

Prostaglandinmetabolismus humaner kultivierter Nabelschnurendothelzellen (HUVEC) bei Risiko- schwangerschaften

von
Matthias Christian Drath

Aus der Frauenklinik der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
-Kom. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med L. Kiesel-

Prostaglandinmetabolismus humaner kultivierter Nabelschnurendothel-
zellen (HUVEC) bei Risikoschwangerschaften

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Matthias Christian Drath
aus Hamm (Westfalen)
2000

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. E. Zimmermann

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. B. Karbowski

Tag der mündlichen Prüfung: 14. April 2003

Zusammenfassung

Prostaglandinmetabolismus kultivierter humaner Nabelschnurondothelzellen bei Risikoschwangerschaften

Matthias Drath

In der Arbeit werden an Hand von Untersuchungsmodellen Prostaglandinsyntheseraten humaner, venöser Nabelschnurondothelien (HUVEC) bei Risikoschwangerschaften mit denen einer Kontrollgruppe verglichen. Die Risikoschwangerschaften wurden unterteilt in Frauen mit einem Diabetes mellitus und solchen mit einer Plazentainsuffizienz. Die Messungen wurden mit aus den Nabelschnurvenen entnommenen und kultivierten Endothelzellen durchgeführt. Gemessen wurden die Arachidonsäuremetaboliten Prostacyclin (PGI₂), Thromboxan (TXA₂), Prostaglandin E (PGE₂) und Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}).

Den Messungen wurden zwei Modelle zugrunde gelegt. In einer Untersuchungsreihe konnten die Endothelzellen lediglich die in der Zelle gespeicherte radioaktiv markierte Arachidonsäure metabolisieren. In dem anderen Untersuchungsmodell lag Arachidonsäure zusätzlich exogen vor.

Die Auswertungen zeigten unterschiedliche Ergebnisse der Synthesemengen und –verhältnisse bei den gleichen Patientinnen in den zwei Modellen. Bei den Vergleichen der Patientinnen untereinander konnte insbesondere bei den Diabetikerinnen eine Korrelation der Syntheseraten von TXA₂ und PGI₂ mit der Diabetesdauer nachgewiesen werden (Modell ohne exogene Arachidonsäure).

Unter Einbeziehung der Meßergebnisse nach Zugabe exogener Arachidonsäure läßt sich jedoch schlußfolgern, daß auch andere Faktoren wie z. B. Endothelzellläsionen, Insulindosis und Hypertonus eine Rolle spielen. Insbesondere der Faktor Hypertonus wird im Zusammenhang mit niedrigen PGI/TXA-Quotienten und niedrigen PGE-Syntheseraten gebracht.

Bei den Patientinnen mit Plazentainsuffizienz zeigen sich sehr unterschiedliche Ergebnisse. Die in der Literatur beschriebene Verringerung der PGF_{2α}- und PGE₂-Synthesemengen wird bestätigt. In den Syntheseraten bestehen Übereinstimmungen bei Diabetikerinnen und Frauen mit Plazentainsuffizienz, wenn zusätzliche Parameter wie z. B. der oben erwähnte Hypertonus bestehen, anders als im Vergleich von Frauen mit Plazentainsuffizienz. Zudem wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der PGE-Bildung und dem Plazentagewicht deutlich (bei wenig oder fehlender PGE-Bildung liegt ein hohes Plazentagewicht vor). Diese Beobachtung sollte in einer nachfolgenden Untersuchung überprüft werden.

I. Einleitung	3
1. Geschichte der Prostaglandine	3
2. Biochemie der Prostaglandine	5
a) chemische Struktur	5
b) Cyclooxygenaeseweg	6
c) Biosynthese der Eicosanoide	7
d) Beeinflussung der Eicosanoidbiosynthese	9
e) Inaktivierung von Eicosanoiden	10
3. Wirkungsweise und Metabolismus der untersuchten Prostaglandine	11
a) Prostacyclin (PGI ₂)	11
b) Thromboxan (TXA ₂)	12
c) Prostaglandin E ₂ (PGE ₂)	13
d) Prostaglandin F _{2α} (PGF _{2α})	15
4. Allgemeine Wirkungsweise von Prostaglandinen unter besonderer Berücksichtigung der Wechselwirkung zwischen PGI ₂ und TXA ₂	16
5. Prostaglandine und Endothelzellen	17
6. Diabetes mellitus in der Schwangerschaft	21
7. Pathomorphologische Veränderungen	26
8. Definition der Plazentainsuffizienz	27
9. Chronische Plazentainsuffizienz	29
10. Akute Plazentainsuffizienz	31
II. Material und Methodik	31
1. Untersuchungsmodelle	31
2. Kontrollgruppe	32
3. Diabetikerinnen	33
4. Patientinnen mit chronischer Plazentainsuffizienz	33
5. Analyseverfahren und Meßmethode	34

a) Inkubation von Endothelzellen menschlicher Umbilicalvenen mit tritiummarkierter Arachidonsäure	34
b) Isolierung der Prostaglandine aus dem Kulturmedium	34
c) Auftrennung der Prostaglandine	35
III. Ergebnisse	35
1. Kontrollgruppe	35
2. Patientin D _G	38
3. Patientin D ₁	40
4. Patientin D ₃	43
5. Patientin D ₁₄	46
6. Patientin D ₂₂	49
7. Patientin D ₂₃	52
8. Patientin D ₂₈	56
9. Patientin P ₃₃	58
10. Patientin P ₃₇	61
11. Patientin P ₂₅	64
12. Vergleich der Syntheseraten der Nabelschnurendothelien (Vene) bei Diabetikerinnen im Untersuchungsmodell 1	68
a) Vergleich von D ₁₄ und D ₃	68
b) Vergleich von D ₂₂ , D ₂₃ und D ₁	69
c) Vergleich von D ₂₈ , D ₁₄ und D _G	71
13. Vergleich der Syntheseraten der Nabelschnurendothelien (Vene) bei Diabetikerinnen im Untersuchungsmodell 2	72
14. Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Patientinnen mit Diabetes mellitus und mit einer Plazentainsuffizienz	79
IV. Diskussion	84
V. Literaturverzeichnis	93

I. Einleitung

Obwohl die ersten Berichte über Prostaglandine schon mehr als 80 Jahre zurückliegen, sind auch heute noch nicht alle Zusammenhänge aufgeklärt. Durch Weiter- und Neuentwicklung von Meßverfahren und Analysen wurden laufend neue Metaboliten entdeckt und neue Synthesorte und Wirkungsweisen aufgezeigt.

Da die Endothelzellen entscheidend an physiologischen Vorgängen wie Regulation der Gefäßpermeabilität und des Gefäßtonus beteiligt ist und alle Hauptstoffwechselwege des Arachidonsäuremetabolismus in Endothelzellen nachgewiesen werden konnten, wurde immer wieder nach Zusammenhängen von Syntheseprodukten, Risikofaktoren, physiologischen Regulationsmechanismen, klinischen Symptomen und deren Therapiekonsequenzen geforscht.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Syntheseraten der Nabelschnurendothelzellen von Diabetikerinnen und Frauen mit Plazentainsuffizienz. Gesucht wurde nach Veränderungen im Metabolitenspektrum mit dem Versuch, deren Ursachen sowie hierzu möglicherweise retrospektiv nachweisbare klinische Auffälligkeiten zu korrelieren. Bei den Diabetikerinnen wurde insbesondere nach einem Zusammenhang von Art und Quantität der Prostaglandinsynthese mit Diabetesdauer, Diabeteseinstellung, Schwangerschaftskomplikationen und Reifungsstörungen gesucht. Bei den Patientinnen, welche eine Plazentainsuffizienz entwickelten, stand der Nachweis einer Kausalität zwischen einem veränderten Metabolitenspektrum und dem Auftreten der Plazentainsuffizienz im Mittelpunkt.

1. Die Geschichte der Prostaglandine

Spezifische Wirkungen der Prostaglandine waren schon 20 Jahre vor ihrer eigentlichen Entdeckung bekannt. *BATTEZ und POULET* beschrieben 1913 die blutdrucksenkende Wirkung eines Extraktes, welchen sie aus menschlicher Prostata gewonnen hatten.

Erste Berichte über Prostaglandine im weiblichen Organismus gehen auf das Jahr 1920 zurück.

SCHICK (1920) beschrieb ein "Menstruationsgift", demzufolge Rosen in der Hand einer menstruierenden Frau innerhalb kurzer Zeit durch Ausdünstung des Giftes verdorren sollen. Vier Jahre später beobachteten *MACHT und LUBIN* (1924) die toxische Wirkung von Brustmilch und Acetonextrakten menstrueller Flüssigkeiten auf Primeln. Wiederholt wurden diese Untersuchungen von *PICKLES* (1957, 1979), der in der Folgezeit Prostaglandine als "Menstruationsgift" verifizierte.

Die offizielle Geschichte der Prostaglandine beginnt Anfang der 30iger Jahre, als *KURZROCK und LIED* die kontraktile und relaxierende Wirkung menschlicher Samenflüssigkeit auf die glatten Muskelfasern des Uterus entdeckten.

Wenige Jahre später konnten *GOLDBLATT und VON EULER* (1933/35) unabhängig voneinander einen lipidartigen Stoff aus der Prostata des Menschen gewinnen, welcher die beschriebenen blutdrucksenkenden und uterusstimulierenden Eigenschaften besaß.

Der Begriff Prostaglandine taucht zum ersten Mal 1935 bei *VON EULER* auf, der als Hauptsyntheseort des lipidartigen Stoffes die Prostata ansah. Erst später wurde gezeigt, daß diese Auffassung falsch war und daß es kein einheitliches Prostaglandin gibt, sondern eine Gruppe oxygenierter Polyenfettsäuren. *BERGSTROM und SJOVALL* isolierten 1957 erstmals 2 Prostaglandine in kristalliner Form, die sie aufgrund ihrer Lösungseigenschaften als Prostaglandin E (PGE) und Prostaglandin F (PGF) bezeichneten. Dieselbe Forschungsgruppe konnte 5 Jahre später eine hypothetische Prostansäure (C-20-Carbonsäure) als Grundstruktur benennen (Abb.1).

Kurze Zeit später gelangen *VAN DORP und BERGSTRÖM* (1964) die erste Synthese von Prostaglandinen aus Fettsäurevorstufen. Durch verfeinerte Meßmethoden konnten in den Folgejahren von *HAMBERG und SAMUELSSON* (1974) über 14 verschiedene Prostaglandine bestimmt werden.

2. Biochemie der Prostaglandine

a) Chemische Struktur

Prostaglandine (PG) sind eine Gruppe zyklischer, oxygenierter, ungesättigter Polyenfettsäuren. Sie lassen sich von einem gemeinsamen Grundgerüst, der C-20-Carbonsäure, ableiten. Nach einem Vorschlag von *COREY* (1980) werden alle Fettsäure-Derivate mit 20-C-Atomen unter dem Sammelbegriff Eicosanoide zusammengefaßt. Das gemeinsame Merkmal der Prostaglandine ist der Cyclopentanring, substituiert mit 2 diphatischen Seitenketten, von denen eine einen Carboxylrest trägt. Dadurch unterscheidet man eine α -Kette (mit Carboxylrest) von der Ω -Seitenkette.

Die Nomenklatur der Prostaglandine basiert auf der Struktur des Cyclopentanringes, der Anzahl der Doppelbindungen in den Seitenketten sowie der sterischen Anordnung der Substituenten am Cyclopentanring. Der auf "PG" folgende Großbuchstabe bezieht sich auf die chemische Struktur des Cyclopentanringes. Im Anschluß erfolgt eine Angabe über die Anzahl der Doppelbindungen (Index 1 bis 3) sowie eine Lagebezeichnung der Hydroxylgruppe am C-9-Atom des Cyclopentanringes. Mit α bezeichnet man die Lage unterhalb und mit β die Lage oberhalb der Projektionsebene bezogen auf den Ring. Alle natürlich im Organismus vorkommenden Prostaglandine weisen α -Konfiguration am C-9-Atom auf.

Eng verwandt mit den Prostaglandinen sind die Thromboxane (TX), die sich analog den Prostaglandinen aus einer hypothetischen Thrombansäure herleiten lassen. Die Nomenklatur der Thromboxane entspricht derjenigen der Prostaglandine.

c) Cyclooxygenaseweg

Gemeinsame Vorstufe von Prostaglandinen und Thromboxanen ist die Arachidonsäure, welche einen wesentlichen Bestandteil der Membranphospholipide bildet. Die enzymatische Umwandlung der Arachidonsäure zu ihren physiologisch wirksamen Metaboliten erfolgt im wesentlichen auf zwei Wegen, dem Cyclooxygenase- und dem Lipooxygenaseweg.

Lipooxygenaseprodukte sind nichtzyklische oxygenierte Arachidonsäuremetaboliten, die erstmals 1974 von *HAMMBERG und SAMUELLSSON* beschrieben wurden. Obwohl man heute weiß, daß der Lipooxygenaseweg und seine Metaboliten, wie die 12-Hydroxy-Arachidonsäure oder die Leukotriene, nicht nur quantitativ von Bedeutung sind, soll in diesem Zusammenhang nicht näher auf die Lipooxygenaseprodukte eingegangen werden. Man sollte jedoch berücksichtigen, daß beide Reaktionswege nicht völlig isoliert voneinander betrachtet werden können, da ihre Produkte mit einander interferieren. So hemmt z.B. 12-HPETE (Hydroperoxydfettsäure) die Thromboxansynthetase menschlicher Thrombozyten (*HAMMARSTRÖM 1977*) und ist 15-HPETE ein selektiver Inhibitor der Prostacyclinsynthetase (*MONCADA 1976*).

Der Cyclooxygenaseweg ist nach der Fettsäurecyclooxygenase benannt, welche Bestandteil eines membrangebundenen Multienzymkomplexes ist, der ubiquitär im Organismus vorkommt. Nach Freisetzung der Arachidonsäure aus der Membran durch die Phospholipase A₂ katalysiert diese Cyclooxygenase (synonym: Prostaglandinendoperoxidsynthetase) die Einführung von Sauerstoff in die Fettsäure (Oxygenasereaktion) sowie die Reduktion des Hyperoxids (Peroxidasereaktion). Aufgrund der essentiellen Notwendigkeit des Sauerstoffes wird die Syntheserate der Prostaglandine bei Absinken des lokalen Sauerstoffspiegels unter 5 pmol/l eingeschränkt und bleibt bei Anoxie aus (*LANDS 1979*). Eine Übersicht über die einzelnen Metaboliten und Enzyme zeigt Abb. 2. Die beiden zunächst aus Arachidonsäure gebildeten Prostaglandinendoperoxide PGG₂ und PGH₂ sind in wasserfreiem Lösungsmittel stabil, werden jedoch im wäßrigen Milieu in ihre stabilen Endprodukte PGE₂, PGD₂ und PGF₂ im Verhältnis 33 : 15 : 1 aufgespalten (*NAGTEREN 1980*). Freie Prostaglandinendeperoxide konnten im Organismus noch nicht nachgewiesen werden. Die weiteren Umsetzungen der Prostaglandin-

endoperoxide sind zell- und gewebespezifisch. Bestimmende Faktoren der Metabolisierung sind Substratmenge (Endoperoxide), Art und Aktivität der metabolisierenden Enzyme, sowie Kofaktoren. Verschiedene in vitro Modelle haben gezeigt, daß der Zusatz bestimmter Kofaktoren eine erhebliche Steigerung der Umsatzrate bewirken kann, jedoch gleichzeitig auch das Produktmuster beeinflusst.

c) Biosynthese der Eicosanoide

Prostaglandine werden im Gewebe nicht gespeichert, sondern bei Bedarf auf einen Reiz hin neu synthetisiert. Eine Ausnahme bildet hier die Samenflüssigkeit. Der lokale PG-Spiegel entspricht in der Regel der Prostaglandinfreisetzung und somit der Syntheseaktivität. Die schnelle Inaktivierung der Prostaglandine im Blut läßt vermuten, daß sie nicht als zirkulierende Hormone, sondern lokal am Ort ihrer Entstehung wirken.

Die Biosynthese der Prostaglandine kann formal in 3 Schritte unterteilt werden:

1. Bereitstellung der Vorstufen (Fettsäuren)
2. Biosynthese von Prostaglandinendoperoxiden
3. Transformierung der Endoperoxide in die Endmetabolite

Von besonderer Bedeutung für die Prostaglandinsynthese sind die mit der Nahrung zugeführten essentiellen Fettsäuren Linol- und α -Linolensäure. Der größte Teil dieser C-18-Verbindungen wird zum Zwecke der Energiegewinnung oxidiert. Ein kleiner Anteil wird jedoch durch Kettenverlängerung und δ^5 -Desaturierung in Arachidonsäure, der direkten Vorstufe der Prostaglandinendoperoxide, umgebaut.

Da die Konzentrationen von ungebundenen Polyenfettsäuren sehr niedrig sind, muß für die Biosynthese eine Mobilisierung aus endogenen Speichern erfolgen, wobei besonders Triglyceride, Cholesterolester und Phospholipide der Zellmembran eine wesentliche Rolle spielen. Insbesondere letztere beinhalten einen hohen Anteil an Arachidonsäure.

Die Freisetzung der Phospholipide durch die Phospholipase ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Prostaglandinsynthese.

Biosynthese der Prostaglandine

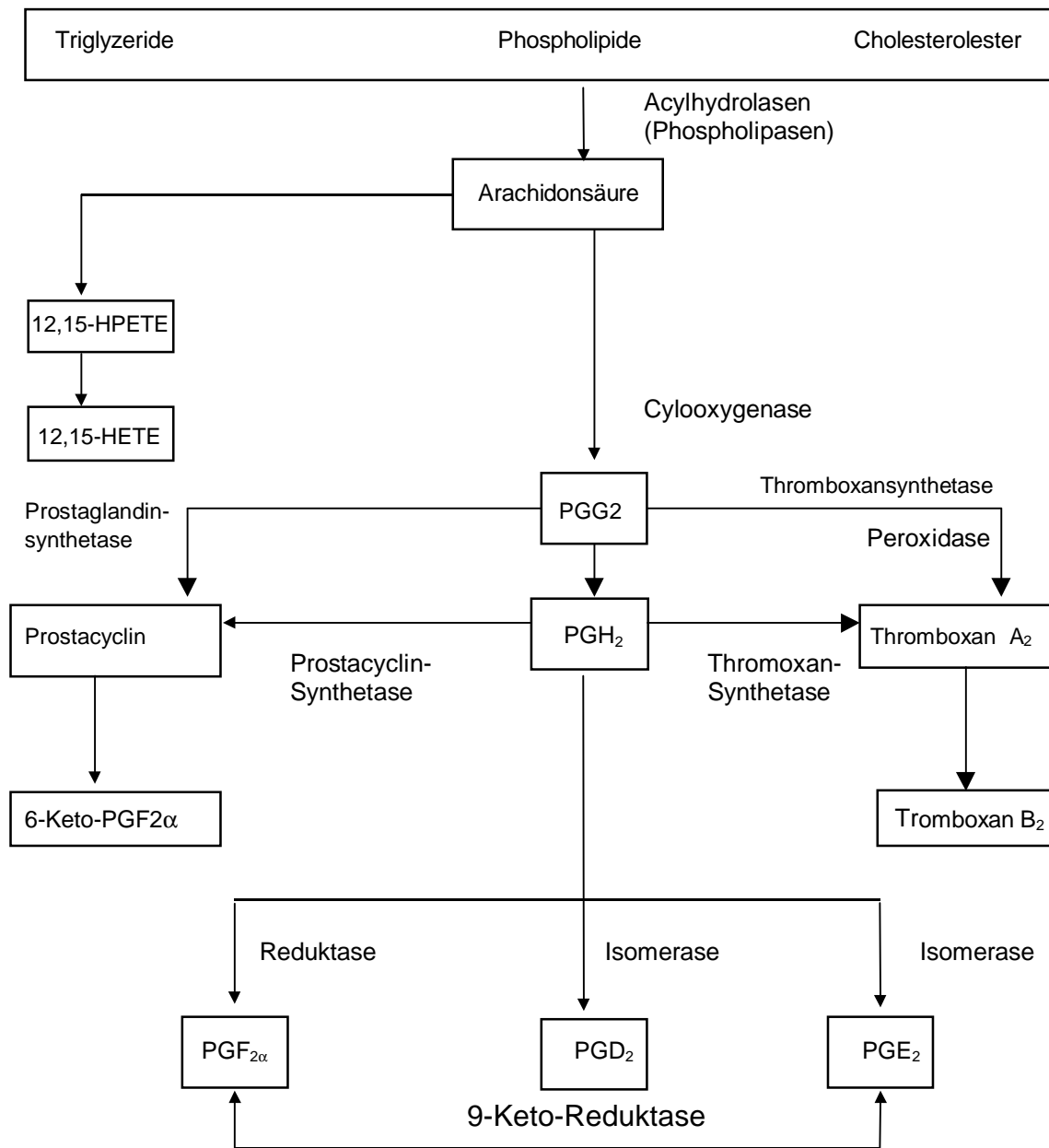


Abb. 1 HPETE: Hydroperoxyeicosatetraensäuren; HETE: Hydroxyeicosatetraensäuren; PGF_{2α}: Prostaglandin F₂; PGE₂: Prostaglandin E₂; PGH₂: Prostaglandin H; PGG₂: Prostaglandin G; PGD₂: Prostaglandin D; 6-Keto-PGF₂α: stabiles Endprodukt des Prostacyclins; \longrightarrow : Syntheseweg; Synthetasen, Isomerasen, Lipasen u. Reduktasen: Katalisatoren der Synthesewege

d) Beeinflussung der Eicosanoidbiosynthese

Nach *SCHRÖER* (1985) ist die Beeinflussung der Prostaglandinendoperoxidbildung prinzipiell auf zwei Wegen möglich. Einerseits durch Interferenz verschiedener Stoffe mit dem Substrat (Arachidonsäure), andererseits durch die Beeinflussung der Prostaglandinendoperoxid-Synthese (Fettsäurecyclooxygenase). Zu den Stoffen, die nach dem erstgenannten Mechanismus wirken, müssen u.a. die Lokalanästhetika und psychotropen Pharmaka gezählt werden, da sie die Arachidonsäurefreisetzung aus den Phospholipiden hemmen. Antiinflammatorische Steroide, wie die Glucocorticoide, setzen in ihrer Wirkung einen Schritt später ein und hemmen die Phospholipase.

