT/“enhancer binding protein family“) sowie ADD-1 („adipocyte determination and differentiation dependent factor 1“) auch bekannt als SREBP-1 („sterol regulatory element-binding protein 1“).

Als zweite Stufe werden die weiteren Transkriptionsfaktoren C/EBP α und PPAR γ („proliferator-activated receptor γ “) aktiviert. Die letztgenannten Beiden sind wesentlich für das in Gang kommen der adipogenen Differenzierung und Expression der die Adipozyten determinierenden Gene verantwortlich (Rangwala und Lazar 2000; Grimaldi 2001).

1.1.9 Produktion und Sekretion von Hormonen und anderen Signalmolekülen im Fettgewebe

Außer der Fähigkeit als Mediator im Energiehaushalt zu fungieren, werden eine Reihe biologisch aktiver Substanzen im Fettgewebe gebildet, die teilweise systemische, teilweise lokale Wirkungen entfalten.

Östrogene werden neben den Gonaden und der Plazenta vor allem in den Stromazellen des Fettgewebes produziert. Für die Östrogenbiosynthese ist die Zytochrom-P450-abhängige Aromatase verantwortlich. Das Fettgewebe ist bei postmenopausalen Frauen die Hauptquelle der Östrogenbildung. Neben dem protektiven Einfluss auf die Entwicklung einer Osteoporose, ist insbesondere bei übergewichtigen postmenopausalen Frauen hiermit ein erhöhtes Risiko für die Entstehung östrogenabhängiger Neoplasien, wie Mamma- oder Endometriumkarzinom assoziiert.

Ein ausschließlich in den Adipozyten produziertes Protein ist das Adiponectin (Synonyme: Acrp30, AdipoQ, apm1, GBP28), bestehend aus 247 Aminosäuren mit einer gewissen Homologie zum Komplementfaktor C1q und den Kollektinen. Adiponectin wird vom Fettgewebe in größeren Mengen an das Serum abgegeben und führt im Tierversuch zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit und

Glukosetoleranz (Berg et al 2002). Daten am Menschen über die Adiponectin-Wirkung liegen bislang noch nicht vor.

Fettzellen sind zur Produktion von Angiotensinogen I und II in der Lage. Im Fettgewebe sind alle Enzyme des Renin-Angiotensin Systems vorhanden und obwohl das Angiotensinogen hauptsächlich lokoregionär die Differenzierung der Adipozyten via Prostacyclinbildung beeinflusst, so gibt es die Hypothese einer systemischen Wirkung, mit der die Assoziation von Adipositas und arteriellem Hypertonus erklären werden könnte (Frederich et al 1992).

TNF- α (tumor necrosis factor) aus der Gruppe der Zytokine wird eine parakrine Rolle im Regelkreis der Adipozyten zugeordnet. Durch eine Aktivitätsminderung der Tyrosinkinase am Insulinrezeptor kommt es zu einer relativen Insulinresistenz, wie sie bei Adipositas und Diabetes mellitus Typ II zu beobachten ist. An menschlichen Adipozyten von Übergewichtigen ließen sich erhöhte TNF- α Konzentrationen messen, die im Blutserum aber nicht nachweisbar waren und daher eher für eine lokale Wirkung im Fettgewebe sprechen (Hotamisligil et al 1995).

Weitere parakrine und autokrine Faktoren in den Adipozyten sind Prostaglandine E₂ und F_{2 α} , Natriuretisches Atriumpeptid, NO, TGF- β , Plasminogenaktivator-Inhibitor-I, IGF-I, sowie die Komplementfaktoren B, C1r, C1s, C2, C3, C4, und D (=Adipsin) und „Acylation stimulating factor C3a“=ASP. Die Wirkmechanismen dieser Stoffe sind noch nicht ausreichend erforscht, um ihnen eine klare Bedeutung im Fettgewebe zuzuordnen.

Das nächste Kapitel widmet sich speziell dem erst vor wenigen Jahren identifizierten Hormon, Leptin, welches den Fettstoffwechsel ganz entscheidend beeinflusst.

1.2 Leptinstoffwechsel

1.2.1 Geschichtliches zu Leptin

Bereits vor 50 Jahren wurde in einer lipostatischen Theorie postuliert, dass es einen im Fettgewebe gebildeten und im Blut zirkulierenden Stoff geben muss, der dem Gehirn ein Signal über die Größe des endogenen Fettspeichers übermittelt (Kennedy 1953).

Parabiose-Experimente an Mäusen und Ratten, bei denen zwei Tiere durch chirurgische Intervention in ihrem Blutkreislauf miteinander verbunden wurden, konnten diese Theorie unterstützen (Hausberger 1958; Hervey 1959; Coleman und Hummel 1969; Coleman 1973). In einem der Experimente führte die Ausschaltung der ventromedialen Hypothalamusregion eines Parabionten zum Tode des Anderen. Es wurde ein Sättigungsfaktor vermutet, der von dem geschädigten Parabionten exzessiv produziert zum Hungertod des Anderen führte (Hervey 1959).

Weitere Versuche mit genetisch fettleibigen (ob/ob- und db/db-Mäuse) und normalgewichtigen Mäusen ergaben die ersten Rückschlüsse auf ein Hormon bzw. seine Rezeptorinteraktion, die für die Entwicklung der Adipositas verantwortlich war (Coleman 1973).

Erst dank neuerer molekularbiologischer Methoden und Klonierungstechniken gelang es 1994 einer Wissenschaftlergruppe um JM Friedmann nach achtjähriger Forschungsarbeit das gesuchte ob-Gen (ob="obese"=fettleibig) zu klonieren und eine mRNA im Fettgewebe nachzuweisen (Zhang et al 1994). Dieser so lange gesuchte Sättigungsfaktor wurde Leptin genannt, aus dem Griechischen „leptos“=dünne Wurzel. Leptin ist ein Peptid aus 167 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 16kDa. Wenig später gelang auch die Identifizierung und Klonierung des dazugehörigen Leptinrezeptors OB-R (Tartaglia et al 1995). ob/ob Mäuse sind hervorragend zu Studienzwecken geeignet, da sie aufgrund eines Gendefektes nur ein defektes Leptinprotein ohne biologische Wirkung zu produzieren vermögen. Beim Menschen ist ein solcher kongenitaler Gendefekt eine Rarität (Montague et al 1997). Bei db/db-Mäusen führt ein defektes Leptinrezeptorgen (OB-Rb) und damit eine fehlende Ansprechbarkeit auf Leptin zu einer extremen Fettleibigkeit, diabetischen Stoffwechsellage und Infertilität und wird durch Leptininjektion nicht beeinflusst. Diese Nagetiere und vergleichsweise normale Artgenossen dienen daher als bevorzugtes Untersuchungsgut um die zentralen und peripheren Wirkungen von Leptin weiter zu erforschen. In den darauffolgenden Jahren begann eine große Zahl von Forschungsgruppen Untersuchungen im Zusammenhang mit Leptin durchzuführen, um einen wesentlich tieferen Einblick in die Regulationsmechanismen des Fett- und Energiehaushaltes zu gewinnen, aber auch zunehmend weitere endokrine und autokrine Funktionen aufzudecken.

1.2.2 Leptin als Regulator im Energiehaushalt

Leptin wird von Adipozyten in Abhängigkeit von der Fettgewebsmasse synthetisiert und sezerniert. Leptin hat mannigfaltige Funktionen, großteils mit Einfluss auf die Homöostase des Energiehaushaltes, es wirkt über zentrale und periphere Mechanismen und beeinflusst das Essverhalten, den Lipid- und Glukosestoffwechsel, den Wärmehaushalt, reproduktive, endokrine, kardiovaskuläre und immunologische Funktionen (Friedman und Halaas 1998). Adipositas ist bei Menschen und Nagetieren assoziiert mit einem erhöhten Plasmaleptinspiegel, während Fasten oder Hungerzustände die Leptinplasmakonzentration absenkt (Maffei et al 1995). Wird rekombinantes Leptin in normalgewichtige oder ob/ob-Mäuse injiziert, so senkt es die Futteraufnahme, führt zu Gewichtsverlust durch Reduktion der Fettgewebsmasse, steigert den Grundumsatz, die Körpertemperatur, die körperliche Aktivität und senkt den Insulin- und Glukosespiegel (Campfield et al 1995; Halaas et al 1995; Pelleymounter et al 1995). Das menschliche Leptin stimmt zu 84% mit dem der Maus überein. Das ob-Gen des Menschen ist auf Chromosom 7 lokalisiert und wird überwiegend von differenzierten Adipozyten exprimiert.

Es konnte gezeigt werden, dass humanes Leptin pulsatil ausgeschüttet wird und einen diurnalen Rhythmus aufweist mit einem Peak in den frühen Morgenstunden und einem Nadir am frühen Nachmittag (Sinha et al 1996).. Die Leptinspiegel veränderten sich nicht nach Nahrungsaufnahme, fielen aber nach Fasten oder diätetischen Maßnahmen deutlich ab. Leptin zirkuliert in freier Form im Blut oder an verschiedene Proteine gebunden (Hale et al 1996). Es wurden verschiedene Rezeptor-Varianten nachgewiesen, die der Signalübertragung (OB-Rb), dem Leptintransport durch die Blut-Hirn-Schranke (OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd) und als lösliche Rezeptorform (OB-Re) dienen (Lee et al 1996).

Leptin hat im Blut eine Halbwertszeit von 30 Minuten, wird im pulsatilen 2-3 Stunden Rhythmus ausgeschüttet (Licino et al 1997; Saad et al 1998), ist in schlanken Personen hauptsächlich proteingebunden, bei Übergewichtigen in freier Form zirkulierend (Hoggard et al 1998) und wird über die Niere ausgeschieden (Cumin et al 1997).

1.2.2.1 Zentrale Leptinwirkung

Die Wirkung im Gehirn wurde durch intracerebroventrikuläre Leptininjektion in einer Studie nachgewiesen (Campfield et al 1995). Untersuchungen zeigten Leptinrezeptoren (OB-Rb) in der Zwischenhirnregion, speziell in hypothalamischen Kernregionen wie Nucleus arcuatus, dorsomedialis und ventromedialis sowie in weiteren perihypothalamischen Gebieten (Hakansson et al 1998). Interessanterweise fanden sich OB-Ra Rezeptoren im Gegensatz dazu in Mikrogefäßen und im Plexus choroideus, was ihre Rolle als Transportprotein im Gehirn unterstützt (Bjorbaek et al 1998).

Verschiedene synergistisch wirksame neurosekretorische Hormone wie „corticotropin releasing hormone“ (CRH), „ α -melanocyte stimulating hormone“ (α -MSH) und „cocaine and amphetamine-regulated transcript“ (CART), welche die Nahrungsaufnahme hemmen, werden durch Leptin in Synthese und Sekretion ebenso beeinflusst, wie Neuropeptid Y (NPY), „agouti-related protein“ (ARP) und „melanin concentrating hormone“ (MCH), die eher antagonistische Wirkung haben und das Essverhalten stimulieren (Rayner und Trayhurn 2001). Intracerebroventrikuläre Applikation von Leptin bewirkt nicht nur eine Verringerung der Lipidspeicher, sondern führt auch zum Untergang von Fettzellen, der Apoptose (Qian et al 1998). In diesem zentral gesteuerten Prozess spielt TNF- α eine modulierende Rolle, die aber noch nicht vollständig verstanden wird. Die zusätzliche Beteiligung des vegetativen Nervensystems, insbesondere des Sympathikus in der Regulation der Leptinwirkungen unterstützen die Annahme eines bedeutsamen Einflusses von Leptin in der zentral gesteuerten Homöostase des Energiehaushalts. Insgesamt ist die Spannbreite der zentralen Leptinwirkungen sehr komplex da unterschiedliche Schwellen für verschiedene Aktionen bestehen und die einzelnen Rückkopplungsmechanismen nicht isoliert betrachtet werden können.

1.2.2.2 Periphere Leptinwirkung

Obwohl einige Leptinwirkungen auf das Fettgewebe zentral gesteuert werden, gibt es auch direkte Effekte in Adipozyten und anderen Geweben. Leptin verändert hierbei die Transkription verschiedener fettgewebsspezifischer Gene die in die Lipogenese, Lipolyse und weitere energetische Prozesse wie den Kohlenhydratstoffwechsel eingebunden sind. In vitro verstärkt Leptin direkt die Lipolyse im Fettgewebe via Aktivierung des Janus Kinase (Jak)/„signal transducers and activators of transcription“ (STAT) Signalweges (Siegrist-Kaiser et al 1997). Weitere Untersuchungen zeigten eine Blockierung der Fettsäuresynthese durch Hemmung spezifischer Enzyme.

Eine weitere Verbindung der Leptingenexpression besteht zu einem wichtigen Sensor der Energieverfügbarkeit. So wird der Glukoseumsatz in der Hexosamin-Biosynthese sowohl im Fettgewebe, als auch im Muskelgewebe direkt durch

Leptin beeinflusst (Wang et al 1998). Es bestehen enge Beziehungen zwischen Leptin und Insulin/Glukose. Die Gegenwart von OB-Rb Rezeptoren in den β -Zellen des Pankreas unterstützen dies. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Leptin direkt an den Langerhans Inseln die Insulinsekretion hemmt und die Insulin-mRNA Spiegel senkt (Morton et al 1999). Im Gegensatz dazu stimuliert Insulin kurzfristig die Leptingenexpression (Boden et al 1997). Langfristig scheint aber eine bei Adipositas gehäuft vorkommende Hyperinsulinämie eher durch die vermehrte Fettspeicherung zu einer dadurch bedingten Hyperleptinämie zu führen (Harris 2000).

1.2.3 Leptinwirkung auf verschiedene Zielorgane

Leptin hat Einfluss auf die Hämatopoese (Gainsford et al 1996), Angiogenese (Sierra-Honigmann et al 1998) Osteogenese (Thomas et al 1999), und die Hirnentwicklung (Ahima et al 1999).

Der Einfluss auf das immunozelluläre System ist nicht überraschend, da die Molekülstruktur des Peptids und seines Rezeptors den Zytokinen verwandt ist. Dieser Effekt ist jedoch nicht direkt, sondern mittels Endotoxinen über TNF- α und die Interleukinfamilie vermittelt (Finck et al 1998; Lord et al 1998).

Leptin hat nachgewiesene Wirkungen auf alle hypothalamisch-hypophysär gesteuerten endokrinen Regelkreise. Bezüglich der Regulation der Schilddrüsenhormone beim Menschen existieren nur sehr heterogene Untersuchungsergebnisse. Es gibt die Hypothese, dass Leptin mittels NPY auf hypothalamischer Ebene die TRH-Ausschüttung moduliert, aber die gegenseitigen Beziehungen scheinen von untergeordneter Bedeutung zu sein. In bezug auf die Wachstumshormon-Achse liegen ähnliche Ergebnisse vor. Im Tierversuch an übergewichtigen Ratten führt die intracerebroventrikuläre Leptingabe zu einer Steigerung der GHRH- und GH-Sekretion und Hemmung von SRIH und NPY (Tannenbaum et al 1998). Der Umstand, dass die GH-Regulation in der Peripherie durch "insulin-like growth factor-1" (IGF-1) vermittelt wird und beim Menschen widersprüchliche Resultate erhoben wurden, lassen noch keine abschließende Bewertung zu (Wauters et al 2000).

Die Antwort des menschlichen Körpers auf Stress ist außer der Aktivierung des sympathischen Nervensystems auch auf hypothalamisch-hypophysär-adrenale Regelkreise zurückzuführen. CRF, ACTH und Cortisolsekretion werden durch Leptin inhibiert (Heiman et al 1997), während Glukokorticoide eine potente stimulatorische Wirkung auf die Leptingenexpression ausüben, was auf einen negativen feedback Mechanismus hindeutet. Zusätzlich scheinen Glukokorticoide die zentralen Leptinwirkungen zu inhibieren (Zakrzewska et al 1997).

Eine wichtige Verbindung besteht zwischen Fettgewebe und der Hypothalamus-Gonadenachse. Fettsucht und Hypogonadismus sind häufig assoziiert. Ob/ob und db/db Mäuse sind infertil, durch Leptinsubstitution werden ob/ob Mäuse wieder fruchtbar und Weibchen können Junge bekommen. Leptin stimuliert GnRH, FSH,

LH, die ob-Rezeptorkonzentration in reproduktiven Organen und die Aromatase-Enzymaktivität (Yu et al 1997; Kitawaki et al 1999). Es wurde schon früh festgestellt, dass es signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede der Leptinplasmawerte gibt. Auch wenn man die höheren subkutanen Fettgewebsanteile bei weiblichen Individuen berücksichtigt und den body mass Index korreliert, so sind die Leptinwerte höher als in männlichen Individuen (Considine et al 1996). Dies könnte durch den positiven Effekt der Östrogene auf die Leptinproduktion einerseits und den inhibitorischen Effekt der Androgene wie Testosteron andererseits erklärt werden. Unklar in diesem Zusammenhang und durch die Steroide allein nicht erklärbar sind Beobachtungen, dass bereits intrauterin und präpubertär diese Unterschiede vorhanden sind und auch postmenopausal kein Absinken der Werte zu bemerken ist. Für den Eintritt der Pubertät ist bei beiden Geschlechtern ein vorübergehender Leptinanstieg zu beobachten und auch der Menstruationszyklus ist von Leptinschwankungen begleitet, so dass die enge Verknüpfung der Sexualsteroiden mit Leptin zwar unbestreitbar, aber bisher noch nicht ausreichend verstanden ist (Wauters et al 2000).

1.2.4 Leptin in der Schwangerschaft

Die Feststellung, dass Leptin in der Schwangerschaft erhöht ist und dies in keinem Zusammenhang mit Alter oder body mass Index der Mütter steht, führte zu der Annahme, dass Leptin auch in der Schwangerschaft eine gewisse Rolle spielen müsste (Masuzaki et al 1997; Schubring et al 1997). Die Leptinspiegel im Blut schwangerer Frauen sind bereits im ersten Trimester signifikant erhöht und im zweiten Trimester weiter deutlich anzusteigen. Im letzten Drittel der Schwangerschaft wird dieser Level in etwa gehalten, um nach Geburt des Kindes binnen 24 Stunden auf sogar niedrigere Werte als vor der Schwangerschaft wieder abzufallen. Schließlich wurde der Nachweis einer Leptinproduktion in der Plazenta als verantwortlich für diese hohen mütterlichen Spiegel ausgemacht (Masuzaki et al 1997). Es wurde sowohl in dem mütterlichen Blut zugewandten Synzytiotrophoblasten als auch dem fetalen Blutkreislauf zugewandten villösen Kapillarendothelien die Leptingenexpression nachgewiesen (Hassink et al 1997; Bodner et al 1999). Plasmaleptinspiegel sind bei Patientinnen mit trophoblastären Tumoren wie Blasenmole (Sagawa et al 1997) oder Chorionkarzinom deutlich erhöht und sinken nach operativer Entfernung oder Chemotherapie wieder in den Normbereich ab. Daher haben sich BeWo-Zellen als Abkömmlinge einer humanen Chorionkarzinomzelllinie auch hervorragend als in vitro Studienobjekte für die Charakterisierung der placentaren Trophoblastfunktion herausgestellt. Hierbei konnte die Funktion von Leptin bei der Differenzierung des Zytotrophoblasten zum Synzytiotrophoblasten beobachtet und seine Bedeutung als autokriner bzw. parakriner Faktor im schwangeren Uterus manifestiert werden. Plazentaleptin ist identisch mit dem im Adipozyten produzierten Leptin, aber

seine Genexpression hat einen Plazenta-spezifischen Modulator („upstream enhancer“), der differente Regulationsmechanismen vermuten lässt (Bi et al 1997). Bis heute sind jedoch die genauen Mechanismen der Steuerung noch nicht identifiziert und weitere Untersuchungen in diese Richtung notwendig.

1.2.4.1 Leptinfunktion in der fetomaternalen Einheit

Die Ursache und funktionelle Rolle für erhöhte Leptinkonzentrationen während der Schwangerschaft sind unklar. Die hohen Werte können aus der Plazenta oder dem Fettgewebe stammen, oder durch verminderte Bindungsproteine (OB-R) bedingt sein (Bajora et al 2002).

1.2.4.1.1 Mütterlicher Leptinspiegel

Beim Menschen sprechen verschiedene Gründe für die Herkunft der hohen mütterlichen Leptinspiegel aus der Plazenta. Der akute Abfall der Leptinwerte unmittelbar post partum, die fehlende Korrelation zum BMI der Mutter und das Entstehen der Hyperleptinämie vor Zunahme der mütterlichen Fettmasse erhärten diese Annahme (Highman et al 1998). Andere schwangerschaftsspezifische Hormone wie β -HCG und Östrogene mögen ebenfalls die Hyperleptinämie fördern (Butte et al 1997). In der Schwangerschaft besteht eine positive Energiebalance mit vermehrter Nahrungsaufnahme und Fettspeicherung. Die paradoxerweise hohen Leptinspiegel könnten daher für eine relative Leptinresistenz auf hypothalamischer Ebene sprechen. Dieses ist möglicherweise auf eine Downregulierung der kurzen OB-Rezeptorformen zurückzuführen oder vermehrte intravasale Bindung des vorhandenen Leptins (Hoggard et al 2001a).

Leptin scheint auch eine Bedeutung bei der Entstehung von Aborten zu haben. In einer kürzlich veröffentlichten Studie bei Frauen mit wiederholter Abortneigung konnte eine erniedrigte Leptinkonzentration nachgewiesen werden (Laird et al 2001), was Leptin eine Rolle für die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft beimisst.

Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen bei einer Reihe von Schwangerschaftserkrankungen. So finden sich bei der Präeklampsie, die durch arterielle Hypertonie, Proteinurie und Ödeme gekennzeichnet ist, höhere Leptinspiegel als bei Kontrollen in der gleichen Schwangerschaftswoche (Teppa et al 2000). Noch wichtiger erscheint die Beobachtung, dass erhöhte Spiegel sogar schon der Entwicklung einer Präeklampsie vorausgehen, was für die Erkennung solcher häufigen und bedrohlichen Erkrankungen für Mütter wie Feten einen großen Fortschritt erbringen könnte (Anim-Nyame et al 2000). Die erhöhten Leptinspiegel könnten durch die verminderte placentare Perfusion und konsekutive Ischämie und Hypoxämie bedingt sein, wie in vitro Versuche an BeWo-Zellen bestätigten (Mise et al 1998).

Beim Gestationsdiabetes, einer Glukoseintoleranz in der Schwangerschaft, werden ebenfalls erhöhte Leptinspiegel verglichen mit normaler Glukosetoleranz und Diabetes mellitus Typ 1 in der Schwangerschaft festgestellt (Kautzky-Willer et al 2001). Die Kinder solcher Mütter sind häufig makrosom, was durch den Glukoseflux via Plazenta eine fetale Hyperinsulinämie auslöst, die wiederum eine Steigerung der Leptinproduktion beim Fetus zur Folge hat. Dies erklärt, warum Kinder diabetischer Mütter, insbesondere bei Insulinpflichtigen, höhere Leptinkonzentrationen in der Nabelschnur aufweisen (Maffei et al 1998; Ng et al 2000).

1.2.4.1.2 Fetale Leptinspiegel

Die Herkunft von Leptin im fetalen Kreislauf ist bislang noch nicht geklärt. Zwar sind die Leptinspiegel im Nabelschnurblut Neugeborener im Allgemeinen niedriger als die ihrer Mütter, aber im Vergleich der jeweiligen Fettmasse sind die Leptinspiegel der Neugeborenen um ein Vielfaches höher. Die hauptsächlichen Ressourcen sind die Plazenta und das fetale Fettgewebe (Clapp und Kiess 1998; Chen et al 2000). Kürzlich durchgeführte in vitro Plazentaperfusionsexperimente zeigten das ca.95-98% des plazentaren Leptins in den mütterlichen Blutkreislauf abgegeben werden, während nur 1,6-5% in den fetalen Kreislauf gelangen, was aber immer noch dem 32-fachen der anderen plazentaren Hormone wie β -HCG oder hPL entspricht (Linneman et al 2000; Lepercq et al 2001). Andere Untersucher berichteten sogar über noch höhere Proportionen (13,6%) die in den fetalen Kreislauf gelangen (Hoggard et al 2001b). Der postpartale Abfall der Leptinkonzentration beim Neugeborenen und eine positive Differenz zwischen venösem und arteriellem Nabelschnurblut lassen die Plazenta als wichtiger Herkunftsort erscheinen (Yura et al 1998; Lin et al 1999).

Andererseits konnte bereits bei 6-10 Wochen alten menschlichen Embryos eine Leptinproduktion in den sich entwickelnden Fettzellen nachgewiesen werden (Atanassova und Popova 2000). Die Beziehung zwischen fetalem Geburtsgewicht und der Höhe der Leptinspiegel würde zu der Theorie der fetalen Fettmasse als Herkunftsort passen. Die höheren plazentaren Leptinspiegel und die erniedrigten umbilikalen Werte in wachstumsretardierten Feten verglichen mit makrosomen Feten sprechen für die fetale Fettgewebsmasse als Ursprung des zirkulierenden Leptins (Lepercq et al 2001). Ebenso spricht der positive oder fehlende Unterschied in der arteriell-venösen Nabelschnurleptinkonzentration für die fetale Herkunft (Schubring et al 1997; Ertl et al 1999). Zusammenfassend bleiben beide Möglichkeiten offen, in der Frühschwangerschaft, wenn fetale Fettmassen nur in geringen Ausmaßen vorhanden sind könnte die Plazenta eine Schlüsselrolle haben, während in der fortgeschrittenen Schwangerschaft zunehmend die fetale Eigenproduktion von Bedeutung ist (Bajora et al 2002).

Leptin ist ein wichtiger Regulator des fetalen Wachstums. Die Abwesenheit einer Korrelation zwischen mütterlichen und fetalen Plasmaleptinspiegeln suggeriert

ein nicht kommunizierendes Zweikompartement-Modell fetoplazentarer Regulation für Leptin (Schubring et al 1997; Geary et al 1999; Laml et al 2001).

Fetale Leptinwerte steigen im Laufe der Schwangerschaft an, was mit der Zunahme der Fettmasse vereinbar ist. Die meisten Arbeiten haben Geschlechtsunterschiede festgestellt, indem die gemessenen Leptinkonzentrationen bei weiblichen Feten höher sind, als bei Männlichen (Hassink et al 1997; Matsuda et al 1997; Tome et al 1997; Tapanainen et al 2001; Odegard et al 2002). Allerdings gibt es auch Untersuchungen, in denen keine Unterschiede festgestellt wurden (Harigaya et al 1997; Schubring et al 1997). Die Bedeutung der Geschlechtsunterschiede ist noch nicht voll verstanden, denn fehlende Differenzen im Geburtsgewicht, gleiche Fettanteile zum Zeitpunkt der Geburt, gleich hohe Serumspiegel für Östrogen und Testosteron bei beiden Geschlechtern lassen eine genetische Komponente für die abweichenden Leptinspiegel wahrscheinlich werden (Matsuda et al 1997).

Unterschiedliche Resultate liegen bezüglich der Korrelation von Leptin und Insulin vor. So gibt es sowohl Arbeiten die keine Korrelation zeigen (Wiznitzer et al 2000), als auch Untersuchungen mit Korrelation beider Hormone (Shekhawat et al 1998; Varvarigou et al 1999; Christou et al 2001; Tapanainen et al 2001). Eindeutig sind die Werte bei insulinpflichtiger diabetischer Stoffwechsellaage in der Schwangerschaft, wo Insulin und Leptin gemeinsam höhere Spiegel im Nabelvenenblut aufweisen (Lepercq et al 1998).

Bei reifen Neugeborenen korrelieren die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut mit dem Plazentagewicht, Geburtsgewicht, Körperlänge, Kopfumfang und Ponderal Index, vergleichbar dem BMI bei Erwachsenen (Matsuda et al 1997; Schubring et al 1997; Tamura et al 1998; Lin et al 1999; Ong et al 1999). Diese Beziehung lässt sich durch verschiedene Faktoren erklären. Austausch nutritiver Signale in der fetoplazentomaternalen Einheit, eine direkte Rolle von Leptin auf das Plazentawachstum und Einbeziehung weiterer wachstumsstimulierender Hormone. Insbesondere der Einfluss auf das Wachstumshormon (GH) ist beschrieben worden (Carro et al 1997; Maffei et al 1999). In fetalen Hypophysen stimuliert Leptin gezielt die GH-Sekretion ohne Effekt auf die anderen hypophysären Hormone zu haben (Shimon et al 1998).

Der Geburtsmodus, vaginale Entbindung versus Sektio caesarea scheint ebenfalls die Höhe der Leptinwerte im Nabelschnurblut zu beeinflussen, so dass höhere venöse Leptinwerte bei vaginaler Geburt gefunden werden (Yoshimitsu et al 2000).

Die komplexen Wirkmechanismen mit denen Leptin offensichtlich auch in der Schwangerschaft und der fetalen Entwicklung einen bedeutsamen Einfluss nimmt, bedürfen noch weiterer Anstrengungen, um die Kenntnisse zu vertiefen und dann womöglich auch klinische Relevanz zu erhalten.

1.3 Lipidstoffwechsel

Extrahiert man die Lipide des Blutplasmas mit geeigneten organischen Lösungsmitteln, oder trennt sie mit chemischen Methoden auf, so finden sich Cholesterin, Cholesterinester, Phosphoglyzeride, Triacylglyzeride und in geringen Mengen auch unveresterte Fettsäuren. Diese fünf Hauptgruppen erfüllen vielfältige physiologische Funktionen als Brennstoffe, Wärmeisolatoren, zelluläre Membranbausteine und metabolische Vorstufen, insbesondere für die Biosynthese der Gallensäuren und der Steroidhormone. Da die Lipide entsprechend ihrer chemischen Natur überwiegend hydrophobe Eigenschaften besitzen, das Blut aber als wässriges Transportmedium besteht, mussten spezifische Transportvehikel zur Verfügung stehen um die Lipide zu ihren Zielorganen gelangen zu lassen. Für die unveresterten Fettsäuren steht hierfür das Serumalbumin in ausreichender Menge zur Verfügung. Alle anderen Lipide werden durch Bindung an spezielle Vehikel, die sogenannten Lipoproteine, die eine ausreichende Löslichkeit ermöglichen, transportiert.

1.3.1 Lipoproteinstoffwechsel

Die Funktion der Lipoproteine liegt im Transport von Triglyzeriden und Cholesterin durch das Plasmakompartiment zu ihren verschiedenen Bestimmungsorten und dem reversen Transport zur Leber. Die grundsätzliche Struktur der Lipoproteine weist einen apolaren und hydrophoben Kern mit einem je nach Dichteklasse unterschiedlichen Gehalt an Cholesterin und Triglyzeriden auf (Patch 1994). Der Kern enthält TG und Cholesterin. Umgeben wird der Kern von einem amphipatischen Lipidmonolayer aus Phospholipiden und freiem Cholesterin wobei die apolaren Fettsäuren der Phospholipide und der Sterolring des Cholesterins zum Kern hingelagert sind, während die geladenen Phosphat- bzw. Hydroxylgruppen mit dem wässrigen Außenmilieu in Verbindung stehen. In diese Lipidhülle eingelagert befinden sich spezielle Proteine, die Apolipoproteine, die maßgeblich die funktionellen Eigenschaften der Lipoproteine beeinflussen. Wichtige Funktionen sind die als Rezeptorligand und als Modulator wichtiger Enzyme im Lipoproteinstoffwechsel.

Durch Dichtegradientenzentrifugation, Gelfiltration oder Elektrophorese lassen sich die Lipoproteine in verschiedene Fraktionen auftrennen. Unterschiede bestehen in der Größe, der Dichte, der elektrischen Ladung und in der unterschiedlichen Gewichtung der jeweiligen Lipidkomponenten untereinander und des Proteinanteils (Gotto et al 1986). Die moderne Nomenklatur der Lipoproteine entstand durch die unterschiedliche Dichte der Partikel in einem Kaliumbromid-Dichtegradienten nach Ultrazentrifugation (Havel et al 1955). Man unterscheidet Chylomikronen (CM) als die größten und am wenigsten dichten Lipoproteine zusammen mit den Chylomikron-remnants (CR) als

Überbleibsel des Chylomikronenabbaus. Es folgen die very low density lipoproteins (VLDL) als primäre Transporter des endogenen Lipidstoffwechselweges, intermediate density lipoproteins (IDL) und low density lipoproteins (LDL) entstehend durch intravaskuläre Modifikationen aus den VLDL. Die high density lipoproteins (HDL) sind die Partikel mit dem kleinsten Durchmesser und der höchsten Dichte, die für den reversen Cholesterintransport verantwortlich sind. Eine Veranschaulichung der Eigenschaften und Einteilung der Lipoproteine bietet die Tabelle 1.

Tabelle1: Übersicht zur Einteilung und den Eigenschaften der Lipoproteine					
	Chylomikronen CR	VLDL	IDL	LDL	HDL
Dichte [g/ml]	<0,96	0,96-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Durchmesser [nm]	80-1200	30-80	25-35	18-25	5-12
Molekulargewicht [kD]	5-1000x10 ³	10-80x10 ³	5-10x10 ³	2-3x10 ³	65-386
Elektrophorese	Keine Wanderung	Pre-β	slow pre-β	β	α
Zusammensetzung [% der Masse] Triglyzeride	86	55	23	6	4
Phospholipide	7	18	19	22	34
Cholesterol	5	19	38	50	18
Proteine	1-2	6-10	11	21	45-55
Apolipoproteine	Apo A:I,II,IV Apo B ₄₈ Apo C:I,II,III Apo E	Apo A:I Apo B ₁₀₀ ApoC:I,II,III Apo E	Apo B ₁₀₀ Apo	Apo B ₁₀₀	ApoA:I,II,IV ApoC:I,II,III Apo E

Die Daten sind zusammengestellt aus: Havel et al 1955, Gotto et al 1986 und Kane 1996.

Eine gebräuchliche weitere Einteilung der biochemischen Vorgänge im Lipoproteinstoffwechsel unterscheidet zwischen dem Schicksal exogen zugeführter und endogen synthetisierter Lipide.

1.3.1.1 Exogener Stoffwechselweg

Beim exogenen Stoffwechselweg, werden die Nahrungslipide zunächst durch die pharyngeale Lipase und die Magenlipase hydrolysiert und lang-, mittel- und kurzkettige Fettsäuren abgespalten. Im Duodenum assoziieren Gallensäuren mit den Lipidtröpfchen und bilden Emulsionen kleiner amphiphiler Partikel. Hieran setzt die pankreatische Lipase die Hydrolyse fort, so dass die freigesetzten Fettsäuren sich zu kleinen Mizellen formieren und im Jejunum durch einen energieunabhängigen Prozeß entlang eines Diffusionsgradienten in die Enterozyten transportiert werden.

Die Gallensäuren dissoziieren zuvor von den Mizellen um im Ileum resorbiert und zur Leber zurücktransportiert zu werden. Dieser Vorgang kennzeichnet den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren. Die in der Nahrung befindlichen Cholesterinester werden durch die pankreatische Cholinesterase gespalten und vermutlich über ein membranständiges Rezeptorprotein in die Enterozyten aufgenommen. Im Golgi-Apparat der Mucosazellen entstehen durch Assoziation der resynthetisierten Triacylglyceride mit Cholesterin, Phospholipiden, und den Apolipoproteinen Apo AI-III und Apo B₄₈ Chylomikronen (CM). Nach diesem als Assembling bezeichneten Prozess im Enterozyten gelangen die CM durch Exozytose in den Extrazellulärraum und schließlich via Lymphe im Ductus thoracicus in die Blutbahn (Hussain et al 1996). Ungefähr eine Stunde postprandial kann mit dem Nachweis von CM im Blut gerechnet werden. Die Halbwertszeit dort beträgt aber unter physiologischen Bedingungen nur wenige Minuten. Der eigentliche Abbau der CM kann in zwei Teilschritte untergliedert werden. Im ersten hydrolysiert die Lipoproteinlipase (LPL) den Triglyzeridkern der CM. Dieses Enzym ist in den Kapillarendothelien fettsäureverwertender Gewebe vorhanden (Eisenberg et al 1992).

Die freigesetzten Fettsäuren werden bei Stoffwechselgesunden sofort von Adipozyten und Muskelzellen aufgenommen und weiter verwertet. Das anfallende Glycerin wird fast ausschließlich in der Leber aufgenommen und in phosphorylierter Form verstoffwechselt. Der verbleibende nun deutlich kleinere, cholesterinesterreiche sogenannte Chylomikronen-remnant (CR) Partikel wird im zweiten Schritt über spezifische Remnant-Rezeptoren per Endozytose aus dem sogenannten Disse-Raum, der die Leberzellen umgibt, in die Leber aufgenommen. Während dieses Abbauprozesses sind die CM an einer Vielzahl weiterer Austauschprozesse beteiligt. Während Apo B₄₈ integraler Bestandteil der Chylomikronen bleibt, findet ein Transfer der Apolipoproteine C I, C II und C III aus zirkulierender HDL auf die CM statt. Apo A I, A II, A IV und Phospholipide werden im Gegenzug an die HDL abgegeben, was wiederum zur Bildung der fertigen intravaskulären HDL dient (Kane 1996). Naszierende CM haben zu Beginn des Abbaus einen relativ hohen Anteil an Apo C I, C II und C III wobei Apo C II als essentieller Kofaktor der LPL-Aktivität eine zentrale Rolle einnimmt. Während oder nach der Lipolyse der CM überträgt die HDL das Apo E auf die CR (Beisiegel 1995). Apo C I, C II und C III, die inhibitorisch auf die zelluläre Aufnahme wirken, werden wieder an die HDL abgegeben und die Leberzellaufnahme kann unter Vermittlung des Apo E über eine Bindung mit dem

LDL-Rezeptor und dem LDL-receptor related protein (LRP) stattfinden (Beisiegel et al 1989).

In der Leber erfolgt die Konversion von Cholesterin zu Gallensäuren welches dem enterohepatischen Kreislauf zugeführt wird, die Nutzung in Leberzellen oder die Einbindung in hepatisch synthetisierte VLDL.

1.3.1.2 Endogener Stoffwechselweg

In den Hepatozyten synthetisiertes Cholesterin und Triglyzeride werden als VLDL sezerniert, die in ihrer Zusammensetzung den Chylomikronen ähneln mit der Ausnahme, dass VLDL Apo B₁₀₀ statt Apo B₄₈ als Strukturprotein besitzt (Ginsberg 1995). In der kapillaren Strombahn werden die Triglyzeride der VLDL durch die gleiche LPL hydrolysiert, die auch die CM metabolisiert (Griffin und Packard 1994). Die entstandenen Abbauprodukte sind die VLDL-remnants oder IDL die durch Vermittlung von Apo E an den LDL-Rezeptor/LRP der Hepatozyten gebunden und aufgenommen werden (Beisiegel et al 1995) oder durch Katalyse der hepatischen Lipase weiter zu LDL umgewandelt. Während der Hydrolyse werden fast alle Apolipoproteine mit Ausnahme des Apo B₁₀₀ abgegeben. Gleichzeitig findet eine Anreicherung mit Cholesterinestern aus der HDL-Fraktion durch enzymatische Katalyse durch das Cholesterin-ester-transferprotein (CETP) statt. Die Elimination der LDL erfolgt durch rezeptorvermittelte Endozytose der Lipoproteine in hepatisches und cholesterinverarbeitendes Gewebe. Intrazellulär fusionieren die LDL-Partikel mit Lysosomen, in denen sie abgebaut werden. Apo B₁₀₀ wird durch lysosomale Proteasen gespalten, die lysosomale saure Lipase hydrolysiert die Cholesterinester. Das frei gewordene Cholesterin dient nun dem Einbau in Zellmembranen oder als Vorstufe der Gallensäuren bzw. der Steroidhormone. Die Anzahl der LDL-Rezeptoren ist ein wichtiger Determinant der Serumcholesterinkonzentration. Um eine zu hohe Cholesterinkonzentration zu vermeiden, unterliegt die Aufnahme und die de novo Synthese des Cholesterins in Hepatozyten komplexen Regulationsmechanismen. Cholesterin kann vom menschlichen Körper nur in der Leber abgebaut werden. Um eine Überladung nichthepatischer Gewebe zu vermeiden, ist der Transport zur Leber notwendig. Im extrahepatischen Gewebe assoziiert das zelluläre freie Cholesterin an der Zelloberfläche mit sphärischen HDL-Vorstufen. Diese discoidalen HDL-Partikel enthalten bevorzugt Apo A I, Phospholipide und Cholesterinester. Apo A I kann die Bindung des Enzyms Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) an die HDL-Partikel vermitteln (Ishida et al 1990) und die LCAT katalysiert die Veresterung des freien Cholesterins. Die Cholesterinester wandern in den apolaren Kern der HDL, um mit der HDL rezeptorvermittelt über den Scavenger Rezeptor-B1 (SR-B1) aufgenommen zu werden (Acton et al 1996). Alternativ werden die Cholesterinester durch das CETP auf andere Lipoproteine (VLDL, IDL, LDL) übertragen und tragen so zu einem Nettofluss zur Leber bei (Barter et al 1982).

1.3.2 Fettsäuremetabolismus

Fettsäuren, die in natürlichen Lipiden als Bausteine von Acylglyzerinen, Phosphoglyzeriden und Sphingolipiden vorkommen, enthalten gewöhnlich eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen, was ihrer Biosynthese aus 2 Kohlenstoffeinheiten entspricht, und bestehen aus einer unverzweigten Kette. Es gibt Fettsäuren ohne Doppelbindung (gesättigte Fettsäuren), mit einer Doppelbindung (einfach ungesättigte Fettsäuren) und mit mehreren Doppelbindungen (mehrfach ungesättigte Fettsäuren). Von letzteren sind die Linol- und Linolensäure die essentiellen Fettsäuren. Eine weitere Unterscheidung ist die Position der Doppelbindung in Bezug auf die endständige Methylgruppe (ω -3, ω -6, ω -9). Besondere biologische Wirksamkeit als Fettsäurederivate haben die Prostaglandine und Leukotriene, die aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren, besonders der Arachidonsäure entstehen. Wegen ihrer Wirksamkeit in geringsten Konzentrationen werden sie zu den Gewebeshormonen gerechnet.

Freie mittelkettige Fettsäuren, die im Blut nur in geringer Konzentration vorkommen, sind an das Albumin als Transportprotein gebunden, während die meisten langkettigen Fettsäuren als Triacylglycerine die als gemeinsamen Bauteil den dreiwertigen Alkohol Glycerin enthalten, in den Lipoproteinen zirkulieren. Nach Aufnahme in die energierelevanten Zellen der Muskeln und des Fettgewebes oder der Leber gibt es verschiedene Möglichkeiten des Fettsäuremetabolismus:

- β -Oxidation zu Acetyl-CoA und CO_2
- Oxidation über die Bildung von Azetonkörpern in der Leber
- Veresterung und Ablagerung in den Fettdepots als Triglyzeride
- Veresterung zu Triglyzeriden und Inkorporation in Lipoproteine in der Leber
- Bildung von Cholesterinestern und von Phosphatiden als
- Strukturelemente von Lipoproteinen und von biologischen Membranen

Die Fettsäurebiosynthese und die Fettsäureoxidation werden durch Hormone deren Angriffspunkte regulatorische Enzyme sind, reguliert. Die Fettsäuresynthase, Acetyl-CoA-Carboxylase und die Lipoproteinlipase werden langfristig, neben unterschiedlicher Proteinsynthese dieser Enzyme, durch Insulin stimuliert und durch Fasten inhibiert. Insulin hat den gegenteiligen Effekt von Adrenalin und Glukagon. Es regt die Bildung von Glykogen und Triacylglyzeriden an und hemmt die Lipolyse durch Senkung der intrazellulären cAMP-Konzentration. Weitere Substanzen wie Prostaglandine oder α - und β -Agonisten u.a. spielen eine Rolle beim komplexen Regulationsmechanismus. Da die OB-mRNA-Freisetzung vom Triacylglyzerin Gehalt der Adipozyten verändert wird, spielt der Fettsäuremetabolismus in der langfristigen Regulierung des Leptins eine wichtige Rolle.

1.3.3 Fettsäuremuster der Serumlipide in der Schwangerschaft

Fettsäuren haben für den sich entwickelnden Feten in der Schwangerschaft eine bedeutende Rolle. Insbesondere die langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie z.B. Arachidonsäure (C20:4, ω -6,AA) und Docosahexaensäure (C22:6, ω -3, DHA) werden als wichtige Strukturelemente zellulärer Membrane oder bioaktiver Bestandteile von Prostacyclinen, Prostaglandinen, Thromboxanen und Leukotrienen benötigt. Der menschliche Körper ist nicht in der Lage Fettsäuren mit Doppelbindungen drei (ω -3) oder sechs (ω -6) Kohlenstoffatome vor der letzten Methylgruppe zu synthetisieren und muss diese über die Nahrung aufnehmen bzw. im Falle des Feten von der Mutter bereitgestellt bekommen.

Die Fettspeicherung des Feten steigt exponentiell mit zunehmendem Gestationsalter und erreicht eine Rate von 7g/die unmittelbar vor Termin (Widdowson 1968). Der allergrößte Anteil des fetalen Fettes stammt aus dem mütterlichen Kreislauf via Plazenta und alle benötigten essentiellen Fettsäuren müssen die Plazenta passieren. Fokussiert man sich auf die langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren und vergleicht diese im mütterlichen und fetalen Blut, so ergibt sich eine vergleichsweise deutlich höhere prozentuale Konzentration im fetalen Blut für AA und DHA in allen größeren untersuchten Lipidklassen (Hoving et al 1994; Benassayag et al 1997; Otto et al 1997; Berghaus et al 2000). Dieser Gradient wird etwa ab der 20.Schwangerschaftswoche (SSW) manifest und spiegelt den gleichzeitigen Anstieg der fetalen Fettspeicherung wieder (Al et al 2000).

Jede Substanz die zwischen mütterlichem und fetalem Kreislauf ausgetauscht werden soll, muss durch den villösen Raum der Plazenta. In diesem Raum befinden sich zwei synzytio-kapilläre Stoffwechsellmembranen, eine mikrovillöse dem mütterlichen Blut zugewandte und eine basale Membran, die dem fetalen Blut zugewandt ist. Eine Reihe von „fatty acid binding proteins“ (FABPs), die einen Transfer zwischen Zellmembranen erleichtern, sind identifiziert worden und ihre Lokalisation speziell in der Plazenta, sowie ein bevorzugter Transport von AA und DHA ist nachgewiesen worden (Campbell et al 1998; Dutta-Roy 2000b). Dies unterstützen Untersuchungen, die zeigten, dass die LPL bevorzugt an der sn-2 Position des Glycerols hydrolysiert und dort auch bevorzugt mehr ungesättigte Fettsäuren als an Position sn-1 oder sn-3 gebunden sind (Christensen et al 1995). Es scheint also ein selektiver Fettsäuretransportmechanismus zu bestehen, der den Feten mit langkettigen mehrfach ungesättigten und damit essentiellen Fettsäuren ausreichend versorgt.

Linolsäure (18:2, ω -6, LA) und Linolensäure (18:3, ω -3, LN) sind weitere essentielle Fettsäuren die auch als Vorstufen zur Generierung von AA und DHA nutzbar gemacht werden können. Allerdings ist die Kapazität der Plazenta und der fetalen Leber für diese de novo Synthese sehr begrenzt (Chambaz et al 1985). Plazentaperfusionsversuche, in denen eine Mischung von Fettsäuren ähnlich den zirkulierenden Triglyzeriden im letzten Trimenon benutzt wurden, ergaben ein selektives Transportgefälle von DHA>AA>LN>LA in die fetalen Gefäße

(Haggarty et al 1997 und 1999). Die Beobachtung das die DHA-Konzentration im neonatalen Gehirn abhängig von der vorherigen Aufnahme ist, bei AA dieser Effekt aber nicht nachweisbar ist, spricht dafür, dass der Fetus besser in der Lage ist AA als DHA zu synthetisieren (Jamieson et al 1999; Makrides und Gibson 2000). DHA spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung des fetalen Gehirnes insbesondere der Retina (Uauy et al 1992) und muß daher jederzeit während der intrauterinen Entwicklung zur Verfügung stehen. Dazu passt, dass zum Zeitpunkt der Geburt hohe Mengen an DHA in den fetalen Adipozyten gespeichert sind, die postnatal wieder deutlich reduziert bzw. verbraucht werden (Haggarty 2002). Somit legt sich der Fetus also quasi ein Depot in dieser in den ersten Lebensmonaten so wichtigen Phase an. Die Ursachen dieses sinnvollen und notwendigen Umstandes sind noch nicht genauer bekannt, aber bessere Untersuchungsmöglichkeiten mittels hoch auflösender Gaschromatographie und auch die Entdeckung neuer Regulationshormone im Fettstoffwechsel wie das Leptin könnten weitere Schritte in der Aufklärung des Fettsäuremetabolismus erbringen.

1.4. Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll herausgearbeitet werden, in welcher Relation die Höhe des Leptinspiegels im Nabelschnurblut von 125 Neugeborenen zu unterschiedlichen Fettgewebsparametern steht. Hierzu dienen einerseits mütterliche und kindliche Messdaten die zum Geburtszeitpunkt erhoben wurden, als auch andererseits spezielle Laborparameter wie die Lipoproteine und das Fettsäuremuster im Plasma.

Insulin als wichtiges Signalhormon für das Fettgewebe soll ebenfalls bestimmt und mit den anderen fettgewebsspezifischen Parametern in Korrelation gestellt werden.

Leptin ist erst unlängst als wichtiges Regulationshormon für das Fettgewebe identifiziert worden und in jüngster Zeit mehren sich die Hinweise, dass Leptin auch eine bedeutende Rolle im fetoplazentomaternalen Regelkreis hat. Daher fokussieren sich die Bemühungen darauf die Wirkung von Leptin auf die fetale Entwicklung besser zu verstehen.

Da Leptin als Signalmolekül im Gehirn in die Regulierung der Energiebilanz involviert ist und Fettsäuren wie Arachidonsäure und Docosahexaensäure für die Entwicklung des fetalen Gehirns von zentraler Bedeutung sind, ist es von Interesse herauszuarbeiten, ob Leptin den Fettsäuremetabolismus beeinflussen kann.

Zu diesem Zweck sollen die erhobenen klinischen und laborchemischen Parameter statistischen Untersuchungen unterzogen und vorhandene Korrelationen analysiert werden, um weitere Aufschlüsse hinsichtlich fettgewebsspezifischer Regulationsmechanismen bei Neugeborenen zu erzielen.

2.Material und Methoden

2.1 Klinische Parameter

Die Dokumentation der mütterlichen und kindlichen Daten erfolgten mit Hilfe eines geburtshilflichen Datensystems (KIM-Gebdat, Firma GMT, Frankfurt a.M.), das der Qualitätssicherung dient. Für die Auswertung wurden folgende klinische Parameter verwendet:

- das mütterliche Körpergewicht in Kilogramm [kg]
- die mütterliche Körperlänge in Meter [m]
- der daraus errechnete Body Mass Index (BMI)

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in Kilogramm}}{\text{Körperlänge in Meter zum Quadrat}} \quad [\text{kg/m}^2]$$

- das Alter der Mutter[Jahre]
- die Parität mit dem Code (1) für Erstgebärende, (2) für Zweitgebärende etc.
- das Schwangerschaftsalter in Schwangerschaftswochen (SSW)
- der Geburtsmodus mit dem Code (1) für vaginale Geburt und (2) für Sektio caesarea
- das Kindsgewicht in Gramm [g]
- die kindliche Körperlänge in Zentimeter [cm]
- der daraus errechnete Ponderal Index (PI)

$$\text{PI} = \frac{\text{Körpergewicht in Kilogramm}}{\text{Körperlänge in Meter zum Kubik}} \quad [\text{kg/m}^3]$$

- das Geschlecht mit dem Code (1) für männliche und (2) für weibliche Neugeborene
- der arterielle Nabelschnur pH und der venöse Nabelschnur pH

2.2 Proben

Insgesamt wurde bei 124 Patientinnen in der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des AK Wandsbek in Hamburg im Zeitraum vom Mai bis Juli 2002 Nabelschnurblutproben entnommen. Diese stammten von 125 Neugeborenen, wobei einmal Blut von Zwillingen entnommen werden konnte, wodurch deren Mutter bei der späteren Auswertung zur Vereinfachung doppelt gezählt wurde. In Absprache mit dem ärztlichen Direktor und dem Chefarzt der Abteilung wurden alle Mütter über den wissenschaftlichen Charakter der Blutentnahmen im Rahmen einer Dissertation aufgeklärt, und eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Es handelte sich bei dem Patientengut um überwiegend reifgeborene Kinder gesunder Mütter, in einem sozial eher schwach strukturierten Einzugsgebiet mit hohem Ausländeranteil im Osten Hamburgs. Es konnten im betreffenden Zeitraum bei knapp zwei Drittel der stattgefundenen Entbindungen Proben gewonnen werden. Bei den nicht durchgeführten Probeentnahmen gab es entweder keine Einwilligung wegen Verständigungsschwierigkeiten, oder technische Gründe wie Zeitmangel bei raschen Geburtsfolgen oder kollabierte Nabelschnurgefäße als Ursache. Weitere Ausschlusskriterien existierten nicht, so dass eine zufällige Patientenauswahl stattfand. Die Blutentnahmen wurden durch Ärzte der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung, Hebammen und bei Kaiserschnittentbindungen durch OP-Schwestern vorgenommen.

Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar nach Abnabelung der Neugeborenen von der Plazenta zunächst aus einer der beiden Nabelschnurarterien, die wegen ihres deutlich kleineren Kalibers gut von der im zweiten Schritt mit neuer Nadel und Monovette punktierten größeren und einzigen Nabelvene gut zu unterscheiden war.

2.2.1 Probennahme

Es wurde von allen untersuchten Neugeborenen jeweils 2,7 ml EDTA-Röhrchen Nabelschnurarterienblut und 4,9 ml EDTA-Röhrchen mit Nabelschnurvenenblut gefüllt. Die in Sarstedt-Monovetten entnommenen Proben wurden nur dann zur weiteren Aufbereitung verwendet, wenn zweifelsfrei getrennte Punktionen der Nabelschnurgefäße durchgeführt und ausreichende Blutmengen gewonnen worden waren.

2.2.2 Probenaufbereitung

Die frisch entnommenen Blutproben wurden zunächst aus organisatorischen Gründen für bis zu 24 Stunden im Kühlschrank im Kreissaal bei -5°C aufbewahrt, bevor sie im Labor für 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen zentrifugiert wurden. Der resultierende Überstand wurde mittels Eppendorfpipetten in $100\mu\text{l}$ und $200\mu\text{l}$ Aliquotbehälter (Eppendorf) nach folgendem Plan abpipettiert:

Tabelle 2: Aliquotierplan zur Festlegung der notwendigen Probenmengen vor Tiefgefrierung und weiterer Aufarbeitung im Labor.		
Aliquots	Nabelarterienblut	Nabelvenenblut
Leptin	$100\mu\text{l}$	$100\mu\text{l}$
Insulin	$100\mu\text{l}$	$100\mu\text{l}$
zusätzlich	$100\mu\text{l}$	$100\mu\text{l}$
zusätzlich		$100\mu\text{l}$
Fettsäuremuster	$200\mu\text{l}$	$200\mu\text{l}$
zusätzlich		$200\mu\text{l}$
Lipide zur Sofortbestimmung	$>200\mu\text{l}$	$>200\mu\text{l}$

Nach Aufarbeitung und fortlaufender Beschriftung des gewonnenen Probenmaterials wurden alle Aliquotierbehälter bei -20°C in einer Tiefkühltruhe im Labor des AK Wandsbek aufbewahrt. Die beiden Plasmaproben die jeweils zur Sofortbestimmung der Lipoproteine entnommen worden waren, lagerten für bis zu 12 Tage im Kühlschrank und wurden dann zur Messung in das Labor für Molekulare Zellbiologie, Institut für Experimentelle Medizin in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf in einer Kühlbox transportiert. Dort wurde die Messung der Lipoproteine umgehend durchgeführt und die Ergebnisse dokumentiert. Sämtliche tiefgefrorenen Proben wurden erst nach Abschluss aller Nabelschnurblutentnahmen in einer speziellen Kühlbox in das Labor von Frau Professor Beisiegel verbracht.

2.3 Laborchemische Parameter

In den 125 jeweils arteriellen und venösen Nabelschnurblutproben wurden folgende Messungen erhoben:

Tabelle 3: Anzahl der jeweils gemessenen Proben		
Laborparameter		Anzahl der Messungen
Triglyzeride A	[mg/dl]	124
Triglyzeride V	[mg/dl]	124
Cholesterin A	[mg/dl]	124
Cholesterin V	[mg/dl]	125
HDL A	[mg/dl]	124
HDL V	[mg/dl]	124
VLDL A	[mg/dl]	124
VLDL V	[mg/dl]	124
LDL A	[mg/dl]	124
LDL V	[mg/dl]	124
Leptin A	[ng/ml]	39
Leptin V	[ng/ml]	125
Insulin V	[μ U/ml]	121
Palmitinsäure V	[μ g/ml]	120
Stearinsäure V	[μ g/ml]	120
Ölsäure V	[μ g/ml]	120
Linolsäure V	[μ g/ml]	120
Arachidonsäure V	[μ g/ml]	120
Docosahexaensäure V	[μ g/ml]	120
Gesamtfettsäuren V	[μ g/ml]	120
A= arterielles Nabelschnurblut V= venöses Nabelschnurblut		

Fehlbestimmungen bzw. nicht verwertbare Ergebnisse ergaben sich einmal (Nr.31) bei allen arteriellen Lipoproteinen da offensichtlich das arterielle Nabelschnurblut mit einer gleichzeitig stattgefundenen mütterlichen Blutentnahme verwechselt wurde. Außerdem ging bei einer venösen Probe (Nr.35) nach der Cholesterinbestimmung der Rest verloren. Es wurden nur 39 (Nr. 1-40, außer Nr.31) arterielle Nabelschnurblutproben auf Leptin untersucht, da sich zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zu dem venösen Nabelschnurblut im untersuchten Probengut zeigten. Bei den Insulinmessungen ergaben sich vier (Nr.3, 21, 22, 23) und bei den Fettsäuremustern fünf (Nr.5, 13, 17, 51, 52) messtechnisch nicht verwertbare Proben.

2.4 Messungen

Für die Messungen standen sowohl für die Plasmaproben aus der Nabelschnurarterie als auch aus der Nabelvene jeweils 300-400µl zur Verfügung.

2.4.1 Bestimmung des Gesamtcholesterins

Mit dem Pipettendiluter 5213 wurden 10µl der Probe und 1000µl Cholesterinreaktionsgemisch in Doppelbestimmungen zusammen pipettiert und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Qualitätskontrolle liefen Precipath und Precinorm in jeder Untersuchungsreihe als definierter Standard mit. Im Anschluss erfolgte die Messung am Eppendorf-Photometer 6118 bei einer Wellenlänge von 546nm. Der Berechnungsfaktor 853 wurde direkt eingestellt und die ermittelten Werte entsprachen der Konzentration in mg/dl.

2.4.2 Bestimmung der Triglyzeride

Mit dem Pipettendiluter 5213 wurden 10µl Probe und 1000µl Triglycerid GPO-PAP Reaktionsgemisch in Doppelbestimmung zusammen pipettiert und 5 Minuten bei 37 Grad Celsius inkubiert. Als Qualitätskontrolle wurde Precipath und Precinorm ebenfalls in Doppelbestimmung mitgeführt. Die zu erreichenden Werte lagen als Standard vor.

Bei jeder Bestimmung wurde ein Calibrator zur Ermittlung des Berechnungsfaktors mit gemessen. Die Messung erfolgte am Eppendorf-Photometer 6118 bei einer Wellenlänge von 546nm. Der Konzentrationsfaktor der aus dem Quotienten des Calibratorsollwertes, der je nach Charge differierte und dem Δ Extinktion des Calibrators errechnet wurde, konnte am Photometer eingestellt werden. Das Gerät gab den Messwert in mg/dl aus.

2.4.3 Bestimmung des VLDL-Cholesterins

Die VLDL-Konzentration ergab sich aus der Berechnung
Triglyzeride : 5 = VLDL in mg/dl.

2.4.4 Bestimmung des HDL-Cholesterins

Um das HDL-Cholesterin zu bestimmen mussten die Apo B-haltigen Lipoproteine zunächst ausgefällt werden. Dazu wurden 200µl der Plasmaproben sowie der mitgeführten Qualitätskontrollen Precipath und Precinorm mit 500µl Phosphorwolframsäure als Fällungsreagenz versetzt. Nach Mischen mittels

Vortex folgten 10 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur. Anschließend 2 Minuten zentrifugieren bei 12000 U/min. Jeweils in Doppelbestimmung wurden 100µl des resultierenden Überstands und 1000µl Cholesterinreaktionsgemisch am Pipettendiluter zusammen pipettiert. Nach erneuter Inkubation für 10 Minuten bei Raumtemperatur erfolgte die Messung am Eppendorf-Photometer 6118 bei einer Wellenlänge von 546nm. Der Berechnungsfaktor 325 wurde direkt eingestellt und die ermittelten Werte entsprachen der Konzentration in mg/dl.

2.4.5 Bestimmung des LDL-Cholesterins:

Mit der Friedewald-Formel konnte aus Triglyzeriden, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin auch das LDL-Cholesterin berechnet werden:

$$\text{LDL}_{\text{Cholesterin}} = \text{Gesamtcholesterin} - (\text{HDL}_{\text{Cholesterin}} + \text{Triglyzeride} / 5)$$

2.5 Bestimmung der Leptinwerte

Die Messung der Leptinwerte im Nabelschnurblut erfolgte für 40 Proben aus der Nabelschnurarterie und alle 125 Proben aus der Nabelschnurvene.

Verwendet wurde Quantikine, ein „enzyme-linked immunosorbent assay“ = ELISA der Firma R&D Systems. Die Durchführung dieses Immunoassays wird im Folgenden beschrieben.