Bei Entzündungen ist ein entgegengesetzter Effekt zu beobachten, da es hier durch ein erhöhtes Angebot an Vorstufen zu einer Steigerung der Lipooxygenase und Cyclooxygenaseprodukten kommt.

Die Beeinflussung der Eicosanoidbiosynthese durch Hemmung der Cyclooxygenase ist besonders bei den nichtsteroidalen Antiphlogistika, wie Acetylsalicylsäure und Indometacin, zu sehen.

Darüber hinaus konnten ebenfalls Hemmwirkungen für Napraxen (*DANDENELL* et al, 1979), Flufenamsäure (*KAPADIA* und *ELDER*, 1978), Ibuprofen (*STAUROVSKY* und *DINGFELDER*, 1977) und Murenamsäure (*ANDERSON* et al, 1978) nachgewiesen werden.

Bei Thrombozyten konnte eine irreversible Inhibition der Prostaglandinsynthese durch Acetylsalicylsäure festgestellt werden. Endothelzellen sind durch Neusynthese von Enzymproteinen in der Lage, diesen Wirkmechanismus funktionell zu antagonisieren.

Die Ausprägung der Hemmung der Cyclooxygenase ist nicht allein dosis- und substanzsondern auch gewebeabhängig (*FLOWER* 1974).

In vitro konnte mit niedrigen Acetylsalicylsäurekonzentrationen fast selektiv die Thrombozyten-Cyclooxygenase gehemmt werden, während die Gefäßwandcyclooxygenase noch aktiv war (*SCHRÖER* 1980). Untersuchungen am Menschen sind hier widersprüchlich. Einige Untersucher sehen eine Korrelation zwischen der thrombozytären Thromboxansynthesehemmung und der renalen PGI₂-Bildung, andere Untersu-

chungen können diese Ergebnisse nicht bestätigen (z.B. bei Artherosklerosepatienten; *WEKSLER* 1983).

e) Inaktivierung von Eicosanoiden

Bei der Inaktivierung der Prostaglandinendoperoxidmetaboliten kann man drei Hauptmechanismen unterscheiden.

- nichtenzymatische Inaktivierung
- enzymatische Inaktivierung
- funktionelle Inaktivierung

Unter nichtenzymatischer Inaktivierung versteht man eine spontane Hydrolyse der Stoffe in inaktive Produkte. Als Beispiel sei hier die Hydrolyse von TXA_2 zu TXB_2 und PGI_2 zu 6-oxo-PGF_{1 α} angeführt.

Bei der Inaktivierung durch enzymatische Transformierung kommt den Dehydrogenasen und Reduktasen die entscheidende Rolle zu.

Die dritte Inaktivierungsmöglichkeit (funktionelle Inaktivierung) beinhaltet die Bindung an Nichtrezeptorproteine (z.B. die Bindung von PGI_2 und TXA_2 an Serumalbumin). Neben diesen drei Wegen können jedoch auch lokale, gewebespezifische Inaktivierungsmechanismen an Bedeutung gewinnen, wenn Synthese- und Metabolisierungsort übereinstimmen.

Die enzymatische Inaktivierung ist unter in vivo Bedingungen der quantitativ bedeutendste Stoffwechselweg. Die zwei wichtigsten Enzyme bei der Degradation aktiver Prostaglandine, dem ersten Schritt der enzymatischen Inaktivierung, sind die 15-Hydroxy-PG-Dehydrogenase (15-OH-PGDH) und die 15-Keto-PG-delta-13,14-Reduktase (13-PGR) (*SCHRÖER* 1984).

Die nachfolgenden Schritte mit β -Oxidation, Ω -Hydroxylation und Ω -Oxidation führen zu einer weiteren Verkürzung der inaktivierten Substanzen, so daß man überwiegend Mono- und Dicarbonsäureketten im Urin findet. Da sowohl die 15-OH-PGDH als auch

die 13-PGR zytosolische, nichtstrukturgebundene Enzyme sind, setzt die enzymatische Inaktivierung eine Aufnahme der freigesetzten Prostaglandine in die Zelle voraus. Ob es sich bei diesem carrierabhängigen Transportsystem um einen aktiven Mechanismus oder um eine erleichterte Diffusion handelt, ist noch ungeklärt (*BITO 1975; DOLLERY 1980*).

Bei der 15-OH-PGDH unterscheidet man zwei Typen, von denen der eine NAD^+ -abhängig ist und besonders in Lunge, Niere und Plazenta hohe Aktivitätsraten aufweist. (*SCHLEGEL et al, 1974*). Der NADP^+ -abhängige TYP II kommt ubiquitär im Organismus vor und unterscheidet sich ferner vom Typ I durch die fehlende Selektivität für bestimmte Prostaglandine. In Bezug auf die Wirksamkeit der Enzyme sei noch erwähnt, daß die 15-OH-PGDH vom Typ I durch mehrere Substanzen hemmbar ist (z.B. nicht-steroidale Antiphlogistika und Diuretika), von denen einige schon in geringer Konzentration gleichfalls die Fettsäurecyclooxygenase hemmen (*SCHRÖER 1984*).

3. Wirkungsweise und Metabolismus der untersuchten Prostaglandine

a) Prostacyclin

1971 beschrieben *PACE-ASCIAK* und *WOLFE* die Bildung eines bizyklischen, instabilen Zwischenproduktes bei der Inkubation von Rattenmagenmikrosomen mit Arachidonsäure. Kurze Zeit später konnten sie im gleichen Präparat die Synthese von 6-oxo-PGF_{1 α} nachweisen und PGI₂ als labiles Zwischenprodukt verifizieren (PGI₂ wird in wäßriger Lösung zum stabilen Endprodukt 6-oxo-PGF_{1 α} hydrolysiert).

PGI₂ geht wie die meisten Prostaglandine direkt aus dem Prostaglandinendoperoxid PGH₂ hervor. Katalysiert wird dieser Vorgang durch die membrangebundenen Prostaglandinendoperoxid 6(9)-oxyzyklase (Synonym: Prostacyclinsynthetase), welche eine besonders hohe Empfindlichkeit gegenüber Lipidperoxiden und anderen Produkten der Arachidonsäureoxygenierung hat (*MONCADA et al 1976*). PGI₂ ist ein zirkulierendes "Hormon", das bei gesunden Personen einen Plasmaspiegel von < 5 pg/ml betragen soll (*RITTER 1983*), ein antithrombotischer Effekt wird jedoch erst bei Plasmaspiegeln

> 10 pg/ml erreicht (*MONCADA* 1978). Neuere Untersuchungen von *FITZGERALD* (1986) postulieren, daß der Plasmaspiegel des zirkulierenden Prostacyclins mit 23 pg/ml um das 10-fache unter der minimalen Hemmdosis der Plättchenaggregation liegt. Sie schließen jedoch nicht aus, daß die lokalen Konzentrationen wesentlich höher sein können, zumal die Werte durch Gefäßverletzungen und Thrombozytenaktivierung sowie bei mechanischen Belastungen erhöht sind (*RITTER et al* 1983).

Im Gegensatz zu den meisten anderen Prostaglandinen wird PGI₂ von der intakten Lunge nicht inaktiviert (fehlendes Transportsystem). Vielmehr wird in vivo exogen zugeführtes PGI₂ in den Nieren, der Leber und den peripheren Gefäßen metabolisiert (*EGAN et al* 1979).

In Analogie zu den E- und F-Prostaglandinen entstehen bei der Metabolisierung 6,15-Diketo- und 6-15-Diketo-13, 14-Dihydro-PGF_{1α}, wobei PGI₂ und in geringerem Maße auch 6-oxo-PGF_{1α} die entsprechenden Ausgangssubstrate sind (*SCHRÖER* 1985).

Der überwiegende Teil der PGI-Synthese findet in der Gefäßwand statt, wobei die Syntheseaktivität vom Endothel zur Adventitia hin abnimmt. Als wesentlichste biologische Wirkung von PGI₂ wird eine Vasodilatation sowie die Hemmung der Thrombozytenaktivierung und Hemmung der Freisetzung von Thrombozyteninhaltsstoffen über die Stimulierung der Adenylatcyclase, welche eine Änderung des cAMP-Spiegels nach sich zieht, angesehen. (*FITZGERALD* 1986; *MONCADA* 1979)

Die Endothelzelle als Hauptsyntheseort, sowie eine verminderte PGI₂-Bildung bei atherosklerotischen Gefäßveränderungen, führen zu der Annahme, daß PGI₂ ein wichtiger Faktor bei der Plättchenanlagerung und Thrombusbildung im Rahmen der Atherosklerose ist (*SCHRÖER* 1985).

b) Thromboxan

Die Bildung von TXA₂ aus PGH₂ wird durch die Thromboxan-Synthetase katalysiert, welche erstmals aus Thrombozyten isoliert wurde.

Ferner konnte eine direkte Transformation von PGG₂ in das analoge 15-Hydroperoxy-TXA₂ nachgewiesen werden. (*HAMMARSTRÖM* 1977 und 1980).

In wässriger Lösung ist TXA_2 instabil, so daß als spontanes Hydrolyseprodukt das biologisch weitgehend inerte TXB_2 entsteht. Die weitere Metabolisierung in vivo ist noch unklar, zumal TXB_2 von der 15-Hydroxy-Prostaglandinhydrogenase nur schlecht umgewandelt werden kann. (*SCHRÖER* 1983)

TXA_2 ist eine biologische hochaktive Verbindung, wobei die am meisten untersuchten Wirkungen sich auf die Förderung der Thrombozytenaggregation und die Tonussteigerung der glatten Muskulatur (Vasokonstriktion) beziehen.

Immer wieder wird auf die Antagonistenrolle vom Thromboxan zum Prostacyclin hingewiesen sowie auf das gestörte Gleichgewichtsverhältnis zu Gunsten von TXA_2 bei atherosklerotischen Gefäßerkrankungen.

Neben dem wesentlichen Bildungsort, den Thrombozyten, konnte die Synthese von TXA_2 auch in Milz, Lunge, Leukozyten, entzündlichen Granulomen, Hirn und der Plazenta nachgewiesen werden (*MONCADA* 1979 *SUN* 1977).

Während in isolierten Endothelzellkulturen und Gefäßpräparaten des Menschen (vorwiegend Pulmonalgefäße) eine enzymatische Bildung von Thromboxan nachgewiesen werden konnte (*ATTREP* 1980; *COOK* 1976), wobei diese ca. 5-20% der PGI_2 -Synthese betrug, fehlt bisher ein Synthesenachweis von TXA_2 in isolierten Koronargefäßen und Umbilikalvenen (*SCHRÖER* 1983; *MONCADA* 1979).

YLIKORKALA (1986) konnte signifikant erhöhte TXA_2 -Plasmawerte in der Spätschwangerschaft aufzeigen, die eine Reaktion auf die ebenfalls erhöhten PGI_2 -Werte sein könnten. Dieser TXA_2 -Anstieg ist möglicherweise eine Erklärung für das erhöhte Thromboserisiko (*BRIEL* 1981). Das würde ein zusätzliches Thromboserisiko für Diabetikerinnen bedeuten, da zu der verminderten PGI_2 -Bildung in den Gefäßen eine gesteigerte TXA_2 -Bildung in den Thrombozyten bei verlängerter TXA_2 -Plasma-Halbwertszeit hinzukommt (*JUBIZ* 1981).

c) Prostaglandin E_2 (PGE_2)

PGE_2 entsteht aus PGH_2 unter Einwirkung der membrangebundenen Prostaglandinendoperoxid-PGE-Isomerase. Erstmalig isoliert wurde diese Isomerase aus der Sa-

menblase, in welcher eine besonders hohe Enzymaktivität nachzuweisen ist. (MIYAMOTO 1974) Bei der Umwandlung von PGG₂ als Substrat entsteht 15-Hydroperoxy-PGE₂.

Liegen PGH₁ oder PGH₃ als Substrate vor, so werden analog die Substanzen PGE₁ bzw. PGE₃ gebildet. Schließlich kommt für die Bildung von PGE₂ auch noch die nicht-enzymatische Hydrolyse der Endoperoxidstruktur in Frage.

E-Prostaglandine werden wie die F-Prostaglandine schnell und vollständig in die biologisch inaktiven 15-Keto-13,14-Dihydro-metabolite transformiert, wobei hier quantitativ die pulmonale Inaktivierung von Bedeutung ist (SCHROER 1983).

Aufgrund der Inaktivierung bei der Lungenpassage und der kurzen Halbwertszeit von weniger als eine Minute ist bei den E-Prostaglandinen wie bei den meisten Prostaglandinen in erster Linie eine lokale Wirkfunktion von Bedeutung (GOETZL 1977).

Nachgewiesen wurde eine PGE₂-Bildung unter anderem im Uterus, Gastrointestinaltrakt, Niere, Samenflüssigkeit, Plazenta und Endothelzellen.

In den Gefäßen führt PGE₂ wie PGI₂ zu einer Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenaggregation, wobei die Aktivität von PGI₂ etwa 30 mal größer ist als die von PGE₂ (BRIEL 1981). Über den gleichen Mechanismus wie bei der Hemmung der Thrombozytenaggregation soll das von Makrophagen synthetisierte PGE₂ durch die Beeinflussung von Lymphozyten eine Immunsuppression aktivieren können (SCHRÖER 1983).

Einen hohen Stellenwert hat PGE₂ in der Embryologie. Als Hauptprodukt des Amnions und neben TXB₂ Hauptmetabolit der Plazenta (DEMBELE 1982) wird PGE₂ auch als entscheidender Faktor für die fetale Zirkulation, die Nabelschnurdurchblutung sowie für die Durchgängigkeit des Ductus Botalli diskutiert (BRIEL 1988; HAMMARSTRÖM 1980).

In diesem Zusammenhang dürfte auch die Beeinflussung der Verformbarkeit der Erythrozytenmembran durch PGE₂ eine unterstützende Rolle spielen. Neben PGI₂ und TXB₂ wird PGE₂ bei vielen Formen von Entzündungen im Exudat gefunden, wobei die Wirkung der Sensibilisierung von Schmerzrezeptoren und Ausbildung langanhaltender Erytheme bekannt ist (SCHRÖER 1983).

Therapeutisch werden die E-Prostaglandine aufgrund ihrer zytoprotektiven Wirkung auf die Magenschleimhaut und in der Geburtshilfe wegen der dilatierenden Wirkung auf die zervix uteri und der kontraktionsauslösenden Wirkung auf das Myometrium genutzt. In den Arteriolen der Skelettmuskulatur ist PGE_2 neben PGI_2 der Hauptmetabolit nach Infusionen mit Arachidonsäure (*SCHRÖER* 1983).

d) Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$)

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten der Bildung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ aus PGH_2 . Zum einen die direkte Reduktion des Endoperoxids, zum anderen die Isomerisierung zu PGE_2 und anschließender Reduktion des Keto-Derivats (*SCHRÖER* 1983).

Nachgewiesen werden konnte bisher nur eine PGE_2 -Keto-Reduktase, obwohl es mehrere Hinweise für eine spezifische Reduktaseaktivität gibt.

Von den stereoisomeren PGF -Verbindungen sind nur die u-Derivate biologisch aktiv, deren am besten untersuchte und biologisch aktivste Substanz $\text{PGF}_{2\alpha}$ ist. Die Inaktivierung der F-Prostaglandine erfolgt analog der Inaktivierung der E-Prostaglandine, wobei auch hier die Lunge das wesentliche Organ der Inaktivierung ist.

Im Gegensatz zum strukturnahen PGE_2 wirkt $\text{PGF}_{2\alpha}$ konstriktorisch auf glatte Muskelzellen. Einige Untersuchungen zeigen, dass $\text{PGF}_{2\alpha}$ Hauptprodukt des Arachidonsäuremetabolismus in Endothelzellen mikrovaskulärer Gefäße sein soll (*CHORO* 1979).

Besondere biologische Bedeutung kommt dem PGF_2 bei der Stimulation der Uterusmuskulatur unter und nach der Geburt zu, wo es synergistisch mit PGE_2 wirkt. Die molare Aktivität ist im allgemeinen jedoch geringer anzusehen als die der E-Prostaglandine. Veränderte PGF_2 -Werte gegenüber Kontrollpersonen finden sich bei Frauen mit Dys- und Hypermenorrhoe.

4. Allgemeine Wirkungsweise der Prostaglandine unter besonderer Berücksichtigung der Wechselwirkung von PGI₂ und TXA₂

Mit Ausnahme von kernlosen Erythrozyten und Lymphozyten können Prostaglandine von allen tierischen Zellen gebildet werden. Die Bildung der Prostaglandine erfolgt im Organismus ubiquitär durch ein Enzym, die Cyclooxygenase.

Ihre Hauptfunktion scheint die von Modulatoren zu sein, indem sie die Reagibilität von Zellen auf äußere Reize beeinflussen, ohne selbst eine direkte Wirkung auf die Zelle auszuüben (Beeinflussung des glattmuskulären Tonus). Darüber hinaus sind jedoch auch direkte Mediatorfunktionen bekannt, wie die thrombozytensensibilisierende Wirkung von PGI₂ und die Beeinflussung der Makrophagenfunktion und zytoprotektiven Wirkung auf die Magenmucosa durch PGE₂.

Der lokale Prostaglandinspiegel ist von der Zellaktivität abhängig und wird durch die Biosynthese bestimmt. Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt ist die Verfügbarkeit von Arachidonsäure zu sehen, die durch Ca²⁺-abhängige Phospholipasen freigesetzt wird.

Ein in diätetischer Mangel an essentiellen Fettsäuren führt beispielsweise zu einer generell verminderten Prostaglandinbildung (*SCHRÖER* 1984).

Für die Erklärung des Wirkungsmechanismus ist aufgrund mehrerer Untersuchungsergebnisse eine Rezeptortheorie aufgestellt worden.

Demnach bewirken Prostaglandine durch Bindung an bestimmte Membranrezeptoren (an Humanthrombozyten konnte man einen PGI₂/PGE₂ Rezeptor und einen PGG₂ Rezeptor differenzieren) eine Änderung des cAMP Gehaltes (zyklisches Adenosin- 3'5'-monophosphat) der Zelle, wodurch eine veränderte Zellaktivität hervorgerufen wird.

Die daraus resultierende Änderung der freien Ca²⁺ - Konzentration könnte wiederum auf die Prostaglandinbildung einwirken und deren Wirkungsweise modifizieren.

Diskutiert werden solche Mechanismen unter anderem für die Lipolyse, glatte Gefäßmuskulatur und Lymphozyten.

Ein gut untersuchtes Modell für cAMP medierte Reaktionen wurde für die antiaggregatorische Wirkung von Prostacyclin auf Thrombozyten aufgestellt.

Primäre Wirkung der Thrombozyten ist eine Hämostase durch Anlagerung an das Gefäßendothel sowie eine Stimulation der Koagulation (Fibrinbildung). Diese Vorgänge gehen einher mit einer Plättchenverformung (Ausbildung von Pseudopodien), der Freisetzung von Plättchengranula (Proteine, Serotonin) und einer ADP Sekretion. Ferner kommt es zu einer Veränderung der Oberflächeneigenschaften (Ausbildung von Rezeptoren), Aktivierung von Phospholipasen mit Arachidonsäurefreisetzung, sowie der Ausschüttung lysosomaler Enzyme (auf einen Thrombinreiz).

Durch Bindung von TXA_2 und anderer proaggregatorischen Prostaglandinendoperoxiden an Membranrezeptoren kommt es zu einer Erhöhung der cytosolischen Ca^{2+} -Konzentration durch Hemmung der cAMP-abhängigen Aufnahme in Speicherstrukturen. Die Folge ist eine Sekretion von Granulainhaltsstoffen und Aktivierung der Phospholipase mit nachfolgender Arachidonsäurefreisetzung und Metabolisierung unter Bildung von Thromboxan.

Der rasche Anstieg des Sauerstoffverbrauchs (Oxygenburst) nach Thrombozytenaktivierung wird der Arachidonsäureoxygenierung zugeordnet (*SCHRÖER* 1985).

Die antiaggregatorische Wirkung von PGI_2 und PGE_2 beruht auf einer Erhöhung des cAMP-Gehaltes der Thrombozyten durch Stimulation der Adenylatcyclase, wodurch die Aufnahme von Ca^{2+} aus dem Cytosol in die Speichergranula der Zellmembran gefördert wird.

Dies wirkt sich sowohl in einer globalen Hemmung der Thrombozytenaktivierung gegenüber membranwirksamen Reizen (*BEST* 1977) als auch in einer Einschränkung der Phospholipasenaktivität und somit Arachidonsäurefreisetzung aus (*BILLAH* 1981).

5. Prostaglandine und Endothelzellen

Das Gefäßendothel ist eine stoffliche und metabolische Schranke zwischen extravasalem und intravasalem Raum. Zum einen wirkt es entscheidend an der Einstellung und Regulation des Gefäßtonus und der Gefäßpermeabilität mit, zum anderen beeinflusst es

die Hämostaseeinstellung. Bei diesen lokalen Mechanismen nehmen die Prostaglandine neben den Thromboxanen und Leukotrienen eine wichtige Mediatorfunktion ein. Alle bisher bekannten Hauptstoffwechselwege der Arachidonsäure, der Vorstufe der Prostaglandine, konnten in der Endothelzelle nachgewiesen werden (*SCHRÖER* 1985). Fragen ergeben sich noch zu der Inaktivierung der Prostaglandine, da der biologisch bedeutendste Inhibitionsschritt, die enzymatische Umwandlung zu 15-keto-Prostaglandinen durch die 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase wegfällt und das Enzym in Endothelzellen fehlt.

Als Wirkort der Eicosanoide sind Endothelzellen auch unmittelbar an der Verhinderung intravaskulärer Plättchenaktivierung und Thrombusentstehung beteiligt. Hierbei spielen auch Wechselwirkungen mit anderen endothelzellassozierten Faktoren, wie "endothel cell - derived relaxing factor", von Willebrand - Faktor u. a. eine entscheidende Rolle.

Die Freisetzung der Arachidonsäure aus Lipidspeichern der Endothelzelle, aber auch aus glatten Muskelzellen sowie die Bereitstellung durch Granulozyten und Thrombozyten wird durch meist wenig spezifische Reize verursacht, von denen hier einige aufgeführt werden sollen:

Hormone	Bradykinin, Katecholamine
Plättchenprodukte	ATP, ADP, "platelet-derived growth factor"
Pharmaka	organische Nitrate, Pentoxifyllin
Andere	Ca ²⁺ -Ionophor, Plasmafaktoren, Thrombin, mechan. Stimulation, Antigene, Endotoxin, Röntgenstrahlen

Die Umsetzung der Arachidonsäure mit Bildung der Prostaglandine erfolgt enzymatisch (Peroxidation) auf dem Cyclooxygenaseweg.

Nach *SCHROER* (1985) und *BRIEL* (1981) ist das quantitativ dominierende Produkt der Arachidonsäureperoxidation in Endothelzellen Prostacyclin (PGI₂). Auch in kleinen Gefäßen soll PGI₂ noch Hauptmetabolit sein, wobei der prozentuale Anteil an PGE₂ und PGF₂ hier signifikant höher liegt.

CHORO (1984) fand in seinen Untersuchungen dagegen unterschiedliche Prostaglandine als Hauptmetabolite der Endothelzellen in Abhängigkeit von der Gefäßgröße. Dem-

nach ist Prostacyclin die quantitativ dominierende Substanz des Arachidonsäuremetabolismus in Endothelzellen großer Blutgefäße (z.B. Umbilikalvenen).

Messungen der Prostaglandinsynthesemengen von Endothelzellen mikrovaskulärer Gefäße (menschliche dermale Vorhautgefäße), die sich von den Endothelzellen großer Gefäße unter anderem in Morphologie, Wachstumscharakter und der Fähigkeit, Prothrombin zu aktivieren, unterscheiden, zeigen jedoch, daß in mikrovaskulären Endothelzellen $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGE_2 die Hauptmetaboliten sind und fast kein PGI_2 synthetisiert wird (*CHORO* 1984).

Neben den oben genannten Metaboliten PGI_2 , PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ konnten einige Untersucher in Endothelzellkulturen isolierter Gefäßpräparate auch eine enzymatische Bildung von Thromboxanen nachweisen, die jedoch nur 5 - 20 % der PGI_2 -Synthesekapazität betrug und wohl Ausdruck der Pluripotenz der Zelle sein dürfte (*CARTER* 1984; *METHA* 1983).

Nach *SCHRÖER* (1985) konnte eine Biosynthese von TXA_2 für Umbilikalvenen bisher nicht nachgewiesen werden.

Eine hohe biologische Relevanz wird der Stimulierbarkeit der endothelialen PGI_2 -Bildung durch Thrombozyten, -faktoren und Granulozyten zugeschrieben.

MARCUS et al (1980) konnten in einer Studie zeigen, daß das Gefäßendothel in der Lage ist, nach Inhibition der Thromboxansynthetase (durch Acetylsalicylsäure), Endoperoxide der Thrombozyten zur PGI_2 -Synthese zu benutzen.

Die Wirkung des unter physiologischen Bedingungen vorwiegend in Thrombozyten synthetisierten TXA_2 (Stimulation der Plättchenfunktion, Vasokonstriktion) wird durch PGI_2 antagonisiert. Neben der Funktion eines Vasodilatators ist PGI_2 der wirkungsstärkste endogene Inhibitor der Thrombozytenaggregation und verhindert ferner die Thrombozytenanlagerung an der (geschädigten) Gefäßwand (*SCHRÖER* 1985).

Aufgrund dieser Wirkungsmechanismen wird bei der Entstehung und Fortschreitung atherosklerotischer Gefäßveränderungen eine unzureichende PGI_2 -Bildung des geschädigten Gefäßendothels als verstärkender Faktor bei der Plättchenanlagerung und Thrombusbildung diskutiert.

So konnten *BAUCH* et al (1987) beispielsweise in einer Studie aufzeigen, daß kultivierte Endothelzellen aus Umbilikalvenen nach vorausgegangener in vivo Exposition

mit atherogenen Risikofaktoren (Nikotin, Diabetes mellitus) ein sowohl qualitativ als auch quantitativ verändertes Metabolitenspektrum der Arachidonsäure aufweisen. Ferner zeigen die Endothelzellen nach Exposition mit den oben angeführten Noxen eine verringerte Zell-Proliferation und ein signifikant verringertes Wachstum.

WARSO et *LANDS* (1983) konnten nachweisen, daß die in atherosklerotischen Plaques erhöhten Werte der 15-HPETE und anderer Fettsäureperoxide zu einer Hemmung der Prostacyclinsynthetase führen und dadurch einen relativen Anstieg an TXA_2 begünstigen.

Das nachfolgende Schema stellt vereinfacht dar, auf welche Weise sich dieser pathologische Mechanismus selbst verstärkt.

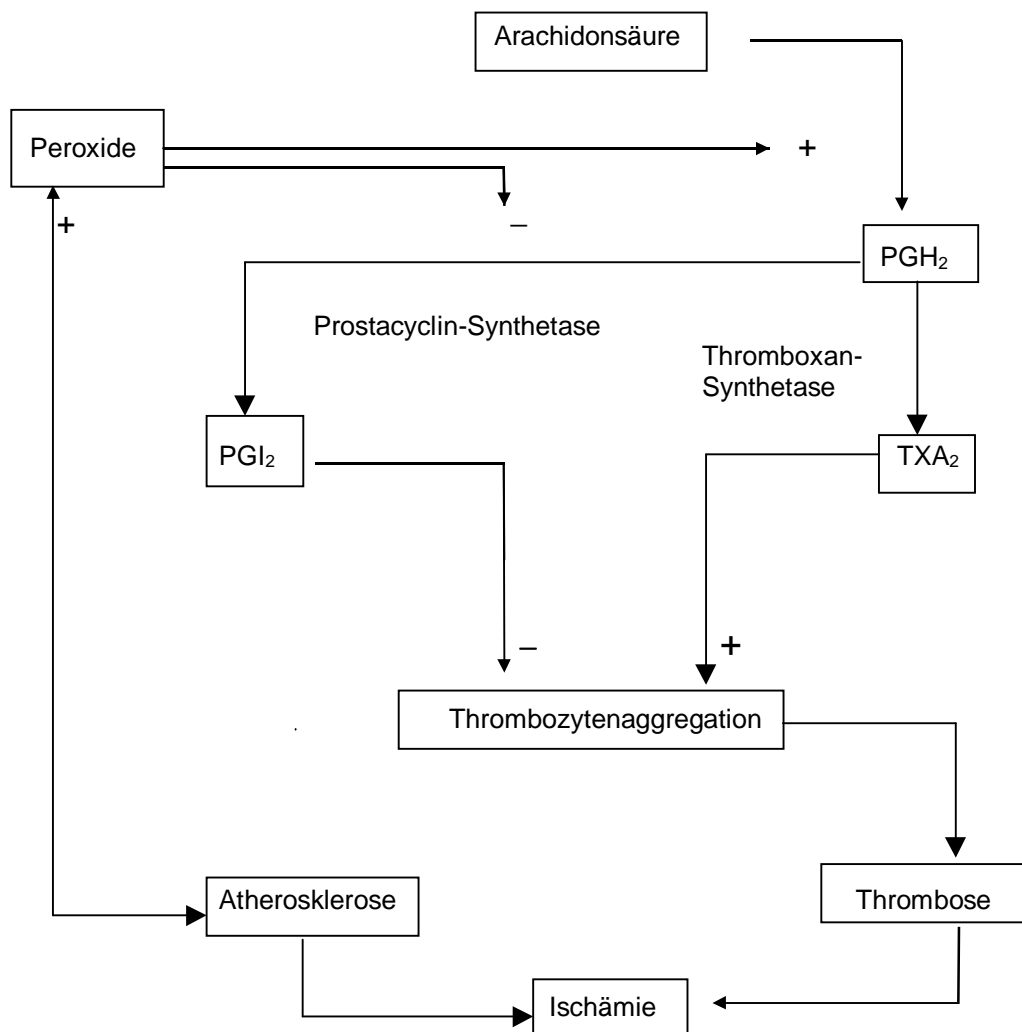


Abb. 2 -- = hemmt; += fördert; TXA_2 = Thromboxan; PGI_2 = Prostacyclin; PGH_2 = Prostaglandinendoperoxid H

In diesem Zusammenhang soll auch noch auf eine Studie von *BETTERIDGE* (1987) hingewiesen werden, in welcher eine verminderte Sensitivität der Thrombozyten auf PGI_2 bei Diabetikerinnen nachgewiesen werden konnte.

Es konnte gezeigt werden, daß bei 30 % der Diabetikerinnen höhere Inhibitionsdosen 50 (entspricht der Dosis an PGI_2 , bei der 50 % der Thrombozyten nicht aggregieren) benötigt wurden als der größte Wert der Kontrollpersonen. In Bezug auf die Diabetesdauer konnte keine unterschiedliche Sensitivität der Thrombozyten festgestellt werden. Dagegen lagen die Inhibitionsdosen 50 für Diabetikerinnen mit Vaskulopathien über denen der Diabetikerinnen ohne Gefäßerkrankungen.

6. Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

Nach *FUHRMANN* (1986) ist jede Schwangerschaft durch eine progressive Hyperinsulinämie gekennzeichnet, mit einer vermehrten Ketoacidose nach Nahrungsentzug sowie erhöhten Plasmalipidwerten.

Durch die physiologischen Stoffwechsellumstellungen kommt es zu einer zusätzlichen Belastung schwangerer Diabetikerinnen. Die Gluconeogenese in der Leber ist reduziert und die Glucoseutilisation in der Peripherie gesteigert. Aufgrund dieses Sachverhalts benötigen insulinpflichtige Diabetikerinnen in der Frühschwangerschaft häufig weniger Insulin.

Während der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt es zum Insulinantagonismus und auch zur Insulinresistenz, der hypoglykämische Effekt von Fremdinsulin ist abgeschwächt (*KALKHOFF* 1979). Gesteuert werden die Stoffwechsellleistungen zum Teil durch das vom Synzytiotrophoblasten der Plazenta gebildetem humanen Placentalaktogen (HPL). Dieses wirkt im mütterlichen Organismus lipolytisch und führt somit zu einem Anstieg der freien Fettsäuren und Triglyceride im peripheren Blut.

Durch die hohen Fettsäurespiegel wird jedoch der insulinvermittelte Einbau von Glucose in die Zelle erschwert, deren Folge ein erhöhter Insulinbedarf ist. Auf diesen erhöhten Bedarf reagieren die B-Zellen des Pankreas mit Hyperplasie und Hypergranulation.

Die während der Schwangerschaft vermehrt gebildete Menge an Wachstumshormon, Östriol und Prolaktin wirken in ihren lipolytischen Eigenschaften synergistisch zum HPL.

Durch eine erhöhte Fettsäuresynthese, eine Hemmung der Lipolyse und Abnahme der Plasmakonzentration an freien Fettsäuren, kommt es in der ersten Schwangerschaftshälfte zu einer Fettgewebhypertrophie.

Plasmatriglyceride, Cholesterol und Phospholipide werden in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft vermehrt gebildet, so daß es zu einer Steigerung des Fettstoffwechsels kommt. Die zunehmende Bildung von Estrogenen fördern die Triglycerid-Synthese in der Leber. Die Einlagerung ins Fettgewebe wird insbesondere durch Insulin und Gestagene begünstigt.

Dieser extreme Anstieg an freien Fettsäuren, mit einem Maximum zwischen der 36. und 39. Schwangerschaftswoche, soll eine ausreichende Ernährung für Mutter und Fetus garantieren.

Bei Schwangeren findet man im Nüchternzustand im Vergleich zu Nichtschwangeren eine erniedrigte Plasmakonzentration der Aminosäuren Alanin, Glycin und Serin.

Als Ursachen werden erhöhte Ketonkörperkonzentrationen, aktiver Transport von Aminosäuren durch die Plazenta und eine vermehrte Aminosäureausscheidung über die Niere als auch ein verändertes Insulin-Glucagon-Verhältnis diskutiert.

So fördert z. B. das in der Schwangerschaft gebildete Gestagen Progesteron den Abbau von Aminosäuren in der Leber. Insulin steigert den Einbau von Aminosäuren in die Muskulatur und verzögert die Proteolyse. Bei der Aufnahme von eiweißreicher, kohlenhydratarmer Kost bewirkt der Anstieg des Plasmaglucagons eine Glucose-Freisetzung aus der Leber sowie eine vermehrte hepatische Aufnahme an glucoplastischen Aminosäuren. Dadurch wird bei gleichzeitigem Insulinanstieg einer Hypoglykämie entge-

gengewirkt (*UNGER* et al 1978). Neben den aufgezeigten Veränderungen im Stoffwechsel neigen besonders schwangere Diabetikerinnen durch die Abnahme der Kohlenhydrattoleranz, die Zunahme des Insulinbedarfs sowie die Neigung zur Azidose zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage (*FUHRMANN* 1980).

Einem Vorschlag der "National Diabetes Data Group" von 1979 zufolge umfaßt der Gestationsdiabetes jede Diabetesmanifestation in der Schwangerschaft, wobei die verschiedenen Diabetestypen mit unterschiedlichen geburtshilflichen Risiken zusammengefaßt werden und auch eine Einteilung in Typ I und II erst nach Ablauf der Schwangerschaft erfolgen soll.

1980 konnten *GINSBERG* und *FELLNER* bei Gestationsdiabetikerinnen mit Inselzell-Antikörpern eine Häufung der HLA-Antigene DR3 bzw. DR4 nachweisen. Diese Patientinnen entwickelten innerhalb von 10 Jahren signifikant häufiger einen insulinpflichtigen Diabetes als Frauen ohne diese Gen-Konstellation.

Wie *KALKHOFF* et al (1964) zeigen konnten, unterschieden sich die Seruminsulinwerte der Gestationsdiabetikerinnen nicht wesentlich von denen stoffwechselgesunder Personen.

In der Sekretionsdynamik läßt sich jedoch ein Unterschied feststellen. Bei Frauen mit Gestationsdiabetes findet man während der ersten Sekretionsphase meist einen reduzierten Insulinspiegel, der in der zweiten Sekretionsphase verzögert ansteigt (*METZGER* et al 1975).

Diskutiert wird eine Überproduktion bzw. eine gesteigerte Sensitivität von Schwangerschaftshormonen, die zur Insulinresistenz und somit zur Glucosetoleranz führen.

Übereinstimmend wird in der Literatur auf eine Koinzidenz von Diabetes mellitus und Gestose hingewiesen. Bei der Diskussion um die Pathogenese der Gestose nimmt die uteroplazentare Minderperfusion eine führende Stellung ein.

Folgende Risikofaktoren werden in der Literatur angegeben, die zum Diabetes mellitus disponieren:

- Glucosurie
- Übergewicht
- Diabetesheredität
- Kinder mit einem Geburtsgewicht > 4000 g in der Anamnese
- Totgeburten
- gehäufte Fehlgeburten
- Gestosesymptomatik (pathologische Blutdruckwerte, Proteinämie, pathologische Gewichtszunahme in der Schwangerschaft)
- Lebensalter > 30 Jahre
- Hydramnion

Das Hydramnion wird als häufigste Komplikation des Gestationsdiabetes beschrieben (*SEMMLER* 1978; *HEPP* et al 1977). Das Auftreten ist abhängig von der Stoffwechselführung. Nach *PERLMANN* (1976) muß bei Vorliegen eines Hydramnions mit Schwangerschaftsrisiken wie vorzeitigem Blasensprung, Nabelschnurvorfall, Frühgeburt und intrauterinen Fruchttod gerechnet werden.

Inwieweit eine Glucosurie ein Diabeteszeichen darstellt, ist noch von weiteren Risikofaktoren abhängig. Tatsache ist, daß eine extrem hohe Glucosekonzentration im Primärharn vorliegen muß, damit diese nicht vollständig rückresorbiert werden kann. In der Schwangerschaft kann die Rückresorptionskapazität jedoch auch ohne Stoffwechselkrankheit in unterschiedlichem Maß reduziert sein.

So werden in der Literatur schon bei nieren- und stoffwechselgesunden Patientinnen Glucosurien in 5 bis 9,3 % angegeben (*FINE* 1967; *FEIGE* 1977; *RENSCHLER* 1966). Aufgrund der Glucosurie treten bei Diabetikerinnen 5 mal häufiger Harnwegsinfekte bzw. Pyelonephritiden auf als bei Stoffwechselgesunden.

Auf Diabetesdauer und vaskulären Erkrankungen basiert die 1959 von *WHITE* aufgestellte Stadieneinteilung. Nach *WHITE* unterscheidet man folgende Gruppen:

A pathologische Kohlehydrat-Toleranz vor dem Schwangerschaftsbeginn

- B Diabetesbeginn nach dem 20. Lebensjahr und einer Dauer < 10 Jahre ohne Gefäßschäden
- C Diabetesbeginn zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr sowie eine Diabetesdauer zwischen 10 und 19 Jahren oder geringe Gefäßschäden
- D Diabetesbeginn vor dem 10. Lebensjahr, als auch eine Diabetesdauer > 20 Jahre oder deutliche Gefäßschäden
- F Vorliegen einer Nephropathia diabetica
- G Vorliegen einer proliferativen Retinopathie

Da die Einteilung nach *WHITE* für den Ausgang der Schwangerschaft nur eine untergeordnete Rolle spielen soll, führte *PEDERSON* 1979 zur besseren Behandlung des fetalen Risikos die "prognostic bad signs of pregnancy" ein. Danach führen Ketoacidose, fieberhafte Pyleonephritiden, Gestose und mangelhafte Kooperationsbereitschaft zu einer deutlich erhöhten perinatalen Mortalität.

Entscheidend für die Morbidität ist übereinstimmend die Stoffwechseleinstellung vor der Konzeption sowie zu Beginn der Schwangerschaft, da sich eine enge Korrelation zwischen der Fehlbildungsrate und der Hyperglykämie in der Frühschwangerschaft zeigt, der eine teratogene Wirkung zugeschrieben wird. (*FUHRMANN* 1984; *MILLER* 1981)

Durch die Bestimmung des Glykohämoglobins (HbA_1 = Anteil der Hämoglobinmoleküle, an deren freien Aminogruppen der β -Ketten nichtenzymatisch Glucose angelagert ist) läßt sich die Stoffwechseleinstellung der vorausgehenden 6 Wochen erfassen. (*FUHRMANN* et al 1983).

MILLER et al führten 1981 an Hand von HbA_1 -Befunden eine retrospektive Untersuchung durch, die für Diabetikerinnen mit HbA_1 -Werten > 8,5 % in 22 % und bei HbA_1 -Werten < 8,5 % in 3,3 % eine erhöhte Fehlbildungsrate ergab.

7. Pathomorphologische Veränderungen

Für die pathomorphologischen Veränderungen beim Diabetes mellitus führt *KLOOS* 1974 den Begriff *Kyemtopathia diabetica* ein. Bei der Untersuchung (histologische Auswertung) der typischerweise vergrößerten, jedoch minderwertigen Plazenten, fand die Mehrzahl der Untersucher reifungsgestörte Plazenten vor, die in Abhängigkeit der "White-Klassen" und der Stoffwechselführung sowohl als unreif als auch vorzeitig gereifte Plazenten beschrieben wurden (*EMMERICH* et al 1974, *BECKER* et al 1981).

Im Vordergrund dürfte hierbei die Zottenunreife stehen, wobei eine schwankende Zottengröße, verminderte Vaskularisation der Chorionzotten sowie Fibroisierung und Ödemneigung des Zottenstromas zu nennen sind. Ferner ist die Nabelschnur oft sulzig verdickt und das Fruchtwasser vermehrt (Hydramnion).

An den myometrialen Gefäßen führt der Diabetes mellitus zu pathologisch-anatomischen Befunden, die denen bei einer Hypertension entsprechen (*DRISCOLL* 1965) und insbesondere bei Veränderungen der Arteria radialis und der Spiralarterien die uteroplacentare Durchblutung wesentlich beeinflussen.

FUHRMANN konnte 1980 eine Korrelation zwischen Diabetesdauer, Diabeteskomplikationen und uteroplacentarer Durchblutung nachweisen.

Zur Erklärung der Embryo-Fetopathia diabetica geht man von einem vermehrten transplacentarem Übertritt von Glucose, freien Fettsäuren und Ketonkörpern aus, was eine vorzeitige Reifung des endokrinen Pankreas des Feten bewirkt (*VON DORSCH* 1984). Die physiologischerweise erst postpartal einsetzende Insulinsekretion auf eine Glucosestimulation beginnt bereits präpartal. Durch den Hyperinsulinismus wird Glucose vermehrt verstoffwechselt und als Fett im subkutanen Gewebe des Feten eingelagert, wodurch die Makrosomie des Feten entsteht.

Prinzipiell können beim Feten alle Organe betroffen sein, wobei die "kaudale Regression" (C-Syndrom mit Sakrolumbalagenesie) sowie Femurhypoplasie charakteristisch sind (*WELCH* 1984).

Als Leitsymptome der Fetopathie können folgende 4 Punkte hervorgehoben werden:

- Cushingoid = Cushing-ähnliches Aussehen
- Makrosomie = Geburtsgewicht über 4500 g
- Glykogenspeicherung = Hepatomegalie, Kardiomegalie
- Erythroblastämie = Erythroblastose

Nach *NESTWERDT* ist ein Kind mit diabetogener Fetopathie funktionell unreif und wie ein Frühgeborenes zu behandeln, da es häufig ein Atemnotsyndrom sowie eine Hypoglykämie und Hyperbilirubinämie entwickelt.

8. Definition der Plazentainsuffizienz

Unter dem Begriff der Plazentainsuffizienz versteht man eine Minderleistung der fetoplazentaren Struktureinheit als Austausch- und Stoffwechselorgan (*WULF* 1981), die im wesentlichen 3 Hauptkomponenten umfaßt, von denen die Ernährungs- und Stoffaustauschsituation des Feten abhängig ist.

- Durchblutung des intervillösen Raumes (mütterliche Komponente)
- normaler Plazentaaufbau
- Durchblutung der Plazenta (fetale Komponente)

Der Begriff "Fetoplazentare Einheit", der 1965 von *DICZFALUSY* geprägt wurde, soll verdeutlichen, daß die Systeme des Trophoblasten und des Embryoblasten funktionell eine Einheit bilden. So werden beispielsweise verschiedene schwangerschaftsspezifische Hormone von der Plazenta sezerniert, die Hormonvorstufen jedoch der Plazenta vom Feten zur enzymatischen Umwandlung bereitgestellt.

Die Ursachen einer solchen Störung können sehr vielfältig sein. Nach *BECKER* (1981) ist die fehlende Ausreifung eine der Hauptursachen der Plazentainsuffizienz.