Nach Vorbereitung sämtlicher Reagenzien, Standardproben, Auftauen der Plasmaproben und Beschriftung der Reagenzgläser wurden diese mit 990µl Aqua dest. beschickt. Nach Beimischung von 10µl der Proben und Zubereitung der Standardreagenzien in verschiedenen verdünnten Konzentrationen von 15,6-1000 pg/ml, sowie der Leerproben wurden Platten mit 96 Zellen mit jeweils 100µl Assay Diluent RD1-19 und 100µl der verdünnten Proben beschickt. Wichtig war hier eine exakte Zuordnung der einzelnen Zellen zu den nummerierten Proben und Standards die in einem vorher angelegten Schema festgelegt wurden. Teilweise wurden die Plasmaproben in Doppelbestimmung, teilweise aber auch Einzelbestimmungen durchgeführt. Standards wurden immer in Doppelbestimmung zur späteren Erstellung der Eichkurve gemessen. Die so vorbereiteten Platten wurden nun abgelebt, und für 2 Stunden inkubiert. Spezifische monoklonale Antikörper für humanes Leptin befanden sich in den beschickten Zellen und banden das im Plasma befindliche Leptin. Im Anschluss erfolgte eine ausgiebige Spülung der 96 Zellen mit Waschpufferkonzentrat mindestens 4 mal hintereinander. Nach Einbringen von 200µl „anti human leptin conjugate“ in jede Zelle und für 1 Stunde erneute Inkubation wurde der Waschvorgang in gleicher Weise wiederholt. Hierbei wurden alle ungebundenen Antikörperenzyme entfernt. Nach Pipettieren von 200µl einer Färbungslösung („substrate solution“) wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur und unter

Lichtschutz inkubiert. Hierunter verfärbten sich die einzelnen Zellen proportional zu der Menge des im ersten Schritt gebundenen Leptins. Abschließend Zugabe einer Stopplösung („stop solution“). Binnen 15 Minuten wurde mittels eines Lesegeräts MRX die Farbabsorption bei 450nm gemessen. Die Messwerte resultierten nach Erstellung einer Eichgeraden aus den Standardlösungen in einer Verdünnung von 1:100 in pg/ml. Sie wurden in ng/ml umgerechnet.

2.6 Bestimmung der Insulinwerte

Die Messung der Insulinkonzentration erfolgte mit dem IMx System der Firma Abbott. Bei diesem seit langem etablierten Verfahren handelt es sich um ein Mikropartikel-Enzymimmunoassay = MEIA, zur quantitativen Bestimmung von humanem Insulin in Humanplasma (EDTA und Heparin). Für die Durchführung der Tests wurden mindestens 150µl der Proben verwendet. Die Ergebnisse wurden in µU/ml ermittelt.

2.7 Bestimmung der Fettsäuremuster

Die Fettsäuren wurden gaschromatographisch mit Flammenionisationsdetektion (GC-FID) als Fettsäuremethylester gemessen. Extraktion und Derivation der Fettsäuren erfolgte in einem Schritt, nach einer Literaturmethode (Lepage und Roy 1986). Die Durchführung der Derivatisierung erfolgte im Abzug unter weiteren Sicherheitskautele wie Schutzkittel, Schutzbrille und Latexhandschuhen. Jeweils 100µl einer Plasmaprobe wurden in vorbeschriftete Reagenzgläser aus Glas-(Pyrex-Röhrchen) und mit Schraubverschluss pipettiert. Dazu wurden 100µl Heptadekansäure (17:0)-Lösung (200mg/l in Ethanol) als definierter interner Standard und 25 µl Butylhydroxytoluol (BHT)-Lösung (0,1 M in Ethanol), sowie 2000µl Methanol/Toluol 4:1 v/v Gemisch zugegeben. Unter ständigem Schütteln wurden langsam 200µl Acetylchlorid dazupipettiert, und die Pyrex-Röhrchen mittels Schraubverschluss fest verschlossen. Jeweils 24 Proben wurden für eine Stunde bei 80°C im Trockenschrank derivatisiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 5ml einer 6%igen wässrigen Na₂CO₃-Lösung vorsichtig dazugegeben, die Pyrex-Röhrchen wieder verschlossen und für mindestens 30 Sekunden auf dem Vortex geschüttelt. Anschließend wurde für 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert und aus dem resultierenden Überstand, der oberen klaren Toluolphase ca. 250µl in ein beschriftetes Eppendorf-Röhrchen abpipettiert. Die so derivatisierten Proben wurden bei -80°C tiefgekühlt gelagert, bis zum Einspritzen in den Gaschromatographen. Aus diesem Extrakt wurde schließlich nach dem Auftauen 1µl in die GC-FID-Anlage eingespritzt, wobei unter folgenden chromatographischen Bedingungen gearbeitet wurde:

Chromatographische Bedingungen:

Gerät: HP 5890 Series II mit HP-Chem Station

Injektor: split 1:20, Purge 1ml/min. 250°C

Säule: DB-225, Länge 30m, i.D. 0.25 mm, Filmdicke 0,25 µm

Trägergas: Helium, 40m/s bei 70 C°, konstanter Fluss

Temperaturprogramm:

70 C° für 1 min.

20 C°/min bis 180 C°

3 C°/min bis 220C°, 5,17 min halten

18 C° bis 238 C°, 4 min halten, Ende

Detektor: FID, 300 C°, Helium make up Gas, 30 ml / min.

Injektionsvolumen: 1µl

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte mit der HP-ChemStation

Die Quantifizierung erfolgte nach der internen Standardmethode.

Die HP-Chem Station gibt für jedes Chromatogramm einen Report aus, auf dem die Konzentration der Fettsäuren in µg/ml bezogen auf das eingesetzte Plasma angegeben wird.

Die für die quantitativen Analysen notwendigen Kalibrierungen wurden von dem Gerätebetreuer der Abteilung für molekulare Zellbiologie, Dr. Klaus Tödter vorgenommen.

Meßfehler:

Die erhaltenen Konzentrationswerte sind trotz der Kalibrierung lediglich Schätzwerte, die mit einem Messfehler von ca. 20% behaftet sind.

An Fettsäuren wurden mehr als 20 Substanzen registriert, die sich je nach Kohlenstoffanzahl aus der Säule eluierten. Für die Auswertung wurden 6 Fettsäuren verwendet: Palmitinsäure (C 16:0), Stearinsäure (C 18:0), Ölsäure (C 18:1, ω-9), Linolsäure (C 18:2, ω -6), Arachidonsäure (C 20:4, ω -6) und Docosahexaensäure (C 22:6, ω -3).

2.8 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe des Programmes Statistica der Firma StatSoft. Es wurde die elementare Statistik verwandt. Hierbei wurden insbesondere die klinischen Parameter mittels deskriptiver Statistik und Erstellung von Häufigkeitstabellen ausgewertet. Vergleiche der erhobenen Daten untereinander wurden über Bildung von Korrelationsmatrizen und Berechnung der Pearson-Produkt-Moment-Korrelation unter Aufführung der r- und p-Werte geführt. Eine weitere verwandte Methode war der t-Test für unverbundene Stichproben mit Angabe der p- und t-Werte. Die Abbildungen wurden als Kreisdiagramme, Histogramme, bivariate Histogramme, Box-Whisker-Plots in Kategorien, 2D Scatterplots und als Matrixplots erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten der Mütter

Alle Mütter befanden sich zum Zeitpunkt der Geburt in einem stabilen gesundheitlichen Zustand. Bei jeweils zwei Müttern wurde präpartal eine leichte Präeklampsie bzw. ein Gestationsdiabetes festgestellt. Insgesamt 54 der Mütter (43,2%) erfüllten zum Zeitpunkt der Geburt die Kriterien der Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), wovon 6 Frauen mit einem BMI von $> 40 \text{ kg/m}^2$ der Adipositas per magna zuzuordnen sind. Dieses spiegelt sich in dem hohen durchschnittlichen Körpergewicht der Schwangeren von über 81 kg bei einer normalen durchschnittlichen Körpergröße von 166 cm wieder.

Das Durchschnittsalter der Gebärenden war mit 27 Jahren recht niedrig verglichen mit dem allgemeinen bundesdeutschen Altersdurchschnitt alleine der Erstgebärenden von über 29 Jahren. Der relativ hohe Anteil junger Mütter unter 20 Jahren von 10,4% (N=13) und verglichen damit geringe Anteil älterer Mütter über 35 Jahren von 8,8% (N=11) ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert und durch das Einzugsgebiet und die Lage in einem sozialen Brennpunkt zu werten. Bezüglich der Parität, also der Anzahl der geborenen Kinder, handelte es sich bei knapp der Hälfte der werdenden Mütter um Erstgebärende (N=59, 47,2%). Es folgten die Zweitgebärenden mit 32,8% (N=41) und weiter die Dritt- bis Fünftgebärenden mit 9,6% (N=12), 4,8% (N=6) und 5,6% (N=7) der Reihenfolge nach. Die Schwangerschaftsdauer der untersuchten Frauen und Neugeborenen betrug im Durchschnitt gut 40 Wochen, was der normalen Schwangerschaftsdauer von 280 Tagen annähernd entspricht. Man spricht von termin- oder reifgeborenen Kindern die zwischen der 38. SSW und der 42. SSW zur Welt kommen. Frühgeburten per definitionem gab es nur 5,6% (N=7) zwischen der 32. und 37 SSW, der Hauptanteil (94,4%, N=118) waren reife Kinder, was dem Profil der geburtshilflichen Abteilung des AK Wandsbek-Hamburg entspricht. Da nur eine neonatologische Überwachungsstation mit 7 Betten, aber keine Beatmungsplätze in unserer Klinik angeschlossen sind, werden auch nur Schwangere ab der 32 SSW und mit Kindsgewicht über 2000g elektiv entbunden.

Beim Entbindungsmodus wurde zwischen vaginalem Entbindungsmodus (87,2%, N=109) und Kaiserschnittentbindung (Sektio caesarea, 12,8%, N=16) unterschieden. Die Sektiorate der untersuchten 125 Geburten liegt noch unter der durchschnittlichen Sektiorate der eigenen Klinik von 17,2% bei über 1300 Geburten pro Jahr. Eine Übersicht über die erhobenen klinischen Daten zeigt Tabelle 4.

<u>Tabelle 4: Klinische mütterliche Daten</u>		
Mütter N=124	Mittelwerte ± Standardabweichung	Wertebereich
Gewicht in [kg]	81,2 ± 15,5	47,0 - 138,0
Größe in [cm]	1,66 ± 0,07	1,50 - 1,97
Body Mass Index [kg/m ²]	29,4 ± 5,0	18,3 - 47,2
Alter [Jahre]	27,1 ± 5,7	15,0 - 43,0
Parität	1,89 ± 1,1	1,00 - 5,00
Schwangerschaftsdauer [SSW]	40,3 ± 1,7	32,0 - 43,0
Geburtsmodus	Vaginal N= 109	Sektio caesarea N= 16

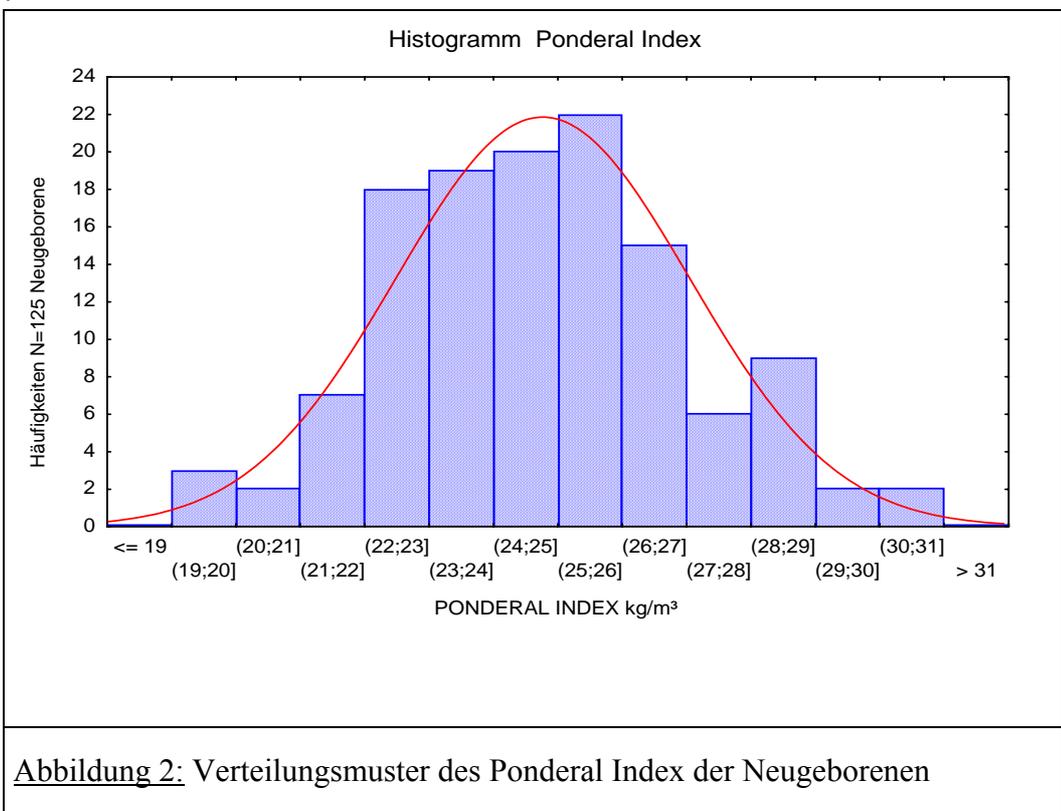
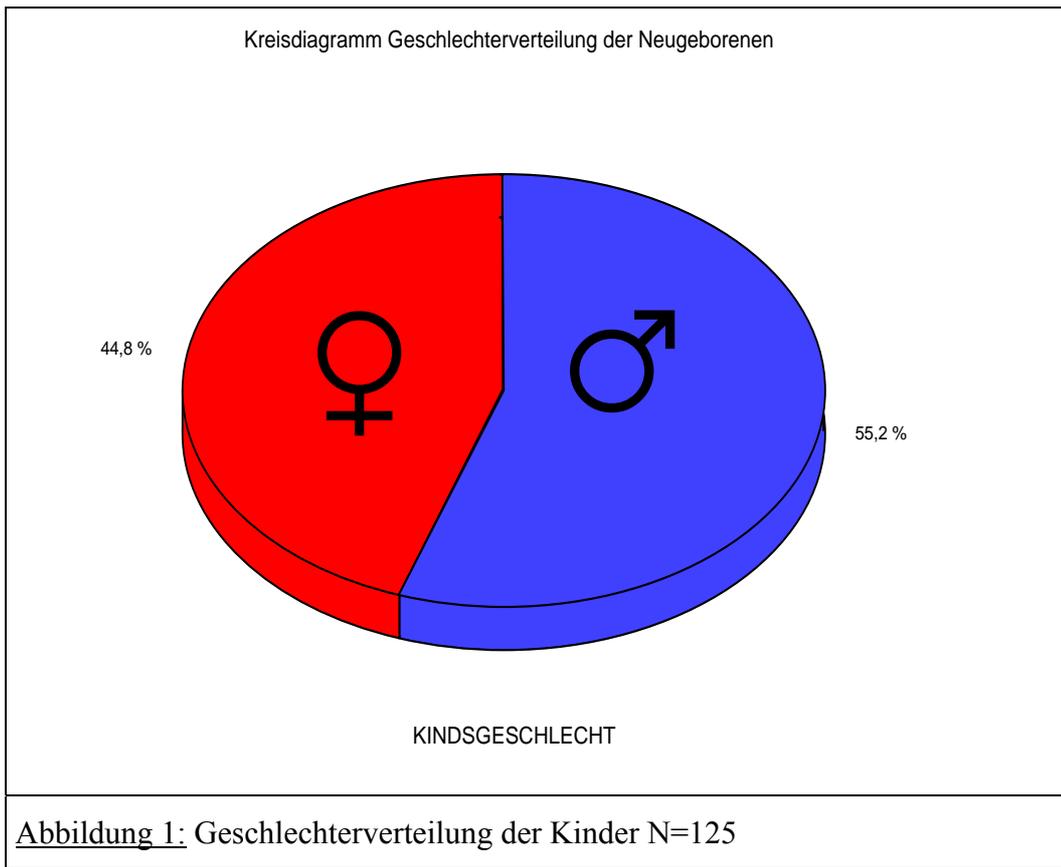
3.2 Klinische Daten der Neugeborenen

Alle Neugeborenen denen Blutsproben aus der Nabelschnur entnommen worden waren, wurden unmittelbar post partum durch den Geburtshelfer oder ggf. anwesenden Pädiater untersucht. Außer der jeweiligen Frühgeburtlichkeit oder gelegentlichen peripartalen Anpassungsstörungen wurden keine weiteren gesundheitlichen Störungen identifiziert. Die parallel zu den für diese Arbeit entnommenen Nabelschnurblutproben abgenommenen arteriellen und venösen Kapillarproben wurden ebenfalls sofort untersucht und im Labor an dort bereitgestellten pH-Metern ausgewertet. Bei den arteriellen pH-Werten gab es einen (0,8%) der mit <7,0 in den Bereich einer schweren Azidose für das Neugeborene gerechnet werden muss. Kontrollen ergaben aber eine rasche Erholung der kindlichen Azidose und keine weiteren gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Weitere 6 (4,8%) arterielle pH-Werte zwischen 7,0 und <7,1 bzw. 31 (24,8%) zwischen 7,1 und <7,2 als mittelschwer bzw. leicht einzustufende Azidosen nahmen einen unauffälligen Verlauf für die Kinder. Mit insgesamt 87 (69,6%) neutralen arteriellen pH-Werten dokumentiert sich ein eher

risikoarmes sicheres geburtshilfliches Management passend zur eher risikoarmen Klientel der Abteilung.

Entsprechend im Durchschnitt um 0,1 höhere venöse pH-Werte sind die erwarteten Pendant-Werte zu den Arteriellen.

In der ersten Stunde nach der Geburt wurden insgesamt 69 (55,2%) männliche und 56 (44,8%) weibliche Neugeborene durch die Hebammen gemessen und gewogen. Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang sind die hierbei dokumentierten Daten. Auf die Ergebnisse der Kopfumfangsmessung wurde bei der Auswertung dieser Arbeit wegen mangelnder zusätzlicher Informationserwartung verzichtet, während sich aus Körpergewicht und Körperlänge über die Formel kg/m^3 der Ponderal Index, als äquivalent zum Body Mass Index des Erwachsenen, für Neugeborene errechnen lässt. Es zeigt sich im Untersuchungsgut eine relativ homogene Normalverteilung mit $N=88$ (70,4%) für ein Kindsgewicht zwischen 3000-4000g, bei jeweils $N=20$ (16%) Kinder $\leq 3000\text{g}$ und $N=17$ (13,6%) Kinder $>4000\text{g}$, sowie $N=93$ (74,4%) für eine Körperlänge zwischen 48-54cm, bei jeweils $N=10$ (8%) Kinder $\leq 48\text{cm}$ und $N=22$ (17,6%) Kinder $>54\text{cm}$. Vergleichbare Daten ergaben sich konsekutiv für den Ponderal Index mit dem Gros der Kinder ($N=100$, 80%) in einem Bereich von $22-<28 \text{ kg/m}^3$ bei Ausreißern nach unten zwischen $18-<22 \text{ kg/m}^3$ ($N=12$, 9,6%) und nach oben zwischen $28-32 \text{ kg/m}^3$ ($N=13$, 10,4%). Die erwähnten Ergebnisse für das Geschlecht (Abb. 1), den Ponderal Index (Abb.2) sowie Körpergewicht und Körperlänge (Abb.3) der Kinder sind noch einmal graphisch veranschaulicht und in Tabelle 5 zusammengefasst



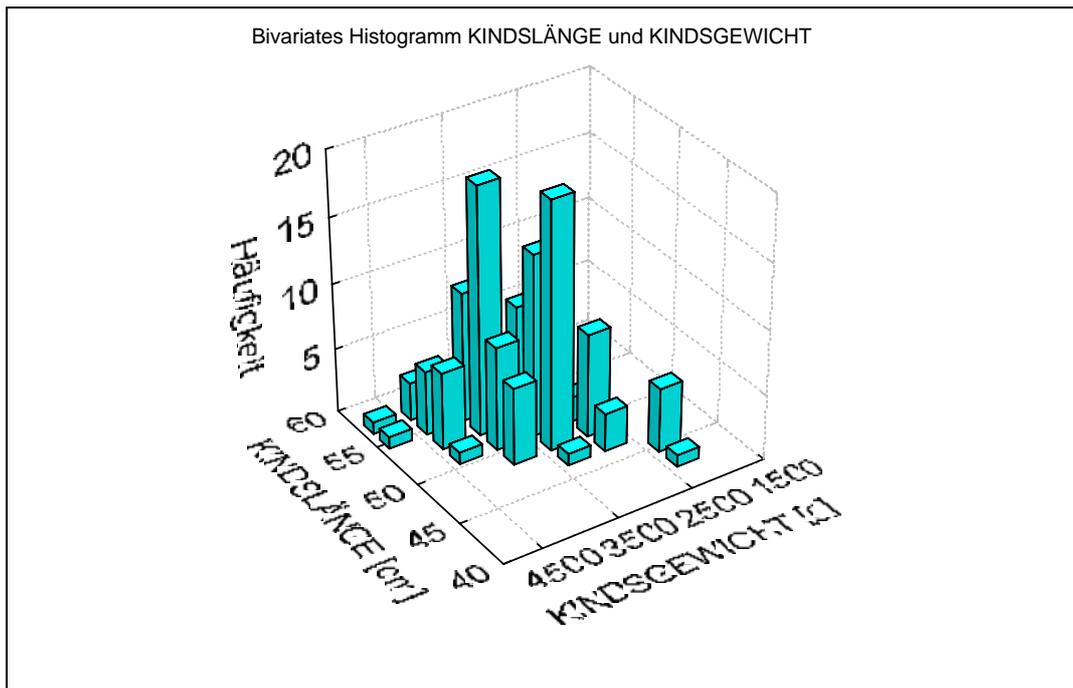


Abbildung 3: Darstellung der Verteilung von Kindsgewicht und Kindslänge

Tabelle 5: Übersicht der klinischen kindlichen Daten (n ♂=69, n ♀=56)

Kinder N=125	Mittelwerte ± Standardabweichung	Wertebereich	Normalwerte
Gewicht in [g]	3461 ± 508	2010 - 4700	3000 - 3500
Größe in [cm]	51,9 ± 2,9	43,0 - 58,0	49 - 52
Ponderal Index [kg/m ³]	24,8 ± 2,3	19,6 - 30,6	22 - 26
pH arteriell	7,25 ± 0,08	6,98 - 7,46	>7,25
pH venös	7,35 ± 0,07	7,14 - 7,57	>7,25

Die Normalwerte stammen aus: Pschyrembel und Dudenhausen 1989

3.3 In der Arbeit erhobene laborchemische Parameter

Insgesamt wurden 20 laborchemische Parameter ausgewertet. Eine Übersicht über die erhobenen Mittelwerte mit Standardabweichungen, Spannweiten, und Mediane stellt die Tabelle 6 dar. Man erkennt an den Messungen der Triglyzerid-, Cholesterin-, HDL-, VLDL-, LDL- und Leptinwerte, dass die jeweiligen Mittelwerte für arterielle und venöse Nabelschnurblutproben fast gleich ausgefallen sind und hochsignifikant miteinander korrelieren ($p < 0,0001$). Somit wurden arterielle und venöse Proben nur für die Lipide und Lipoproteine vollständig bestimmt, während bei Leptin nach 39 Messungen beider Nabelschnurblutproben wegen der engen Korrelation (Abbildung 4) ebenso wie bei Insulin nur noch die venösen Proben bestimmt wurden. Auch für die Fettsäuremuster wurden nach einigen Testbestimmungen, die ebenfalls gleichartige Resultate für die verschiedenen Nabelschnurgefäße erbrachten ausschließlich venöse Proben verwandt.

Damit zeigen die in dieser Arbeit durchgeführten Messungen keine signifikanten Unterschiede der untersuchten Parameter zwischen arteriellem und venösem Nabelschnurblut.

Insgesamt lassen die in Tabelle 6 dargestellten Werte die unterschiedlichen Schwankungsbreiten innerhalb der Gesamtheit einzelner Messparameter erkennen. So liegt zwischen dem Minimum und Maximum der Palmitinsäure (206-676 mg/dl) nur ca. der 3,5fache Faktor, während es beim Insulin (0,7-88,3 $\mu\text{U/ml}$) der über hundertfache Faktor ist. Dazu ist allerdings anzumerken, dass es nur drei Insulinwerte über 20 $\mu\text{U/ml}$ gab (Nr.26, 75,108), die als extreme Werte anzusehen waren.

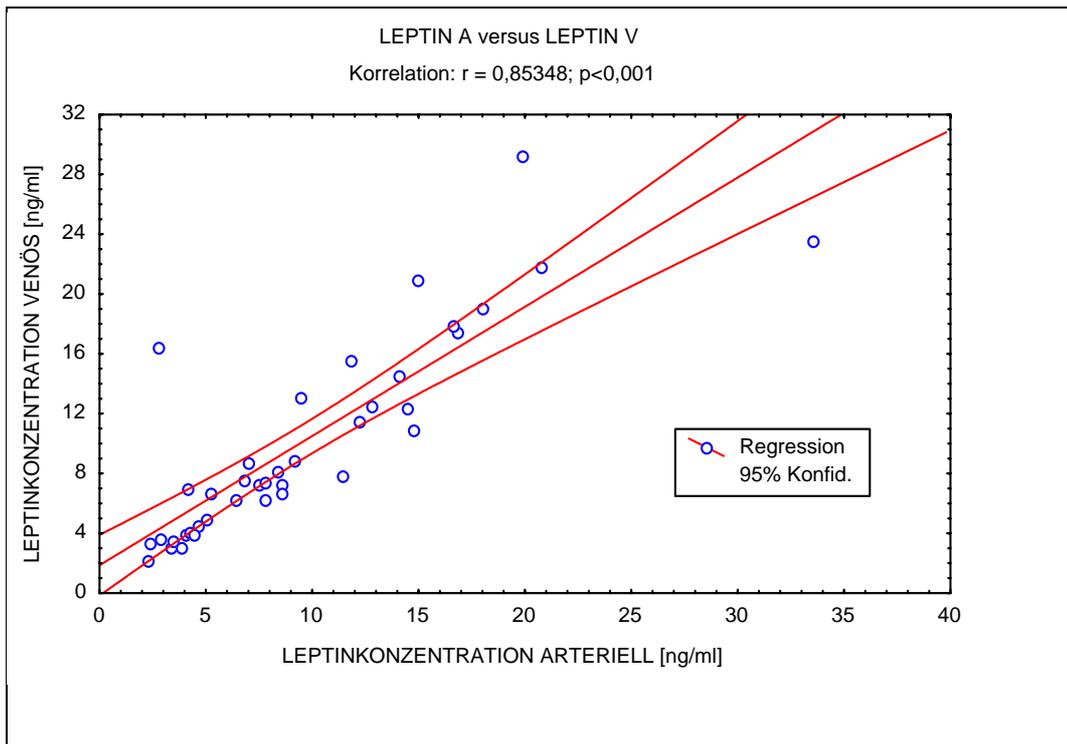


Abbildung 4: Korrelation zwischen den arteriellen und venösen Leptinkonzentrationen

Tabelle 6: Laborchemische Parameter der Lipide und Lipoproteine, der Hormone Leptin und Insulin und der Fettsäuren.				
Parameter	N	Mittelwerte ± Standardabweichung	Wertebereich	
TG A [mg/dl]	124	38 ± 17	5	- 83
TG V [mg/dl]	124	38 ± 18	4	- 100
CHOL A [mg/dl]	124	57 ± 15	21	- 121
CHOL V [mg/dl]	125	57 ± 16	27	- 126
HDL A [mg/dl]	124	21 ± 7	6	- 44
HDL V [mg/dl]	124	21 ± 7	7	- 45
VLDL A [mg/dl]	124	8 ± 3	1	- 17
VLDL V [mg/dl]	124	8 ± 4	1	- 20
LDL A [mg/dl]	124	29 ± 12	2	- 87
LDL V [mg/dl]	124	29 ± 12	6	- 92
Leptin A [ng/ml]	39	9,5 ± 6,5	2,3	- 33,5
Leptin V [ng/ml]	125	10,0 ± 8,3	1,8	- 55,7
Insulin V [µU/ml]	121	6,4 ± 8,8	0,7	- 88,3
Palmitinsäure V [µg/ml]	120	384 ± 88	206	- 676
Stearinsäure V [µg/ml]	120	144 ± 30	61	- 223
Ölsäure V [µg/ml]	120	236 ± 63	111	- 431
Linolsäure V [µg/ml]	120	166 ± 48	67	- 329
Arachidonsäure V [µg/ml]	120	187 ± 52	66	- 338
Docosahexaensäure V [µg/ml]	120	67 ± 29	30	- 215
Gesamtfettsäuren V [µg/ml]	120	1184 ± 274	575	- 2018

3.3.1 Korrelationen der Lipoproteine und Lipide

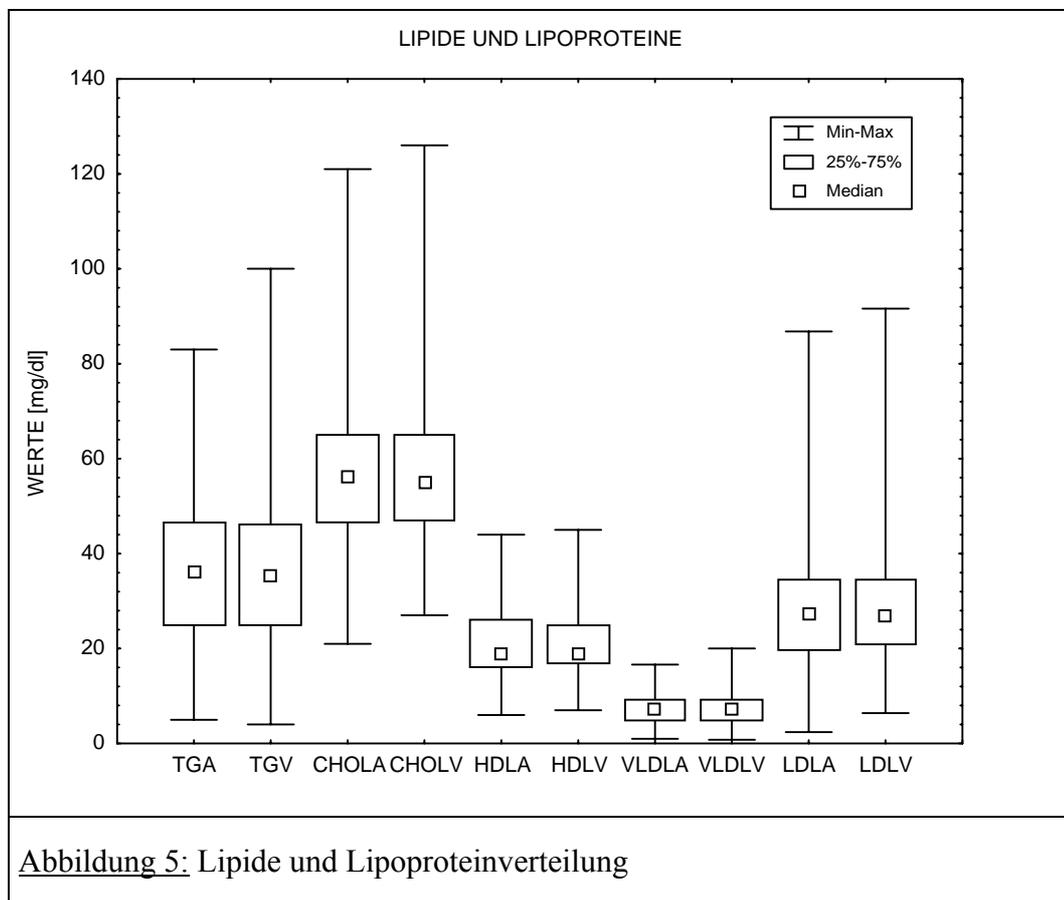
Die engen Korrelationen der Lipide und Lipoproteine untereinander sind in den Abbildungen 5+6 demonstriert. Die fast identischen Werte für arterielle und venöse Nabelschnurblutproben sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt. Die engen Beziehungen der Triglyzeride mit den VLDL, sowie von Cholesterin und LDL werden in Abbildung 6 veranschaulicht. Man kann anhand der eher wolkigen Verteilungsmuster auch die heterogenere Zusammensetzung der HDL erkennen.