Eine ausreichende Durchblutung ist eine notwendige Voraussetzung für ein gesichertes Substrat- und Sauerstoffangebot. Quantitativ gesehen besteht neben der Durchblutungsabhängigkeit einer Stoffgruppe noch die Abhängigkeit des Stoffes von seiner fluß- oder permeabilitätslimitierten Aufnahme.

Im Laufe der Entwicklung des Feten muß die Plazenta verschiedene Adaptations- und Regulationsmechanismen bewerkstelligen, um die wachsenden Anforderungen des Feten erfüllen zu können. So korrelieren z.B. Größe und Funktionswerte der Plazenta mit der Tragzeit und dem Kindesgewicht (*WULF* 1981). Als ein weiterer Regulationsvorgang sei hier der exponentielle Anstieg der Gesamtdurchblutung um das 10-15-fache mit dem Gewichtszuwachs des Feten angeführt. Das mütterliche Herzzeitvolumen nimmt bis zu 30 % zu, was nicht zuletzt durch das Absinken des uterinen Gefäßwiderstandes auf weniger als $\frac{1}{10}$ des Anfangswertes ermöglicht wird (*ASSALI* 1978). Rein funktionell gesehen ist das uteroplazentare Gefäßsystem dann als ein arterio-venöser Shunt aufzufassen (*GREISS* et al, 1976).

Der Erhöhung der Uterusdurchblutung durch Gefäßwiderstandsabnahme liegen im wesentlichen zwei Mechanismen zugrunde, die Vergrößerung der Gefäßdichte und die Dilatation der Einzellumina, insbesondere der Spiralarterien (*HARRIS* 1966).

Hohe Östrogenkonzentrationen haben z.B. sowohl über die Freisetzung vasoaktiver Substanzen als auch direkt lokal einen gefäßerweiternden Effekt (*ANDERSON* 1976). Ferner sind einige Prostaglandine, insbesondere das PGE_2 , in der Lage, den Gefäßwiderstand deutlich zu reduzieren (*WULF* 1977).

Nach *BROSENS* et al (1967) wird die Vasodilatation unter anderem durch die Zerstörung elastischer Faserlamellen in den Arteriolen bewirkt, wobei das Ausmaß von immunbiologischen Faktoren abhängig ist. Untersuchungen zur Entstehung der Präeklampsie zeigen das eine normale Invasion des Trophoblasten ausbleibt und daher die Spiralarterien ihre endotheliale Formation mit den darunterliegenden glatten Muskelzellen beibehalten. Daher behalten diese Gefäße die Fähigkeit auf vasoaktive Substanzen zu reagieren. *MATIJEVIC* (1999) wies höhere Resistenz- und Pulsationsindizes in der Arteria uterina und den Spiralarterien bei Frauen mit einer Präeklampsie, im Vergleich zu

Kontrollpersonen nach. Andere Untersuchungen zeigen, daß die Stickoxyd-Synthetase einen Einfluß auf die Pathogenese hat (*NORRIS et al 1999*). Stickoxyd ist ein potenter Vasodilator und spielt nach Ansicht der Autoren eine wesentliche Rolle bei den schwangerschaftsbedingten Gefäßerweiterungen. Stickoxyd ist ein Metabolit der L-Arginin Verstoffwechslung durch Stickoxyd-Synthetase. Dieses Enzym konnte in Endothelzellen, Thrombozyten und Plazentagewebe nachgewiesen werden. Die endotheliale Form der Stickoxyd-Synthetase konnte im Syncytiotrophoblasten und im villösen Endothel nachgewiesen werden, so daß die Plazenta eine wichtige Quelle für Stickoxide während der Schwangerschaft ist (*RAMSAY et al 1996*). Als mögliche Ursache für eine verminderte Durchblutung fanden *BRENNECKE (1997)* und *BOCARDI (1997)* verminderte Stickoxyd-Synthetasespiegel im Plazentagewebe bei Frauen mit Präeklampsie.

Besonders im letzten Trimenon ist aufgrund der maximalen Gefäßdilatation eine zusätzliche Gefäßerweiterung durch parasympatische Einflüsse kaum möglich, eine Gefäßkontraktion hingegen schon. Gerade bei schweren Hypoxien kommt es, wahrscheinlich als Folge der erhöhten Katecholaminausschüttung, zu einer Vasokonstriktion im plazentaren Gefäßbett und somit zu einer weiteren Verschlechterung der nutritiven Bedingungen. Einen direkten, dosisabhängigen vasokonstriktorisches Effekt konnte man experimentell nach der Gabe von Prostaglandinen, Angiotensin und auch Bradykinin aufzeigen (*MOLL 1975*).

11. Chronische Plazentainsuffizienz

Bei der chronischen Verlaufsform der Plazentainsuffizienz steht die fetale Wachstumsretardierung im Vordergrund. Nach *WALLNER (1976)* handelt es sich um einen Wochen bis Monate dauernden Prozeß, der die ausreichende Ernährung des Kindes bis zum Geburtstermin in Frage stellt, so daß die chronische Form auch als "nutritive Insuffizienz" bezeichnet wird. Präpartal kann sonographisch eine fetale Retardierung sowie teilweise ein pathologischer Dopplerflow aufgezeigt werden. Bei der chronischen Form

werden als Ursachen der verminderten uteroplazentaren Durchblutung u. a. Gefäßspasmen oder Thrombosierungen mit Erhöhung des intrinsischen Gefäßwiderstandes angesehen, die zur Plazentainfarzierung führen können. Die Neigung zur Thrombosierung ist nicht zuletzt auch Folge der erhöhten Aggregations- und Adhäsionsbereitschaft der Thrombozyten (*WALLENBURG 1973*).

Anamnestisch ergeben sich bei der Schwangeren disponierende Faktoren, die das Risiko einer chronischen Plazentainsuffizienz erhöhen, z. B. Fehlernährung, Hypertonus, vorausgegangene Sterilitätsbehandlungen, Diabetes mellitus, Uterusfehlbildungen und Uterus myomatosus. Auch Implantationsstörungen der Plazenta, die mit rezidivierenden Blutungen einhergehen, seien genannt (*WULF 1981*).

WALLNER (1976) benennt folgende prädisponierende Faktoren für eine Plazentainsuffizienz:

- schlechte soziale Verhältnisse
- Alter der Mutter unter 18 oder über 32
- Erstgebärende, desgleichen Viert - oder Mehrgebärende
- Nikotin - und Alkoholabusus
- Herz- und Nierenerkrankungen der Mutter
- Fehl-, Früh- oder Totgeburten in der Anamnese
- Anämie (unter 9 g%)
- Hypertonie
- Albuminurie
- Ödeme
- Blutungen in der Schwangerschaft
- Diabetes mellitus
- RH-Inkompatibilität

Der Diabetes mellitus läßt sich nicht in das klassische Bild der chronischen Plazentainsuffizienz einordnen, da die Kinder weder untergewichtig, noch retardiert, sondern in der Regel übergewichtig und makrosom sind. Dennoch muß die Globalleistung der Plazenta auch beim Diabetes mellitus als insuffizient bezeichnet werden. (*WULF 1981*)

10. Akute Plazentainsuffizienz

Die akute Plazentainsuffizienz unterscheidet sich von der chronischen Verlaufsform durch ihre Entwicklung innerhalb von Minuten bis Tagen. Klinisch charakteristisch ist die intrauterine oder perinatale Asphyxie mit Azidose des Feten (*WULF* 1981).

Die akute Plazentainsuffizienz findet sich besonders unter der Geburt bei protrahierten Geburtsverläufen, Wehenanomalien, Hypotonie und Schockzuständen der Mutter, vorzeitiger Plazentalösung und Nabelschnurkomplikationen auf. Liegt eine Veränderung der stoffwechselaktiven Austauschfläche vor, kann unter der Geburt eine bis dahin inapparente Form der Plazentainsuffizienz klinisch manifest werden.

II. Material und Methodik

1. Untersuchungsmodelle

Den Untersuchungen liegen zwei unterschiedliche Modelle zugrunde.

Das erste Untersuchungsmodell (Substratgabe) geht von der Vorstellung aus, daß die Endothelzellen durch Inkubation mit radioaktiv markierter Arachidonsäure auf ein ausreichendes Substratangebot zurückgreifen können. Hierdurch soll ausgeschlossen werden, daß eine verminderte Syntheseleistung nicht auf einem Substratmangel beruht, sondern bei identischem Reiz auf einer Synthesedysfunktion, verminderten Speicherkapazität oder auch geänderten Reizsensibilität.

Im zweiten Untersuchungsmodell (ohne zusätzliche Substratgabe) kann die Zelle nur auf die gespeicherte Arachidonsäure zurückgreifen. Im Vergleich zum ersten Untersuchungsmodell können Veränderungen in der Syntheserate bei identischen Reizen sowohl auf eine unterschiedliche Reizsensibilität als auch auf metabolische Faktoren (z. B. Diabetesdauer und -einstellung) zurückgeführt werden. Dysfunktionen in Bezug auf das Speicherverhalten werden aufgezeigt. Zudem kann unterschieden werden, inwieweit die Endothelzellen bei ausreichendem Substratangebot in der Lage sind, ihr Syn-

theseverhalten zu ändern. Der exogene Reiz zur Synthese erfolgte in einem von *Franke* und *Mittermayer* (1984) beschriebenen Scherkraftmodell.

2. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurde ein Patientinnenkollektiv des "Krankenhauses der Missionsschwestern" Münster-Hiltrup gewählt. Nach der Entbindung wurden an Endothelzellen der Nabelschnurvenen die zuvor angeführten Versuchsmodelle durchgeführt und der Mittelwert aus den Ergebnissen der `Kontrollgruppe` als Vergleichswert herangezogen. Kriterien für die Auswahl dieses Kollektivs waren ein unkomplizierter Schwangerschaftsverlauf mit einer dem Gestationsalter entsprechenden Kindsentwicklung, fehlende Glucosurie, fehlende Grunderkrankungen sowie Alkohol- und Nikotinabstinenz. Nach Auswahl der Patientinnen ergab sich ein Kollektiv von 8 Frauen, die spontan geboren hatten.

Werte der Kontrollgruppe

Untersuchungsmodell 1			
Werte in AU (absolute units)	PGI ₂	PGF _{2α}	PGE ₂
Mittelwert	1,94	0,97	0,52
Median	1,9	0,79	0,25
Standardabweichung	1,52	0,83	0,45
Spannweite	4,3	2,02	0,99

Tabelle 1 Werte der Kontrollgruppe in Untersuchungsmodell 1 für Prostacyclin (PGI₂), Prostaglandin E₂ (PGE₂) und Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}). Die Einheit AU (absolute units) bezieht sich auf einen vorgegebenen Referenzwert.

Untersuchungsmodell 2				
Werte in AU (absolute units)	PGI ₂	PGF _{2α}	PGE ₂	X
Mittelwert	3,43	8,76	1,5	1,38
Median	3,1	9,18	1,32	1,41
Standardabweichung	1,41	1,54	0,42	0,33
Spannweite	3,47	5,13	1,16	1,08

Tabelle 2 Werte der Kontrollgruppe für Prostacyclin (PGI₂), Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), Prostaglandin E₂ (PGE₂) und einer nicht identifizierten Substanz X im Untersuchungsmodell 2. Die Einheit AU (absolute units) bezieht sich auf einen vorgegebenen Referenzwert.

3. Diabetikerinnen

Bei dem Kollektiv der Diabetikerinnen handelt es sich um 7 Patientinnen, die in der Frauenklinik der Universität Münster entbunden haben. Drei Patientinnen waren der Klassifikation White D, drei Patientinnen der Klassifikation White B und eine Patientin der Gruppe White C zugeordnet. Eine Patientin hatte einen nicht insulinpflichtigen Gestationsdiabetes entwickelt.

4. Patientinnen mit chronischer Plazentainsuffizienz

Bei diesem Kollektiv wurde der Arachidonsäuremetabolismus von Endothelzellen der Nabelschnurvenen von 3 Patientinnen mit chronischer Plazentainsuffizienz, die in der Universitätsklinik Münster zwischen der 34. und 36. Schwangerschaftswoche durch sectio caesarea entbunden hatten, untersucht.

5. Analyseverfahren und Meßmethode

Die Messung der Arachidonsäuremetaboliten erfolgte im Institut für Arterioskleroseforschung der Universität Münster.

Unmittelbar postpartum wurde die Nabelschnur in ein Puffermedium mit einem pH-Wert von 7,2 bei 4⁰ Celsius gegeben. Die Gewinnung der Endothelzellkulturen der Nabelschnurvenen erfolgte nach der von *JAFFE* et al (1973) publizierten Methode.

Nach Isolierung der Zellen wurden diese zu dem Medium M 199 gegeben, welches 20 % hitzeinaktiviertes Humanserum enthielt. Nach Ansetzen der Kulturen in Petrischalen (6 cm Durchmesser) mit 5 ml Medium M 199 und einer Zelldichte von 250.000 pro Schale erfolgte die Aufbewahrung bei 37⁰ Celsius in einer Atmosphäre mit 5 % CO₂.

- a) Inkubation von Endothelzellen menschlicher Umbilicalvenen mit tritiummarkierter Arachidonsäure

Vierundzwanzig Stunden nach dem Ansetzen der Kultur wurden 10 µCi ³H-Arachidonsäure zugesetzt (210 Ci/mmol). Anschließend wurden die Zellen mit dem radioaktiven Träger für vierundzwanzig Stunden inkubiert. Zur Bestimmung der Synthesekapazität wurden die mit Tritium markierter Arachidonsäure aufgesättigten Endothelzellen durch einen definierten mechanischen Reiz stimuliert und die Arachidonsäure-Metaboliten wie unten beschrieben extrahiert und aufgeschlüsselt.

- b) Isolierung der Prostaglandine aus dem Kulturmedium

Die Prostaglandine wurden von dem Kulturmedium nach dem von *SALMON* et al (1982) beschriebenen Extraktionsverfahren getrennt. Anschließend wurden die Prostaglandinextrakte unter Stickstoff verdampft. Die Rückstände wurden in 300 µl Acetonitril aufgelöst und 60 µl auf silikongelbeschichtete TLC-Platten aufgetragen.

c) Auftrennung der Prostaglandine

Die TLC-Platten wurden in Acetylacetat/Isooctane/Eisessig/Wasser = 150/60/30/150 (organische Phase) entwickelt. Anschließend wurden die Platten mit angereichertem Tritium besprüht und Röntgenfilmen bei -70 Celsius für vier Tage ausgesetzt. Der quantitative Gehalt der Radioaktivität des aufgetrennten Gemisches erfolgte durch Auswertung der Röntgenfilme mittels Laserdensitometrie. Die Identifizierung der Prostaglandine PGI₂, PGF_{2α}, PGE₂ und TXA₂ erfolgte durch Dünnschichtchromatographie mit Hilfe von authentischen Referenzsubstanzen. Bei allen Untersuchungen wurde die PGI₂- und TXA₂-Syntheserate durch Erfassung ihrer stabilen Metaboliten 6-oxo-PGF₁ und TXB₂ gemessen.

III. Ergebnisse

1. Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe ergaben sich in dem ersten Untersuchungsmodell (ohne Zugabe exogener Arachidonsäure) bei der Auswertung der Meßwerte folgende Ergebnisse:

Für PGI₂ zeigte sich ein Mittelwert von 1,94 AU mit einer Standardabweichung von 0,83 AU. Der Durchschnittswert für PGF_{2α} lag bei 0,97 AU mit einer Standardabweichung von 0,83 AU. Bei PGE₂ lag der Durchschnittswert bei 0,52 AU, wobei die Standardabweichung 0,45 AU betrug.

Daraus folgt eine prozentuale Verteilung von PGI₂ : PGF_{2α} : PGE₂ wie 50 % : 30 % : 20 %. TXA₂ konnte nicht nachgewiesen werden.

CHORO (1979) gibt für seine Kontrollgruppe Werte für PGI₂, PGF_{2α} und PGE₂ an, die einer prozentualen Aufteilung von 48 % : 37 % : 14 % entsprechen und somit mit den oben angeführten Werten übereinstimmen.

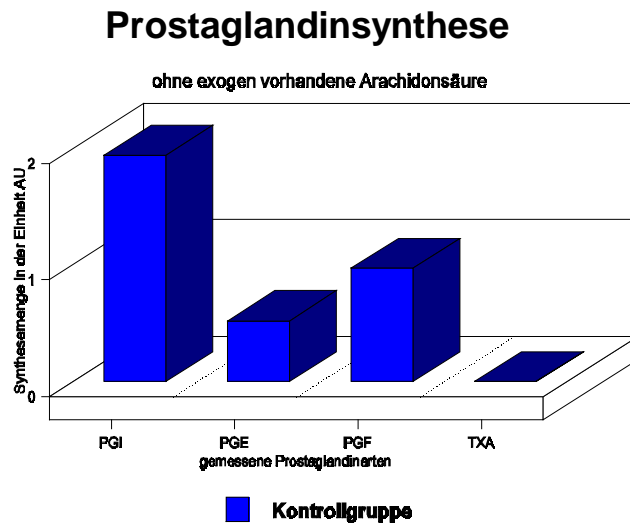


Abb. 3 Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurondothelzellen der Kontrollgruppe nach Stimulierung der Endothelzellen durch einen exogenen Reiz, angegeben in absoluten Einheiten.

PGI: Prostacyclin; PGE: Prostaglandin E₂; PGF: Prostaglandin F_{2α}; TXA: Thromboxan

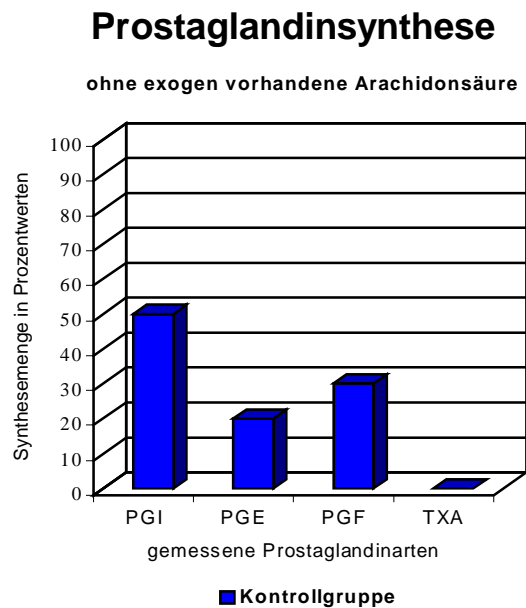


Abb. 4 Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurondothelzellen der Kontrollgruppe nach Stimulierung der Endothelzellen durch einen exogenen Reiz, angegeben in Prozent.

PGI: Prostacyclin; PGE: Prostaglandin E₂; PGF: Prostaglandin F_{2α}; TXA: Thromboxan

Im zweiten Untersuchungsmodell variierte das Verteilungsmuster der Metaboliten. Bei dieser Untersuchungskonstellation war PGF_{2α} das quantitativ dominierende Produkt mit einem Wert von 8,76 AU und einer Standardabweichung von 1,41 AU. PGE₂ hatte mit einem Mittelwert von 1,5 AU eine Standardabweichung von 0,42 AU.

Auch bei diesem Untersuchungsmodell konnte keine TXA_2 -Synthese nachgewiesen werden. Desweiteren wurde eine nicht identifizierte Substanz (X) gemessen, die einen Durchschnittswert von 1,38 AU bei einer Standardabweichung von 0,33 AU erreichte. Prozentual gesehen ergibt sich eine Verteilung von PGI_2 : PGE_2 : $\text{PGF}_{2\alpha}$: X wie 22,3 % : 10 % : 58,2 % : 9,5 %.

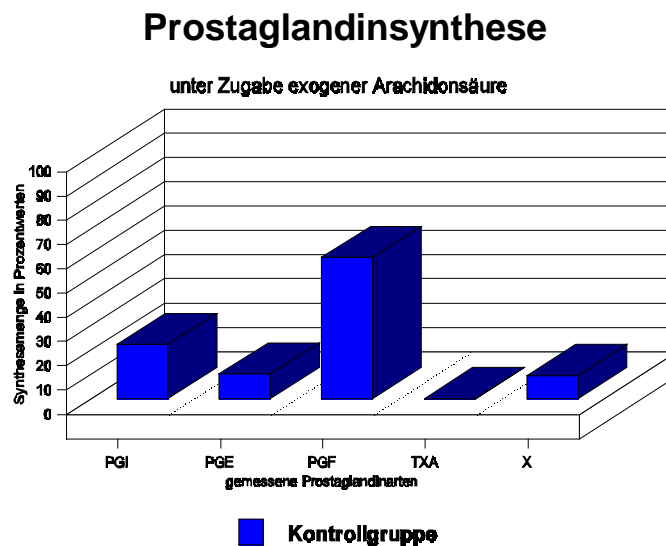


Abb. 5 Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Kontrollgruppe nach Stimulierung der Endothelzellen unter Zugabe von exogener Arachidonsäure, angegeben in Prozent.

PGI: Prostacyclin; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan ; X : nicht identifiziert

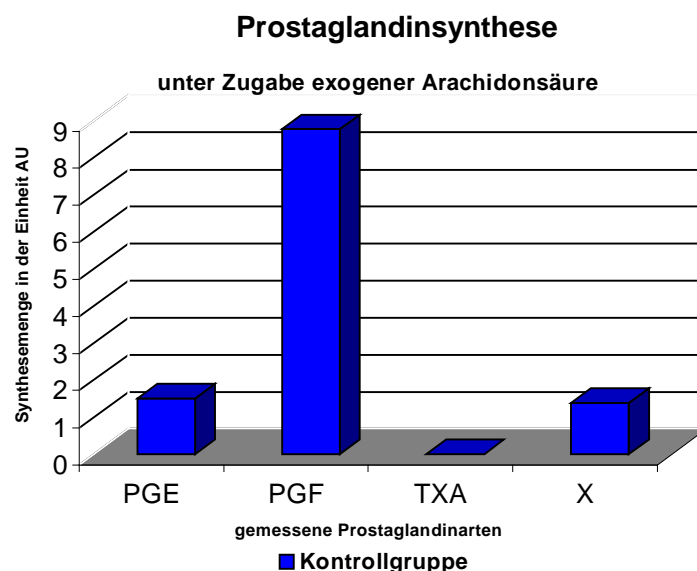


Abb. 6 Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Kontrollgruppe nach Stimulierung der Endothelzellen unter Zugabe von exogener Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten.

PGI: Prostacyclin; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan ; X : nicht identifiziert

2. Patientin D_G

Bei der 36-jährigen Patientin wurde in der 35. Schwangerschaftswoche ein Gestationsdiabetes diagnostiziert. Der HbA_{1c}-Wert war auf 9,1 g% erhöht und es lag ein pathologischer oraler Glukosetoleranztest (100 g Glucose) vor. Anamnestisch waren keine Vorerkrankungen bekannt.

In der 42. Schwangerschaftswoche wurde die Patientin bei Geburtsstillstand durch Forceps entbunden (3600 g, klinisch unauffällig).

Bei dem Vergleich der quantitativen Metabolitenwerte nach Substratgabe dieser Patientin mit denen der Kontrollgruppe, zeigte sich eine generell eingeschränkte Syntheserate der Endothelzellen. Neben der stark eingeschränkten PGI₂-Synthese (des Bezugswertes) fällt sowohl die fehlende PGE₂-Synthese als auch eine niedrige TXA₂-Synthese auf.

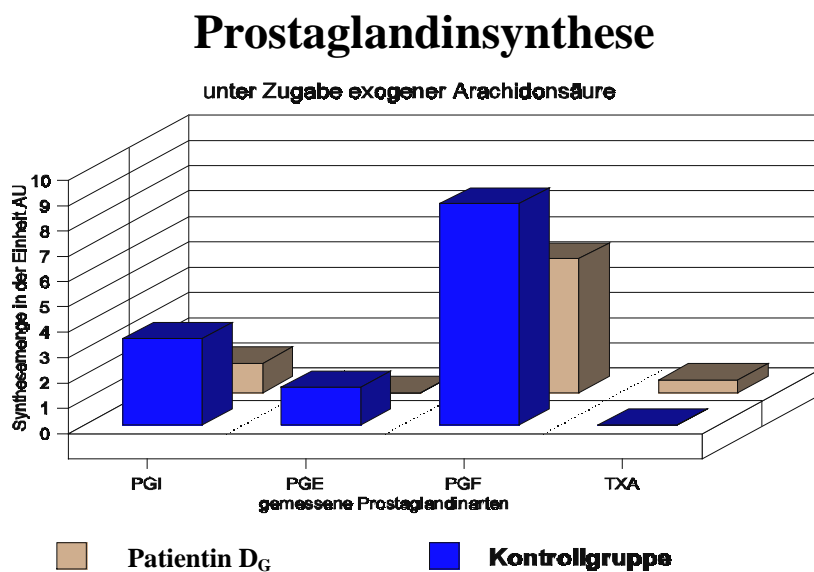


Abb. 7 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Gestationsdiabetikerin und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Die Abbildung 7 zeigt die prozentuale Darstellung der Werte, wobei das Verhältnis von PGI₂ zu PGF_{2α} zugunsten der PGF_{2α}-Syntheserate verschoben ist (nicht signifikant). PGE₂ ist kaum nachweisbar.

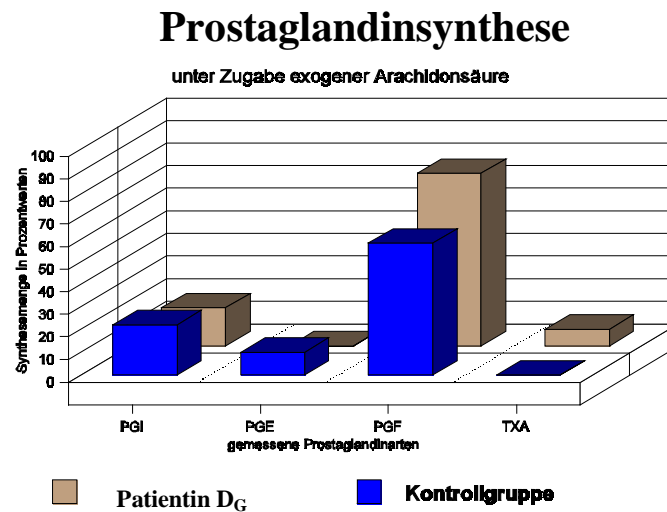


Abb.8 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Gestationsdiabetikerin und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Bei Stimulation der Endothelzellen zur Prostaglandinbildung durch einen exogenen Reiz ohne zusätzlich vorhandene Arachidonsäure, gleicht der PGI₂-Wert der Patientin dem der Kontrollgruppe. Die PGE₂-Synthese nimmt ab, die PGF₂-Synthese nimmt zu. Auch TXA₂ kann nachgewiesen werden mit etwa 7 % der Gesamtsynthesemenge.

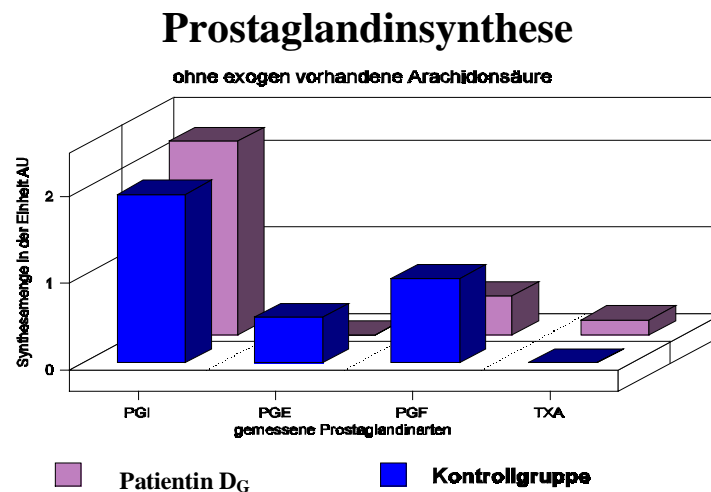


Abb. 9 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Gestationsdiabetikerin und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

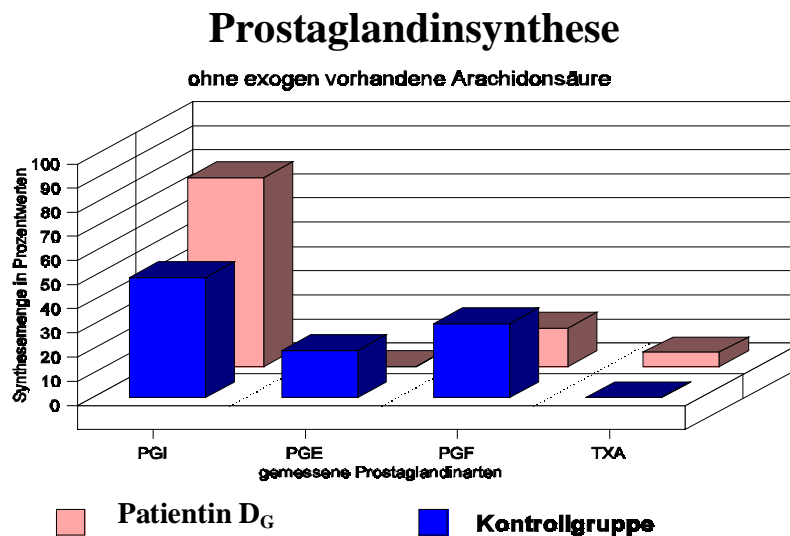


Abb. 10 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Gestationsdiabetikerin und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

3. Patientin D₁

Die folgenden Diagramme zeigen die Werte einer 21-jährigen Schwangeren mit einem seit einem Jahr bestehenden insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Anamnestisch war bei dieser erstgraviden Patientin zusätzlich ein Hypertonus bekannt. In der 33. Schwangerschaftswoche wurde sie wegen einer Hyperglykämie mit Blutzuckerwerten über 300 mg/dl aufgenommen. Sonographisch zeigte sich eine Fetale Retardierung um 4-5 Wochen. Während der stationären Blutzuckereinstellung mit Insulin lagen die Blutzuckerkontrollen zwischen 100 und 150 mg/dl. Die HbA_{1c}-Werte lagen zwischen 6,0 g% und 12,3 g%. Eine Bestimmung des Östriols ergab Werte im Normbereich. In der 41. Schwangerschaftswoche wurde nach Weheninduktion spontan ein 3785 g schweres, fast reifes Neugeborenes entbunden.

Post partum trat bei dem Neugeborenen einmalig eine Hypoglykämie auf

Die Endothelzellen der Nabelschnurvene zeigten nach Substratgabe eine Zunahme der PGI₂- und PGF_{2α}-Synthese im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Syntheserate von PGE₂ war stark eingeschränkt und machte ca. 2 % der Prostaglandinsynthesemenge aus.

Prostaglandinsynthese

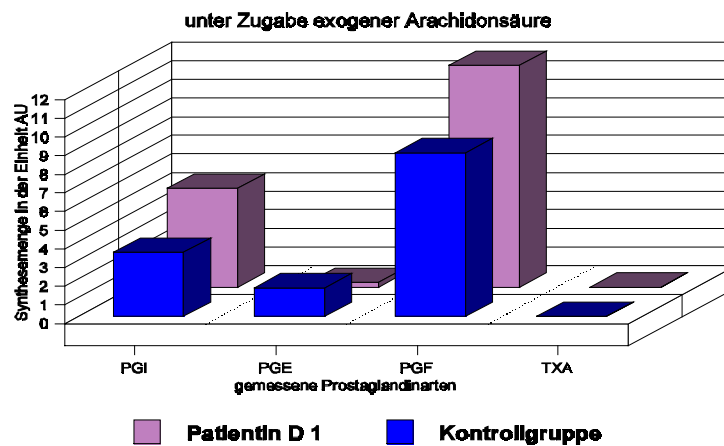


Abb. 11 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 1-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten. AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Die prozentuale Verteilung von PGI₂ und PGF_{2α} liegt jeweils um etwa 10% über den Kontrollwerten. Dies ist auf die geringe PGE₂-Syntheserate zurückzuführen, welche lediglich 3% der Gesamtsynthesemenge in dieser Untersuchungskonstellation ausmacht.

Prostaglandinsynthese

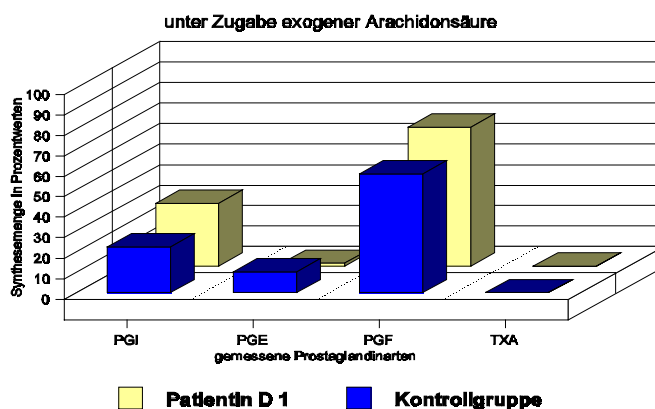


Abb. 12 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 1-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Nach exogener Reizung zeigte sich eine Zunahme der PGI₂-Synthese, die 80% der Gesamtsynthesemenge ausmachte. PGF_{2α} war im Vergleich zum Kontrollwert gering erhöht, PGE₂ gering vermindert.

Prostaglandinsynthese

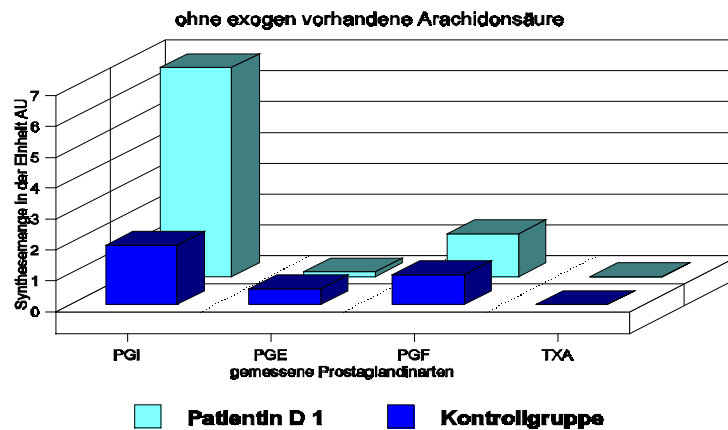


Abb. 13 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 1-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

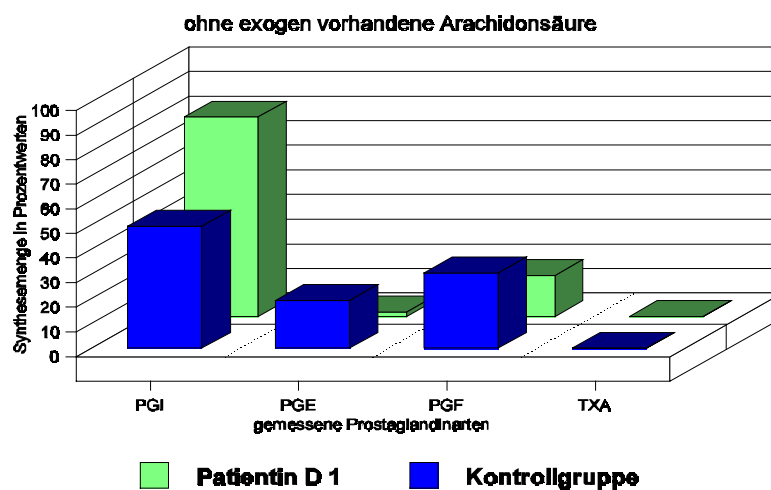


Abb. 14 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 1-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

4. Patientin D3

Bei der 33-jährigen erstgebärenden Patientin war seit 3 Jahren ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus bekannt (HBA_{1c}-Werte von 5,3 g% in der 31. Schwangerschaftswoche und 8,5 g% in der 34. Schwangerschaftswoche). Die fetale Sonographie zeigte ein zeitgerechtes kindliches Wachstum. Wegen drohender kindlicher Asphyxie wurde in der 37. Schwangerschaftswoche durch Sectio caesare ein unreifes, 2450 g schweres Neugeborenes entbunden mit einmaliger post partaler Hypoglykämie.

Betrachtet man die Meßwerte der Prostaglandinmetaboliten der Endothelzellen der Nabelschnurvene nach Substratgabe (Abb.15), so zeigte sich bei dieser Patientin eine verringerte Syntheseaktivität. Bezogen auf die Gesamtsynthesemenge wurde mit 7,81 AU die Hälfte der Prostaglandinmenge synthetisiert im Vergleich zur der Kontrollgruppe. Die PGE₂-Synthese war stark vermindert, PGF_{2α} war trotz einer im Vergleich zur Kontrolle um ¼ kleineren Syntheserate mengenmäßiger Hauptmetabolit.

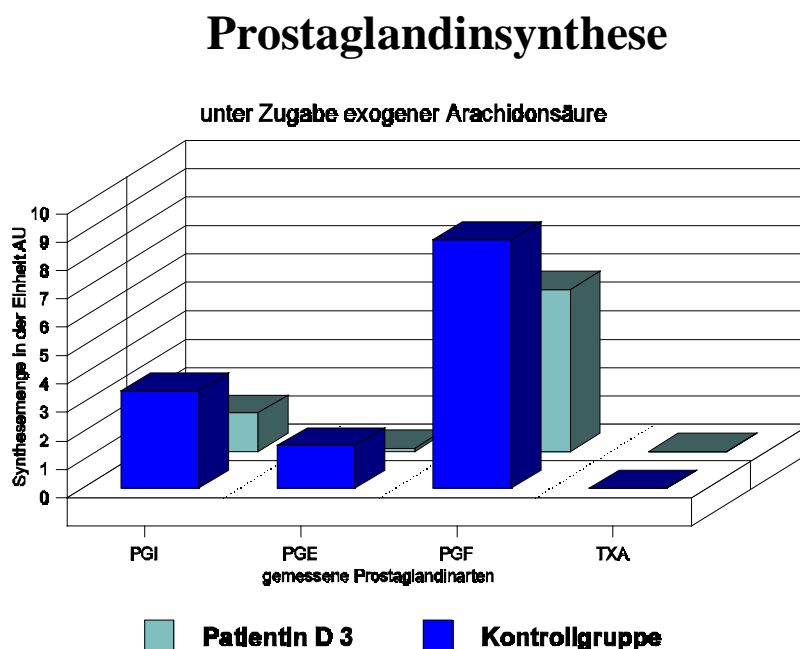


Abb. 15 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 3-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten. AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;
PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Aufgrund der ebenfalls geringeren PGI₂- (1/2 des Bezugswertes) und PGE₂-Syntheserate nimmt PGF_{2α} jedoch fast 80% der Gesamtmetaboliten ein. PGI₂ bleibt mit 19% in der Größenordnung der Kontrollgruppe. Ein Nachweis von TXA₂ als Syntheseprodukt konnte nicht erbracht werden.

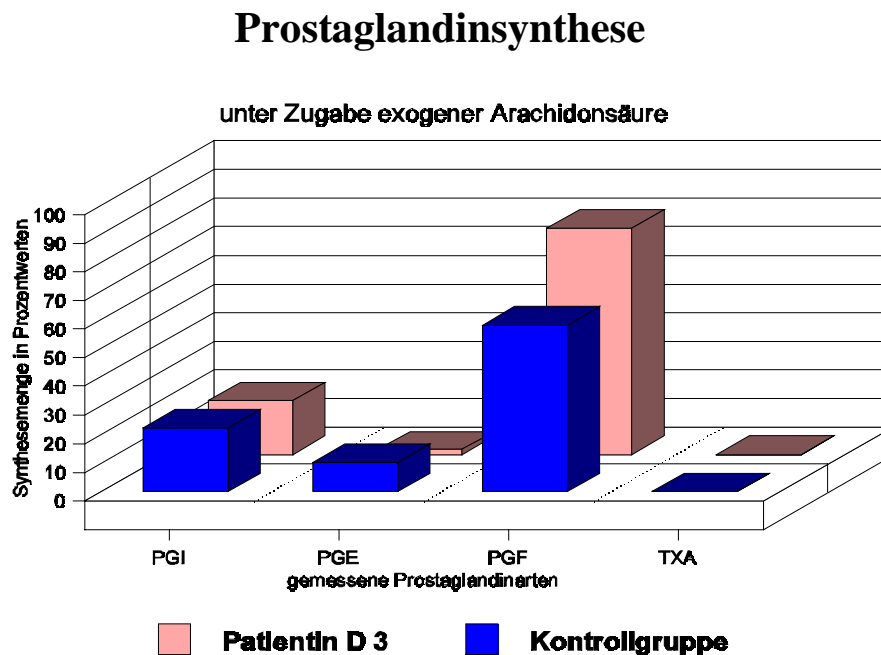


Abb. 16 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 3-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Nach Stimulation der Endothelzellen durch einen exogenen Reiz konnte lediglich PGF_{2α} als Metabolit der Arachidonsäure bestimmt werden. Der absolute Wert betrug jedoch nur ca. die Hälfte des Bezugswertes und ca. ein Viertel des PGI₂-Wertes der Kontrollgruppe. Selbst die Menge an PGE₂, bei der Kontrollgruppe quantitativ am geringsten vorhanden, übertraf den Meßwert der Patientin, so daß bei dieser Patientin durch einen exogenen Reiz nur geringe Mengen an Arachidonsäure in Prostaglandine umgewandelt werden.

Prostaglandinsynthese

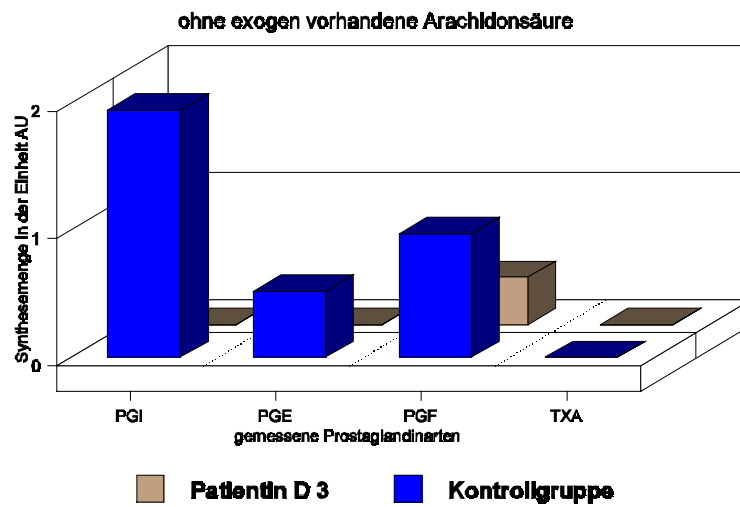


Abb. 17 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 3-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach exogener Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten. AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten; PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $F_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

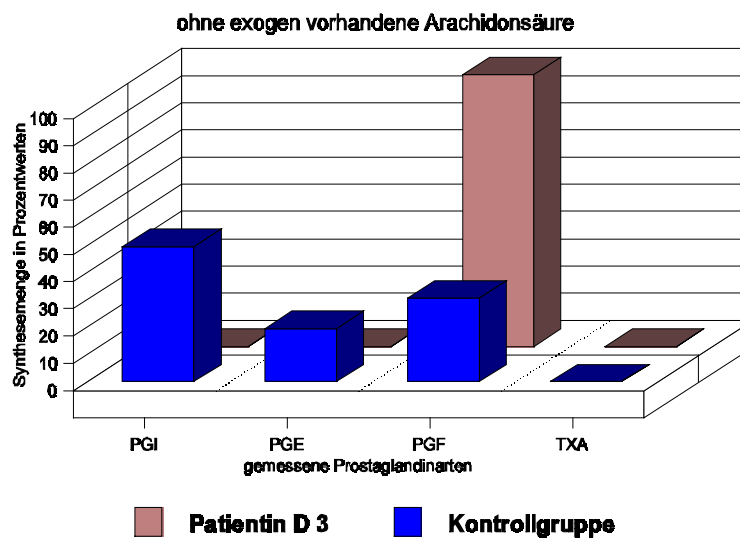


Abb. 18 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 3-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach exogener Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten. PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $F_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

5. Patientin D14

Die Säulendiagramme (Abb. 19-23) zeigen die Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurvenenendothelien einer 26-jährigen Erstgebärenden, bei der seit 14 Jahren ein Diabetes mellitus bekannt war. Neben dem anamnestisch zusätzlich bekannten Hypertonus traten während der Schwangerschaft Ödeme, Proteinurie und eine Glucosurie auf. Die Blutzuckerwerte waren den Krankenberichten zufolge innerhalb der letzten Jahre unzureichend eingestellt mit HbA_{1c}-Werten bis 14,6 g%. Die während der Schwangerschaft gemessenen HbA_{1c}-Werte lagen zwischen 8,7 g% und 9,5g%. Im Verlauf der Schwangerschaft wurde die Patientin mehrfach wegen Harnwegs- und gastrointestinalen Infekten behandelt.