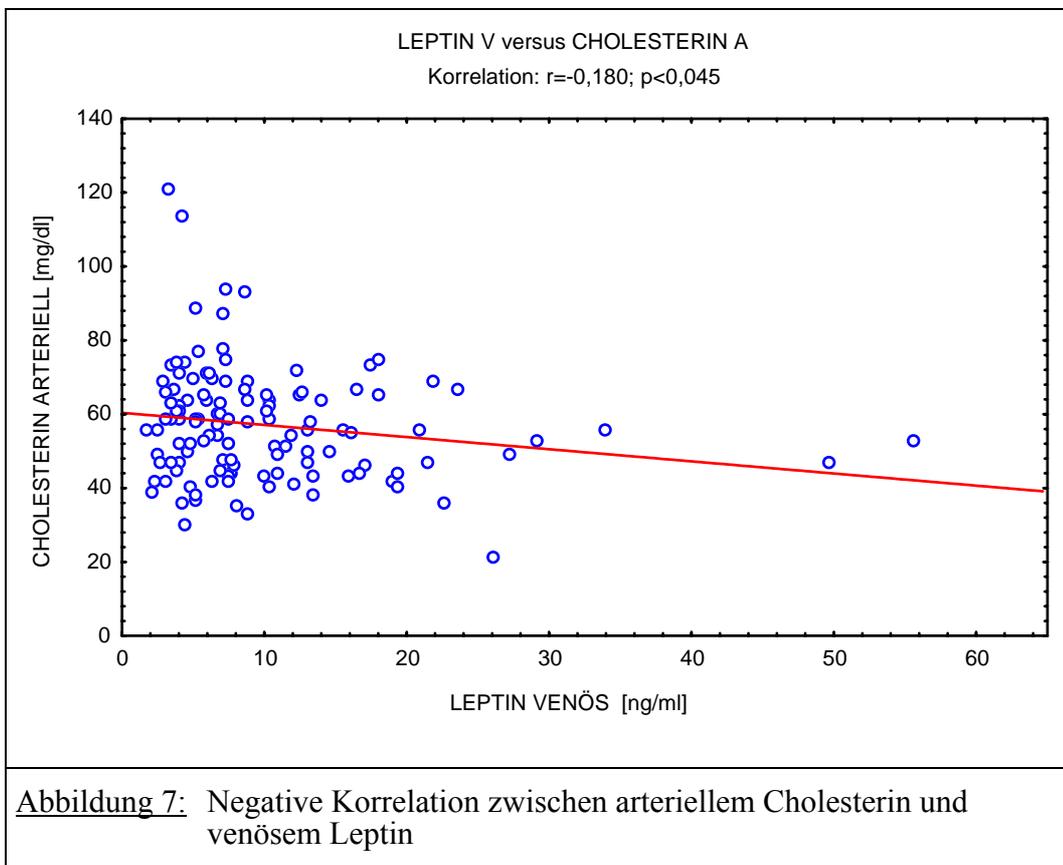
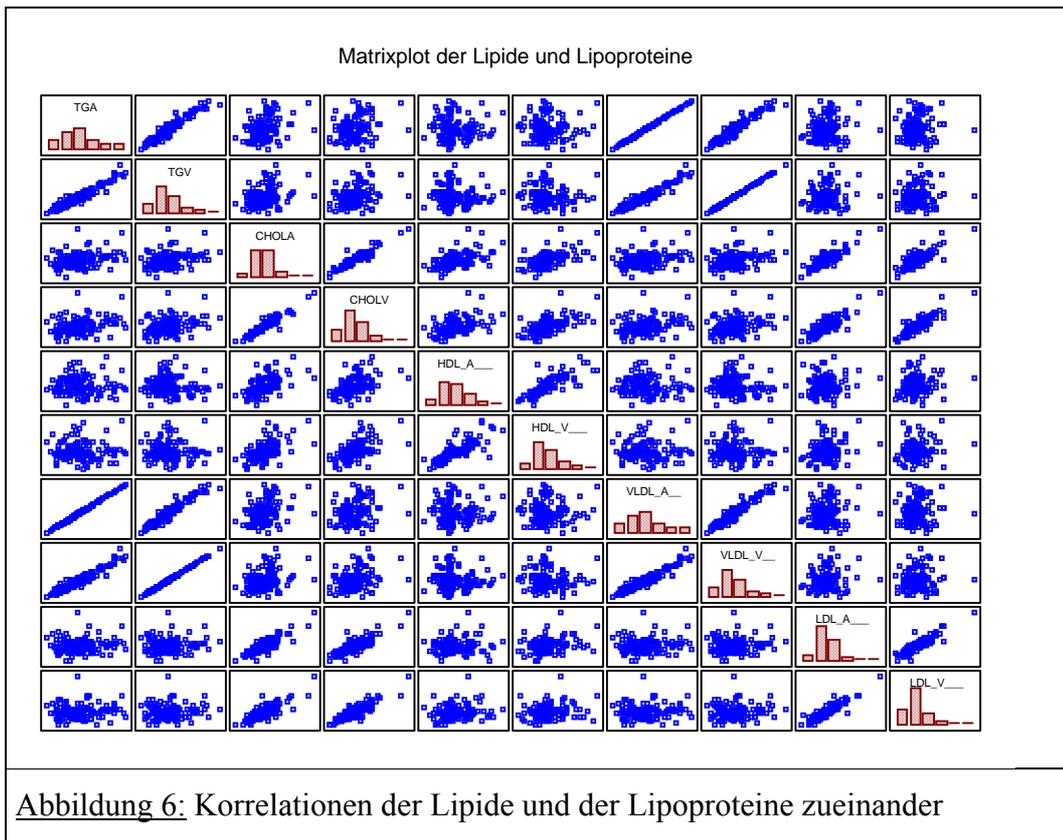
Nicht als Abbildung dargestellt, aber in Korrelationsmatrizen mit signifikanten Werten ($p < 0,05$) errechenbar sind auch die engen Beziehungen zu den Fettsäuren, mit Ausnahme der Lipoproteine LDL mit der Docosahexaensäure, wo keine signifikanten Korrelationen untereinander nachweisbar sind. Ebenso lassen sich

keine signifikanten Korrelationen zu Leptin erkennen, mit Ausnahme einer knapp signifikanten negativen Korrelation der arteriell bestimmten Cholesterinwerte ($r=-0,1803$; $p<0,045$; Abbildung 7).

Für Insulin lassen sich ebenfalls keinerlei Korrelationen mit den Lipiden und den Lipoproteinen darstellen, wenn man den extrem hohen Wert von $88,3 \mu\text{U/ml}$ (Nr.75) herausrechnet. Unter Einbeziehung ergeben sich schwach negative Korrelationen zu den Triglyzeriden und VLDL.

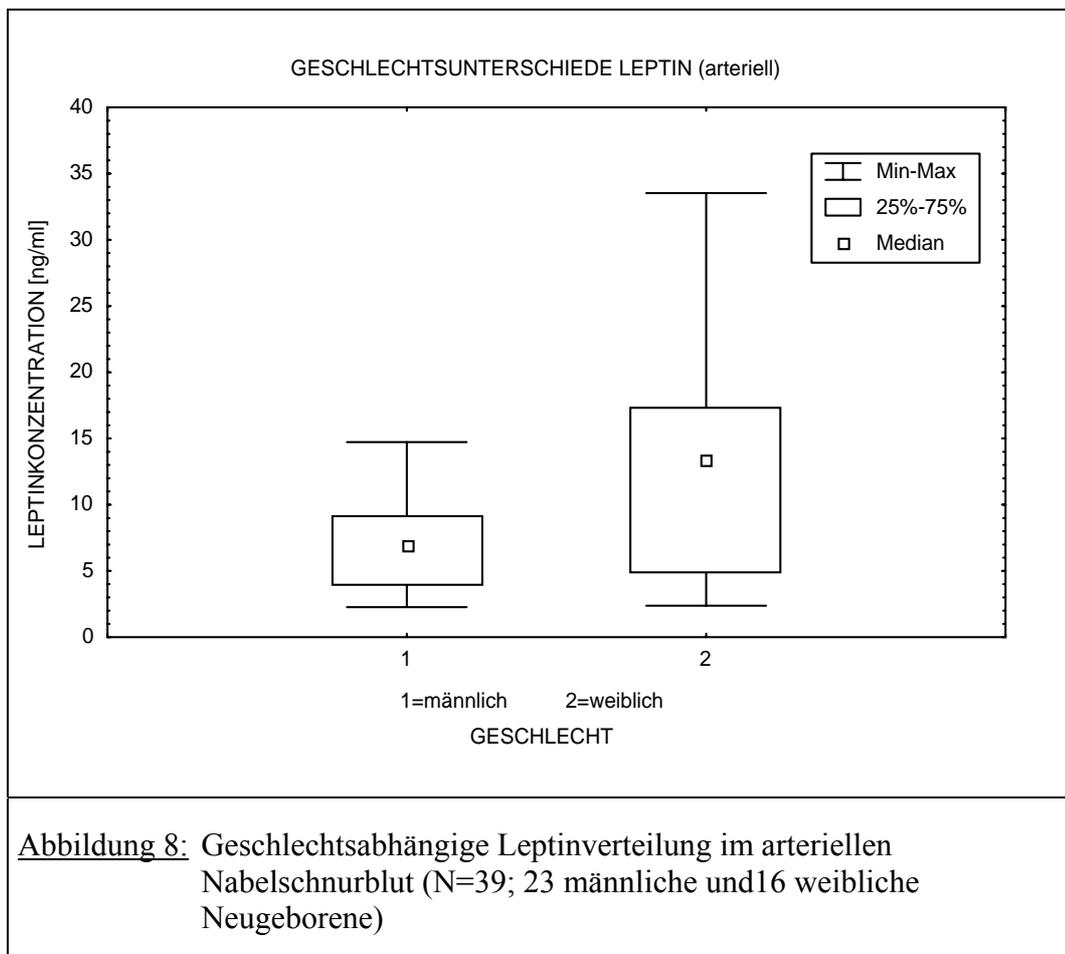
Weitere Korrelationen gibt es für einige klinische Parameter. Arterielle und venöse Triglyzeride und VLDL korrelieren positiv mit dem Schwangerschaftsalter, die beiden arteriellen Werte negativ mit der Parität. Venöses HDL korreliert mit dem Kindsgewicht und der Kindslänge. Cholesterin, HDL und LDL korrelieren mit dem Geschlecht mit höheren Werten bei den weiblichen Neugeborenen.

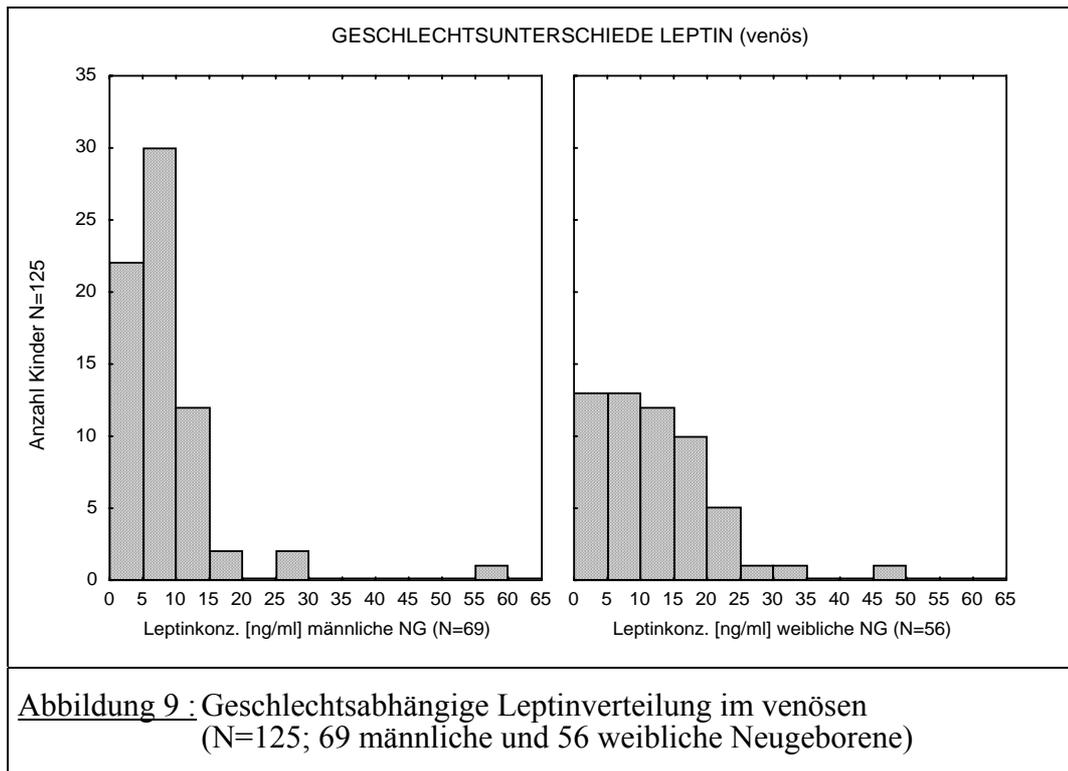




3.3.2 Ergebnisse der Leptinbestimmung und Korrelationen

Die Ergebnisse für die 39 Leptinbestimmungen ergaben $9,52 \pm 6,54$ ng/ml arteriell versus $10,09 \pm 6,63$ venös bzw. für die 125 Leptinmessungen im venösen Nabelschnurblut $10,00 \pm 8,33$ ng/ml als Mittelwerte mit Standardabweichung. Die Spannweite lag zwischen dem niedrigsten Wert von 1,8 ng/ml (Nr.71) und dem höchsten gemessenen Wert von 55,6 ng/ml (Nr.90) jeweils bei venösen Nabelschnurblutproben. In der statistischen Auswertung mittels t-Test für unverbundene Stichproben bestanden signifikante Geschlechtsunterschiede sowohl für die arteriellen Leptinwerte mit $7,16 \pm 3,57$ ng/ml für Knaben (N=23) gegenüber $12,93 \pm 8,30$ ng/ml für Mädchen (N=16), ($p=0,005$; $t=-2,974$; Abbildung 8), als auch für die venösen Leptinmessungen mit $8,35 \pm 7,61$ ng/ml für Knaben (N=69) verglichen mit $12,04 \pm 8,78$ ng/ml für Mädchen (N=56), ($p=0,013$; $t=-2,511$; Abbildung 9).





Ebenfalls klare Korrelationen lassen sich mittels Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen für arterielle ($r=0,399$; $p=0,012$) und venöse ($r=0,273$; $p=0,002$) Leptinwerte in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter feststellen (Abbildung 10).

Zur Verdeutlichung der höheren Leptinkonzentration mit zunehmenden Schwangerschaftsalter, teilten sich die Neugeborenen in zwei Gruppen nach Schwangerschaftsdauer bzw. Reifegrad. Man spricht von reifgeborenen Kindern per definitionem ab der 38.SSW und von Frühgeborenen unter der 38.SSW, so dass dies die Kriterien der Unterteilung waren. Da die Gruppe der Frühgeborenen sehr klein war, wurde die 38.SSW noch in die Gruppe der Frühgeburten miteinbezogen. Die Gruppe der reifgeborenen und übertragenen (>40.SSW) Kinder mit N=114 wurde der Gruppe der „Frühgeborenen“ mit N=11 in einem t-Test für unverbundene Stichproben gegenübergestellt und es resultierten wiederum für arterielles Leptin mit $4,06 \pm 1,48$ ng/ml gegenüber $10,33 \pm 6,62$ ng/ml ($p=0,044$; $t=-2,085$) und venöses Leptin mit $4,03 \pm 1,5$ ng/ml für die „Frühgeborenen“ versus $10,58 \pm 8,49$ ng/ml für die „Reifgeborenen“ ($p=0,012$; $t=-2,544$; Abbildung 11) signifikante Unterschiede. Eine weitergehende Analyse getrennt nach Geschlechtern ergab keine zusätzlichen Erkenntnisse in den beiden Gruppen, was auch in der niedrigen Fallzahl für die Gruppe der Frühgeborenen bedingt sein dürfte.

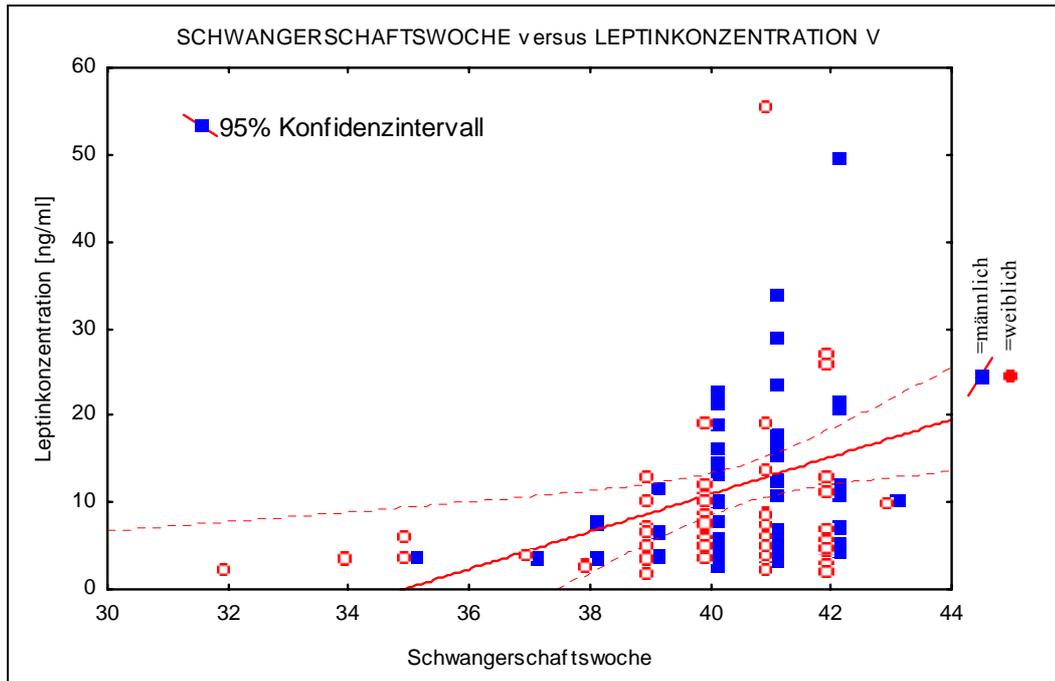


Abbildung 10: positive Korrelation zwischen Tragzeit (SSW) und Leptin mit Getrennter Darstellung von männlichen und weiblichen Neugeborenen.

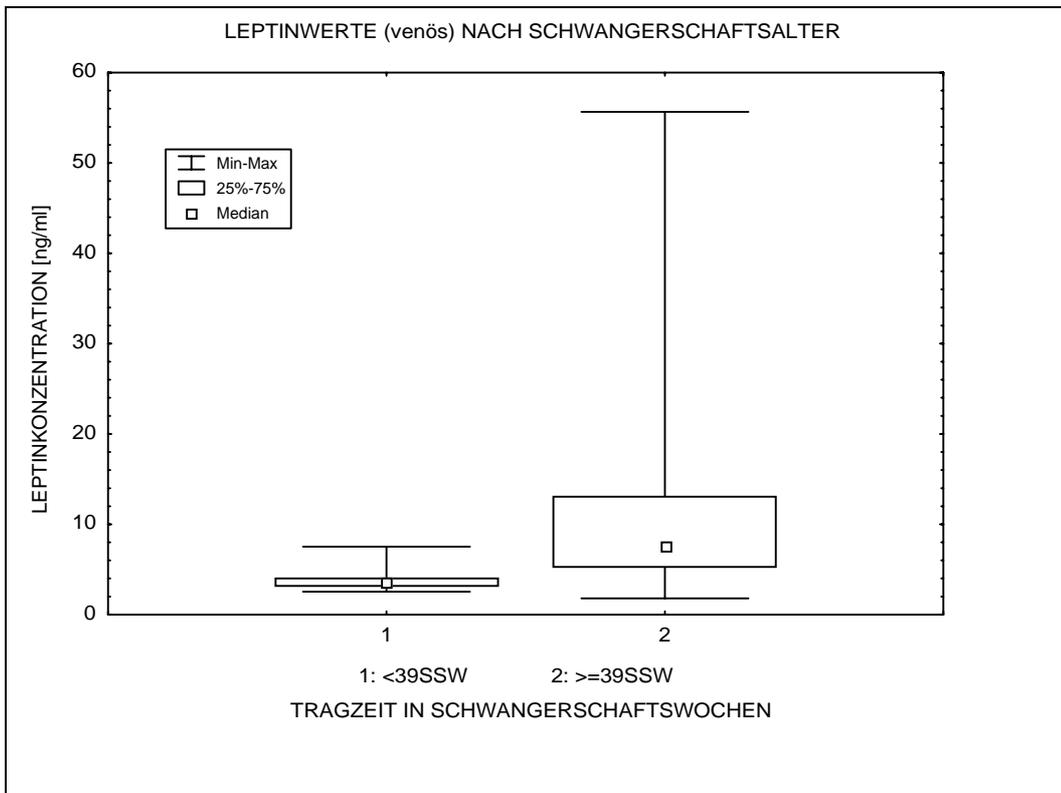
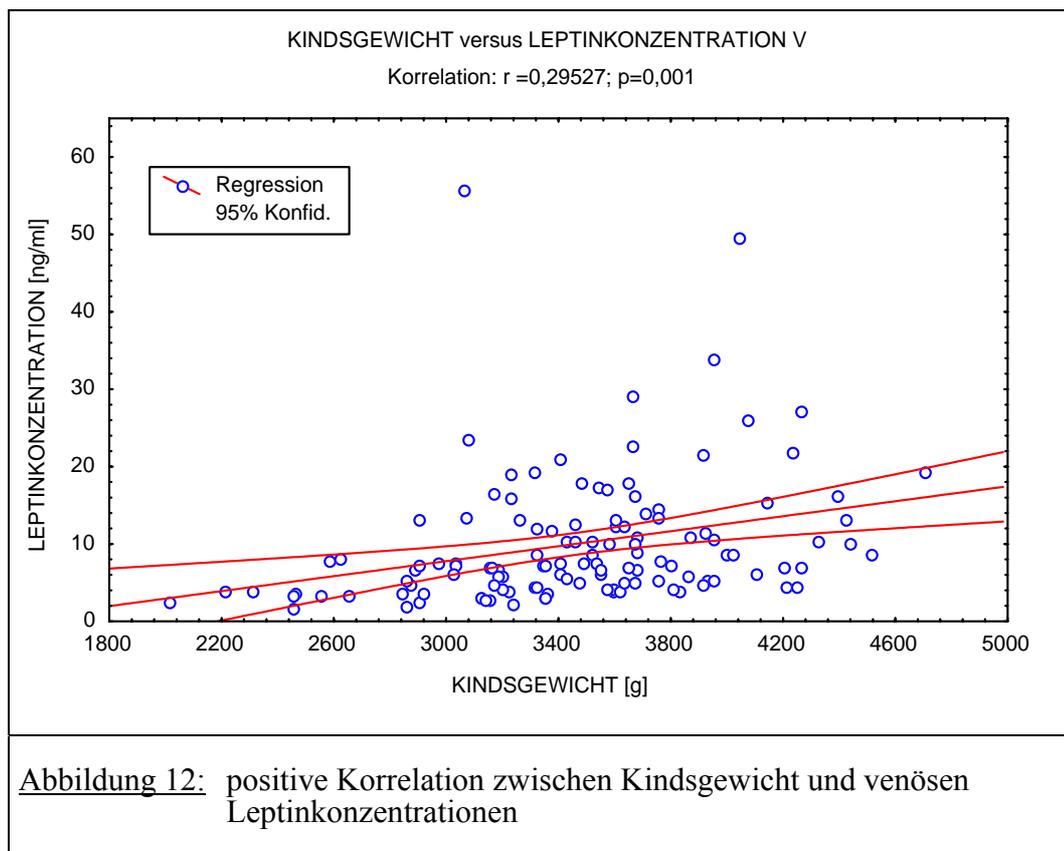
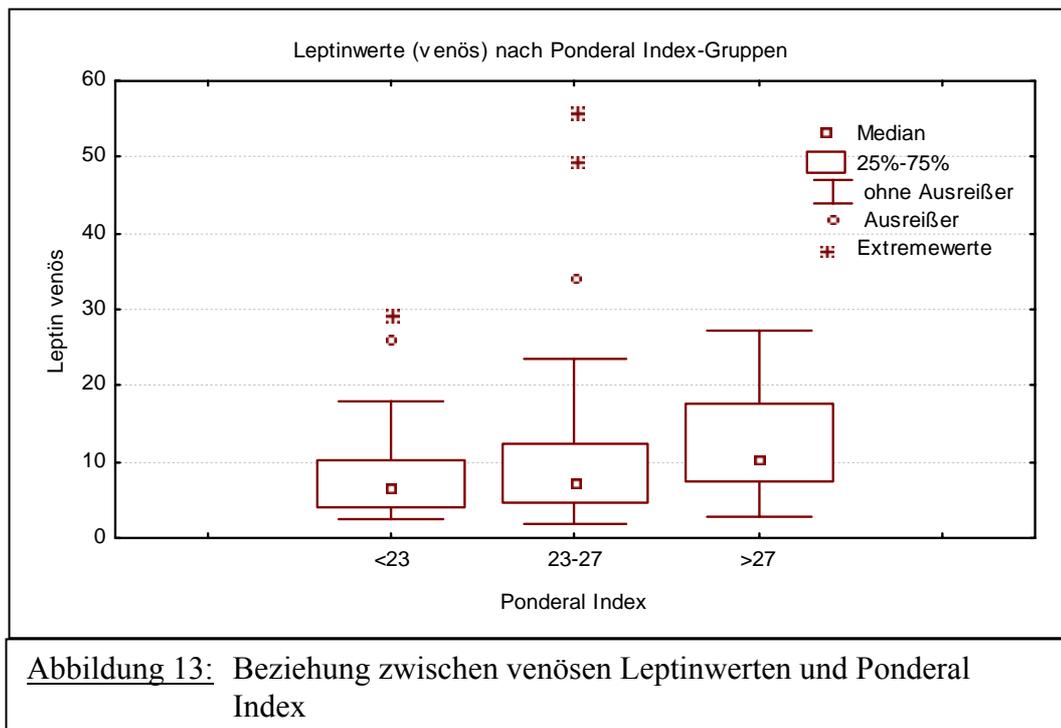


Abbildung 11: Unterschiede der venösen Leptinkonzentrationen nach Einteilung der Kinder in zwei Gruppen: <39.SSW (N=11) versus \geq 39.SSW (N=114)

Neben den schon bei den Lipiden gezeigten negativen Korrelationen der venösen Leptinspiegel mit arteriellem Cholesterin gab es auch signifikante positive Korrelationen bei Erstellung der Korrelationsmatrizen mit der kindlichen Körperlänge ($r=0,213$; $p=0,017$) sowie mit dem Kindsgewicht ($r=0,295$; $p=0,001$), wie in Abbildung 12 graphisch dargestellt. Zum Ponderal Index ließen sich knapp keine signifikanten Korrelationen feststellen, aber eine Tendenz zu höheren Leptinwerten mit zunehmender kindlicher Körpermasse ist in Abbildung 13 erkennbar. Weitere Korrelationen ließen sich insbesondere zu den mütterlichen Parametern, aber auch zu den Lipiden, Lipoproteinen und Fettsäuremustern nicht finden.



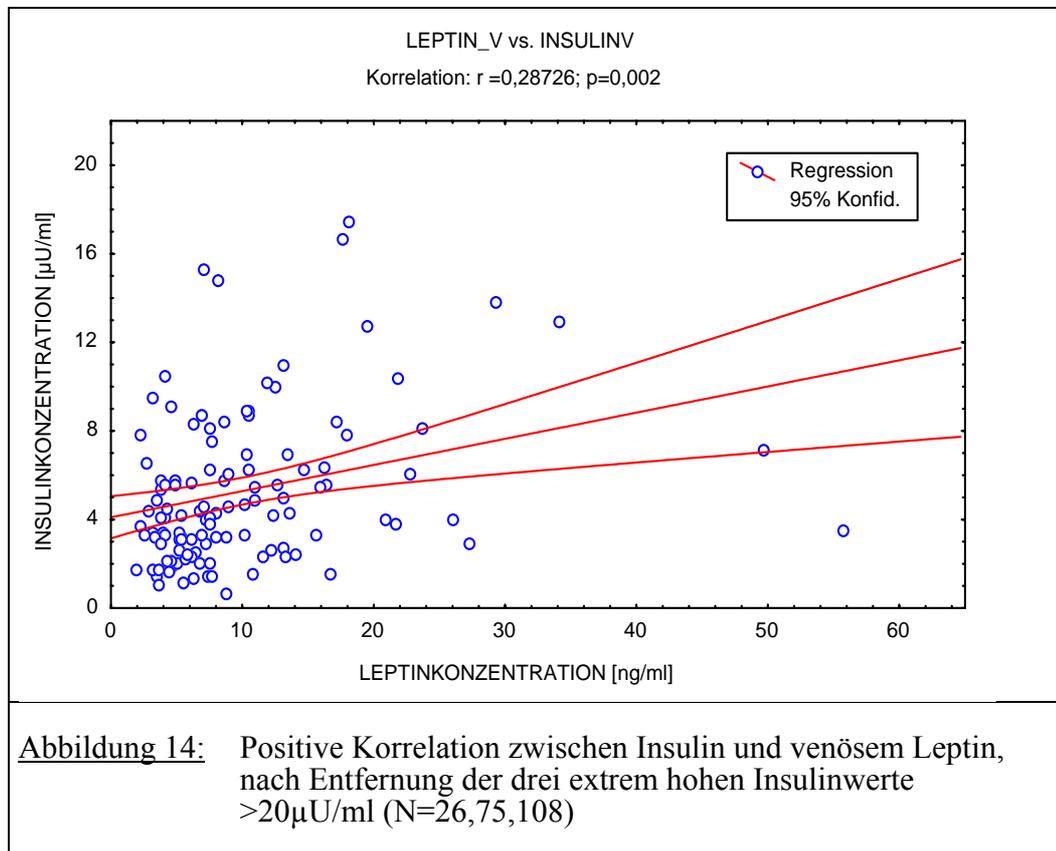


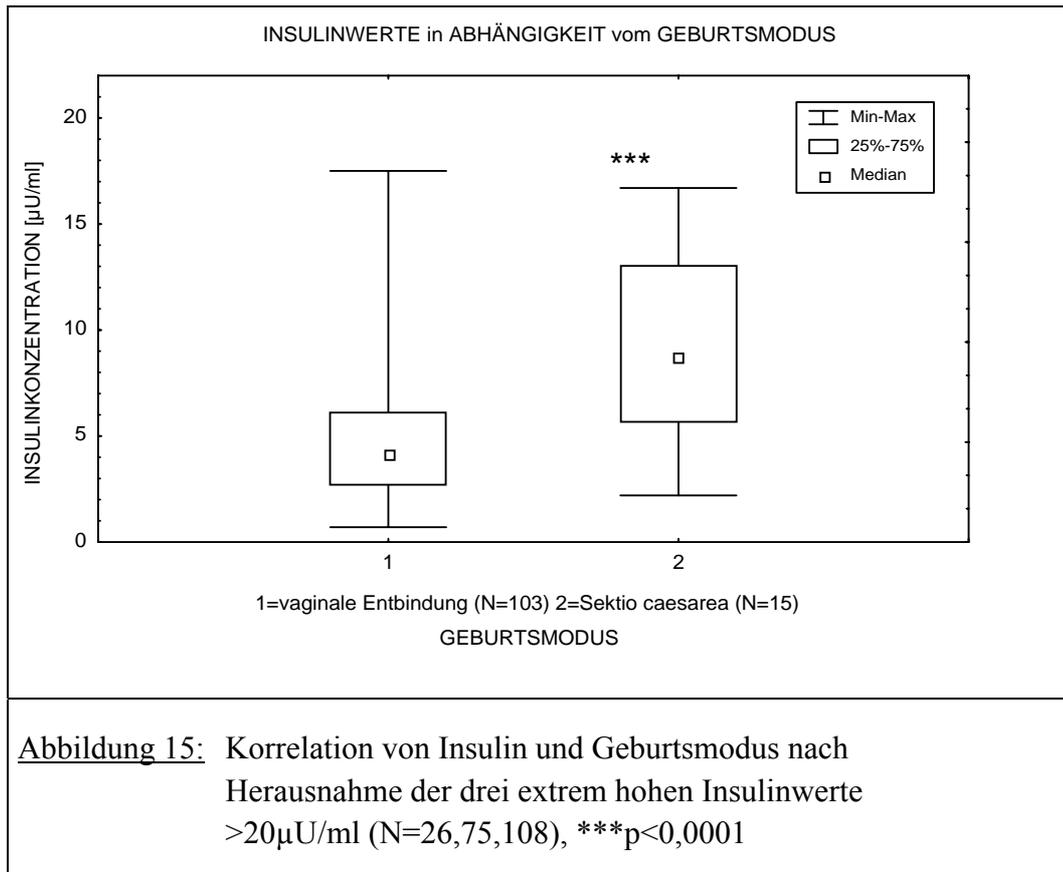
3.3.3 Ergebnisse der Insulinmessung und Korrelationen

Es konnten insgesamt 121 venöse Insulinproben bestimmt werden. Der Mittelwert lag bei $6,35 \pm 8,79 \mu\text{U/ml}$, der niedrigste Wert bei $0,7 \mu\text{U/ml}$ (Nr.8) und der Höchste bei $88,3 \mu\text{U/ml}$ (Nr.75). Es gab überhaupt nur drei Insulinwerte die über $20 \mu\text{U/ml}$ lagen, bemerkenswert außer dem zuvor genannten Extremwert bei dem kleinsten Neugeborenen von 2010g und 43cm in der 32.SSW, noch bei zwei ansonsten nicht weiter auffälligen Neugeborenen mit $34,0 \mu\text{U/ml}$ (Nr.26) und mit $22,1 \mu\text{U/ml}$ (Nr.108) deutlich moderater erhöht. Unter Berücksichtigung aller Insulinwerte ergaben sich relativ viele zum Teil nur knapp signifikante Korrelationen mit arteriellen und venösen Triglyzerid- und VLDL-Werten ($r=-0,201$; $p=0,028$ arteriell und $r=-0,183$; $p=0,045$ venös), der Kindslänge ($r=-0,192$; $p=0,035$), der Größe der Mutter ($r=-0,206$; $p=0,035$), dem Alter der Mutter ($r=0,232$; $p=0,010$), der Parität ($r=0,192$; $p=0,035$), dem Schwangerschaftsalter ($r=0,428$; $p<0,001$) und dem Geburtsmodus ($r=0,189$; $p=0,038$), wobei die negative Korrelation zum Schwangerschaftsalter hochsignifikant erschien.

Die ansonsten homogenere Verteilung der Insulinwerte führte zu einer Berechnung der Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen unter Ausschluss der drei o.g. Insulinwerte über $20 \mu\text{U/ml}$. Dies schaffte nun eine neue Konstellation der Korrelationsparameter. Unter Wegfall der vorherigen Korrelationen ergaben sich nun signifikante Beziehungen zu beiden Leptinkonzentrationen ($r=0,486$; $p=0,004$ arteriell und $r=0,287$; $p=0,002$ venös; Abbildung 14), sowie für das Kindsgewicht ($r=0,199$; $p=0,030$) und hochsignifikant für den Geburtsmodus ($r=0,414$; $p<0,001$). Fokussiert man sich auf diese Abhängigkeit voneinander und führt den t-Test für unverbundene Stichproben durch so ergeben sich Mittelwerte

von $4,74 \pm 2,95 \mu\text{U/ml}$ für die 103 vaginalen Entbindungen und von $9,03 \pm 4,44 \mu\text{U/ml}$ für die Kaiserschnitte mit einem p-Wert $< 0,0001$ und einem t-Wert von $-4,90$ (Abbildung 15).





3.3.4 Ergebnisse der Fettsäuremuster und Korrelationen

Die gaschromatographisch bestimmten Fettsäuremuster sind für insgesamt sechs langkettige Fettsäuren unterschiedlicher klinischer Wertigkeit ausgewertet worden. Zusätzlich ist die Gesamtmenge dieser sechs Fettsäuren mit im Mittel 1184 ± 274 µg/ml errechnet und miteinbezogen worden. Es wurden zwei gesättigte Fettsäuren mit Palmitinsäure C16:0 (384 ± 88 µg/ml) und Stearinsäure C18:0 (144 ± 30 µg/ml), eine einfach ungesättigte Fettsäure mit Ölsäure C18:1 ω-9 (236 ± 63 µg/ml), eine zweifach ungesättigte Fettsäure mit Linolsäure C18:2 ω-6 (166 ± 48 µg/ml) und zwei mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit Arachidonsäure C20:4 ω-6 (187 ± 52 µg/ml) und Docosahexaensäure C22:6 ω-3 (67 ± 29 µg/ml) ausgewertet (Tabelle 6 und Abbildung 16). Die Erstellung der Korrelationsmatrizen ergab für die hauptsächlich interessierenden Hormone Leptin und Insulin keinerlei Beziehungen zueinander wie in Tabelle 7 dargestellt. Auch zu den kindlichen klinischen Parametern waren keine signifikanten Korrelationen zu erkennen. Ganz im Gegensatz dazu bestanden enge Korrelationen fast aller Fettsäuren mit den Lipiden und den Lipoproteinen. Ausnahmen waren nur fehlende Korrelationen zwischen Docosahexaensäure und sowohl den beiden HDL- als auch den LDL-Werten, und auch zwischen Öl- und Linolsäure und den arteriellen HDL-Werten.

Weiter fanden sich signifikante Korrelationen zwischen Linolsäure und dem Schwangerschaftsalter ($r=0,209$; $p=0,022$), Palmitin-, Öl-, Arachidon- und Gesamtfettsäuren und dem Alter der Mutter ($r=-0,182$, $r=-0,187$, $r=-0,189$, $r=-0,194$; $p=0,046$, $p=0,040$, $p=0,038$, $p=0,034$ der Reihenfolge nach) und Palmitin-, Öl-, Docosahexaen- und Gesamtfettsäuren und der Parität ($r=-0,212$, $r=-0,183$, $r=-0,249$, $r=-0,206$; $p=0,020$, $p=0,045$, $p=0,006$, $p=0,024$ der Reihenfolge nach). Die wegen der Wichtigkeit für den fetalen Organismus bedeutsame Korrelation der Docosahexaensäure und der mütterlichen Parität ist abschließend in Abbildung 17 dargestellt.

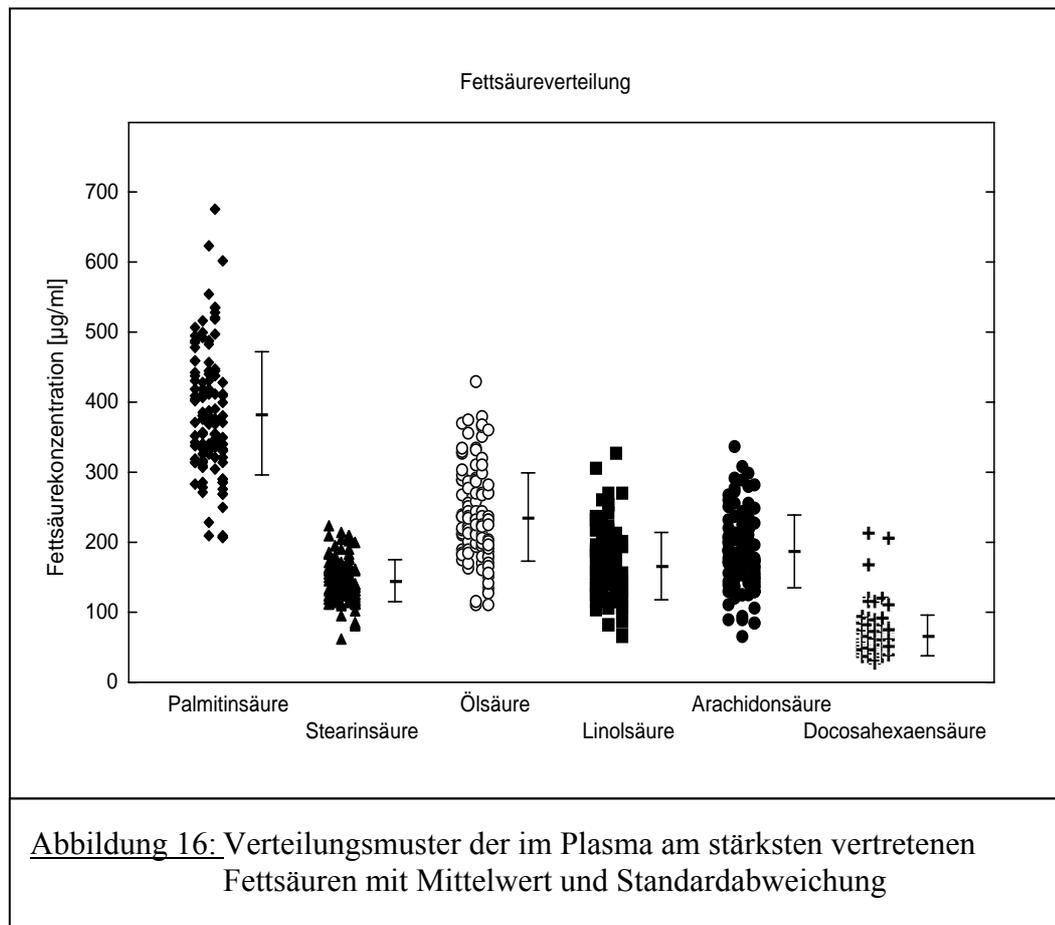
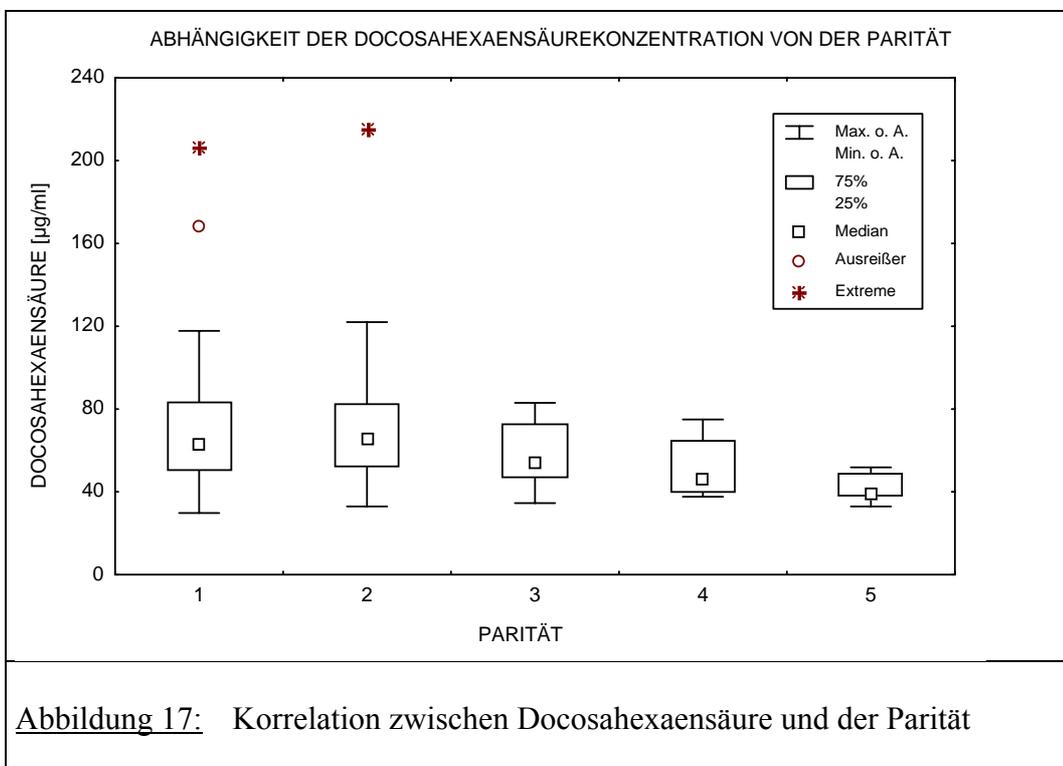


Tabelle7: Korrelation zwischen Fettgewebshormonen und Fettsäurekonzentrationen							
Fettsäuren		Leptin(arteriell) [ng/ml]		Leptin (venös) [ng/ml]		Insulin (venös) [μU/ml]	
		N=36		N=120		N=116	
Korrelation und Signifikanz		r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
Palmitinsäure	C16:0	0,082	0,634	-0,066	0,473	0,042	0,653
Stearinsäure	C18:0	0,065	0,707	-0,063	0,494	0,028	0,764
Ölsäure	C18:1	-0,117	0,497	-0,101	0,274	0,042	0,654
Linolsäure	C18:2	0,015	0,932	-0,071	0,444	-0,021	0,824
Arachidonsäure	C20:4	0,076	0,661	-0,023	0,802	-0,006	0,950
Docosahexaensäure	C22:6	-0,169	0,324	-0,116	0,209	-0,127	0,173
Gesamtfettsäuren		-0,004	0,981	-0,080	0,383	0,008	0,934



4. Diskussion

4.1 Interpretation der klinischen mütterlichen und kindlichen Daten

Insgesamt wurde konsekutive Nabelschnurblut von 125 Neugeborenen in einem Zeitraum von zwei Monaten in einem Allgemeinen Krankenhaus im Osten Hamburgs ohne spezifische Auswahlkriterien für diese Arbeit rekrutiert. Bei einem niedrigen geburtshilflichen Risikoprofil des untersuchten Patientenguts, mit nur wenigen und leichten schwangerschaftstypischen Erkrankungen der Mütter und einem spärlichen Anteil an Frühgeburten sind die Ergebnisse aus einem repräsentativen Normkollektiv erhoben worden. Insbesondere die kindlichen Parameter entsprechen den durchschnittlichen Werten normalgewichtiger reifer Neugeborener im oberen Normbereich, ordnet man sie den durchschnittlichen Geburtsmaßen von 49-52cm für die Kindslänge und 3000-3500g für das Geburtsgewicht zu (Pschyrembel und Dudenhausen 1989).

In Bezug auf die mütterlichen Parameter ergeben sich leicht abweichende Daten die näher analysiert werden müssen. Zunächst muss festgestellt werden, dass das Patientenkontingent des AK Wandsbek überwiegend aus sozial schwachen Schichten der umliegenden Stadtteile mit einem hohen Ausländeranteil stammt. Dieses könnte das niedrigere Durchschnittsalter von 27,1 Jahren und die höhere durchschnittliche Geburtenzahl von 1,9 Kindern erklären, vergleicht man die Daten mit den aktuellen Zahlen des Statistischen Bundesamtes für 2002 mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 29,6 Jahren und einer Kinderzahl von 1,4 in der Bundesrepublik Deutschland.

Selbst im innereuropäischen Vergleich ist Deutschland, wie in aktuellen Meldungen der Radioanstalten und Printmedien im Januar des Jahres 2003 verlautete, Schlusslicht was die Geburtenrate angeht. Der überdurchschnittlich hohe Ausländeranteil und der eher schwache Sozialstatus der Frauen dürften daher verantwortlich für diese Abweichungen in den klinischen Daten des Alters und der Parität der Mütter sein.

Ob auch das hohe durchschnittliche Körpergewicht und der hohe Body Mass Index durch psychosoziale und sozioökonomische Faktoren bedingt sind lässt sich nicht abschließend beurteilen. In einer Studie des Women`s Health Care Institutes in Boston mit 15.262 schwangeren Frauen konnte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gestationshypertonus oder einer Präeklampsie bei adipösen Frauen festgestellt werden (Thadhani et al 1999) während sich bei den hier untersuchten Frauen gerade keine erhöhten Risiken fanden. Dieses lässt sich durch die bereits bei Auswahl der Geburtsklinik vorab durchgeführte Selektion erklären, da Risikoschwangerschaften überwiegend in Perinatalzentren entbunden werden.

Zu einer Zeit, in der das Sicherheitsbedürfnis der werdenden Eltern einerseits, und die zunehmende Inanspruchnahme von Sterilitätsbehandlungen und dem daraus resultierenden Anstieg an Mehrlingsgraviditäten andererseits die Bildung von Perinatalzentren fördert, werden Kliniken ohne neonatologische Intensivstation und

pädiatrische „rund um die Uhr“ Versorgung schon aus forensischen Gründen zunehmend weniger Risikogeburtshilfe anbieten können. Da in der gynäkologisch geburtshilflichen Abteilung des AK Wandsbek nur zur normalen Regelarbeitszeit ein Pädiater anwesend ist und eine Versorgung Frühgeborener vor der 32.SSW nicht dauerhaft gewährleistet ist, erklärt sich der hohe Anteil an termin- oder reifgeborenen Kindern schon aus diesem Grund. Auch die niedrige Kaiserschnitttrate von 12,8% im untersuchten Kollektiv ist letztlich eine Folge der Selektion einer geburtshilflich niedrig anzusiedelnden Risikoklientel, da die mit besonderen Risiken behafteten Schwangeren von den niedergelassenen Frauenärzten primär in Perinatalzentren überwiesen werden. Die nur geringe Anzahl azidotischer Blutgasanalysen (pH-Werte) post partum, sowie das annähernde Gaußverteilungsmuster des Ponderal Index der Neugeborenen (Abbildung 2) untermauern das Vorhandensein eines Normalkollektivs für die Analyse der untersuchten Laborparameter.

4.2 Interpretation der Messung von Lipiden und Lipoproteinen

Triglyzeride, Gesamtcholesterin, VLDL, LDL und HDL konnten in allen Nabelschnurblutproben nachgewiesen werden. Die gemessenen Konzentrationen entsprechen in ihrer Verteilung denen Erwachsener. Die Höhe der Werte ist allerdings deutlich niedriger (Skinner et al 1983). Die Korrelationen der Lipoproteine mit den Triglyzeriden und Cholesterin bestätigen die auch bei Erwachsenen vorhandenen Transportmechanismen, in dem die Triglyzeride hauptsächlich in den VLDL und Cholesterin in den LDL transportiert werden (siehe auch Tabelle 1 und Abbildung 6).

Jede Substanz, die in der Plazenta zwischen mütterlichem und fetalem Blutkreislauf ausgetauscht wird, muß den Synzytiotrophoblasten passieren. Dieser ist ca. 4µm dick und besteht aus zwei Membranen (Kaufmann und Scheffen 1998). Die unveresterten Fettsäuren passieren die Plazenta entweder durch Diffusion oder zum Teil selektiv unterstützt durch membranständige „fatty acid binding proteins“ (FABPs) (Glatz und van der Vusse 1996; Veerkamp et al 2000). Die veresterten Fettsäuren werden in den Lipoproteinen transportiert und müssen durch ortsansässige Lipasen zunächst freigesetzt werden um vom mütterlichen in den fetalen Kreislauf zu gelangen.

Die menschliche Plazenta besitzt spezifische Rezeptoren an denen die Lipoproteine, vor allem VLDL, aber auch LDL und HDL in absteigender Affinität binden (Naoum et al 1987, Wittmaack et al 1995).

Die Tatsache, dass die maternalen Triglyzeride im Verlauf der Schwangerschaft deutlich ansteigen, während die Cholesterinwerte zumeist nur marginal erhöht sind (Al et al 1995, Coleman 1989) lassen die Triglyzeride aus den VLDL als Hauptquelle der essentiellen Fettsäuren für die Plazenta vermuten.

Die positive Korrelation sowohl der Triglyzeride als auch der VLDL im untersuchten Kollektiv mit dem Alter der Schwangerschaft und damit auch Produktivität der Plazenta untermauern diese Annahme. Die zunehmende Aktivität der Lipoproteinlipase in der reifen Plazenta sowie das vermehrte mütterliche Angebot ermöglicht die steigende Verwertung der Triglyzeride (Bonet et al 1992), die dem Feten schließlich in Terminnähe eine Fettspeicherung von 7g/die ermöglichen (Widdowson 1968).

Die negative Korrelation der arteriellen Triglyzeride und VLDL mit der Parität könnten umgekehrt mit einer reduzierten Bereitstellung der notwendigen Fettsäuren z.B. durch eine geringere LPL-Aktivität oder ein reduziertes mütterliches Angebot in Zusammenhang stehen, wie am Beispiel der Docosahexaensäure im Kapitel der Fettsäurebestimmungen noch ausführlicher diskutiert wird.

Die engen Korrelationen der in dieser Arbeit ausgewerteten langkettigen Fettsäuren mit den Lipiden und den Lipoproteinen sind anhand ihrer Herkunft zu interpretieren, denn langkettige Fettsäuren können nur in veresterter Form im Plasma transportiert werden und stammen aus den Lipoproteinen.

Es gab keine Unterschiede zwischen arteriellen und venösen Nabelschnurblutproben. Dies bestätigt Untersuchungsergebnisse, die zwar höhere Lipid- und Lipoproteinwerte bei schwangeren gegenüber nichtschwangeren Frauen feststellten, aber keine signifikanten Unterschiede in arteriellen und venösen Nabelschnurblutproben fanden (Neary et al 1995). Die Autoren folgerten daraus, dass keine Cholesterinsynthese oder Diffusion von Cholesterin in der Plazenta stattfindet. Dies stimmt mit der Annahme, dass das Cholesterinester hauptsächlich aus der LCAT-Aktivität des fetalen Plasmas stammt überein (Hoving et al 1994).

Von anderen Autoren beschriebene Geschlechtsunterschiede mit höheren Cholesterin-, LDL- und HDL-Werten bei weiblichen Neugeborenen (Bastida et al 1997) konnten in dieser Arbeit bestätigt werden. Von Bastida und Mitarbeitern wurden insgesamt 548 Neugeborene untersucht und die geschlechtsabhängigen Unterschiede waren zwar gering, aber signifikant. Diese schon intrauterin vorhandenen Geschlechtsunterschiede in der vor allem Cholesterin enthaltenden Lipidfraktion erlauben die Vermutung bereits präpartal existenter Faktoren, die dies zu beeinflussen vermögen. Ob diese Einflüsse hormoneller oder genetischer Herkunft sind, lässt sich mit den hier vorliegenden Daten nicht klären.

Mit dem venösen HDL korrelierten außerdem das Kindsgewicht und die Kindslänge knapp signifikant, aber nicht der hieraus errechnete Ponderal Index, was hier zu eher wenig aussagekräftigen Ergebnissen führte.

Bezüglich der Frage nach hormoneller Regulation der Lipoproteine und Lipide durch Leptin oder Insulin ließen sich mit einer Ausnahme keinerlei direkte Beziehungen erkennen. Insbesondere bei Leptin erschien die Feststellung einer direkten Wirkung auf den Fettsäuremetabolismus von Interesse. Die Plazenta könnte ihren eigenen Fettsäurebedarf mittels plazentarer Leptinwirkung auf das mütterliche Fettgewebe regulieren (Haggarty 2002) und damit möglicherweise zu einer bedeutenden Einflussgröße für die Bereitstellung von wichtigen Energiebestandteilen und Zellbausteinen für das fetale Wachstum werden.

Nur eine knapp signifikante negative Korrelation zwischen Leptin und arteriellem Cholesterinspiegel lässt auf einen vorstellbaren Zusammenhang schließen, der möglicherweise auch für die geschlechtsabhängigen Unterschiede verantwortlich sein könnte.

Leptin stimuliert die Lipolyse (Gomez et al 1999, Masuzaki et al 1997) und hohe fetale Cholesterinspiegel könnten über autoregulative Mechanismen zu einer Absenkung der Leptinspiegel führen, was die vorhandenen Ergebnisse erklären würde. Weitere Untersuchungen sind erforderlich um diese Annahme zu bestätigen.

4.3 Interpretation der Leptinmessungen

Leptin konnte in sämtlichen Nabelschnurblutproben nachgewiesen werden. Die Variationsbreite der gemessenen Leptinkonzentrationen liegt zwischen 1,8-55,6 ng/ml und befindet sich im Bereich anderer Literaturangaben (Matsuda et al 1997; Schubring et al 1997). Nachdem in dieser Arbeit die ersten 40 Proben beider Nabelschnurgefäße ausgewertet wurden, resultierten mit 9,52 ng/ml in arteriellen Proben versus 10,00 ng/ml in venösen Proben Mittelwerte die keinen Hinweis auf signifikante arteriovenöse Unterschiede ergaben.

Dieses steht im Kontrast zu Untersuchungen, die bei 42 Neugeborenen zehnfach höhere Leptinkonzentrationen in venösen (5,65 ng/ml) gegenüber arteriellen (0,56 ng/ml) Nabelschnurgefäßen fanden (Lin et al 1999). Nicht so ausgeprägt, aber signifikant waren die arteriovenösen Differenzen anderer Arbeitsgruppen (Vitoratos et al 2002; Yura et al 1998; Yoshimitsu et al 2000).

Andererseits gibt es auch Untersuchungsergebnisse, die wie in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Nabelschnurgefäßen feststellten, oder sogar geringfügig höhere arterielle Werte gemessen haben (Ertl et al 1999; Schubring et al 1997 und 1998). Diese heterogenen und teils widersprüchlichen Ergebnisse kennzeichnen die bisher noch nicht vollständig geklärte Herkunft und Funktion des Leptins in der Schwangerschaft.

Obwohl ein transplazentarer Substanztransfer vom mütterlichen zum fetalen Blutkreislauf stattfindet, können Moleküle von der Größe des Leptins unter physiologischen Umständen nicht passieren. Deswegen müsste die Herkunft des Leptins im Nabelschnurblut entweder aus dem fetalen Fettgewebe oder aus der Plazenta oder aus Beiden stammen. Der Nachweis der Produktion von Leptin in der Plazenta (Masuzaki et al 1997; Senaris et al 1997) und Abgabe in den mütterlichen Kreislauf erklärte zunächst auch die hohen mütterlichen Leptinspiegel in der Schwangerschaft unabhängig vom Anstieg des Body Mass Index und auch unabhängig von den fetalen Leptinwerten (Schubring et al 1997; Tamas et al 1998). Anhand von Plazentaperfusionsexperimenten wurde erkannt, dass ein gewisser wenn auch deutlich geringerer Anteil an Leptin in den fetalen Kreislauf gelangt (Hoggard et al 2001a+b; Linnemann et al 2000).

Auf der anderen Seite ist beim Feten bereits im ersten Schwangerschaftsdrittel die Leptinproduktion im Fettgewebe nachweisbar (Atanassova und Popova 2000) und die erniedrigten Plasmaspiegel bei wachstumsretardierten Feten bzw. erhöhten Leptinspiegel bei makrosomen Neugeborenen (Lepercq et al 2001; Varvarigou et al 1999) sprechen für die fetale Fettproduktion. Die Höhe der umbilikalen Leptinspiegel bei reifen Neugeborenen ist positiv korreliert mit dem Geburtsgewicht (Schubring et al 1997; Matsuda et al 1997; Lin et al 1999).

Auch in den eigenen Ergebnissen zeigen sich positive Korrelationen mit signifikant höheren Leptinwerten mit zunehmendem Schwangerschaftsalter und kindlichen Maßen wie Länge und Geburtsgewicht (Abbildungen 10-12).

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass überwiegend das fetale Fettgewebe zumindest gegen Ende der Schwangerschaft die Hauptquelle der Leptinproduktion ist. Dadurch wird aber der rapide Abfall der Leptinspiegel bei Neugeborenen unmittelbar post partum nicht hinreichend erklärt. Offensichtlich reicht die Produktion des kindlichen Fettgewebes alleine nicht zur anhaltend hohen Leptinproduktion aus. Das Absinken der Leptinspiegel wird als möglicher Stimulus für die Nahrungsaufnahme und Aufrechterhaltung des Energiehaushaltes angesehen (Henson u. Castracane 2000). Somit erscheinen die Funktionen des Leptins intrauterin und extrauterin different.

Interessant ist die Beobachtung, dass im Rahmen einer Präeklampsie, die häufig mit wachstumsretardierten Kindern vergesellschaftet ist, sowohl mütterliche als auch fetale Leptinspiegel unter Berücksichtigung des BMI signifikant erhöht sind (Odegard et al 2002). Als Erklärung kommt hier vor allem eine vermehrte plazentare Produktion in Frage, wahrscheinlich Hypoxie bedingt, wie erhöhte Leptinproduktion an explantiertem Plazentagewebe aus präeklampsischen Schwangerschaften vermuten lassen (Mise et al 1998). Das stützt die These, dass auch die erhöhten mütterlichen Leptinspiegel im Rahmen dieser Schwangerschaftserkrankung von der Plazenta stammen (Anim-Nyame et al 2000) oder aber die gestörte Plazentabarriere führt zu einem Übergehen des mütterlich vermehrt gebildeten Leptins in den fetalen Kreislauf und ruft dadurch die miteinander korrelierende Leptinspiegel hervor (Mc Carthy et al 1999).

Hyperleptinämie ist auch eine häufige Komponente des metabolischen Syndroms, welches durch Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, Dyslipoproteinämie und Adipositas gekennzeichnet ist (Zimmer et al 1999). Adipositas wiederum ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie, so dass hohe mütterliche Leptinspiegel auch als Indikator für die Entwicklung einer Präeklampsie gedeutet werden (Anim-Nyame et al 2000). Präeklampsie ist ein Risikofaktor für Wachstumsretardierung und dystrophe Kinder haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, einer Insulinresistenz und von Adipositas im späteren Leben (Barker 1991). In diesem Zusammenhang könnte also Leptin in der Schwangerschaft eine wichtige Stellung zukommen als metabolischer Indikator für die Regelkreise im Kohlenhydrat-, wie im Fettstoffwechsel und möglicherweise so etwas wie eine Prägung für das weitere Leben stattfinden.

Es scheint möglich, dass sowohl die Plazenta, als auch das fetale Fettgewebe für die Höhe der Leptinwerte verantwortlich sind und zwischen beiden Produktionsorten ein Rückkopplungsmechanismus besteht, der ein Gleichgewicht aufrecht erhält welches durch gleichhohe Leptinspiegel in arteriellem und venösem Nabelschnurblut charakterisiert ist.