Sonographisch zeigte sich ein zeitgerechtes fetales Wachstum. In der 40. Schwangerschaftswoche wurden bei drohender intrauteriner Asphyxie (Nabelschnurumschlingung) die Sectio caesare notwendig. Das 3.300g schwere Neugeborene war reif und ohne Zeichen einer Fetopathia diabetica. Die histologische Untersuchung der 596 g schweren Plazenta zeigte ausgedehnte plattenartige Infarktbezirke mit Verkalkungen.

Die Prostaglandinmetaboliten der Endothelzellen der Nabelschnurvene zeigten gegenüber der Kontrollgruppe eine eingeschränkte Synthese. Die PGF_{2α}-Synthese lag im Bereich der Kontrollgruppe. Die PGI₂-Syntheserate lag unter dem Vergleichswert (kleiner 10 %). Auffallend war die fehlende PGE₂-Synthese und die noch oberhalb der PGI₂-Synthese liegende hohe TXA₂-Synthese.

Prostaglandinsynthese

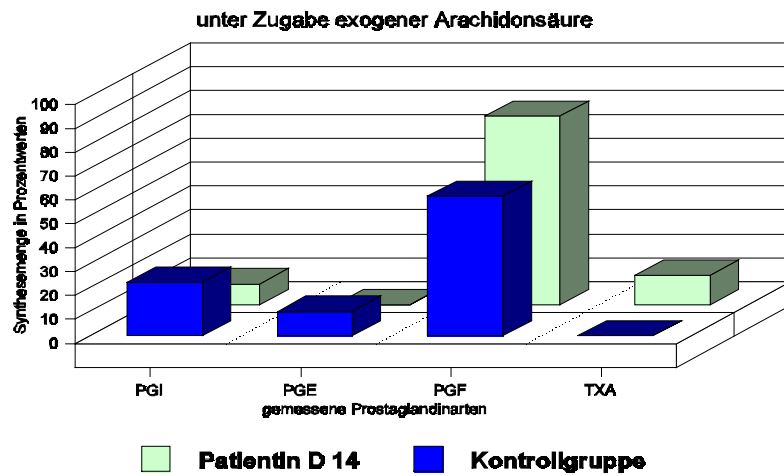


Abb. 19 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 14-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.
PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

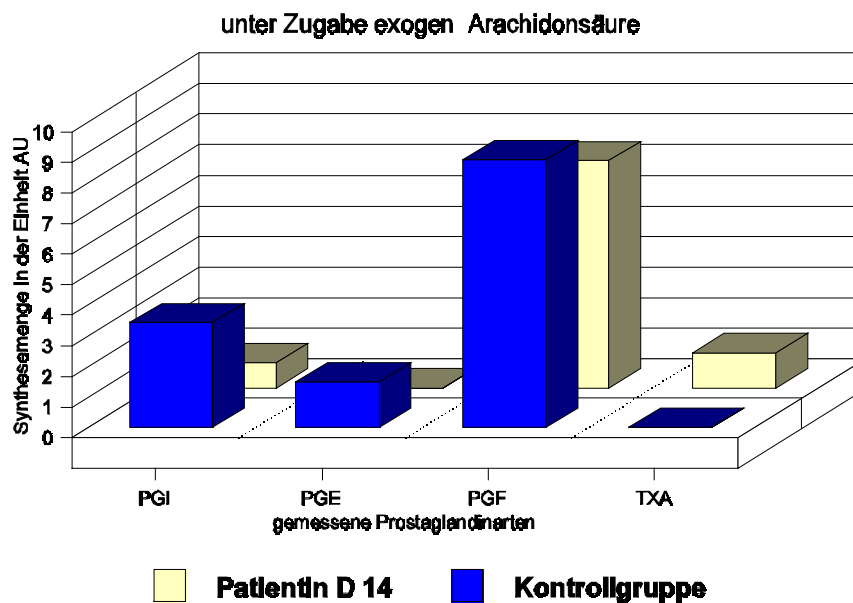


Abb. 20 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 14-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absolute Einheiten.
AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;
PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Ohne exogen vorhandene Arachidonsäure betrug nach exogener Stimulation der PGI₂-Wert 85 % der Gesamtmetaboliten und lag deutlich über dem Kontrollwert von 50 %. PGE₂ betrug ein Viertel des Wertes im Vergleich zur Kontrollgruppe und war etwa in gleicher Höhe mit dem synthetisiertem TXA₂. Auch hier war keine PGE₂-Synthese nachweisbar.

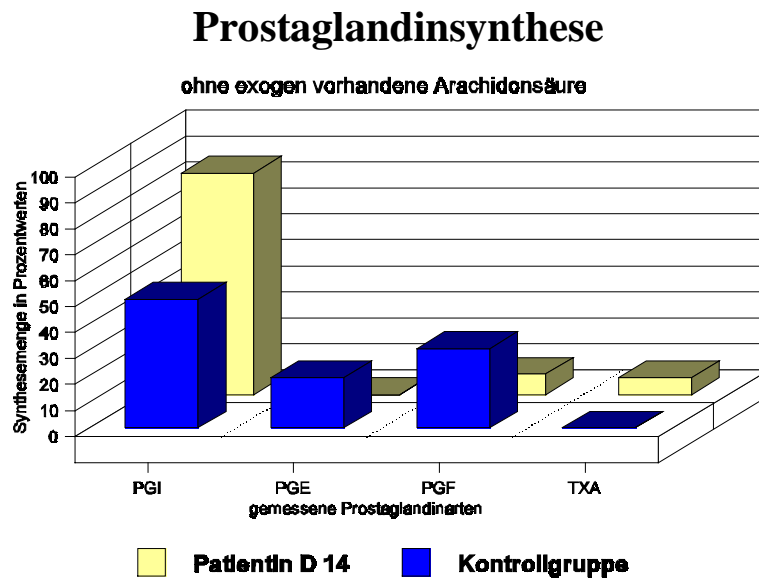


Abb. 21 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 14-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

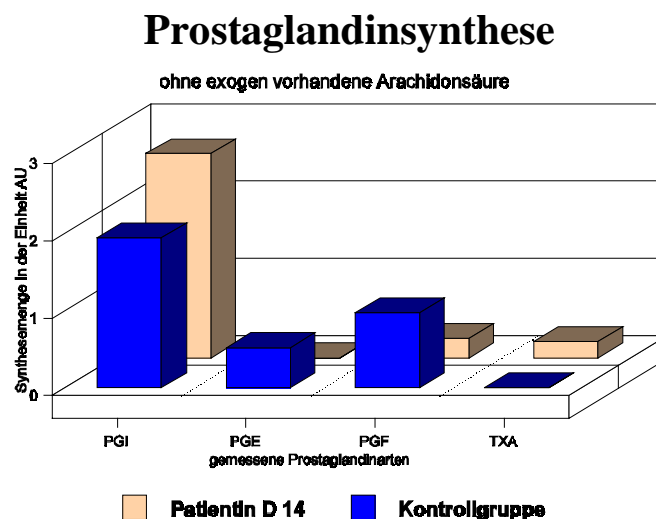


Abb. 22 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 14-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

6. Patientin D 22

Die folgenden Diagramme (Abb. 23-26) zeigen die Prostaglandinsynthese der Nabelschnurvenenendothelzellen einer 28-jährigen drittgraviden Frau mit bekanntem insulinpflichtigen Diabetes mellitus seit 22 Jahren (White D). Neben der Diagnose einer Präeklampsie (Hypertonie, Proteinurie und Ödembildung) wurden während der frühen Schwangerschaft (7 bis 11 Schwangerschaftswoche) erhöhte HbA_{1c}-Werte von 8,2 g% - 9,2 g% gemessen. Nach einem stationären Aufenthalt bei entgleisem Diabetes mellitus in der 12. Schwangerschaftswoche schwankten die HbA_{1c}-Werte in der Folgezeit bis zur Geburt zwischen 6,3 g% und 7,8 g%. Sonographisch zeigte sich eine zeitgerechte Entwicklung des Feten. In der 37. Schwangerschaftswoche wurde durch Sectio caesare ein 3660 g schweres Kind geboren.

Betrachtet man die Ergebnisse der Prostaglandinmetaboliten nach Substratgabe, so sehen wir eine verringerte PGE₂-Synthese und eine Stimulation der PGF₂-Synthese. Der erhöhte PGF_{2 α} -Wert nimmt mit einem Anteil von 76 % die höchste Syntheserate an. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe wird von diesen Endothelzellen ein Teil der Arachidonsäure auch zu TXA₂ umgewandelt. Die Syntheserate liegt sogar über der PGE₂-Synthesemenge. PGE₂ wird mit einem Anteil von 2 % nur in geringer Menge synthetisiert, wobei der Bezugswert mit 10 % gleichfalls die geringste Syntheserate einnimmt. Insgesamt gesehen erhält PGF_{2 α} eine stärkere Gewichtung, die Wirkung der vasodilatierenden Prostaglandine wird zum einen durch die verminderte Synthese, zum anderen durch die antagonistische Wirkung des TXA₂ abgeschwächt.

Prostaglandinsynthese

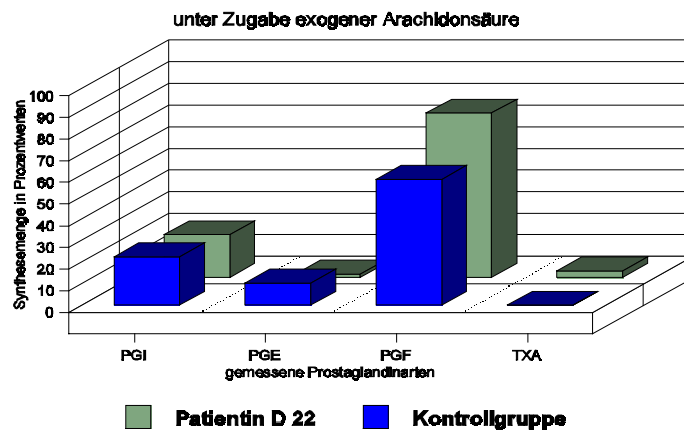


Abb. 23 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 22-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten. PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

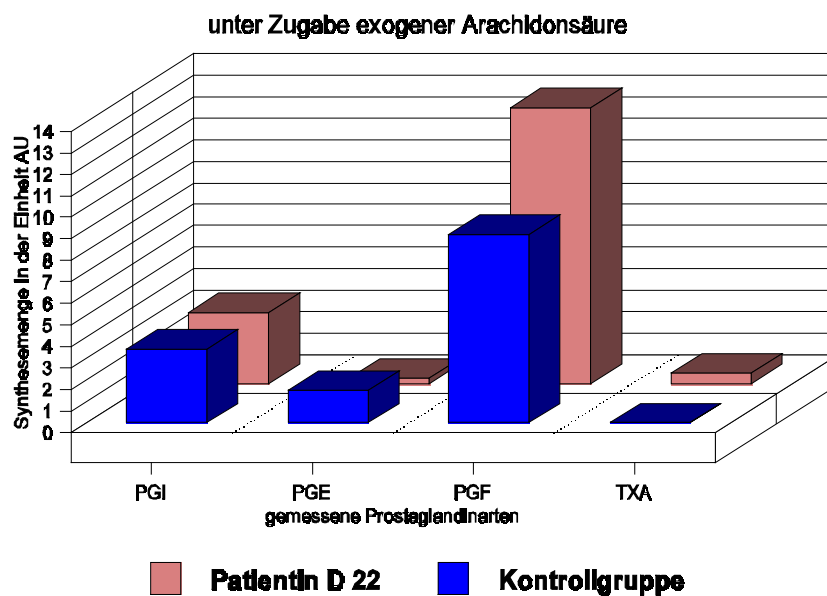


Abb. 24 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 22-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten. AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten; PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Nach Stimulation der Endothelzellen durch einen exogenen Reiz wurde ein PGI₂-Wert gemessen, der um das 6-fache im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert ist und in seiner Größenordnung dem PGF₂-Wert entspricht. Letzterer ist um etwa das 3-fache

kleiner als sein Vergleichswert. Anstelle der prozentualen Verteilung der Metaboliten im Verhältnis von 5 : 3 : 2 : 0 (Kontrollgruppe) liegt hier ein Verhältnis von 4 : 3,5 : 1 : 1,5 vor (PGI_2 : PGF_2 : PGE_2 : TXA_2).

Der PGI_2 -Wert liegt mit 40 % nur 10 % unter dem Kontrollwert und der PGF_2 -Wert übersteigt mit 35 % seinen Bezugswert um 5 %. Auch nach exogener Reizung ist eine TXA_2 -Synthese nachweisbar, wobei TXA_2 bei 15 % der Gesamtsynthesemenge liegt.

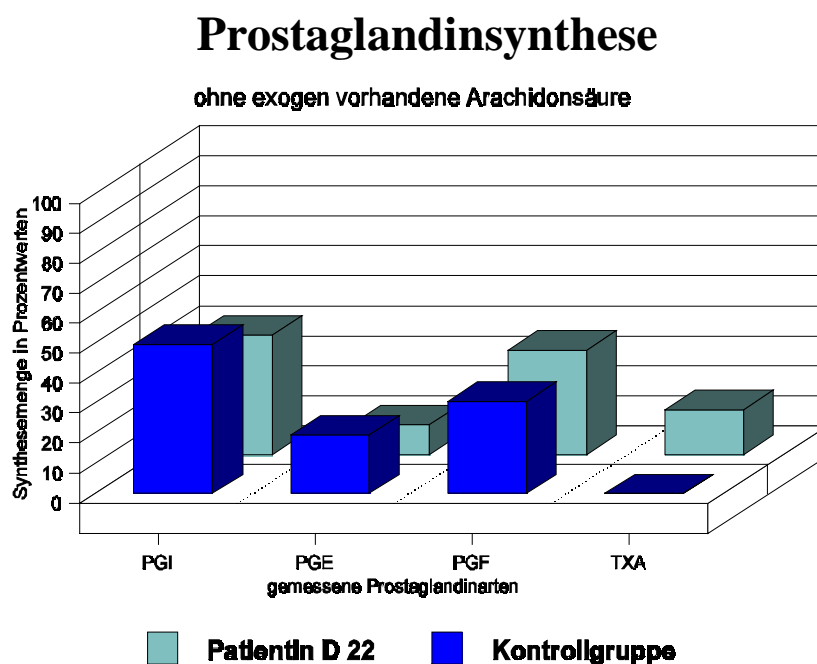


Abb. 25 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 22-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

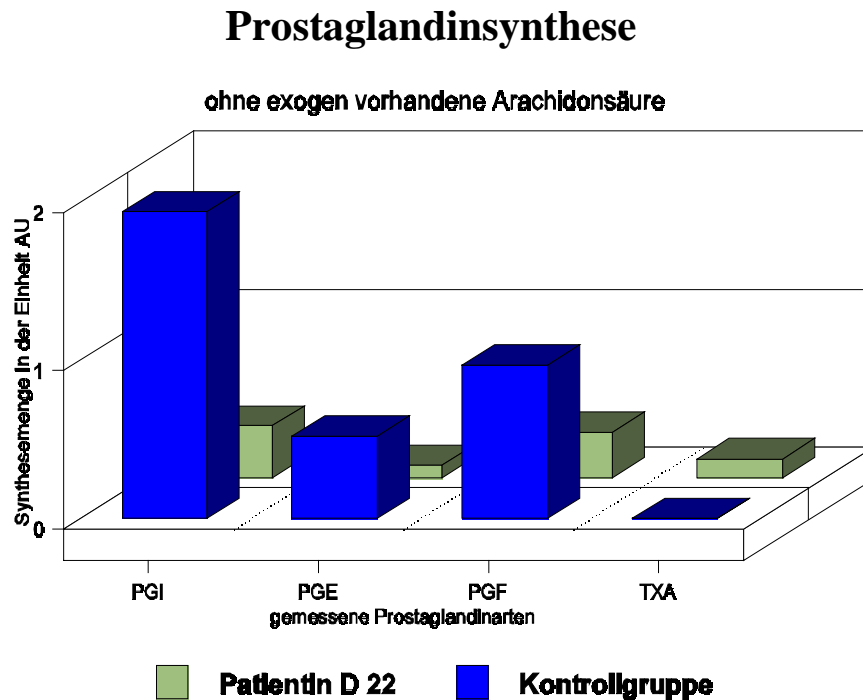


Abb. 26 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 22-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

7. Patientin D 23

Bei der 30-jährigen Patientin war 23 Jahre ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus bekannt, ohne Anzeichen einer diabetischen Retino-, Nephro- oder Neuropathie. In der 10. Schwangerschaftswoche trat einmalig eine Blutung auf. Bei überschreiten der Blutglucosewerte über 200 mg/dl wurde die Patientin in der 10. Schwangerschaftswoche zur Blutzuckereinstellung stationär aufgenommen.

Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft lagen die HbA_{1c}-Werte zwischen 4,2 g% und 7,8 g%. Sonographisch zeigte sich eine dem Gestationsalter entsprechende Entwicklung des Feten. Nach einer 8 Jahre zurückliegenden Fehlgeburt und einer Sectio caesare (Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode) vor 7 Jahren wurde in der 41. Schwangerschaftswoche ein 3500 g schweres, 48 cm großes Neugeborenes spontan entbunden. Die histologische Untersuchung der 788 g schweren Plazenta zeigte typi-

sche Veränderungen einer Plazenta bei Diabetes mellitus mit ausgedehnten älteren Infarkten und Hämorrhagien mit einer stark ödematösen Deckplatte. Die Zotten wiesen Kaliberschwankungen mit z.T. spärlicher Kapillarisation sowie ein faserreiches Stroma auf.

Wie die Abbildungen 27 und 28 zeigen, bestehen nach Substratgabe Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe in der gesteigerten PGI_2 -Synthese, die 35 % der Metaboliten ausmacht, sowie einer geringen TXA_2 -Synthese. PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ sind dem Kontrollwert ähnlich.

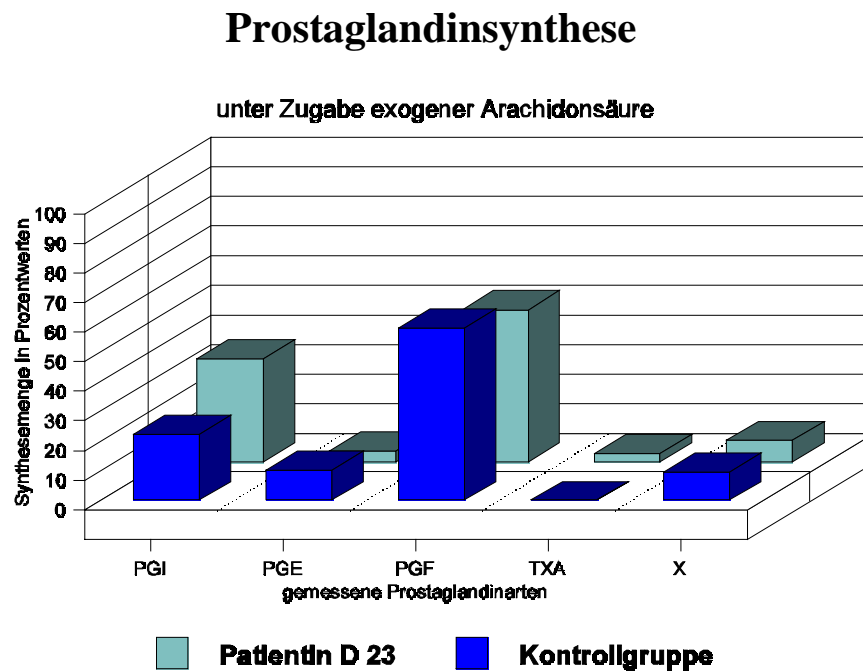


Abb. 27 Prostaglandinarmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 23-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

Auffällig war eine zusätzliche Substanz X, die nicht näher bestimmt werden konnte und im Vergleichkollektiv nicht nachweisbar war.

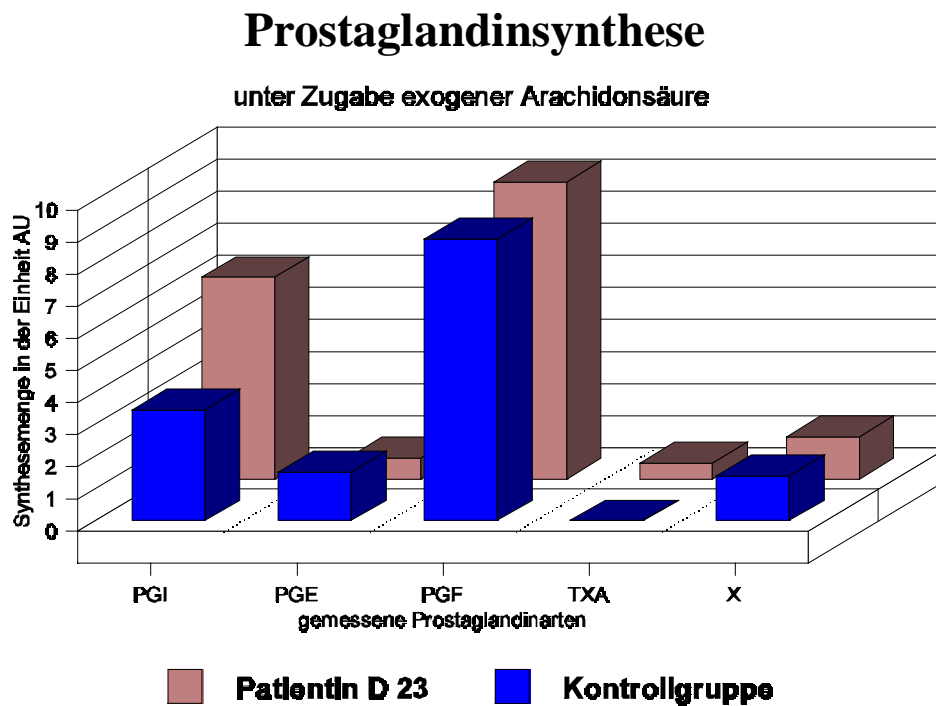


Abb. 28 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 23-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten. AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;
 PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α}; TXA : Thromboxan

Nach Stimulation der Endothelzellen durch einen exogenen Reiz zeigte sich ein verändertes Verteilungsmuster der Prostaglandinmetaboliten. PGF_{2α} war mit dem Kontrollwert fast gleich und PGI₂ wurde vermehrt gebildet. PGE₂ und TXA wurden nicht nachgewiesen.