Eine weitere Erkenntnis aus den eigenen Messungen ist der signifikante Geschlechtsunterschied zugunsten höherer Leptinspiegel bei weiblichen

Neugeborenen gegenüber männlichen Neugeborenen (Abbildung 8 und 9). Diese Feststellung ist übereinstimmend mit der Mehrzahl an Verfassern die ebenfalls höhere umbilikale Leptinspiegel bei Mädchen fanden (Helland et al 1998; Matsuda et al 1997; Schubring et al 1998; Yoshimitsu et al 2000), während andere Untersuchungen keine Geschlechtsunterschiede ausmachten (Kirel et al 2000; Schubring et al 1997).

Die Bedeutung der Beziehung zwischen fetalen Leptinspiegeln und dem Geschlecht sind noch nicht vollständig geklärt. Beim Neugeborenen sind keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede im Geburtsgewicht, in der Fettverteilung und in den Serumkonzentrationen von Östrogenen und Testosteron feststellbar. Die Leptinwerte bei weiblichen Neugeborenen sind aber durchschnittlich höher und dafür kommt weniger eine humorale Ursache in Betracht, als dass eine genetische Disposition verantwortlich zu sein scheint (Bajora et al 2002). Diese geschlechtsabhängigen Unterschiede setzen sich auch in der Kindheit, in der Pubertät und beim Erwachsenen fort (Saad et al 1998). Leptin wird daher auch ein bedeutender Einfluss auf das reproduktive System des Erwachsenen zugeschrieben. Versuche an präpubertären Mäusen zeigten eine vorzeitige Reifung durch Leptingabe (Chehab et al 1997) und diese Beobachtung identifizierte Leptin als das erste peripher produzierte Hormon, das die Reifung der Gonadenachse zu beschleunigen vermag (Ahima et al 1997). Offensichtlich wird dieser wichtigen Bedeutung für den weiblichen Organismus durch die höheren Leptinwerte als Stellgröße Tribut gezollt.

Eine direkte Beziehung des Fettgewebshormons Leptin zu den gemessenen Fettgewebssparametern ließ sich mit Ausnahme einer negativen Korrelation zu Cholesterin nicht nachweisen. Das könnte zu der Annahme führen, dass Leptin in der Schwangerschaft eine andere Funktion erfüllt als beim Erwachsenen, doch zu viele verschiedene weitere Faktoren beeinflussen dieses Geschehen um solche Rückschlüsse aus den vorliegenden Daten zu ziehen.

Hinzu kommt die vollständige Dissoziation der umbilikalen Leptinwerte von mütterlichen Parametern was eine Steuerung unabhängig von maternalen Beeinflussungen weiter unterstützt. Es sind allerdings zusätzliche Studien erforderlich, die diese These untermauern und die Unterschiede weiter herauszuarbeiten vermögen.

4.4 Interpretation der Insulinmessergebnisse

Die Schwankungen in den Insulinmessergebnissen sind mit 0,7-88,3 $\mu\text{U/ml}$ sehr weitreichend ausgefallen, aber der Mittelwert liegt mit 6,4 $\mu\text{U/ml}$ in einem moderaten Bereich. In vergleichbaren Untersuchungen, bei denen Kinder diabetischer Mütter einem Normalkollektiv gegenübergestellt wurden, sind entsprechende Werte von 3,6 mU/l (Spannweite 0,5-21,5 mU/l) in der Kontrollgruppe gegenüber 6,1 mU/l (Spannweite 1,1-51,4 mU/l) bei Kindern gestationsdiabetischer Mütter gefunden worden (Tapanainen et al 2001). Wenn man die Spannweite betrachtet, so sind in den eigenen Untersuchungen lediglich drei Werte oberhalb des Bereiches für Kinder der Kontrollgruppe, wobei es sich eventuell um einen unerkannten Schwangerschaftsdiabetes handeln könnte, der mit höheren Insulinwerten im fetalen Blut assoziiert ist. Eine Glukoseintoleranz in der Schwangerschaft wird relativ häufig übersehen, da eine Untersuchung auf Blutglukose nicht in den Vorsorgerichtlinien vorgesehen ist. Die Dunkelziffer des Gestationsdiabetes ist daher relativ hoch und könnte sich auch im eigenen Normalkollektiv verbergen. Dieser Umstand veranlasste dazu die drei Insulinwerte über 20 $\mu\text{U/ml}$ aus den Korrelationsberechnungen herauszunehmen.

Eine positive Korrelation zwischen fetalem Insulin und Leptin wurde kürzlich bereits mehrfach nachgewiesen (Liu et al 2000; Tapanainen et al 2001; Wolf et al 2000). Auch in dieser Arbeit zeigte sich eine signifikante positive Korrelation beider Hormone miteinander (Abbildung 14) und des Insulins mit dem Kindsgewicht. Insulin und Leptin scheinen also eine enge Verknüpfung miteinander zu haben. Man weiß, dass Leptin direkt an den β -Zellen des Pankreas die Insulinsekretion zu hemmen vermag (Morton et al 1999; Seufert et al 1999). Umgekehrt wird die Leptingenexpression in den Adipozyten durch Insulin stimuliert (Boden et al 1997). Die bisherigen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Insulin und Leptin in vivo wie in vitro ergaben diesbezüglich sehr heterogene Resultate, so dass noch sehr viel Aufklärungsbedarf besteht (Harris 2000).

Beide Hormonplasmaspiegel sind bei wachstumsretardierten Kindern reduziert und bei makrosomen Neugeborenen, sowie bei Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes gesteigert nachweisbar (Ben et al 2001; Lea et al 2000; Tapanainen et al 2001; Varvarigou et al 1999; Wolf et al 2000). Leptin als regulierendes Hormon im Fettstoffwechsels und Insulin als maßgebliches Hormon im Kohlenhydratstoffwechsel sind also in ihrer Wirkungsweise bereits vor der Geburt eng miteinander verknüpft und könnten im späteren Leben manifest werdende Stoffwechselstörungen bereits frühzeitig ankündigen. Epidemiologische und klinische Studien geben Hinweise auf die Entwicklung einer frühzeitigen Insulinresistenz bei wachstumsretardierten Kindern bereits im frühen Erwachsenenleben (Leger et al 2000) und solche Erwachsene haben gehäuft eine exzessive Fettgewebsbildung mit relativ niedrigen Leptinspiegeln. Berücksichtigt

man die engen Beziehungen zwischen Fettgewebe und Insulinsensitivität könnten diese Beobachtungen auf die chronische intrauterine Unterernährung zurückzuführen sein und damit bereits frühzeitig für die Entwicklung des späteren metabolischen Syndroms mitverantwortlich sein (Jaquet et al 2001; Pulzer et al 2001). Kinder übergewichtiger Eltern haben höhere Leptinspiegel und möglicherweise hierdurch bereits die Prädisposition zur späteren Entwicklung einer Adipositas (Tarquini et al 1999). Inwieweit genetische Faktoren und Umwelteinflüsse einander bedingen und welche Rolle dabei sowohl Insulin als auch Leptin spielen, bedarf zusätzlicher prospektiver Studien.

Es wurden signifikante Unterschiede in der Insulinkonzentration abhängig vom Geburtsmodus festgestellt (Abbildung 15). So waren die Insulinwerte bei Kaiserschnittentbindungen durchschnittlich doppelt so hoch wie bei vaginalen Entbindungen. Ähnliche Resultate fanden sich bei Neugeborenen diabetischer Mütter (Czeszynska u. Ronin-Walknowska 1999). Womöglich sind häufig fetale Stresssituationen, die als Indikation einer Kaiserschnittentbindung vorausgehen, verantwortlich für die relative Hyperinsulinämie im Nabelschnurblut der untersuchten Neugeborenen. Bei Leptinmessungen in Abhängigkeit vom Geburtsmodus wurden dagegen höhere Werte bei den vaginal entbundenen Kindern gefunden (Yoshimitsu et al 2000). In diesem Fall wurde die erhöhte plazentare Leptinausschüttung unter der Wehentätigkeit bei vaginalen Entbindungen für die erhöhten Leptinkonzentrationen verantwortlich gemacht.

Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Auswirkungen des Geburtsmodus auf die beiden hier untersuchten Hormone könnte darin begründet sein, dass Insulinspiegel sehr kurzfristigen Schwankungen unterliegen während Leptin eher als längerfristig wirkendes Regulationshormon seine Wirkungen entfaltet.

Weitere Korrelationen des Insulins mit den Lipiden, Lipoproteinen oder Fettsäuremustern, sowie zu kindlichen und mütterlichen klinischen Daten konnten nicht festgestellt werden. Insulin hat zwar eine klare lipogene Wirkung doch scheint diese in Messungen im Nabelschnurblut nicht mit den untersuchten Parametern nachweisbar zu sein.

4.5 Interpretation der Fettsäurebestimmungen

Die gaschromatographisch bestimmten Fettsäuremuster im Nabelschnurblut ließen keinerlei Korrelationen zu den Hormonen Leptin und Insulin zum Zeitpunkt der Geburt erkennen. Obwohl positive Korrelationen zwischen Leptin und den Triglyzeriden und VLDL sowie negative Korrelationen zum Cholesterin gefunden wurden und die Fettsäuren in enger Korrelation zu den Lipiden und Lipoproteinen stehen (Abbildung 6), ist zwischen dem Profil der langkettigen Fettsäuren und Leptin kein Zusammenhang zu erkennen.

Um diese Ergebnisse zu interpretieren sind verschiedene Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Zunächst wurden längst nicht alle nachgewiesenen Fettsäuren (über 20 Substanzen) auch ausgewertet, so dass das Fehlen verschiedener weiterer Fettsäuren hier einen Einfluss auf die Auswertung haben könnte. Außerdem sind die erhaltenen Konzentrationswerte trotz Kalibrierung lediglich Schätzwerte, die aufgrund der systemimmanenten Methodik mit einem Messfehler von annähernd 20% behaftet sind (persönliche Mitteilung von Dr. Klaus Tödter, verantwortlicher Gerätebetreuer der Abteilung für molekulare Zellbiologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf).

Um das beim Feten gegenüber der Mutter abweichende Fettsäureprofil erklären zu können sind bis heute noch keine abschließenden Erkenntnisse gewonnen worden. Es ist bekannt, dass Frauen im Verlauf der Schwangerschaft eine relative Hyperlipidämie entwickeln (Knopp et al 1981) und es wird angenommen, dass dieser Umstand nicht nur dem erhöhten Energieverbrauch dient, sondern auch der Bereitstellung der für den Feten lebensnotwendigen langkettigen ungesättigten Fettsäuren (Al et al 2000). Ein besonderer Bedarf liegt hier für Arachidonsäure (AA) und Docosahexaensäure (DHA) vor, die wichtige Bausteine zellulärer Strukturelemente und bioaktiver Substanzen z.B. in der Entwicklung des fetalen Gehirns und der Retina darstellen (Makrides et al 1993; Neuringer 1986; Uauy et al 1992). In Vergleichen der Fettsäuremuster im mütterlichen und fetalen Blut stellte sich zwar der gesamte Fettsäuregehalt des Kindes als deutlich niedriger heraus, der prozentuale Anteil an AA und DHA am Gesamtfettsäuregehalt war aber eindeutig höher als bei der Mutter (Al et al 1995) und die Autoren folgerten daraus, dass es einen Mechanismus geben müsste der dieses Gefälle von der Mutter zum Fetus erklären könnte. Es gibt Spekulationen über selektive Mobilisierung aus maternalen Lipidspeicherorten und bevorzugten Transfer der langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Plazenta (Kuhn u. Crawford 1986) mit anschließender Aufnahme in fetalen Lipidfraktionen, die die Plazenta nicht mehr zurück passieren (Coleman 1989). Auch α -Fetoprotein (AFP), ein Glykoprotein das typischerweise in fetalen Geweben vorkommt und als Transportprotein fungiert, wird eine hohe Affinität zu AA und DHA zugeschrieben (Subbiah 1991), spielt aber wahrscheinlich aufgrund seiner tausendfach geringeren Konzentration im Vergleich zum Albumin wohl nur eine untergeordnete Rolle (Benassayag et al 1999).

Eine hormonelle Regulation ist bezüglich der Bereitstellung von essentiellen Fettsäuren für den Fetus bis heute nicht nachgewiesen worden. Insulin, aber insbesondere auch Leptin mit seinen wichtigen lipolytischen Funktionen im Fettgewebe wie in der Plazenta, kämen als solche Hormone in Frage. In den hier durchgeführten Untersuchungen im Nabelschnurblut konnten allerdings keine regulatorischen Zusammenhänge ausgemacht werden. Auch andere Untersucher, die Leptin und DHA miteinander verglichen haben, fanden keine Assoziationen in der Spätschwangerschaft oder zum Zeitpunkt der Geburt sondern nur vor und in der Frühschwangerschaft (Rump et al 2001).

Möglicherweise könnte auf anderer Ebene z.B. der „fatty acid binding proteins“ (FABPs) ein wissenschaftlicher Ansatz zur Erforschung diesbezüglicher Fragestellungen sein. Die Rolle dieser membranständigen Bindungsproteine der Plazenta zum selektiven Transfer vor allem von DHA und AA wurden beschrieben (Campbell et al 1998; Dutta-Roy 2000).

Interessanterweise ergaben sich auch keine Korrelationen mit den kindlichen, aber mit mütterlichen Parametern. Auffällig sind negative Korrelationen vieler ausgewerteter Fettsäuren mit dem Alter der Mutter und vor allem mit der Parität. Wegen seiner Bedeutung ist besonders die geringere Konzentration von DHA bei den Mehrgebärenden auffällig. Diese offensichtlich mit jeder weiteren ausgetragenen Schwangerschaft reduzierte DHA-Konzentration im Nabelschnurblut ist in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen einer niederländischen Arbeitsgruppe an 98 Erstgebärenden und 146 Mehrgebärenden (Zweit- bis Siebtgebärende), wobei mit zunehmender Parität ein reduzierter DHA-Status im mütterlichen und umbilikalen Blut festgestellt wurde (Al et al 1997). Wie schon zuvor erwähnt bezieht der Fetus seine essentiellen langkettigen Fettsäuren aus dem Angebot im mütterlichen Blutkreislauf via Plazentatransport. Es liegt nahe zu glauben, dass bei Mehrgebärenden die „DHA-Speicher“ mit jeder Schwangerschaft zunehmend entleert würden und sich dieses Defizit schließlich auch auf die Neugeborenen auswirken würde. Eine Studie an nichtschwangeren Frauen, die noch nicht geboren hatten oder ein oder mehr Kinder vor mehr als einem Jahr geboren hatten, erbrachten keine Unterschiede im Fettsäuremuster untereinander (van den Ham et al 2001). Wegen der Wichtigkeit der AA und DHA für die fetale Hirnentwicklung und Ausbildung späterer kognitiver Fähigkeiten wurden Kinder deren Fettsäuremuster zum Zeitpunkt der Geburt bestimmt worden waren, mit 4 Jahren einem Intelligenztest unterzogen. Während elterliche Intelligenz, Geburtsgewicht, Stillzeit oder Rauchgewohnheiten der Mütter in der Schwangerschaft alle signifikante Korrelationen zu den Ergebnissen aufwiesen, gab es keine Korrelationen zu den Fettsäureprofilen (Ghys et al 2002).

Die Bedeutung und Folgen der niedrigeren DHA-Konzentrationen bei Neugeborenen von Mehrgebärenden bleibt weiterhin unklar und bedarf umfangreicherer Studien

5.Zusammenfassung

Leptin ist als wichtiges Regulationshormon der Körperfettmasse und des Energieverbrauchs beim Erwachsenen erst kürzlich identifiziert worden. Der Nachweis in der Plazenta und erhöhte Leptinspiegel bei Schwangeren führten zu der Annahme, dass es während der Schwangerschaft auch einen bedeutenden Einfluss auf den Stoffwechsel und die Entwicklung des Feten haben könnte.

Um den Einfluss von Leptin auf den Fettstoffwechsel des Neugeborenen (NG) zu untersuchen, wurden je 125 arterielle und venöse Nabelschnurblutproben von gesunden NG entnommen. Zusätzlich wurden zur Beurteilung des Fettstoffwechsels zum Zeitpunkt der Geburt Insulin, Lipide und Lipoproteine, sowie das Fettsäuremuster aus dem umbilikalen Blutplasma bestimmt. Messungen der laborchemischen Parameter erfolgten unter Einbeziehung der mütterlichen und kindlichen Daten und führten zu folgenden Ergebnissen:

Arterielle und venöse Nabelschnurblutproben korrelierten für Leptin, Lipide und Lipoproteine signifikant miteinander ($p < 0,0001$) weswegen Insulin und Fettsäuremuster ausschließlich in venösen Nabelschnurblutproben gemessen wurden. Für Leptin fanden sich signifikante Geschlechtsunterschiede mit durchschnittlich höheren Konzentrationen bei weiblichen NG ($12,04 \pm 8,78$ ng/ml, $n=56$; venös) als bei männlichen NG ($8,35 \pm 7,61$ ng/ml, $n=69$; venös), sowie höhere Leptinwerte mit zunehmendem Schwangerschaftsalter ($4,03 \pm 1,5$ ng/ml, $n=11$, ≤ 38 .SSW versus $10,58 \pm 8,49$ ng/ml, $n=114$, > 39 .SSW; venös). Weiterhin zeigten sich positive Korrelationen von Leptin mit dem Kindsgewicht ($r=0,295$; $p=0,001$) und der Kindslänge ($r=0,213$; $p=0,017$). Insulin zeigte ebenfalls eine positive Korrelation mit Leptin ($r=0,287$; $p=0,002$; venös) sowie für das Kindsgewicht und deutlich höhere Werte bei Kaiserschnittentbindungen ($9,03 \pm 4,44 \mu\text{U/ml}$, $n=15$) als bei vaginalen Entbindungen ($4,74 \pm 2,95 \mu\text{U/ml}$, $n=103$). Die Lipide und Lipoproteine offenbarten eher schwache Korrelationen und die Fettsäuremuster hatten keinerlei Beziehungen zu den beiden Hormonen und kindlichen Parametern aber für verschiedene Fettsäuren existierten negative Korrelationen zum Alter der Mutter und zur Parität. Insbesondere für Docosahexaensäure bestand eine deutlich reduzierte Konzentration im Nabelschnurblut bei den Mehrgebärenden.

Diese Resultate bestätigen einen wesentlichen Zusammenhang zwischen Leptin und der fetalen Entwicklung. Seine Relationen zum kindlichen Geschlecht, Reife und Körpermaßen sowie seine Korrelationen zu Insulin konnten nachgewiesen werden. Direkte Beziehungen zu den untersuchten Fettgewebsparametern sind nicht gefunden worden, was für eine andersartige Bedeutung von Leptin in der fetoplazentomaternalen Umgebung als beim Erwachsenen sprechen könnte. Weiterführende Untersuchungen sind notwendig um zusätzliche Erkenntnisse zu erzielen, die einen tieferen Einblick in die komplexen Regulationsmechanismen erlauben.

6.Literatur

1. Abumrad N, Coburn C, Ibrahimi A (1999) Membrane proteins implicated in long-chain fatty acid uptake by mammalian cells: CD36, FATP, and FABPm. *Biochim Biophys Acta* 1441:4-13
2. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M (1996) Identification of scavenger receptor SR-B1 as a high density lipoprotein receptor. *Science* 271:460-461
3. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS (1997) Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *99:391-395*
4. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS (1999) Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology* 140:2755-2762
5. Al MD, van Houwelingen AC, Kester AD, Hasaart TH, de Jong AE, Hornstra G (1995) Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and their relationship to the neonatal essential fatty acid status. *Br J Nutr* 74:55-68
6. Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G (1997) Relation between birth order and the maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. *Eur J Clin Nutr* 51:548-553
7. Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 71:285S-291S
8. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Steer PJ, Johnson MR (2000) Longitudinal analysis of plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 15:2033-2036
9. Arner P, Lithell H, Wahrenberg H, Bronnegard M, (1991) Expression of lipoprotein lipase in different human subcutaneous adipose tissue regions. *J Lipid Res* 32:423-429
10. Atanassova P & Popova L (2000) Leptin expression during the differentiation of subcutaneous adipose cells of human embryos in situ. *Cells Tissues Organs* 166:15-19

11. Bajoria R, Sooranna SR, Ward BS, Chatterjee R (2002) Prospective function of placental leptin at maternal-fetal interface. *Placenta* 23:103-115
12. BarkerDJ (1991) The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. *Ciba Foundation Symposium* 156:3-10
13. Barter PJ, Hopkins GJ, Calvert GD (1982) Transfers and exchanges of esterified cholesterol between plasma lipoproteins. *Biochem J* 208:1-7
14. Bastida S, Sanchez-Muniz FJ, Cuesta C, Perea S, Aragonés A (1997) Male and female cord blood lipoprotein profile differences throughout the term-period. *J Perinat Med* 25:184-191
15. Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, Herz J, Stanley KK (1989) The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature* 341:162-164
16. Beisiegel U (1995) Receptors for triglyceride-rich lipoproteins and their role in lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 6:117-122
17. Beisiegel U, Weber W, Heeren J, Hilpert J (1995) Intracellular consequences of chylomikron uptake. *Circulation* 92:691
18. Ben X, Qin Y, Wu S, Zhang W, Cai W (2001) Placental leptin correlates with intrauterine fetal growth and development. *Chin Med J* 114:636-639
19. Benassayag C, Mignot TM, Haourigui M, Civel C, Hassid J, Carbonne B, Nunez EA, Ferre F (1997) High polyunsaturated fatty acid, Thromboxane A₂, and alpha-fetoprotein concentrations at the human fetomaternal interface. *J Lipid Res* 38:276-286
20. Benassayag C, Rigourd V, Mignot TM, Hassid J, Leroy MJ, Robert B, Civel C, Grange G, Dallot E, Tanguy J, Nunez EA, Ferre F (1999) Does high polyunsaturated free fatty acid level at the fetomaternal interface alter steroid hormone message during pregnancy? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60:393-399
21. Berg AH, Combs TP, Scherer PE (2002) ARCP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13:84-89

22. Berghaus TM, Demmelmair H, Koletzko B (2000) Essential fatty acids and their long-chain polyunsaturated metabolites in maternal and cord plasma triglycerides during late gestation. *Biol Neonate* 77:96-100
23. Bi S, Gavrilova D, Gong DW, Mason MM, Reitman M (1997) Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. *J Biol Chem* 272:30583-30588
24. Bjorbaek C, Elmquist JK, Michl P, Ahima RS, van Bueren A, Mc Call AL, Flier JS (1998) Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology* 139:3485-3491
25. Björntorp P, Östman J (1971) Human adipose tissue dynamics and regulation. *Adv Metab Disord* 5:166-174
26. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M (1997) Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest* 100:1107-1113
27. Bodner J, Ebenbichler CF, Wolf HJ, Muller-Holzner E, Stanzyl U, Gander R, Huter O, Patsch JR (1999) Leptin receptor in human term placenta: in situ hybridisation and immunohistochemical localization. *Placenta* 20:677-682
28. Bonet B, Brunzell JD, Gown AM, Knopp RH (1992) Metabolism of very-low-density lipoprotein triglyceride by human placental cells: the role of lipoprotein lipase. *Metabolism* 41:596-603
29. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA (1997) Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:585-589
30. Campbell FM, Gordon MJ, Dutta-Roy AK (1998) Placental membrane fatty acid-binding protein preferentially binds arachidonic and docosahexaenoic acids. *Life Sci* 63:235-240
31. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn R, (1995) Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269:546-549
32. Carro E, Senaris R, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C (1997) Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 138:2202-2206

33. Chambaz J, Ravel D, Manier MC, Pepin D, Mulliez N, Bereziat G (1985) Essential fatty acids interconversion in the human fetal liver. *Biol Neonate* 47:136-140
34. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME (1997) Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 275:88-90
35. Chen X, Lin J, Hausman DB, Martin RJ, Dean RG, Hausman GJ (2000) Alterations in fetal adipose tissue leptin expression correlate with the development of adipose tissue. *Biol Neonate* 78:41-47
36. Christensen MS, Hoy CE, Becker CC, Redgrave TG (1995) Intestinal absorption and lymphatic transport of eicosapentaenoic (EPA), docosahexaenoic (DHA), and decanoic acids: dependence on intramolecular triacylglycerol structure. *Am J Clin Nutr* 61:56-61
37. Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA, Mantzoros CS (2001) Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 86:935-938
38. Clapp III JF & Kiess W (1998) Cord blood leptin reflects fetal mass. *J Soc Gynecol Invest* 5:300-303
39. Coleman DL Hummel KP (1969) Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol* 217:1298-1304
40. Coleman DL (1973) Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologica* 9:294-298
41. Coleman RA (1989) The role of the placenta in lipid metabolism and transport. *Semin Perinatol* 13:180-191
42. Coleman RA, Lewin TM, Muoio DM (2000) Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis. *Annu Rev Nutr* 20:77-103
43. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334 :292-295

44. Cumin F, Baum HP, de Gasparo M, Levens N (1997) Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 231:495-504
45. Czeszynska MB, Ronin-Walknoska E (1999) Cord blood insulin and erythropoietin levels in relation to the mode of delivery. *Ginekol Pol* 70:771-775
46. Davies JI, Souness JE (1981) The mechanisms of hormone and drug action on fatty acid release from adipose tissue. *Rev Pure Appl Pharmacol* 2:1-112
47. Dulloo AG, Jacquet J (2001) An adipose-specific control of thermogenesis in body weight regulation. *Int J Obes Metab Disord* 25 (Suppl 5):22-29
48. Dutta-Roy AK (2000a) Cellular uptake of long-chain fatty acids: role of membrane-associated fatty-acid-binding/transport proteins. *Cell Mol Life Sci* 57:1360-1372
49. Dutta-Roy AK (2000b) Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 71:315S-322S
50. Ertl T, Funke S, Sarkany I, Szabo I, Rascher W, Blum WF, Sulyok E (1999) Postnatal changes of plasma leptin concentrations in full-term and preterm neonates: their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. *Biol Neonate* 75:167-176
51. Eisenberg S, Sehayek E, Olivecrona T, Vlodaysky I (1992) Lipoprotein lipase enhances binding of lipoproteins to heparan sulfate on cell surfaces and extracellular matrix. *J Clin Invest* 90:2013-2021
52. Finck BN, Kelley KW, Dantzer R, Johnson RW (1998) In vivo and in vitro evidence for the involvement of tumor necrosis factor-alpha in the induction of leptin by lipopolysaccharide. *Endocrinology* 139: 2278-2283
53. Frederich J, Kahn BB, Peach MJ, Flier JS (1992) Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 19:339-344
54. Friedman JM, Halaas JL (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763-770

55. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, Mefarlane C, Ng A, Nicola NA, Alexander WS, Hilton DJ (1996) Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:14564-14568
56. Geary M, Pringle PJ, Persaud M, Wilshin J, Hindmarsh PC, Rodeck CH, Brook CG (1999) Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. *Br J Obstet Gynaecol* 106:1054-1060
57. Ghys A, Bakker E, Hornstra G, van den Hout M (2002) Red blood cell and plasma phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age. *Early Hum Dev* 69:83-90
58. Ginsberg HN (1995) Synthesis and secretion of apolipoprotein B from cultured liver cells. *Curr Opin Lipidol* 6:275-280
59. Glatz JFC, van der Vusse GJ (1996) Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res* 35:243-282
60. Gomez L, Carrascosa A, Yeste D, Potau N, Rique S, Ruiz-Cuevas P, Almar J (1999) Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestations. *Horm Res* 51:10-14
61. Gotto AMJ, Pownall HJ, Havel RJ (1986) Introduction to the plasma lipoproteins. *Method Enzymol* 128:3-41
62. Griffin BA, Packard CJ (1994) Metabolism of VLDL and LDL subclasses. *Curr Opin Lipidol* 5:200-206
63. Grimaldi PA (2001) The roles of PPARs in adipocyte differentiation. *Prog Lipid Res* 40:269-281
64. Haggarty P, Page K, Abramovich DR, Ashton J, Brown D (1997) Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. *Placenta* 18:636-642
65. Haggarty P, Ashton J, Joynson M, Abramovich DR, Page K (1999) Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. *Biol Neonate* 75:350-359

66. Haggarty P (2002) Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth. A review. *Placenta* 23:28S-38S
67. Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B (1998) Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 18:559-572
68. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269:543-546
69. Hale L, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF (1996) Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 98:1277-1282
70. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A (1997) Relationship between concentrations of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3281-3284
71. Harris RBS (2000) Leptin - much more than a satiety signal. *Annu Rev Nutr* 20:45-75
72. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, Opentanova I, Dostal K, Spear ML, Leef K, Ash M, Spitzer AR, Funanage VL (1997) Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 100:1-6
73. Hausberger FX (1958) Parabiosis and transplantation experiments in hereditarily obese mice. *Anat Rec* 130:313
74. Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH (1955) Distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 34:1345
75. Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, Schoner B, Stephens TW, Flier TS (1997) Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 138:3859-3863
76. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, Drevon CA (1998) Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics* 101:E12

77. Hellerstein MK, Christiansen M, Kaempfer S, Kletke S, Wu K, Reid JS, Mulligan K, Hellerstein NS, Schakleton CHL (1991) Measurement of de novo lipogenesis in humans using stable isotopes. *J Clin Invest* 87:1841-1852
78. Henson MC, Castracane VD (2000) Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 63:1219-1228
79. Hervey GR (1959) The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 145:336-352
80. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM (1998) Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 178:1010-1015
81. Hoggard N, Hunter L, Trayhurn P, Williams LM, Mercer JG (1998) Leptin and reproduction. *Proc Nutr Soc* 57:421-427
82. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG (2001a) Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans* 29:57-63
83. Hoggard N, Crabtree J, Allstaff S, Abramovich DR, Haggarty P (2001b) Leptin secretion to both the maternal and fetal circulation in the ex vivo perfused human term placenta. *Placenta* 22:347-352
84. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95:2409-2415
85. Hoving EB, van Beusekom CM, Nijeboer HJ, Muskiet FA (1994) Gestational age dependency of essential fatty acids in cord plasma cholesterol esters and triglycerides. *Pediatr Res* 35:461-469
86. Hussain MM, Kancha RX, Zhou Z, Luchoomoun J, Zu H, Bakillah A (1996) Chylomicron assembly and catabolism: role of apolipoproteins and receptors. *Biochim Biophys Acta* 1300:151-170
87. Ishida BY, Albee D, Paigen B (1990) Interconversion of pre-beta migrating lipoproteins containing Apolipoprotein A-I and HDL. *J Lipid Res* 31:227-236

88. Jamieson EC, Farquharson J, Logan RW, Howatson AG, Patrick WJ, Weaver LT, Cockburn F (1999) Infant cerebellar gray and white matter fatty acids in relation to age and diet. *Lipids* 34:1065-1071
89. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C (2001) Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:491-495
90. Kane JP (1996) Structure and function of the plasma lipoproteins and their receptors. In: *Atherosclerosis and coronary disease*, 89-103. Edited by Fuster V, Ross R, Topol EJ, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers
91. Kaufmann P, Scheffen I (1998) Placental development. In: *Fetal and neonatal physiology* (eds) Polin RA & Fox WW, pp.59-70. Philadelphia: W.B.Saunders Company
92. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Bieglmayer C, Schneider B, Ludvik B, Prager R, Waldhausl W (2001) Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 44:164-172
93. Kennedy GC (1953) The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc* 140:578-592
94. Kirel B, Tekin N, Tekin B, Kilic FS, Dogruel N, Aydogdu SD (2000) Cord blood leptin levels: relationship to body weight, body mass index, sex and insulin and cortisol levels of maternal-newborn pairs at delivery. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:71-77
95. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, Tsukamoto K, Honjo H (1999) Leptin directly stimulates aromatase activity in human luteinized granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 5:708-713
96. Knopp RH, Montes A, Childs M, Li JR, Mabuchi H (1981) Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 24:21-30
97. Kuhn DC, Crawford M (1986) Placental essential fatty acid transport and prostaglandin synthesis. *Prog Lip Res* 25:345-353
98. Laird SM, Quinton ND, Anstie B, Li TC, Blakemore AI (2001) Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod* 16:2008-2013

99. Lam K, Carpenter CL, Ruderman NB, Friel JC, Kelly KL (1994) The phosphatidylinositol 3-kinase serine kinase phosphorylates IRS-1. Stimulation by insulin and inhibition by Wortmannin. *J Biol Chem* 269:20648-20652
100. Laml T, Preyer O, Hartmann BW, Ruecklinger E, Soeregi G, Wagenbichler P (2001) Decreased maternal serum leptin in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 8:89-93
101. Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N (2000) Placental leptin in normal, diabetic, and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod* 6:763-769
102. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JJ, Friedman JM (1996) Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mouse. *Nature* 379:632-635
103. Leger J, Jaquet D, Levy-Marchal C, Czernichow P (2000) Syndrome X: a consequence of intra-uterine malnutrition? *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:1257-1259
104. Leibel RL, Edens NK, Fried SK (1989) Physiologic basis for the control of body fat distribution in humans. *Annu Rev Nutr* 9:417-443
105. Leitch CA, Jones PJH (1993) Measurement of human lipogenesis using deuterium incorporation. *J Lipid Res* 34:157-163
106. Lepage G und Roy CC (1986) Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res* 27:114-120
107. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, Hauguel-de Mouzon S (1998) Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes* 47:847-850
108. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S (2001) Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2409-2413
109. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW (1997) Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 3:575-579

110. Lin KC, Hsu SC, Kuo CH, Zhou JY (1999) Difference of plasma leptin levels in venous and arterial cord blood: relation to neonatal and placental weight. *Kaohsiung J Med Sci (China)* 15:679-685
111. Linnemann K, Malek A, Sager R, Blum WF, Schneider H, Fusch C (2000) Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4298-4301
112. Liu Y, Wang W, Hitomi M (2000) Serum leptin levels in normal pregnant women and their babies. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 35:392-395
113. Löffler G (1998) Biochemie und Molekularbiologie des Fettgewebes. In: Wechsler JG (Hrsg) *Adipositas/Ursachen und Therapie*, S.77-91. Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin/Wien
114. Londos C, Brasaemle DL, Gruia-Gray J, Servetnick DA, Schultz CJ, Levin DM, Kimmel AR (1995) Perilipin: unique proteins associated with intracellular neutral lipid droplets in adipocytes and steroidogenic cells. *Biochem Soc Trans* 23:611-615
115. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI (1998) Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 394:897-901
116. Lowell BB und Spiegelmann BM (2000) Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 404:652-660
117. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Prateley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM (1995) Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1:1155-1161
118. Maffei M, Volpe L, Di Cianni G, Bertacca A, Ferdeghini M, Murru S, Teti G, Casadidio I, Cecchetti P, Navalesi R, Benzi L (1998) Plasma leptin concentrations in newborns from normal and diabetic mothers. *Horm Metab Res* 30:575-580
119. Maffei C, Moghetti P, Vettor R, Lombardi AM, Vecchini S, Tato L (1999) Leptin concentration in newborns' cord blood: relationship to gender and growth-regulating hormones. *Int J Obes* 23:943-947

120. Makrides M, Gibson RA (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 71:307S-311S
121. Makrides M, Simmer K, Goggin M, Gibson RA (1993) Erythrocyte docosahexaenoic acid correlates with the visual response of healthy, term infants. *Pediatr Res* 34:425-427
122. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K (1997) Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 3:1029-1033
123. Matsuda J, Yokota I, Iida M, Muratami T, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y (1997) Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1642-1644
124. Mc Carthy JF, Misra DN, Roberts JM, (1999) Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. *Am J Obstet Gynecol* 180:731-736
125. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, Mori T, Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K (1998) Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Endocrinol Metab* 83:3225-3229
126. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, Rahilly SO (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903-908
127. Morton NM, Emilsson V, de Groot P, Pallett AL, Cawthorne MA (1999) Leptin signalling in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells. *J Endocrinol* 22:173-184
128. Naoum HG, de Chazal RC, Eaton BM, Contractor SF (1987) Characterization and specificity of lipoprotein binding to term human placental membranes. *Biochim Biophys Acta* 902:193-199
129. Neary RH, Kilby MD, Kumputula P, Game FL, Bhatnagar D, Durrington PN, O'Brien PM (1995) Fetal and maternal lipoprotein metabolism in human pregnancy. *Clin Sci* 88:311-318

130. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S (1986) Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal ω -3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci* 83:4021-4025
131. Ng PC, Lam CW, Lee CH, Wong GW, Fok TF, Wong E, Ma KC Chan C (2000) Leptin and metabolic hormones in infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83:F193-197
132. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R (2002) Umbilical cord plasma leptin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 186:427-432
133. Ong KKL, Ahmed ML, Sheriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, Dunger DB (1999) Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1145-1148
134. Otto SJ, van Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez JP, Hornstra G (1997) Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: An international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 51:232-242
135. Patch JR (1994) An introduction to the biochemistry and biology of blood lipids and lipoproteins. In: Schettler G and Habenicht JR (eds.). *Principals and treatment of lipoprotein disorders*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York; 3-28
136. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269:540-543
137. Pschyrembel W, Dudenhausen JW (1989) Normale Geburt. In: *Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen*, 16.Auflage., De Gruyter Verlag Berlin New York, S.183
138. Pulzer F, Haase U, Knupfer M, Kratzsch J, Richter V, Rassoul F, Kiess W, Keller E (2001) Serum leptin in formerly small-for-gestational-age children during adolescence: relationship to gender, puberty, body composition, insulin sensitivity, creatinine and serum uric acid. *Metabolism* 50:1141-1146

139. Qian H, Hartzell DL, Baile CA, Azain MJ, Compton MM, Hausman GJ (1998) Brain administration of leptin causes deletion of adipocytes by apoptosis. *Endocrinology* 139:791-794
140. Rangwala SM, Lazar MA (2000) Transcriptional control of adipogenesis. *Annu Rev Nutr* 20:535-559
141. Rayner DV, Trayhurn P (2001) Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med* 79:8-20
142. Ricquier D, Bouillaud F (2000) Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance. *J Physiol* 529 (Pt 1):3-10
143. Rump P, Otto SJ, Hornstra G (2001) Leptin and phospholipid-esterified docosahexaenoic acid concentrations in plasma of women: observations during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Nutr* 55:244-251
144. Sagawa N, Mori T, Masuzaki H, Ogawa Y, Nakao K (1997) Leptin production by hydatidiform mole. *Lancet* 350:1518-1519
145. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadigan R, Steil GM (1998) Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: Effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 83:453-459
146. Schaffer JE (2002) Fatty acid transport: the roads taken. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E239-246
147. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dotsch J, Hanitsch S, Attanasio A, Blum WF (1997) Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1480-1483
148. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, Kiess W (1998) Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res* 50:276-283
149. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, Dieguez C, Casanueva FF (1997) Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 138:4501-4504

150. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF (1999) Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications of the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 84:670-676
151. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, McCormick KL (1998) Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res* 43:338-343
152. Shimon I, Yan X, Magoffin DA, Friedman TC, Melmed S (1998) Intact leptin receptor is selectively expressed in human fetal pituitary and pituitary adenomas and signals human fetal pituitary growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 83:4059-4064
153. Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A, Chin WW, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Burger AG, Zapf J, Meier CA (1997) Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest* 100:2858-2864
154. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR (1998) Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 281:1683-1686
155. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF (1996) Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 97:1344-1347
156. Skinner ER, Klopper AI, Wilson GR, Toop KM (1983) The composition of umbilical cord plasma lipoproteins; their relationship to the birth weight and other clinical factors of the newborn. *Clin Chim Acta* 135:219-228
157. Subbiah MTR (1991) Newly recognized lipid carrier proteins in fetal life. *Proc Soc Exp Biol Med* 198:459-499
158. Tamas P, Sulyok E, Szabo I, Vizer M, Ertl T, Rascher W, Blum WF (1998) Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 46:169-171

159. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP (1998) Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol* 91:389-395
160. Tannenbaum GS, Gurd W, Lapointe M (1998) Leptin is a potent stimulator of spontaneous pulsatile growth hormone (GH) secretion and the GH response to GH-releasing hormone. *Endocrinology* 139:3871-3875
161. Tapanainen P, Leinonen E, Ruukonen A, Knip M (2001) Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers. *Horm Res* 55:185-190
162. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Woolf EA, Monroe CA, Tepper RI (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83:1263-1271
163. Taubes G (1998) As obesity rates rise, experts struggle to explain why. *Science* 280:1367-1368
164. Teppa RJ, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM (2000) Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism* 49:1043-1048
165. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC (1999) High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 94:543-550
166. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL (1999) Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 140:1630-1638
167. Tome MA, Lage M, Camina JP, Garcia-Mayor RV, Dieguez C, Casanueva FF (1997) Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. *Eur J Endocrinol* 137:655-658
168. Tong Q, Hotamisligil GS (2001) Molecular mechanisms of adipocyte differentiation. *Rev Endocrin Metab Disord* 2:349-355

169. Van den Ham EC, van Houwelingen AC, Hornstra G (2001) Evaluation of the relation between n-3 and n-6 fatty acid status and parity in nonpregnant women from the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 200173:622-627
170. Van Obberghen E, Baron V, Delahaye L, Emmanuelli B, Fillipa N, Giorgetti-Peraldi S, Lebrun P, Mothe-Satney I, Peraldi P, Rocchi S, Sawka-Verhelle D, Tartare-Deckert S. Guidicelli J. (2001) Surfing the insulin signalling web. *Eur J Clin Invest* 31:966-977
171. Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG (1999) Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol* 50:177-183
172. Veerkamp JH, van Moerkerk HTB, Zimmermann AW (2000) Effect of fatty acid-binding proteins an intermembrane fatty acid transport: studies on different types and mutant proteins. *Eur J Biochem* 267:5959-5966
173. Vitoratos N, Chrystodoulacos G, Salamalekis E, Kassanos D, Kouskouni E, Creatas G (2002) Fetoplacental leptin levels and insulin in gestational diabetic pregnant women. *J Obstet Gynaecol* 22:29-33
174. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L (1998) A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 393:684-688
175. Wauters M, Considine RV, van Gaal LF (2000) Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrin* 143:293-311
176. Wertheimer HE (1965) Introduction- a perspective. In Renold AE, Cahill GF, eds. *Handbook of physiology*. Washington DC: American Physiological Society :5-12
177. Wickelgren I (1998) Obesity: how big a problem? *Science* 280:1364-1367
178. Widdowson EM (1968) Growth and composition of the fetus and newborn. In: *The Biology of Gestation* (Ed.) Assali NS, pp.1-49. New York: Academic Press
179. Wittmaack FM, Gafvels ME, Bronner M, Matsuo H, McCrae KR, Tomaszewski JE, Robinson SL, Strickland DK, Strauss JF 3rd (1995)

Localization and regulation of the human very low density lipoprotein/apolipoprotein-E receptor: trophoblast expression predicts a role for the receptor in placental lipid transport. *Endocrinology* 136:340-348

180. Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany S, Reece EA, Mazor M (2000) Cord leptin level and macrosomia. *Obstet Gynecol* 96:707-713
181. Wolf HJ, Ebenbichler CF, Huter O, Bodner J, Lechleitner M, Foger B, Patsch JR, Desoye G (2000) Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. *Eur J Endocrinol* 142:623-629
182. Yoshimitsu N, Douchi T, Kamio M, Nagata Y (2000) Differences in umbilical venous and arterial leptin levels by mode of delivery. *Obstet Gynecol* 96:342-345
183. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, Mc Cann SM (1997) Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:1023-1028
184. Yura S, Sagawa N, Mise H, Mori T, Masuzaki H, Ogawa Y, Nakao K (1998) A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *Am J Obstet Gynecol* 178:926-930
185. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B (1997) Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin. Towards an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 46:717-719
186. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432
187. Zimmer P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M (1999) Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci* 892:25-44

7.Anhang/Tabellen

In der folgenden Tabelle sind alle in dieser Arbeit berücksichtigten klinischen und laborchemischen Parameter aufgeführt.

Probennummer	1	2	3	4	5
Tg (A) [mg/dl]	71	42	25	43	19
Tg (V) [mg/dl]	69	36	25	51	22
Chol.ges.(A) [mg/dl]	64	53	42	69	50
Chol.ges.(V) [mg/dl]	64	51	40	75	50
HDL (A) [mg/dl]	23	26	20	29	28
HDL (V) [mg/dl]	23	26	21	30	28
VLDL (A) [mg/dl]	14	8	5	9	4
VLDL (V) [mg/dl]	14	7	5	10	4
LDL (A) [mg/dl]	27	19	17	31	18
LDL (V) [mg/dl]	27	18	14	35	18
Leptin (A) [ng/ml]	4,6	16,7	18,0	20,7	14,1
Leptin (V) [ng/ml]	4,5	17,8	19,0	21,8	14,5
Insulin (V) [μU/ml]	1,9	13,9		10,4	6,3
Palmitinsäure [μg/ml]	460	371	319	506	
Stearinsäure [μg/ml]	151	130	119	163	
Ölsäure [μg/ml]	328	240	176	290	
Linolsäure [μg/ml]	198	126	104	218	
Arachidonsäure [μg/ml]	207	177	130	253	
Docosahexaensäure [μg/ml]	63	41	49	88	
Gesamtfettsäuren [μg/ml]	1407	1085	896	1518	
Gewicht [kg]	80	78	119	82	82
Größe [m]	1,8	1,72	1,65	1,65	1,65
BMI [kg/m ²]	24,7	26,4	43,7	30,1	30,1
Kindsgewicht [g]	3310	3660	3230	4230	3750
Kindslänge [cm]	50	57	50	52	53
Ponderal Index [kg/m ³]	26,48	19,76	25,84	30,08	25,19
Geschlecht (m=1,w=2)	2	2	2	2	2
NApH	7,28	7,25	7,36	7,38	7,32
NVpH	7,41	7,29	7,4	7,39	7,42
Alter der Mutter	24	23	31	23	28
Parität	1	1	3	2	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	40	41	40	42	40
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	2	1	1	2

Probennummer	6	7	8	9	10
Tg (A) [mg/dl]	48	31	43	36	48
Tg (V) [mg/dl]	44	31	47	36	46
Chol.ges.(A) [mg/dl]	70	73	33	44	42
Chol.ges.(V) [mg/dl]	68	78	33	43	43
HDL (A) [mg/dl]	23	39	14	18	15
HDL (V) [mg/dl]	18	41	10	17	16
VLDL (A) [mg/dl]	10	6	9	7	10
VLDL (V) [mg/dl]	9	6	9	7	9
LDL (A) [mg/dl]	37	28	10	19	17
LDL (V) [mg/dl]	41	31	14	19	18
Leptin (A) [ng/ml]	6,4	16,8	6,9	6,8	3,3
Leptin (V) [ng/ml]	6,2	17,5	8,8	7,6	3,1
Insulin (V) [µU/ml]	8,4	16,7	0,7	7,6	3,4
Palmitinsäure [µg/ml]	430	443	314	314	342
Stearinsäure [µg/ml]	154	171	113	119	124
Ölsäure [µg/ml]	290	270	212	192	215
Linolsäure [µg/ml]	188	181	118	165	162
Arachidonsäure [µg/ml]	190	201	91	141	157
Docosahexaensäure [µg/ml]	63	86	47	39	50
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1316	1352	895	970	1050
Gewicht [kg]	86	87	73	105	91
Größe [m]	1,66	1,65	1,68	1,64	1,65
BMI [kg/m ²]	31,2	32,0	25,9	39,0	33,4
Kindsgewicht [g]	3400	3540	3320	3030	3125
Kindslänge [cm]	53	50	53	50	52
Ponderal Index [kg/m ³]	22,84	28,32	22,30	24,24	22,22
Geschlecht (m=1,w=2)	1	2	1	1	1
NApH	7,25	7,27	7,2	7,33	7,28
NVpH	7,34	7,34	7,29	7,37	7,42
Alter der Mutter	25	27	33	20	20
Parität	1	1	1	1	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	38	41	40	40	42
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	2	2	1	1	1

Probennummer	11	12	13	14	15
Tg (A) [mg/dl]	34	22	37	42	36
Tg (V) [mg/dl]	35	25	40	47	36
Chol.ges.(A) [mg/dl]	46	65	73	69	44
Chol.ges.(V) [mg/dl]	43	71	67	63	47
HDL (A) [mg/dl]	20	27	40	20	20
HDL (V) [mg/dl]	18	30	39	19	19
VLDL (A) [mg/dl]	7	4	7	8	7
VLDL (V) [mg/dl]	7	5	8	9	7
LDL (A) [mg/dl]	19	34	26	41	17
LDL (V) [mg/dl]	18	36	20	35	21
Leptin (A) [ng/ml]	6,7	16,6	2,4	7,5	7,7
Leptin (V) [ng/ml]	7,1	18,0	3,4	7,2	10,1
Insulin (V) [µU/ml]	4,3	7,9	1,5	4,0	4,9
Palmitinsäure [µg/ml]	338	402		460	403
Stearinsäure [µg/ml]	133	144		184	162
Ölsäure [µg/ml]	185	237		372	239
Linolsäure [µg/ml]	140	218		127	157
Arachidonsäure [µg/ml]	187	187		144	203
Docosahexaensäure [µg/ml]	72	38		50	57
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1055	1226		1338	1220
Gewicht [kg]	70	78	87	69	73
Größe [m]	1,6	1,65	1,57	1,57	1,65
BMI [kg/m ²]	27,3	28,7	35,3	28,0	26,8
Kindsgewicht [g]	3760	3480	2650	3030	3680
Kindslänge [cm]	52	54	50	49	54
Ponderal Index [kg/m ³]	26,74	22,10	21,20	25,75	23,37
Geschlecht (m=1,w=2)	1	2	2	1	1
NApH	7,25	7,27	7,2	7,2	7,28
NVpH	7,37	7,39	7,35	7,41	7,42
Alter der Mutter	29	31	28	19	23
Parität	3	4	1	1	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	40	41	37	39	40
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	16	17	18	19	20
Tg (A) [mg/dl]	42	68	51	29	36
Tg (V) [mg/dl]	36	69	54	27	36
Chol.ges.(A) [mg/dl]	67	67	65	59	60
Chol.ges.(V) [mg/dl]	63	62	64	58	59
HDL (A) [mg/dl]	30	19	29	28	20
HDL (V) [mg/dl]	30	19	28	34	24
VLDL (A) [mg/dl]	8	14	10	6	7
VLDL (V) [mg/dl]	7	14	11	5	7
LDL (A) [mg/dl]	29	34	26	25	33
LDL (V) [mg/dl]	26	29	25	19	28
Leptin (A) [ng/ml]	17,9	2,9	14,4	4,0	5,2
Leptin (V) [ng/ml]	19,6	3,7	12,4	4,0	6,8
Insulin (V) [µU/ml]	8,2	5,4	10,0	4,1	8,7
Palmitinsäure [µg/ml]	410		495	418	438
Stearinsäure [µg/ml]	162		185	155	159
Ölsäure [µg/ml]	218		298	237	237
Linolsäure [µg/ml]	192		232	237	182
Arachidonsäure [µg/ml]	192		232	174	210
Docosahexaensäure [µg/ml]	58		75	46	52
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1231		1518	1267	1278
Gewicht [kg]	68	67	92	74	82
Größe [m]	1,5	1,65	1,82	1,56	1,65
BMI [kg/m ²]	30,2	24,6	27,8	30,4	30,1
Kindsgewicht [g]	3080	2840	3600	3590	3180
Kindslänge [cm]	50	49	49	53	52
Ponderal Index [kg/m ³]	24,64	24,14	30,60	24,11	22,62
Geschlecht (m=1,w=2)	2	1	1	1	2
NApH	7,2	7,35	7,33	7,18	7,24
NVpH	7,27	7,37	7,38	7,38	7,35
Alter der Mutter	31	26	21	24	35
Parität	1	1	1	2	5
Schwangerschaftsalter in Wochen	41	40	42	39	39
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	2

Probennummer	21	22	23	24	25
Tg (A) [mg/dl]	24	64	30	81	35
Tg (V) [mg/dl]	26	46	33	78	34
Chol.ges.(A) [mg/dl]	87	94	59	70	35
Chol.ges.(V) [mg/dl]	86	81	59	63	33
HDL (A) [mg/dl]	33	44	35	20	10
HDL (V) [mg/dl]	33	37	23	20	9
VLDL (A) [mg/dl]	5	13	6	16	7
VLDL (V) [mg/dl]	5	9	7	16	7
LDL (A) [mg/dl]	49	37	18	34	18
LDL (V) [mg/dl]	48	35	29	27	17
Leptin (A) [ng/ml]	5,9	8,6	3,4	5,0	8,3
Leptin (V) [ng/ml]	6,5	7,3	3,5	4,9	8,1
Insulin (V) [µU/ml]	3,7		9	2,1	14,8
Palmitinsäure [µg/ml]	485	479	353	488	283
Stearinsäure [µg/ml]	223	210	124	182	111
Ölsäure [µg/ml]	330	305	221	336	184
Linolsäure [µg/ml]	239	232	135	306	144
Arachidonsäure [µg/ml]	268	262	171	221	111
Docosahexaensäure [µg/ml]	53	85	44	96	49
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1598	1573	1049	1630	882
Gewicht [kg]	84	138	62	82	78
Größe [m]	1,62	1,71	1,5	1,65	1,62
BMI [kg/m ²]	32,0	47,2	27,6	30,1	29,7
Kindsgewicht [g]	4260	3800	2460	2870	2620
Kindslänge [cm]	54	55	45	49	48
Ponderal Index [kg/m ³]	27,05	22,84	27,00	24,39	23,69
Geschlecht (m=1,w=2)	2	2	1	1	1
NApH	7,31	7,23	7,41	7,14	7,24
NVpH	7,38	7,37	7,45	7,34	7,3
Alter der Mutter	30	15	27	35	27
Parität	3	1	2	1	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	41	42	34	41	40
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	2

Probennummer	26	27	28	29	30
Tg (A) [mg/dl]	28	58	49	27	41
Tg (V) [mg/dl]	34	67	53	25	32
Chol.ges.(A) [mg/dl]	47	56	42	43	54
Chol.ges.(V) [mg/dl]	45	58	45	42	51
HDL (A) [mg/dl]	13	13	18	15	17
HDL (V) [mg/dl]	13	15	19	16	15
VLDL (A) [mg/dl]	6	12	10	5	8
VLDL (V) [mg/dl]	7	13	11	5	6
LDL (A) [mg/dl]	28	31	14	23	29
LDL (V) [mg/dl]	25	30	15	21	30
Leptin (A) [ng/ml]	4,2	13,6	2,3	7,8	8,6
Leptin (V) [ng/ml]	4,1	14,7	2,2	7,4	6,6
Insulin (V) [µU/ml]	34	4	3,7	4,1	2,1
Palmitinsäure [µg/ml]	355	419	341	316	314
Stearinsäure [µg/ml]	129	151	140	130	119
Ölsäure [µg/ml]	196	257	196	195	225
Linolsäure [µg/ml]	118	206	171	154	163
Arachidonsäure [µg/ml]	138	184	185	168	149
Docosahexaensäure [µg/ml]	38	66	215	121	168
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	973	1283	1248	1083	1138
Gewicht [kg]	85	93	72	83	77
Größe [m]	1,77	1,76	1,65	1,62	1,67
BMI [kg/m ²]	27,1	30,0	26,4	31,6	27,6
Kindsgewicht [g]	3590	3400	3240	3340	3680
Kindslänge [cm]	54	49	52	52	55
Ponderal Index [kg/m ³]	22,80	28,90	23,04	23,75	22,12
Geschlecht (m=1,w=2)	1	2	1	1	1
NApH	7,3	7,21	7,28	7,35	7,25
NVpH	7,37	7,37	7,38	7,45	7,37
Alter der Mutter	39	25	38	21	21
Parität	1	2	2	2	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	37	42	42	39	40
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	2	1	1	1	1

Probennummer	31	32	33	34	35
Tg (A) [mg/dl]		25	40	67	49
Tg (V) [mg/dl]	26	21	24	65	0
Chol.ges.(A) [mg/dl]		64	56	67	51
Chol.ges.(V) [mg/dl]	53	62	48	70	51
HDL (A) [mg/dl]		25	25	23	23
HDL (V) [mg/dl]	26	25	19	22	0
VLDL (A) [mg/dl]		5	8	13	10
VLDL (V) [mg/dl]	5	4	5	13	0
LDL (A) [mg/dl]		34	23	31	18
LDL (V) [mg/dl]	22	33	24	35	51
Leptin (A) [ng/ml]	13,0	9,1	8,7	13,7	12,2
Leptin (V) [ng/ml]	7,9	8,9	9,4	15,0	11,5
Insulin (V) [µU/ml]	3,2	4,6	2,8	5,6	2,4
Palmitinsäure [µg/ml]	327	316	333	517	385
Stearinsäure [µg/ml]	137	138	135	179	133
Ölsäure [µg/ml]	203	218	192	358	257
Linolsäure [µg/ml]	133	133	133	206	144
Arachidonsäure [µg/ml]	171	127	209	292	170
Docosahexaensäure [µg/ml]	57	49	68	118	52
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1027	981	1069	1669	1141
Gewicht [kg]	53	89	91	78	94
Größe [m]	1,6	1,68	1,6	1,65	1,68
BMI [kg/m ²]	20,7	31,5	35,5	28,7	33,3
Kindsgewicht [g]	2580	3680	3600	3670	3920
Kindslänge [cm]	49	52	51	54	53
Ponderal Index [kg/m ³]	21,93	26,17	27,14	23,31	26,33
Geschlecht (m=1,w=2)	2	1	1	2	1
NApH	7,36	7,39	7,35	7,43	7,15
NVpH	7,33	7,57	7,36	7,47	7,24
Alter der Mutter	37	33	19	21	27
Parität	2	3	2	1	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	40	41	42	40	42
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	36	37	38	39	40
Tg (A) [mg/dl]	30	35	51	24	35
Tg (V) [mg/dl]	25	44	48	37	38
Chol.ges.(A) [mg/dl]	42	66	62	56	66
Chol.ges.(V) [mg/dl]	42	63	58	59	76
HDL (A) [mg/dl]	26	29	18	24	21
HDL (V) [mg/dl]	17	29	18	21	35
VLDL (A) [mg/dl]	6	7	10	5	7
VLDL (V) [mg/dl]	5	9	10	7	8
LDL (A) [mg/dl]	10	30	34	27	38
LDL (V) [mg/dl]	20	25	30	31	33
Leptin (A) [ng/ml]	7,7	3,9	4,4	11,8	12,8
Leptin (V) [ng/ml]	6,3	3,1	3,9	15,5	12,6
Insulin (V) [µU/ml]	2,6	1,8	3,4	3,3	5,6
Palmitinsäure [µg/ml]	272	382	382	341	407
Stearinsäure [µg/ml]	115	135	135	149	168
Ölsäure [µg/ml]	163	251	245	223	237
Linolsäure [µg/ml]	122	152	160	149	261
Arachidonsäure [µg/ml]	121	181	184	214	275
Docosahexaensäure [µg/ml]	41	64	75	52	68
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	834	1165	1181	1127	1415
Gewicht [kg]	57	99	76	94	62
Größe [m]	1,6	1,97	1,68	1,65	1,65
BMI [kg/m ²]	22,3	25,5	26,9	34,5	22,8
Kindsgewicht [g]	3020	3120	3220	4140	3460
Kindslänge [cm]	49	52	49	57	50
Ponderal Index [kg/m ³]	25,67	22,19	27,37	22,36	27,68
Geschlecht (m=1,w=2)	1	1	1	2	2
NApH	7,22	7,3	7,21	7,3	7,16
NVpH	7,28	7,4	7,29	7,35	7,32
Alter der Mutter	24	35	25	29	24
Parität	1	4	3	4	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	40	38	39	41	41
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	2	1

Probennummer	41	42	43	44	45
Tg (A) [mg/dl]	83	39	35	25	35
Tg (V) [mg/dl]	86	38	32	23	40
Chol.ges.(A) [mg/dl]	57	64	69	52	50
Chol.ges.(V) [mg/dl]	56	70	75	52	52
HDL (A) [mg/dl]	18	20	27	26	18
HDL (V) [mg/dl]	19	20	23	23	17
VLDL (A) [mg/dl]	17	8	7	5	7
VLDL (V) [mg/dl]	17	8	6	5	8
LDL (A) [mg/dl]	22	36	35	21	25
LDL (V) [mg/dl]	20	42	46	24	27
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	6,6	6,0	2,9	7,5	4,6
Insulin (V) [µU/ml]	4,4	5,7	4,4	3,8	2,2
Palmitinsäure [µg/ml]	493	358	377	279	286
Stearinsäure [µg/ml]	196	144	165	121	118
Ölsäure [µg/ml]	375	223	239	171	185
Linolsäure [µg/ml]	210	181	171	119	141
Arachidonsäure [µg/ml]	204	239	214	124	148
Docosahexaensäure [µg/ml]	74	69	49	39	68
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1553	1214	1214	854	945
Gewicht [kg]	83	84	86	86	77
Größe [m]	1,68	1,66	1,69	1,69	1,65
BMI [kg/m ²]	29,4	30,5	30,1	30,1	28,3
Kindsgewicht [g]	2890	3860	3150	2970	4210
Kindslänge [cm]	49	53	48	47	56
Ponderal Index [kg/m ³]	24,56	25,93	28,48	28,61	23,97
Geschlecht (m=1,w=2)	2	1	1	2	1
NApH	7,1	7,28	7,31	7,26	7,29
NVpH	7,3	7,34	7,38	7,31	7,32
Alter der Mutter	34	36	34	34	18
Parität	1	2	5	5	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	39	40	38	38	42
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	2	1	1	2