Prostaglandinsynthese

Abb. 29 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 23-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.
PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

Abb. 30 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 23-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung, angegeben in absoluten Einheiten.
AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;
PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

8. Patientin D 28

Bei dieser Patientin handelt es sich um eine 33-jährige Frau mit einem Diabetes mellitus seit 28 Jahren. Als Folgen des Diabetes bestehen eine Retinopathie, Angiopathie sowie Nephropathie. Die Nephropathie ist soweit fortgeschritten, daß eine Nierentransplantation zur Diskussion steht. Die Kreatininwerte in der 27., 29. und 33. Schwangerschaftswoche ergaben erhöhte Werte zwischen 1,6 und 3,2 mg/dl (Norm < 1,2 mg/dl). Zusätzlich bestehen hypertone Blutdruckwerte zwischen 160/80 mmHg und 220/90 mmHg (vor Geburtseinleitung).

Die unzureichende Diabeteseinstellung während der Schwangerschaft zeigt sich an den erhöhten HbA_{1c}-Werten, deren Maximalwert bei 10,1 g% liegt.

Nach einer vorausgegangenen Frühgeburt und einem perinatalen Todesfall bei Plazentainsuffizienz wird in der 33. Schwangerschaftswoche bei Gestosesymptomatik und vorzeitiger Wehentätigkeit der Entschluß zur Sectio caesare gefaßt. Entwickelt wurde ein wachstumsretardiertes Neugeborenes (Geburtsgewicht mit 1440 g 10-Perzentile, Größe 40 cm).

Die histologische Untersuchung der Plazenta bestätigte die Plazentainsuffizienz mit einem Gewicht von 395 g und multiplen intervillösen Thromben.

Bei dem Vergleich zwischen den Prostaglandinwerten der Patientin und der Kontrollgruppe zeigt sich in den Messungen unter Zugabe von Arachidonsäure eine gegenüber der Kontrollgruppe deutlich veränderte Metabolitenverteilung. Die stark reduzierte PGI₂-Synthese, deren absoluter Wert nur ca. $\frac{1}{3}$ des Kontrollwertes beträgt, liegt nur geringfügig über der nachweisbaren TXA₂-Synthese. Die im Bezug zum Vergleichswert gering stimulierte PGF₂-Synthese nimmt aufgrund der kleinen PGI₂- und TXA₂-Menge und sogar fehlenden PGE₂-Produktion 85% der Gesamtsynthesemenge ein.

Prostaglandinsynthese

Abb. 31 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 28-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.
PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

Abb. 32 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 28-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten.
AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;
PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Wie Abbildung 34 zeigt, wird im Unterschied zur vorhergehenden Versuchsanordnung auf einen exogenen Reiz hin PGE₂ synthetisiert. Im Bezug auf PGI₂ und PGE₂ zeigt sich eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigte Synthese.

Prostaglandinsynthese

Abb. 34 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 28-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.
PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

Abb. 35 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen einer Diabetikerin mit 28-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.
AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;
PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

9. Patientin P 33

Bei dieser 33-jährigen erstgraviden Patientin steht während der Gravidität die Entwicklung einer Schwangerschaftshepatose im Vordergrund Die sonographische Be-

stimmung des biparietalen Durchmessers, sowie des Thoraxquerdurchmessers in der 33 Schwangerschaftswoche ergaben eine Retardierung des Feten (BIP 8,2 cm, ThQ 7,7 cm). Die Patientin entwickelte in der 34 Schwangerschaftswoche ein HELLP-Syndrom mit beginnender Gerinnungsstörung, weshalb eine Sectio caesare notwendig wurde.

Das 1626 g schwere, 40 cm große Neugeborene ist dystrophisch (- 3 Wochen) und eine postpartale Intubation wird notwendig. Die histologische Untersuchung der Plazenta zeigt frische hämorrhagische Infarkte und Nekrosen. Betrachtet man die Verteilung der Prostaglandine nach Zugabe von Arachidonsäure, kann man bei dieser Patientin eine in mehreren Aspekten mit der Patientin P₃₇ übereinstimmende Verteilung der Metaboliten feststellen. Bei einer gegenüber dem Kontrollwert um ein Drittel reduzierten PGI₂-Synthese kann man in Bezug auf den PGF_{2α}-Wert angesichts der Größenordnung nur bedingt von einer geringfügigen Stimulation sprechen. PGE₂ ist nicht nachweisbar. Aufgrund der im Vergleich zur Patientin P₃₇ höheren PGI₂-Synthese erreicht PGI₂ hier eine Gewichtung von 15 %, der PGF_{2α}-Wert liegt mit 81 % um 8 % unter dem Wert von Patientin P₃₇. Damit ist er jedoch noch deutlich größer als der Kontrollwert.

Prostaglandinsynthese

Abb. 35 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 33 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

Patientin P 33

Abb. 36 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 33 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten. AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

Abb. 37 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 33 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

Abb. 38 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurothelzellen der Patientin P 33 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

10. Patientin P 37

Bei dieser 34-jährigen schwangeren Patientin ist anamnestisch ein Uterus bicornis unicollis bekannt mit Schwangerschaft im rechten Uterushorn.

Es besteht ein Nikotinabusus (20 Zigaretten pro Tag) sowie ein Hypertonus bei chronischer Pyelonephritis. Wegen vorzeitiger Wehentätigkeit wurde bei der Patientin seit der 21. Schwangerschaftswoche eine Tokolyse durchgeführt. Die Laborwerte waren regelrecht und sonographisch zeigte sich eine zeitgerecht entwickelte Gravidität. In der 35. Schwangerschaftswoche traten Dezelerationen auf, so daß wegen des Verdachtes auf eine drohende intrauterine Asphyxie die Sectio caesarae notwendig wurde. Es wurde ein 2700 g schweres, 49 cm großes Kind entbunden, welches dem Gestationsalter entsprach. Eine passagere Atemhilfe des Neugeborenen war notwendig.

Die histologische Untersuchung der 618 g schweren Plazenta zeigte ein fast reifes Organ mit vorwiegend kleinen Zotten und intervillös vermehrten Thromben und Infarkten.

Abbildung 39 zeigt die Verteilung der Metaboliten in unserem Untersuchungsmodell. Als vasodilatatorisch vorhandene Substanz nimmt PGI_2 ca. 5 % der gesamten Prostaglandinmenge ein. Bedingt durch die insgesamt reduzierte Synthesemenge und dem gegenüber dem Kontrollwert quantitativ kaum differierenden $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Wert, steigt der Anteil von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf fast 90 % an.

Prostaglandinsynthese

Abb. 39 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 37 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

Die Betrachtung der Prostaglandinsynthese nach Zugabe von Arachidonsäure zeigt eine deutlich reduzierte PGI_2 -Synthese (ca. $\frac{1}{5}$ des Kontrollwertes) sowie das Fehlen der PGE_2 -Synthese. Die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Bildung der Endothelzellen der Patientin korreliert mit dem Kontrollwert. Besonders hervorzuheben ist neben dem Fehlen von PGE_2 als Metabolit das Vorhandensein von TXA_2 .

Prostaglandinsynthese

Abb. 40 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 37 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten. AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Werden die Endothelzellen durch einen exogenen Reiz zur Prostaglandinbildung stimuliert, überwiegt die PGI₂-Synthese.

Die gegenüber dem Kontrollwert gesteigerte PGI₂-Synthese nimmt nach mechanischer Reizung ca. 67 % der Metaboliten ein und liegt prozentual über dem Kontrollwert, PGE₂ ist nicht nachweisbar. Die TXA₂-Synthese liegt bei 10 %.

Prostaglandinsynthese

Abb. 41 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 37 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

Abb. 42 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 37 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α}; TXA : Thromboxan

11. Patientin P 25

Die folgenden Balkendiagramme zeigen die Prostaglandinsynthesewerte einer 25-jährigen Frau, bei der während der Schwangerschaft eine Plazentainsuffizienz diagnostiziert wurde. Anamnestisch sind bis auf eine allergische Disposition auf Nickel und Cobalt keine Vorerkrankungen bekannt.

Ultraschalluntersuchungen in der 36. Schwangerschaftswoche zeigten eine fetale Retardierung entsprechend der 32. Schwangerschaftswoche. Es bestanden unauffällige Serumparameter, mit Ausnahme einer kontrollbedürftigen Thrombozytenzahl (144 tsd/ μ l). Bei drohender intrauteriner Asphyxie mit im CTG bestehenden Dezelerationen wurde eine Sectio caesarea durchgeführt. Entwickelt wurde ein dystrophes Neugeborenes mit einem Gewicht von 1390 g und einer Körperlänge von 42 cm.

Die histologische Untersuchung der Plazenta ergab ein 375 g schweres, prämaures Organ mit gesteigerten regressiven Veränderungen und ausgedehnten Infarkten.

Die Darstellung der Metabolitenverteilung in Abb. 43 und Abb. 44 zeigt eine große Übereinstimmung mit der Verteilung der Prostaglandinbildung der beiden zuvor beschriebenen Patientinnen mit Plazentainsuffizienz. Auffallend ist bei dieser Patientin

die PGE₂-Bildung, welche im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch nur gering nachweisbar ist. In Bezug auf die gesamte Synthesemenge nimmt PGE₂ 2 % der Prostaglandine ein und macht zusammen mit PGI₂ einen Anteil von 10 % aus.

Prostaglandinsynthese

Abb. 43 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 25 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

Abb. 44 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 25 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten. AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Wird die Synthese durch einen exogenen Reiz ausgelöst, ergeben sich, verglichen mit den Ergebnissen der beiden zuvor beschriebenen Patientinnen mit Plazentainsuffizienz, deutliche Unterschiede. Die höchste Syntheserate entfällt auf $\text{PGF}_{2\alpha}$, wobei die Syntheseleistung insgesamt vermindert ist.

Neben dem in der Größenordnung mit dem $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Wert übereinstimmenden PGI_2 -Wert, konnten etwa gleiche Mengen an PGE_2 und TXA_2 gemessen werden. Letztere nehmen jeweils 8 % bzw. 9 % der synthetisierten Prostaglandinmenge ein. Die Darstellung des Verteilungsmusters der Synthesekapazität zeigt somit Ähnlichkeiten mit dem Verteilungsmuster der Patientinnen mit langjähriger Diabetesdauer und nicht mit dem Verteilungsmuster der Patientinnen mit einer Plazentainsuffizienz.

Prostaglandinsynthese

Abb. 45 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 25 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

Abb. 46 Prostaglandinmetaboliten von Nabelschnurendothelzellen der Patientin P 25 mit Plazentainsuffizienz und der Kontrollgruppe auf exogene Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI : Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

12. Vergleich der Syntheseraten der Nabelschnurendothelien (Vene) bei Diabetikerinnen in Untersuchungsmodell 1

Im folgenden werden anhand von kleinen Gruppen Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Patientinnen herausgestellt.

Zunächst ist es naheliegend, die Personen nach ihrer Diabetesdauer zu gliedern. Desweiteren ist eine getrennte Betrachtungsweise der Untersuchungsmodelle notwendig.

Bei der Bereitstellung exogener, radioaktiv markierter Arachidonsäure scheinen nicht nur die Diabetesdauer, sondern auch andere Faktoren (z. B. Hypertonus) eine Rolle zu spielen.

a) Vergleich von D₁ und D₃

Diese beiden Patientinnen weisen mit einem Jahr bzw. drei Jahren eine kurze Diabetesdauer auf. Wie in der Kontrollgruppe konnte kein TXA₂ nachgewiesen werden. Auffallend bei Patientin D₁ ist die überdurchschnittlich hohe PGI₂-Bildung. Absolut wird lediglich bei der Patientin D₂₃ mehr Prostacyclin synthetisiert.

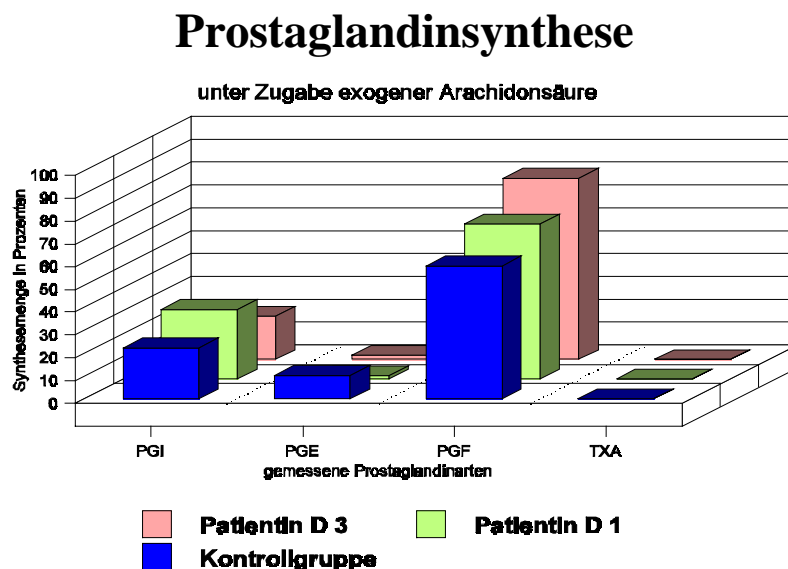


Abb. 47 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit 1- bzw. 3-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

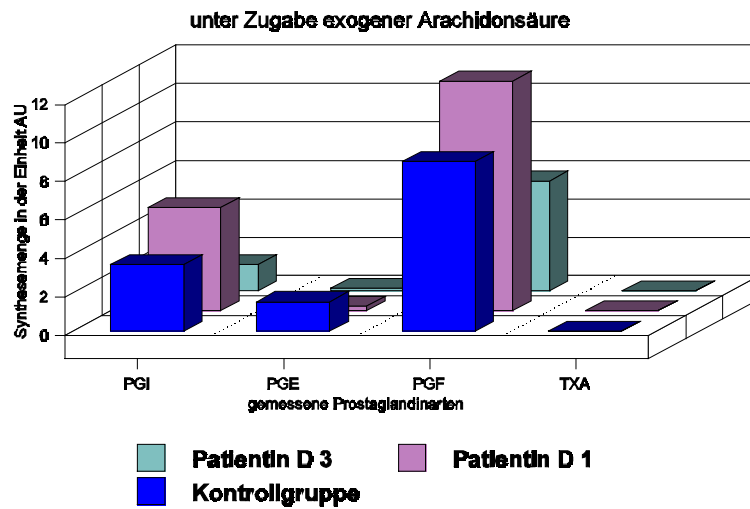


Abb. 48 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit 1- bzw. 3-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI: Prostacyclin; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α}; TXA : Thromboxan

b) Vergleich von D₂₂, D₂₃ und D₁

Bei den Patientinnen D₂₂ und D₂₃ besteht mit 22 bzw. 23 Jahren eine über 20-jährige Diabetesdauer. In der Gruppe der Diabetikerinnen wird bei diesen beiden Patientinnen und bei Patientin D₁ quantitativ mehr Arachidonsäure umgesetzt als in der Kontrollgruppe (D₂₃: 18,02 AU; D₂₂: 16,88 AU; D₁: 17,48 AU; Kontrollgruppe: 15,07 AU).

Bei beiden Patientinnen konnte im Gegensatz zu den Patientinnen mit kurzer Diabetesdauer TXA₂ nachgewiesen werden, wobei der PGI₂/TXA₂-Quotient mit 12 : 1 (D₂₃) und 6 : 1 (D₂₂) ein deutliches Übergewicht von PGI₂ zeigt. Bezüglich der prozentualen Verteilung werden von D₂₂, D₂₃ und D₁ Werte erreicht, die denen der Kontrollgruppe entsprechen. Trotz des deutlichen Übergewichtes von Prostacyclin gegenüber Thromboxan ist bei allen drei Personen ebenso wie bei der Kontrollgruppe PGF_{2α} der Hauptmetabolit. Nur bei Patientin D₂₃ ist der prozentuale Wert kleiner als in der Kontrollgruppe.

Prostaglandinsynthese

unter Zugabe exogener Arachidonsäure

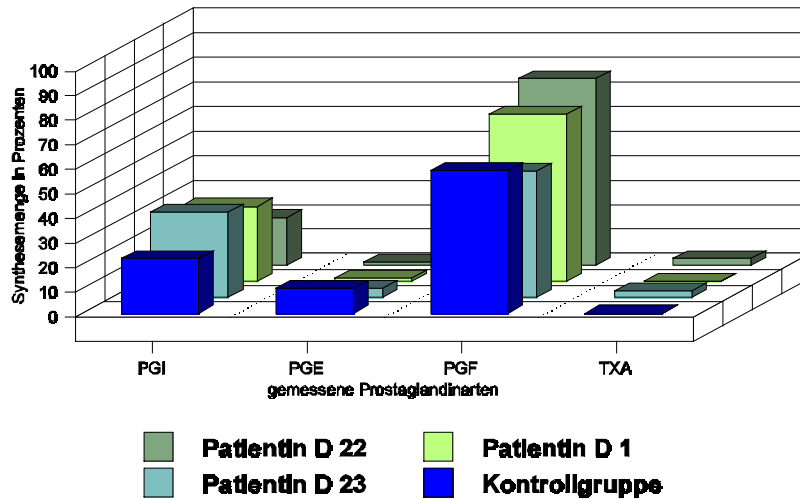


Abb. 49 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit ein-, 22- und 23-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $F_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

unter Zugabe exogener Arachidonsäure

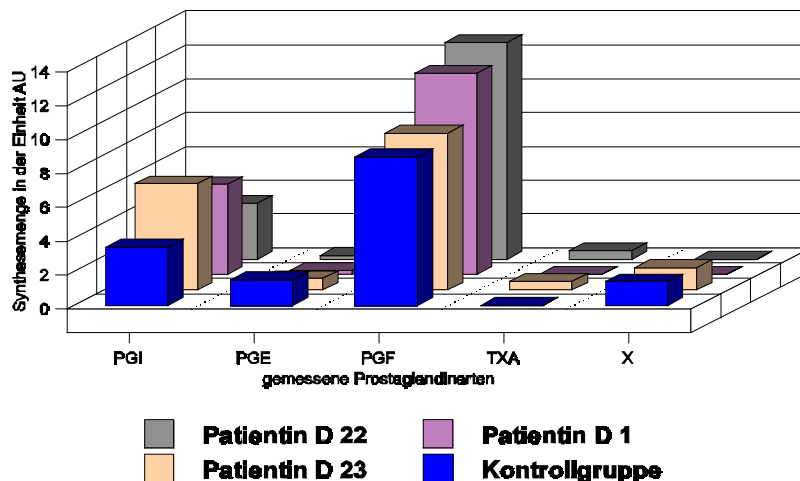


Abb. 50 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit 1-, 22- und 23-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $F_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

c) Vergleich von D₂₈, D₁₄ und D_G

Bei der Patientin D₂₈ besteht der Diabetes mit 28 Jahren doppelt so lang als bei der Patientin D₁₄ (14 Jahre). Unter diesem Gesichtspunkt ist es naheliegend, die Patientin D₂₈ unter der vorhergehenden Gruppe abzuhandeln. Die Auswertung der Synthesemengen zeigt jedoch eine große Übereinstimmung mit Patientin D₁₄. In unserem Untersuchungsmodell konnte in den Endothelkulturen der Nabelschnurvene dieser Patientinnen (mit Ausnahme von D_G) kein PGE₂ nachgewiesen werden. Unter Betrachtung der gefäßrelaxierenden Wirkung ist dies um so mehr von Bedeutung, als bei beiden Patientinnen die niedrigsten PGI₂/TXA₂-Quotienten vorliegen.

Lediglich bei Patientin D₁₄ zeigt sich mit einem PGI₂/TXA₂-Quotient von 1 : 1,5 ein Überwiegen der TXA₂-Synthese (PGI₂/TXA₂-Quotient von D₂₈ : 1,3 / 1). Bei beiden Patientinnen (D₁₄ und D₂₈) bestand schon vor der Schwangerschaft ein behandlungsbedürftiger Hypertonus und beide Patientinnen entwickelten in der Schwangerschaft eine Gestose. Auffallend ist die Ähnlichkeit der Prostaglandinkonstellation der beiden Patientinnen mit der von Patientin D_G. Auch hier fehlt eine PGE₂-Synthese und ist der PGI₂/TXA₂-Quotient mit 2 : 1 vergleichsweise klein.

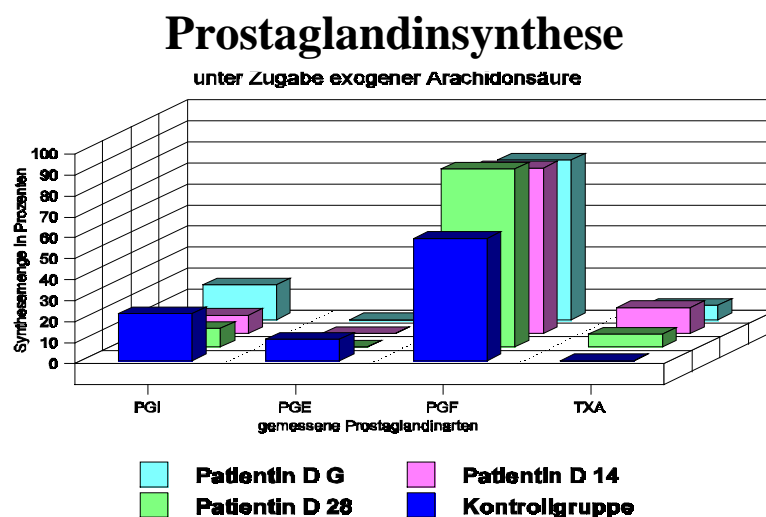


Abb. 51 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit Gestationsdiabetes, 14- und 28-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

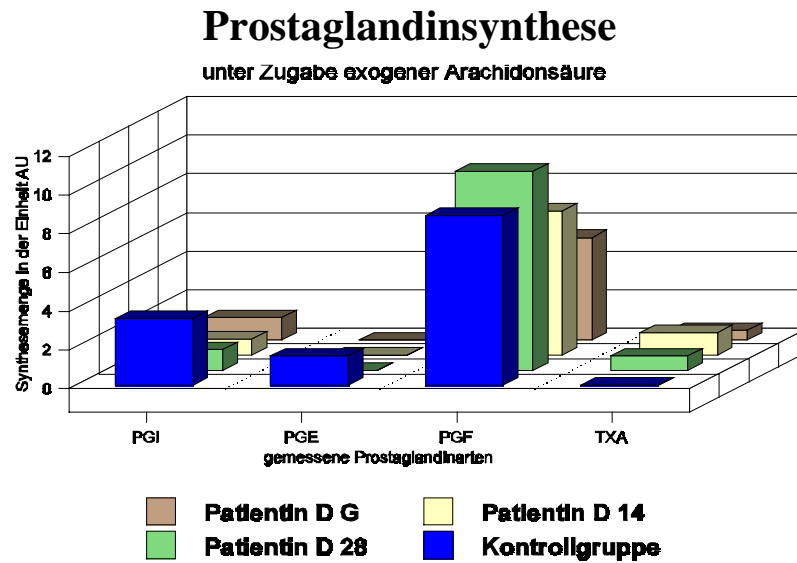


Abb. 52 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit Gestationsdiabetes, 14- und 28-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

13. Vergleich der Syntheseraten der Nabelschnurendothelien (Vene) bei Diabetikerinnen im Untersuchungsmodell 2

Bei dem Versuchsaufbau ohne exogen vorhandene Arachidonsäure zeigt sich bezüglich der PGI₂-Synthese eine abnehmende Syntheserate mit zunehmender Diabetesdauer. Lediglich bei der Patientin D₂₃ mit einer guten Stoffwechseleinstellung liegt der PGI₂-Wert in der Größenordnung der Patientinnen mit kurzer Diabetesdauer. Mit Ausnahme der Patientinnen D₂₈ und D₂₂ (Patientin D₃ wurde hier wegen der Ausnahmestellung nicht berücksichtigt) mit über 20-jähriger Diabetesdauer werden sowohl absolut als auch prozentual von allen Patientinnen höhere Werte als in der Kontrollgruppe erreicht. Hierbei zeigt sich bei der Patientin D₁ eine herausragend hohe PGI₂-Synthesemenge und Gesamtsynthesemenge mit 8,35 AU.