Probennummer	46	47	48	49	50
Tg (A) [mg/dl]	40	73	38	61	60
Tg (V) [mg/dl]	43	81	34	61	58
Chol.ges.(A) [mg/dl]	64	59	43	64	63
Chol.ges.(V) [mg/dl]	69	63	41	66	60
HDL (A) [mg/dl]	17	11	16	18	37
HDL (V) [mg/dl]	22	12	16	19	28
VLDL (A) [mg/dl]	8	15	8	12	12
VLDL (V) [mg/dl]	9	16	7	12	12
LDL (A) [mg/dl]	39	33	19	34	14
LDL (V) [mg/dl]	38	35	18	35	20
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	14,0	5,5	15,9	10,3	3,5
Insulin (V) [μ U/ml]	2,5	1,2	5,5	7	1,8
Palmitinsäure [μ g/ml]	427	306	309	499	411
Stearinsäure [μ g/ml]	181	132	130	163	166
Ölsäure [μ g/ml]	287	220	215	236	279
Linolsäure [μ g/ml]	182	133	135	201	236
Arachidonsäure [μ g/ml]	338	162	215	256	279
Docosahexaensäure [μ g/ml]	93	53	50	83	83
Gesamtfettsäuren [μ g/ml]	1507	1006	1055	1438	1455
Gewicht [kg]	113	65	93	74	73
Größe [m]	1,6	1,7	1,7	1,56	1,65
BMI [kg/m^2]	44,1	22,5	32,2	30,4	26,8
Kindsgewicht [g]	3710	2860	3230	3520	2550
Kindslänge [cm]	53	50	53	49	47
Ponderal Index [kg/m^3]	24,92	22,88	21,70	29,92	24,56
Geschlecht (m=1,w=2)	1	2	2	1	2
NApH	7,44	7,23	7,3	7,26	7,27
NVpH	7,46	7,38	7,37	7,35	7,38
Alter der Mutter	32	23	21	28	19
Parität	2	2	1	1	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	41	42	41	40	41
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	51	52	53	54	55
Tg (A) [mg/dl]	57	80	37	42	35
Tg (V) [mg/dl]	63	82	35	45	33
Chol.ges.(A) [mg/dl]	50	114	54	48	59
Chol.ges.(V) [mg/dl]	49	118	53	49	64
HDL (A) [mg/dl]	15	34	20	10	27
HDL (V) [mg/dl]	15	45	17	13	26
VLDL (A) [mg/dl]	11	16	7	8	7
VLDL (V) [mg/dl]	13	16	7	9	7
LDL (A) [mg/dl]	24	64	27	30	25
LDL (V) [mg/dl]	21	57	29	27	31
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	13,1	4,2	11,8	7,1	10,4
Insulin (V) [µU/ml]	11	4,5	10,2	4,6	6,3
Palmitinsäure [µg/ml]			388	378	430
Stearinsäure [µg/ml]			124	111	132
Ölsäure [µg/ml]			196	196	232
Linolsäure [µg/ml]			184	214	206
Arachidonsäure [µg/ml]			154	126	157
Docosahexaensäure [µg/ml]			30	61	38
Gesamtfettsäuren [µg/ml]			1075	1086	1195
Gewicht [kg]	75	92	95	73	77
Größe [m]	1,66	1,68	1,68	1,68	1,65
BMI [kg/m ²]	27,2	32,6	33,7	25,9	28,3
Kindsgewicht [g]	3260	3570	3370	3150	4320
Kindslänge [cm]	50	53	50	51	56
Ponderal Index [kg/m ³]	26,08	23,98	26,96	23,75	24,60
Geschlecht (m=1,w=2)	1	2	2	1	1
NApH	7,24	7,24	7,16	7,09	7,08
NVpH	7,4	7,46	7,33	7,14	7,36
Alter der Mutter	24	29	34	22	22
Parität	2	2	1	2	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	42	42	39	42	40
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	56	57	58	59	60
Tg (A) [mg/dl]	42	29	28	71	56
Tg (V) [mg/dl]	36	35	28	72	59
Chol.ges.(A) [mg/dl]	62	60	46	59	71
Chol.ges.(V) [mg/dl]	65	59	44	65	81
HDL (A) [mg/dl]	34	19	18	18	19
HDL (V) [mg/dl]	43	19	18	18	23
VLDL (A) [mg/dl]	8	6	6	14	11
VLDL (V) [mg/dl]	7	7	6	14	12
LDL (A) [mg/dl]	20	35	22	27	41
LDL (V) [mg/dl]	15	33	20	33	46
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	10,4	7,0	17,2	3,1	6,0
Insulin (V) [μU/ml]	8,9	15,3	8,5	9,5	2,4
Palmitinsäure [μg/ml]	210	418	228	487	440
Stearinsäure [μg/ml]	61	138	96	149	162
Ölsäure [μg/ml]	111	234	118	294	290
Linolsäure [μg/ml]	83	206	83	242	223
Arachidonsäure [μg/ml]	66	165	89	226	212
Docosahexaensäure [μg/ml]	42	39	33	44	53
Gesamtfettsäuren [μg/ml]	575	1199	647	1441	1380
Gewicht [kg]	71	78	64	72	87
Größe [m]	1,72	1,65	1,6	1,58	1,64
BMI [kg/m ²]	24,0	28,7	25,0	28,8	32,3
Kindsgewicht [g]	3430	4200	3570	3350	3200
Kindslänge [cm]	55	54	50	51	52
Ponderal Index [kg/m ³]	20,62	26,67	28,56	25,25	22,76
Geschlecht (m=1,w=2)	2	1	2	1	1
NApH	7,46	7,24	7,17	7,17	7,43
NVpH	7,48	7,3	7,32	7,3	7,44
Alter der Mutter	36	34	26	24	22
Parität	3	5	2	1	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	40	42	41	41	42
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	61	62	63	64	65
Tg (A) [mg/dl]	65	48	43	45	78
Tg (V) [mg/dl]	67	44	48	44	100
Chol.ges.(A) [mg/dl]	61	58	69	47	72
Chol.ges.(V) [mg/dl]	74	53	68	44	76
HDL (A) [mg/dl]	19	16	19	16	21
HDL (V) [mg/dl]	21	13	20	17	22
VLDL (A) [mg/dl]	13	10	9	9	16
VLDL (V) [mg/dl]	13	9	10	9	20
LDL (A) [mg/dl]	29	32	41	22	35
LDL (V) [mg/dl]	40	31	38	18	34
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	4,0	13,2	8,8	13,1	12,3
Insulin (V) [µU/ml]	3,3	2,4	3,2	5	4,2
Palmitinsäure [µg/ml]	457	327	339	332	380
Stearinsäure [µg/ml]	166	129	110	124	148
Ölsäure [µg/ml]	289	236	201	221	260
Linolsäure [µg/ml]	201	163	141	121	167
Arachidonsäure [µg/ml]	210	127	94	184	212
Docosahexaensäure [µg/ml]	72	35	68	33	45
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1396	1016	953	1015	1212
Gewicht [kg]	83	78	83	110	68
Größe [m]	1,69	1,65	1,67	1,74	1,65
BMI [kg/m ²]	29,1	28,7	29,8	36,3	25,0
Kindsgewicht [g]	3830	2900	3520	4420	3630
Kindslänge [cm]	56	49	56	55	53
Ponderal Index [kg/m ³]	21,81	24,65	20,04	26,57	24,38
Geschlecht (m=1,w=2)	1	2	1	1	2
NApH	7,23	7,21	7,16	7,3	7,32
NVpH	7,41	7,34	7,35	7,35	7,42
Alter der Mutter	32	30	29	30	28
Parität	2	3	1	5	3
Schwangerschaftsalter in Wochen	41	40	40	39	42
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	66	67	68	69	70
Tg (A) [mg/dl]	11	17	14	20	25
Tg (V) [mg/dl]	10	13	8	25	21
Chol.ges.(A) [mg/dl]	78	75	37	49	65
Chol.ges.(V) [mg/dl]	79	81	34	47	58
HDL (A) [mg/dl]	26	25	16	14	18
HDL (V) [mg/dl]	34	28	15	16	17
VLDL (A) [mg/dl]	2	3	3	4	5
VLDL (V) [mg/dl]	2	3	2	5	4
LDL (A) [mg/dl]	50	47	18	31	42
LDL (V) [mg/dl]	43	50	17	26	37
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	7,1	18,1	5,2	27,2	10,2
Insulin (V) [µU/ml]	3	17,5	2,7	3	4,7
Palmitinsäure [µg/ml]	369	555	330	370	483
Stearinsäure [µg/ml]	159	205	137	155	190
Ölsäure [µg/ml]	215	335	212	245	333
Linolsäure [µg/ml]	170	255	107	169	218
Arachidonsäure [µg/ml]	196	290	168	215	242
Docosahexaensäure [µg/ml]	42	65	52	51	90
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1151	1705	1006	1205	1556
Gewicht [kg]	123	77	91	82	74
Größe [m]	1,75	1,54	1,71	1,77	1,72
BMI [kg/m ²]	40,2	32,5	31,1	26,2	25,0
Kindsgewicht [g]	3650	3650	3470	4260	3580
Kindslänge [cm]	52	53	54	53	50
Ponderal Index [kg/m ³]	25,96	24,52	22,04	28,61	28,64
Geschlecht (m=1,w=2)	2	2	2	1	2
NApH	7,2	7,3	7,29	7,14	7,39
NVpH	7,26	7,36	7,4	7,33	7,4
Alter der Mutter	26	36	32	17	28
Parität	2	2	2	1	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	42	41	41	42	40
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	71	72	73	74	75
Tg (A) [mg/dl]	45	56	55	16	14
Tg (V) [mg/dl]	43	62	48	17	14
Chol.ges.(A) [mg/dl]	56	77	39	40	56
Chol.ges.(V) [mg/dl]	75	49	31	42	52
HDL (A) [mg/dl]	10	14	11	25	13
HDL (V) [mg/dl]	8	10	15	25	10
VLDL (A) [mg/dl]	9	11	11	3	3
VLDL (V) [mg/dl]	9	12	10	3	3
LDL (A) [mg/dl]	37	52	17	12	40
LDL (V) [mg/dl]	58	27	6	14	39
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	1,8	5,3	2,1	4,9	2,5
Insulin (V) [µU/ml]	1,8	3,2	7,9	5,8	88,3
Palmitinsäure [µg/ml]	487	623	445	412	413
Stearinsäure [µg/ml]	147	214	135	171	154
Ölsäure [µg/ml]	272	431	232	225	311
Linolsäure [µg/ml]	255	272	197	166	157
Arachidonsäure [µg/ml]	245	309	192	207	185
Docosahexaensäure [µg/ml]	65	117	76	73	47
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1471	1966	1277	1254	1267
Gewicht [kg]	59	78	87	84	57
Größe [m]	1,58	1,62	1,75	1,75	1,52
BMI [kg/m ²]	23,6	29,7	28,4	27,4	24,7
Kindsgewicht [g]	2450	3930	2860	3910	2010
Kindslänge [cm]	45	55	49	55	43
Ponderal Index [kg/m ³]	26,89	23,62	24,31	23,50	25,28
Geschlecht (m=1,w=2)	1	1	1	1	1
NApH	7,16	7,21	7,19	7,32	7,33
NVpH	7,24	7,39	7,29	7,4	7,36
Alter der Mutter	22	24	21	26	37
Parität	1	1	1	1	5
Schwangerschaftsalter in Wochen	39	42	42	40	32
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	76	77	78	79	80
Tg (A) [mg/dl]	38	16	23	65	71
Tg (V) [mg/dl]	41	13	23	46	80
Chol.ges.(A) [mg/dl]	55	30	21	67	65
Chol.ges.(V) [mg/dl]	53	27	27	67	79
HDL (A) [mg/dl]	26	16	14	27	17
HDL (V) [mg/dl]	21	17	15	26	20
VLDL (A) [mg/dl]	8	3	5	13	14
VLDL (V) [mg/dl]	8	3	5	9	16
LDL (A) [mg/dl]	21	11	2	27	34
LDL (V) [mg/dl]	24	7	7	32	43
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	16,2	4,5	26,0	8,6	5,7
Insulin (V) [µU/ml]	6,4	9,1	4,0	8,5	2,3
Palmitinsäure [µg/ml]	522	354	335	497	676
Stearinsäure [µg/ml]	183	132	117	178	210
Ölsäure [µg/ml]	322	203	195	299	381
Linolsäure [µg/ml]	201	124	117	181	329
Arachidonsäure [µg/ml]	219	147	143	249	300
Docosahexaensäure [µg/ml]	82	46	38	63	122
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1529	1006	945	1467	2018
Gewicht [kg]	93	75	74	79	78
Größe [m]	1,67	1,67	1,65	1,63	1,64
BMI [kg/m ²]	33,3	26,9	27,2	29,7	29,0
Kindsgewicht [g]	4390	3320	4070	4000	3430
Kindslänge [cm]	56	51	57	54	50
Ponderal Index [kg/m ³]	25,00	25,03	21,98	25,40	27,44
Geschlecht (m=1,w=2)	2	2	1	1	1
NApH	7,08	7,33	7,18	7,3	7,23
NVpH	7,33	7,34	7,38	7,31	7,4
Alter der Mutter	25	28	34	28	26
Parität	2	1	5	1	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	41	40	42	41	42
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	2	1	2	1

Probennummer	81	82	83	84	85
Tg (A) [mg/dl]	36	22	29	42	46
Tg (V) [mg/dl]	38	21	26	40	42
Chol.ges.(A) [mg/dl]	44	61	49	36	93
Chol.ges.(V) [mg/dl]	46	63	49	39	87
HDL (A) [mg/dl]	16	16	24	9	22
HDL (V) [mg/dl]	15	15	22	7	21
VLDL (A) [mg/dl]	7	4	6	8	9
VLDL (V) [mg/dl]	8	4	5	8	8
LDL (A) [mg/dl]	21	41	19	19	62
LDL (V) [mg/dl]	23	44	22	24	58
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	16,7	3,7	2,5	4,2	8,6
Insulin (V) [µU/ml]	1,6	5,8	3,3	2,2	5,8
Palmitinsäure [µg/ml]	412	368	377	304	535
Stearinsäure [µg/ml]	152	127	137	115	176
Ölsäure [µg/ml]	226	219	196	172	311
Linolsäure [µg/ml]	168	139	147	128	203
Arachidonsäure [µg/ml]	220	182	167	125	258
Docosahexaensäure [µg/ml]	73	44	60	47	72
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1251	1079	1084	891	1555
Gewicht [kg]	81	97	47	101	80
Größe [m]	1,65	1,72	1,56	1,65	1,6
BMI [kg/m ²]	29,8	32,8	19,3	37,1	31,3
Kindsgewicht [g]	3170	3360	2900	3200	4510
Kindslänge [cm]	50	53	51	50	55
Ponderal Index [kg/m ³]	25,36	22,57	21,86	25,60	27,11
Geschlecht (m=1,w=2)	2	2	1	2	1
NApH	7,29	7,36	7,27	7,2	7,21
NVpH	7,42	7,41	7,29	7,31	7,4
Alter der Mutter	32	29	18	19	18
Parität	2	1	1	1	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	41	39	41	40	41
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	86	87	88	89	90
Tg (A) [mg/dl]	27	35	50	47	45
Tg (V) [mg/dl]	31	36	43	35	46
Chol.ges.(A) [mg/dl]	47	40	52	74	53
Chol.ges.(V) [mg/dl]	48	42	49	66	55
HDL (A) [mg/dl]	13	17	18	28	17
HDL (V) [mg/dl]	16	18	15	26	19
VLDL (A) [mg/dl]	5	7	10	9	9
VLDL (V) [mg/dl]	6	7	9	7	9
LDL (A) [mg/dl]	29	16	24	37	27
LDL (V) [mg/dl]	26	17	25	33	27
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	2,7	19,4	4,1	4,4	55,7
Insulin (V) [µU/ml]	6,6	12,8	5,6	1,7	3,5
Palmitinsäure [µg/ml]	347	320	370	448	390
Stearinsäure [µg/ml]	136	129	147	162	141
Ölsäure [µg/ml]	211	163	244	272	237
Linolsäure [µg/ml]	145	182	175	166	159
Arachidonsäure [µg/ml]	180	192	175	204	187
Docosahexaensäure [µg/ml]	51	52	94	56	61
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1070	1038	1205	1308	1175
Gewicht [kg]	61	87	112	81	80
Größe [m]	1,7	1,56	1,81	1,65	1,63
BMI [kg/m ²]	21,1	35,7	34,2	29,8	30,1
Kindsgewicht [g]	3140	4700	3620	4250	3060
Kindslänge [cm]	54	57	53	56	51
Ponderal Index [kg/m ³]	19,94	25,38	24,32	24,20	23,07
Geschlecht (m=1,w=2)	2	1	2	2	1
NApH	7,27	7,32	7,25	7,23	7,2
NVpH	7,4	7,33	7,3	7,37	7,31
Alter der Mutter	24	26	24	26	24
Parität	1	2	1	2	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	40	41	39	40	41
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	2	1	1	1

Probennummer	91	92	93	94	95
Tg (A) [mg/dl]	40	36	33	45	31
Tg (V) [mg/dl]	41	37	28	38	24
Chol.ges.(A) [mg/dl]	40	121	71	89	59
Chol.ges.(V) [mg/dl]	44	126	63	90	60
HDL (A) [mg/dl]	15	27	32	31	22
HDL (V) [mg/dl]	15	27	27	29	21
VLDL (A) [mg/dl]	8	7	7	9	6
VLDL (V) [mg/dl]	8	7	6	8	5
LDL (A) [mg/dl]	17	87	32	49	31
LDL (V) [mg/dl]	21	92	30	53	34
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	10,4	3,2	4,1	5,2	7,4
Insulin (V) [µU/ml]	8,7	3,2	10,5	4,2	8,2
Palmitinsäure [µg/ml]	519	535	344	528	375
Stearinsäure [µg/ml]	203	209	144	191	155
Ölsäure [µg/ml]	351	366	182	369	201
Linolsäure [µg/ml]	177	183	116	213	163
Arachidonsäure [µg/ml]	235	238	220	222	201
Docosahexaensäure [µg/ml]	84	86	83	92	77
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1569	1617	1089	1615	1172
Gewicht [kg]	65	71	77	75	103
Größe [m]	1,56	1,7	1,61	1,65	1,7
BMI [kg/m ²]	26,7	24,6	29,7	27,5	35,6
Kindsgewicht [g]	3460	3350	3810	3950	3350
Kindslänge [cm]	53	51	55	55	49
Ponderal Index [kg/m ³]	23,24	25,25	22,90	23,74	28,47
Geschlecht (m=1,w=2)	2	2	1	1	1
NApH	7,16	7,19	7,34	7,21	7,13
NVpH	7,25	7,3	7,47	7,3	7,33
Alter der Mutter	21	26	21	23	25
Parität	1	2	3	1	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	43	41	41	41	41
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	96	97	98	99	100
Tg (A) [mg/dl]	25	32	27	27	23
Tg (V) [mg/dl]	23	32	27	39	15
Chol.ges.(A) [mg/dl]	59	52	51	61	47
Chol.ges.(V) [mg/dl]	56	45	55	60	53
HDL (A) [mg/dl]	19	23	29	27	6
HDL (V) [mg/dl]	20	22	26	22	14
VLDL (A) [mg/dl]	5	6	5	5	5
VLDL (V) [mg/dl]	5	6	5	8	3
LDL (A) [mg/dl]	35	23	17	29	36
LDL (V) [mg/dl]	31	17	24	30	36
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	5,1	7,5	10,8	10,2	21,5
Insulin (V) [µU/ml]	3,1	2,1	1,6	8,9	3,8
Palmitinsäure [µg/ml]	354	355	438	444	372
Stearinsäure [µg/ml]	152	145	170	159	140
Ölsäure [µg/ml]	226	208	270	223	271
Linolsäure [µg/ml]	181	170	184	207	150
Arachidonsäure [µg/ml]	194	191	211	280	131
Docosahexaensäure [µg/ml]	74	92	84	94	55
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1181	1161	1357	1407	1119
Gewicht [kg]	88	90	85	86	71
Größe [m]	1,75	1,68	1,69	1,69	1,65
BMI [kg/m ²]	28,7	31,9	29,8	30,1	26,1
Kindsgewicht [g]	3670	3490	3950	3670	3910
Kindslänge [cm]	52	53	55	54	54
Ponderal Index [kg/m ³]	26,10	23,44	23,74	23,31	24,83
Geschlecht (m=1,w=2)	1	1	2	1	2
NApH	7,23	7,23	7,2	7,25	7,31
NVpH	7,28	7,29	7,22	7,42	7,31
Alter der Mutter	26	29	33	26	35
Parität	2	1	1	2	3
Schwangerschaftsalter in Wochen	39	41	42	39	40
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	101	102	103	104	105
Tg (A) [mg/dl]	17	14	14	36	72
Tg (V) [mg/dl]	29	19	19	38	84
Chol.ges.(A) [mg/dl]	63	56	45	54	75
Chol.ges.(V) [mg/dl]	62	60	47	54	78
HDL (A) [mg/dl]	20	20	16	18	19
HDL (V) [mg/dl]	19	17	12	17	19
VLDL (A) [mg/dl]	3	3	3	7	14
VLDL (V) [mg/dl]	6	4	4	8	17
LDL (A) [mg/dl]	40	33	26	29	42
LDL (V) [mg/dl]	37	39	31	29	42
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	3,5	34,0	3,8	6,2	7,3
Insulin (V) [μ U/ml]	4,9	13,0	3,0	1,4	1,5
Palmitinsäure [μ g/ml]	411	399	330	210	601
Stearinsäure [μ g/ml]	163	160	132	82	200
Ölsäure [μ g/ml]	237	233	187	112	362
Linolsäure [μ g/ml]	156	202	145	106	271
Arachidonsäure [μ g/ml]	249	197	167	108	283
Docosahexaensäure [μ g/ml]	79	111	73	41	206
Gesamtfettsäuren [μ g/ml]	1295	1302	1034	659	1923
Gewicht [kg]	51	82	57	66	72
Größe [m]	1,67	1,65	1,6	1,7	1,76
BMI [kg/m^2]	18,3	30,1	22,3	22,8	23,2
Kindsgewicht [g]	2450	3950	2210	3550	2900
Kindslänge [cm]	46	54	45	51	51
Ponderal Index [kg/m^3]	25,17	25,09	24,25	26,76	21,86
Geschlecht (m=1,w=2)	2	2	1	1	2
NApH	7,26	7,28	7,27	7,2	7,25
NVpH	7,31	7,32	7,32	7,29	7,42
Alter der Mutter	21	30	27	36	25
Parität	1	1	3	4	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	38	41	35	41	42
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	2	1	1	1

Probennummer	106	107	108	109	110
Tg (A) [mg/dl]	16	44	19	16	69
Tg (V) [mg/dl]	17	48	14	11	64
Chol.ges.(A) [mg/dl]	74	47	44	42	38
Chol.ges.(V) [mg/dl]	73	51	46	40	34
HDL (A) [mg/dl]	19	12	16	19	12
HDL (V) [mg/dl]	20	14	19	17	12
VLDL (A) [mg/dl]	3	9	4	3	14
VLDL (V) [mg/dl]	3	10	3	2	13
LDL (A) [mg/dl]	52	26	24	20	12
LDL (V) [mg/dl]	50	27	24	21	9
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	3,8	49,6	19,4	7,5	5,1
Insulin (V) [μU/ml]	4,1	7,2	22,1	6,3	3,4
Palmitinsäure [μg/ml]	349	313	276	250	410
Stearinsäure [μg/ml]	131	111	113	102	117
Ölsäure [μg/ml]	205	178	135	152	272
Linolsäure [μg/ml]	130	132	120	89	196
Arachidonsäure [μg/ml]	179	146	149	130	131
Docosahexaensäure [μg/ml]	73	40	68	57	75
Gesamtfettsäuren [μg/ml]	1067	920	861	780	1201
Gewicht [kg]	69	86	60	108	82
Größe [m]	1,7	1,6	1,58	1,65	1,65
BMI [kg/m ²]	23,9	33,6	24,0	39,7	30,1
Kindsgewicht [g]	2310	4040	3315	3530	3630
Kindslänge [cm]	46	54	51	53	52
Ponderal Index [kg/m ³]	23,73	25,66	24,99	23,71	25,82
Geschlecht (m=1,w=2)	2	2	1	1	1
NApH	7,15	6,98	7,28	7,19	7,17
NVpH	7,22	7,15	7,29	7,36	7,18
Alter der Mutter	26	40	35	23	20
Parität	1	4	1	2	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	35	42	40	40	41
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	2

Probennummer	111	112	113	114	115
Tg (A) [mg/dl]	37	34	26	18	21
Tg (V) [mg/dl]	29	32	25	17	18
Chol.ges.(A) [mg/dl]	41	43	45	58	48
Chol.ges.(V) [mg/dl]	46	45	47	58	53
HDL (A) [mg/dl]	17	15	16	27	19
HDL (V) [mg/dl]	18	18	18	28	20
VLDL (A) [mg/dl]	7	7	5	4	4
VLDL (V) [mg/dl]	6	6	5	3	4
LDL (A) [mg/dl]	17	21	24	27	25
LDL (V) [mg/dl]	22	21	24	27	29
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	12,1	10,1	6,9	5,3	7,7
Insulin (V) [µU/ml]	2,7	3,3	3,3	3,1	1,5
Palmitinsäure [µg/ml]	330	206	208	340	286
Stearinsäure [µg/ml]	123	85	84	135	115
Ölsäure [µg/ml]	195	130	129	234	181
Linolsäure [µg/ml]	132	68	67	137	139
Arachidonsäure [µg/ml]	166	86	85	175	144
Docosahexaensäure [µg/ml]	58	41	40	75	64
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	1004	616	613	1096	929
Gewicht [kg]	60	129	78	79	80
Größe [m]	1,6	1,73	1,72	1,62	1,62
BMI [kg/m ²]	23,4	43,1	26,4	30,1	30,5
Kindsgewicht [g]	3320	4440	3160	3750	3400
Kindslänge [cm]	51	58	49	52	49
Ponderal Index [kg/m ³]	25,03	22,76	26,86	26,67	28,90
Geschlecht (m=1,w=2)	1	1	1	1	1
NApH	7,23	7,3	7,32	7,2	7,28
NVpH	7,32	7,34	7,35	7,32	7,36
Alter der Mutter	33	22	36	30	31
Parität	1	1	2	4	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	40	43	39	40	41
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	116	117	118	119	120
Tg (A) [mg/dl]	34	28	13	31	37
Tg (V) [mg/dl]	37	27	19	26	33
Chol.ges.(A) [mg/dl]	58	47	43	53	52
Chol.ges.(V) [mg/dl]	66	45	48	50	50
HDL (A) [mg/dl]	22	38	16	19	23
HDL (V) [mg/dl]	37	16	19	25	19
VLDL (A) [mg/dl]	7	6	3	6	7
VLDL (V) [mg/dl]	7	5	4	5	7
LDL (A) [mg/dl]	29	3	24	28	22
LDL (V) [mg/dl]	22	24	25	20	24
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	8,8	3,5	13,4	5,8	4,8
Insulin (V) [μ U/ml]	6,1	1,1	7,0	2,5	5,6
Palmitinsäure [μ g/ml]	429	291	291	341	334
Stearinsäure [μ g/ml]	140	119	125	126	130
Ölsäure [μ g/ml]	225	203	181	193	197
Linolsäure [μ g/ml]	196	107	109	145	157
Arachidonsäure [μ g/ml]	229	155	158	174	161
Docosahexaensäure [μ g/ml]	112	57	51	64	77
Gesamtfettsäuren [μ g/ml]	1331	932	915	1043	1056
Gewicht [kg]	71	72	72	63	76
Größe [m]	1,64	1,6	1,64	1,76	1,6
BMI [kg/m^2]	26,4	28,1	26,8	20,3	29,7
Kindsgewicht [g]	4020	2920	3070	3180	3170
Kindslänge [cm]	54	53	50	52	50
Ponderal Index [kg/m^3]	25,53	19,61	24,56	22,62	25,36
Geschlecht (m=1,w=2)	1	1	2	2	1
NApH	7,1	7,15	7,23	7,2	7,18
NVpH	7,29	7,27	7,34	7,23	7,28
Alter der Mutter	26	19	24	32	26
Parität	2	1	2	2	2
Schwangerschaftsalter in Wochen	41	39	40	41	42
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	1	1	1	1	1

Probennummer	121	122	123	124	125
Tg (A) [mg/dl]	5	32	17	16	8
Tg (V) [mg/dl]	4	33	21	22	8
Chol.ges.(A) [mg/dl]	63	71	38	36	49
Chol.ges.(V) [mg/dl]	68	65	37	40	48
HDL (A) [mg/dl]	18	29	18	17	19
HDL (V) [mg/dl]	28	24	19	22	21
VLDL (A) [mg/dl]	1	6	3	3	2
VLDL (V) [mg/dl]	1	7	4	4	2
LDL (A) [mg/dl]	44	36	17	16	28
LDL (V) [mg/dl]	39	34	14	14	25
Leptin (A) [ng/ml]					
Leptin (V) [ng/ml]	6,8	6,1	13,5	22,7	10,9
Insulin (V) [µU/ml]	8,7	3,1	4,3	6,1	5,5
Palmitinsäure [µg/ml]	321	381	285	270	268
Stearinsäure [µg/ml]	135	138	122	113	116
Ölsäure [µg/ml]	171	284	166	144	156
Linolsäure [µg/ml]	126	93	110	123	99
Arachidonsäure [µg/ml]	174	131	138	138	151
Docosahexaensäure [µg/ml]	63	51	64	62	53
Gesamtfettsäuren [µg/ml]	990	1078	885	850	843
Gewicht [kg]	85	69	90	127	82
Größe [m]	1,6	1,64	1,7	1,73	1,65
BMI [kg/m ²]	33,2	25,7	31,1	42,4	30,1
Kindsgewicht [g]	3550	4100	3750	3660	3870
Kindslänge [cm]	53	54	55	50	53
Ponderal Index [kg/m ³]	23,85	26,04	22,54	29,28	25,99
Geschlecht (m=1,w=2)	2	2	2	2	2
NApH	7,3	7,08	7,23	7,23	7,29
NVpH	7,4	7,14	7,42	7,36	7,32
Alter der Mutter	21	23	24	43	28
Parität	1	1	1	3	1
Schwangerschaftsalter in Wochen	39	40	40	40	41
Geburtsmodus (1=vaginal, 2=Sektio)	2	1	1	1	1

8. Lebenslauf

Name:	Hendrik Hahn
Anschrift:	Ernst Albers Str.15, 22043 Hamburg
Persönliche Daten:	geb.21.04.1962 in Hamburg, deutsche Staatsangehörigkeit, verheiratet, 2 Kinder
1968-1972	Volksschule Hinsbleek in Hamburg
1972-1981	Gymnasium Müssenredder in Hamburg
Juni 1981	Allgemeine Hochschulreife
Okt.1981-Juni 1988	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
Juni 1988	Ärztliche Prüfung und Approbation als Arzt
Aug.1989-Feb.1990	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Neurochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
Feb.1990-Mai 1990	Assistenzarzt an der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Marienkrankenhauses Hamburg
Mai1990-Juli 1994	Assistenzarzt an der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Marienhospitals Papenburg
Aug.1994-Okt.1996	Assistenzarzt an der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des AK Wandsbek-Hamburg
Seit Nov.1995	Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe
Seit Okt.1996	Oberarzt an der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des AK Wandsbek-Hamburg

9.Danksagung

Besonders herzlich möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Dr. Ulrike Beisiegel für die Überlassung des Themas, die Hilfestellungen und die stets aufmunternden und ermutigenden Worte bedanken.

Ebenbürtigen aufrichtigen Dank möchte ich an meinen hauptverantwortlichen Betreuer Dr. Klaus Tödter richten, der mir unermüdlich Beistand auch bei schwierigsten Problemen leistete und den ich persönlich sehr schätzen gelernt habe.

Danken möchte ich auch den stets freundlichen und hilfsbereiten Mitarbeitern des Labors für Molekulare Zellbiologie, für die stellvertretend hier Susanne, Dorte, Steffi, Barbara, Anette, Dieter, Sönke, Wolfgang, Jörg, Jens, usw. und nicht zu vergessen die immer freundliche Christine Runge genannt werden sollen.

Ebenfalls allerbesten Dank gilt dem Hebammenteam, den ärztlichen Kollegen der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des AK Wandsbek, den OP-Schwestern, dem Laborteam und allen die mich sonst in meiner Klinik unterstützt haben.

Schließlich gebührt mein Dank auch meiner Familie, meinen Kindern denen diese Arbeit gewidmet sein soll und die mich des Öfteren entbehren mussten, meiner Frau, meiner Mutter und Jochen, die mir fortwährend die notwendige Unterstützung haben zukommen lassen.

10. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.