Prostaglandinsynthese

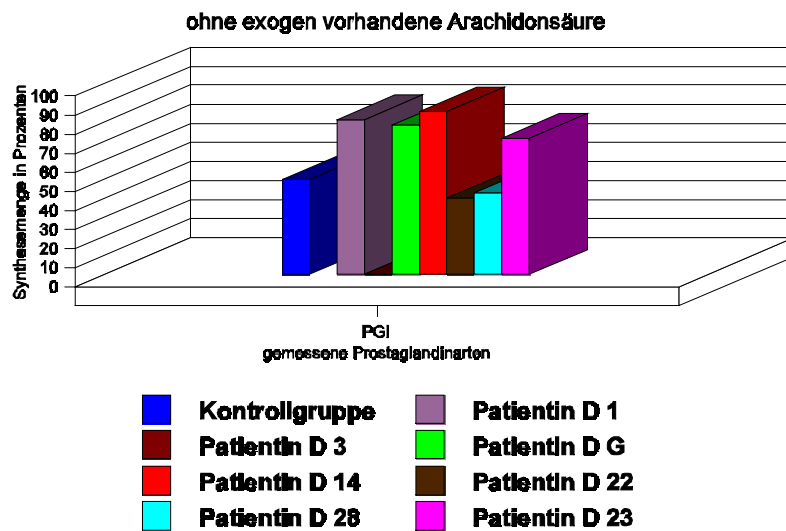


Abb. 53 Vergleich der Prostacyclinsynthesemengen der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin;

Lediglich bei der Patientin D₁ und den beiden Patientinnen mit niedriger PGI₂-Synthese und langer Diabetesdauer (D₂₈ und D₂₂) ist wie in der Kontrollgruppe PGE₂ nachweisbar.

Prostaglandinsynthese

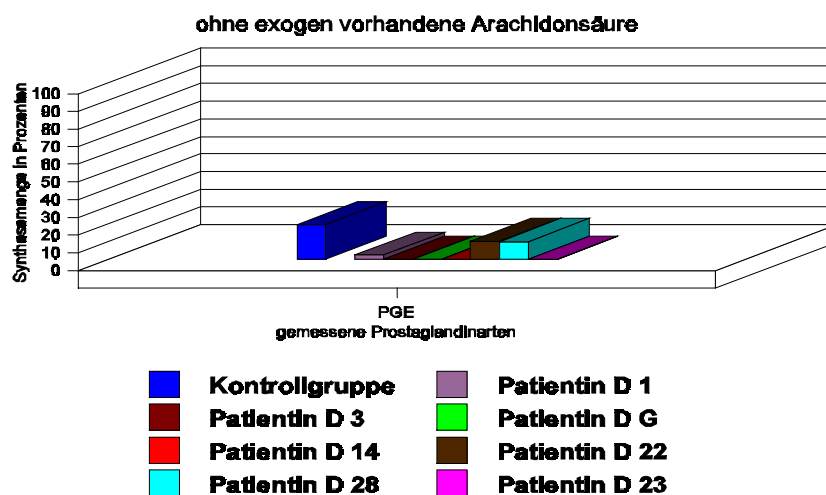


Abb. 54 Vergleich der Prostaglandin E₂ Synthesemengen der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGE: Prostaglandin E₂;

Eine weitere Gemeinsamkeit in den Ergebnissen der Patientinnen D_{28} und D_{22} ist der relativ hohe Anteil an TXA_2 mit 10 % (D_{28}) bzw. 15 % (D_{22}), insbesondere wegen der niedrigen PGI_2 -Synthese. Hierdurch ergeben sich kleine PGI_2/TXA_2 -Quotienten von 4 : 1 (D_{28}) und 2,7 : 1 (D_{22}).

Prostaglandinsynthese

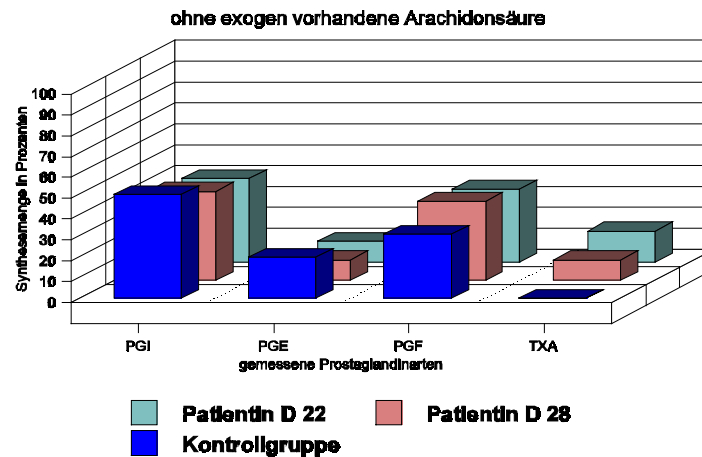


Abb. 55 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit 22- und 28-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $F_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

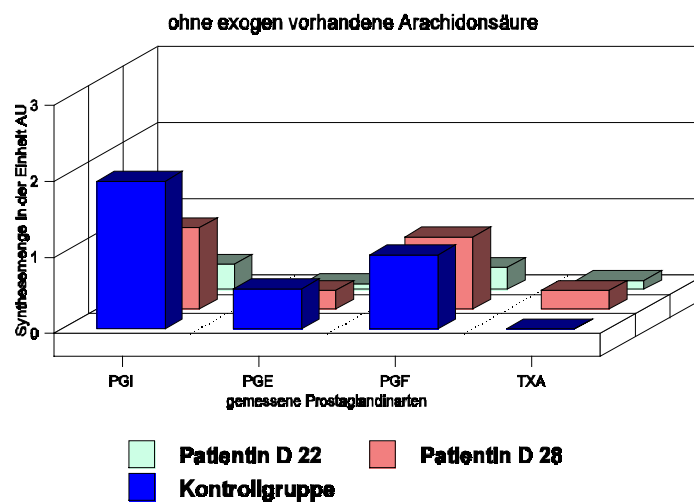


Abb. 56 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten und Synthesemengen der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit 22- und 28-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $F_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

Bei den Patientinnen D_{14} und D_G zeigen sich absolut gesehen vergleichbar große TXA_2 -Synthesemengen. Durch die gesteigerte PGI_2 -Synthese ergibt sich hierdurch ein hoher PGI_2/TXA_2 -Quotient von 13,5 : 1 (D_G) und 13 : 1 (D_{14}).

Da bei den Patientinnen D_1 und D_{23} keine TXA_2 -Synthese nachweisbar ist, scheint auch die TXA_2 -Bildung von Diabetesdauer und -einstellung abhängig zu sein.

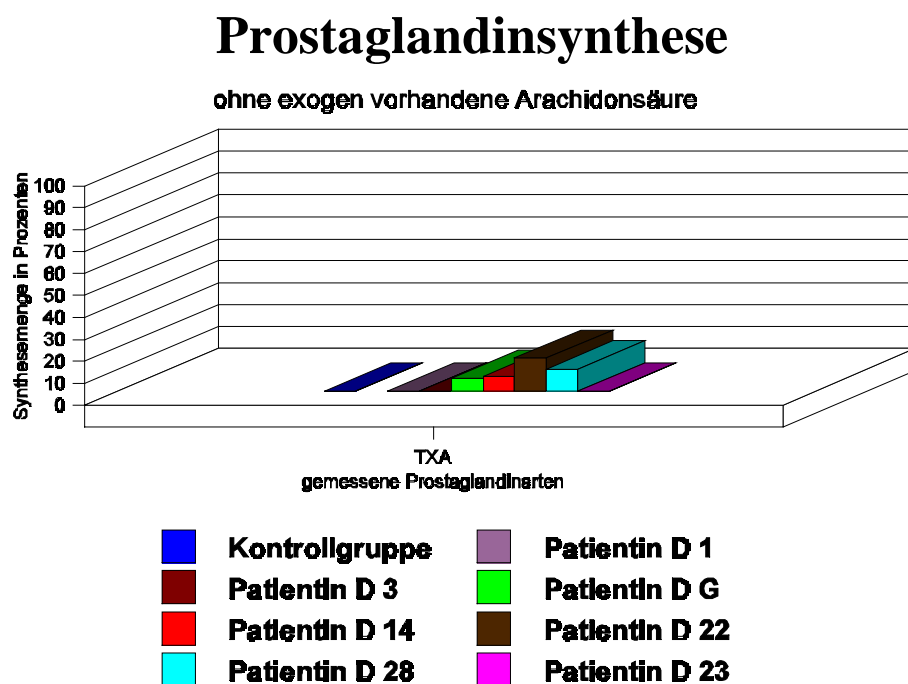


Abb. 57 Vergleich der Thromboxansynthesemengen der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

TXA: Thromboxan;

Mit Ausnahme von Patientin D_3 zeigt sich eine zunehmende $PGF_{2\alpha}$ -Synthese mit steigender Diabetesdauer (Abb. 58), wobei die Patientinnen D_{22} und D_{28} prozentual höhere Werte erreichen als die Kontrollgruppe. Bei in vitro Exposition der Endothelzellen von

Diabetikerinnen ist eine quantitative Abnahme der Synthesemenge zu beobachten, die sich wiederum mit zunehmender Diabetesdauer verringert.

Ausnahme ist hier wiederum Patientin D₂₃ mit einer gegenüber der Kontrollgruppe erhöhten Syntheserate mit 4,05 AU.

(Kontrollgruppe: 3,43 AU; D₁: 8,35 AU; D₃: 0,37 AU; D_G: 2,85 AU; D₁₄: 3,1 AU; D₂₂: 0,82 AU; D₂₈: 2,52 AU).

Prostaglandinsynthese

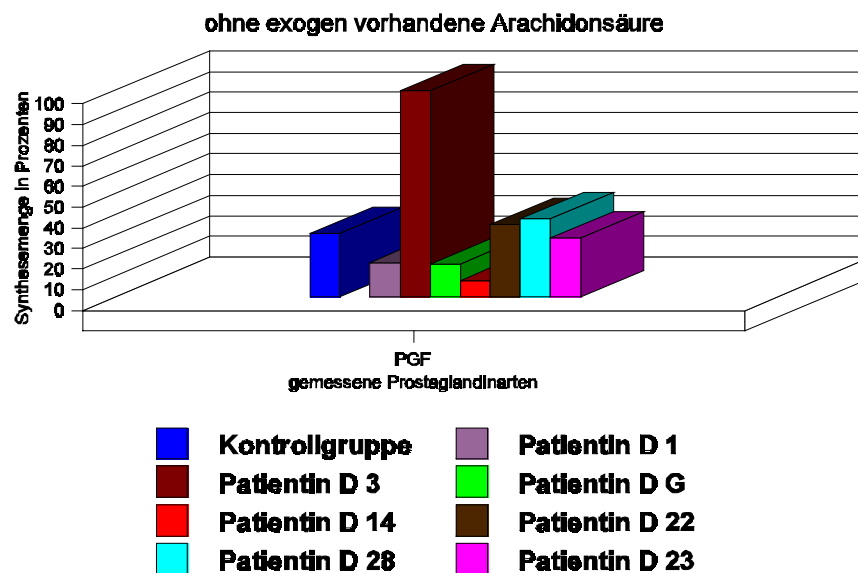


Abb. 58 Vergleich der Prostaglandin F_{2α} Synthesemengen der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGF: Prostaglandin F_{2α}

Wie bei der vorherigen Versuchskonstellation ist auch hier die Ähnlichkeit der Verteilungsmuster der Patientin mit Gestationsdiabetes und der Patientin mit seit 14 Jahren bestehendem Diabetes hervorzuheben sowie ein fast identisches PGI₂/TXA₂-Verhältnis von ca.13 : 1.

Bei diesen beiden Patientinnen konnte in keinem der beiden Versuchsanordnungen eine PGE₂-Synthese nachgewiesen werden.

Prostaglandinsynthese

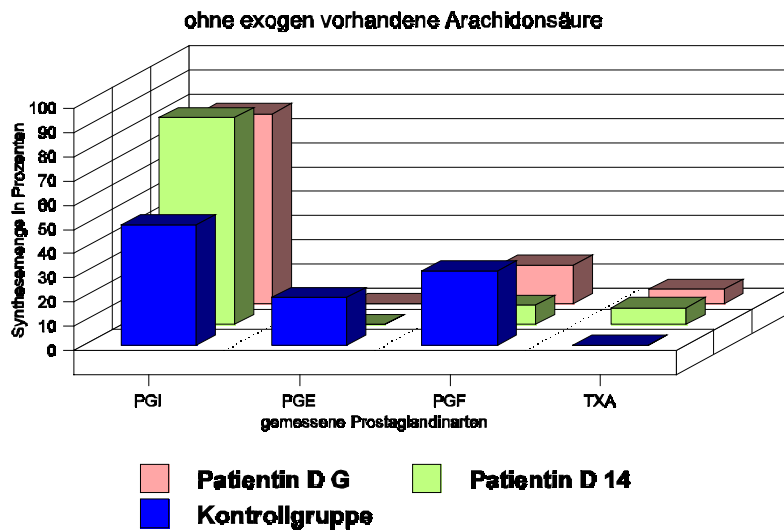


Abb. 59 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit Gestationsdiabetes und 14-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

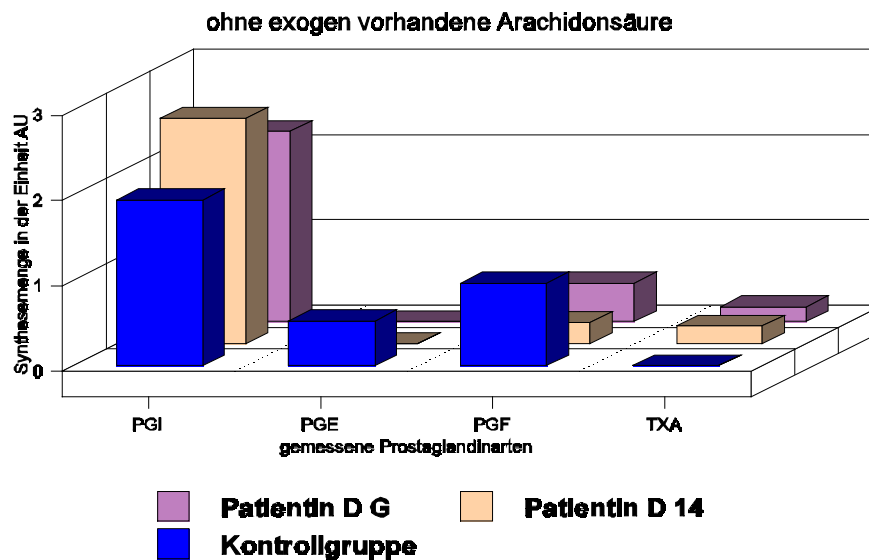


Abb. 60 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit Gestationsdiabetes und 14-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten. AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Dagegen wurde bei den Patientinnen D₂₂ und D₁ in beiden Versuchsanordnungen PGE₂ nachgewiesen, wobei im ersten Untersuchungsmodell sowohl absolut nahezu gleichgroße Prostaglandinmengen synthetisiert wurden als auch prozentual ähnliche Mengenverhältnisse bestehen. Ein wesentlicher Unterschied besteht in der bei Patientin D₂₂ vorliegenden höheren PGF_{2 α} - und TXA₂-Synthese. Die prozentual um ca. 11 % höhere Bildung an vasokonstriktiv wirkenden Metaboliten geht zu Lasten einer im Vergleich zu Patientin D₁ um 11 % erniedrigten PGI₂-Synthese.

Prostaglandinsynthese

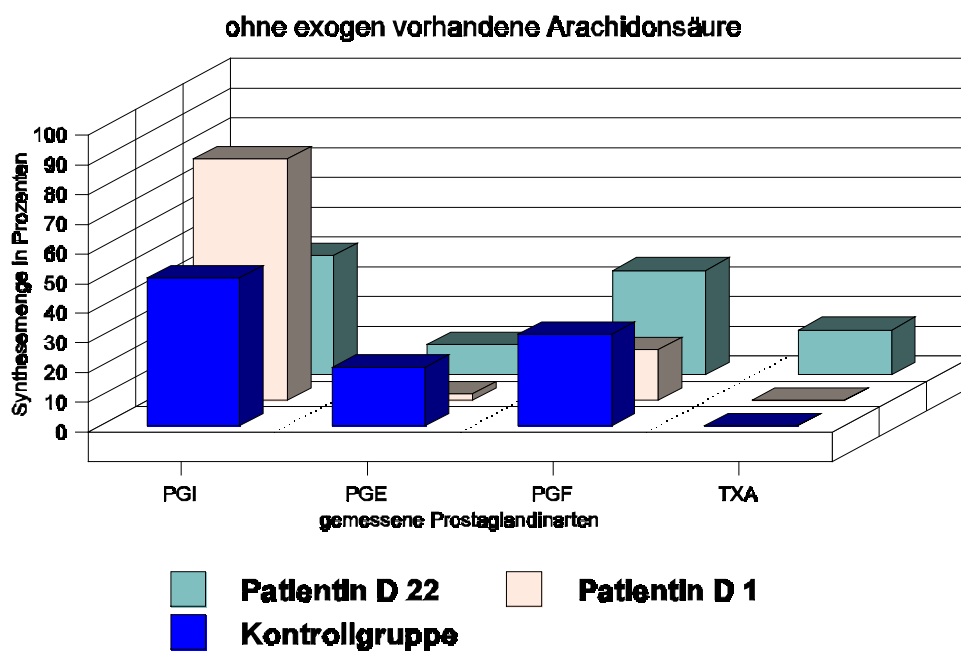


Abb. 61 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit 1- und 22-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2 α} ;TXA : Thromboxan

Prostaglandinsynthese

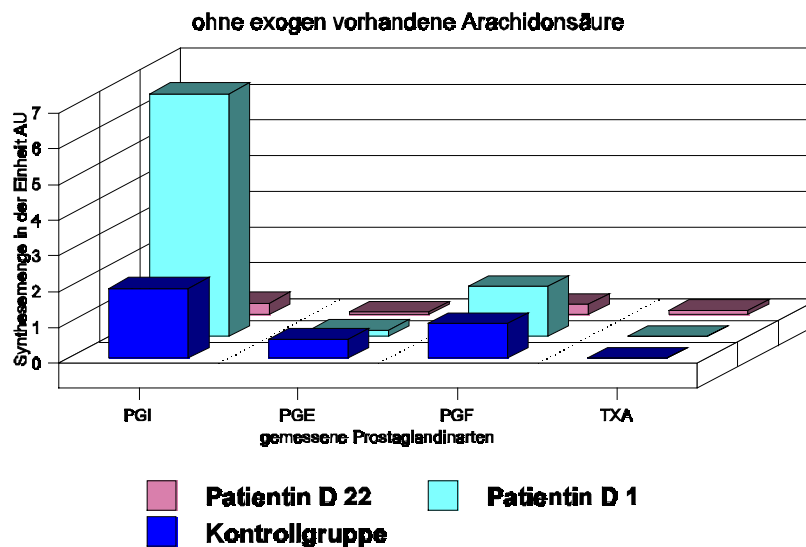


Abb. 62 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit 1- und 22-jähriger Diabetesdauer und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in absoluten Einheiten.

AU: absolute Mengeneinheit in Bezug auf einen Referenzmetaboliten;

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

14. Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Patientinnen mit Diabetes mellitus und mit einer Plazentainsuffizienz

Innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit Plazentainsuffizienz zeigt sich als wesentlicher Unterschied die bei Patientin P₂₅ in beiden Versuchsmodellen nachgewiesene PGE₂-Synthese, wobei bei den anderen beiden Patientinnen keine PGE₂-Synthese nachweisbar ist.

Im ersten Versuchsmodell zeigt sich bei allen Probanden eine deutlich reduzierte PGI₂-Synthese bei nachweisbarer Thromboxanbildung. Jedoch ist der Arachidonsäureumsatz bei der Patientin mit PGE₂-Synthese mit 16,86 AU deutlich höher als bei den beiden anderen Personen (9,92 AU und 13,06 AU). Unter dem Gesichtspunkt der PGE₂-Synthese zeigen sich ähnliche Werte bei den Patientinnen D₂₂ und P₂₅. Bei Patientin D₂₂ ist

ebenfall in beiden Versuchsanordnungen eine PGE_2 -Synthese zu finden und mit 16,88 AU Gesamtsynthesemenge bestehen im Vergleich zu Patientin P_{25} nahezu identische Umsatzraten. Ist der $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ -Quotient bei Patientin D_{22} mit 6 : 1 deutlich größer als bei Patientin P_{25} (2,25 : 1), so ist der $\text{PGE}_2/\text{TXA}_2$ -Quotient mit 1 : 2 bei beiden Patientinnen gleich.

Prostaglandinsynthese

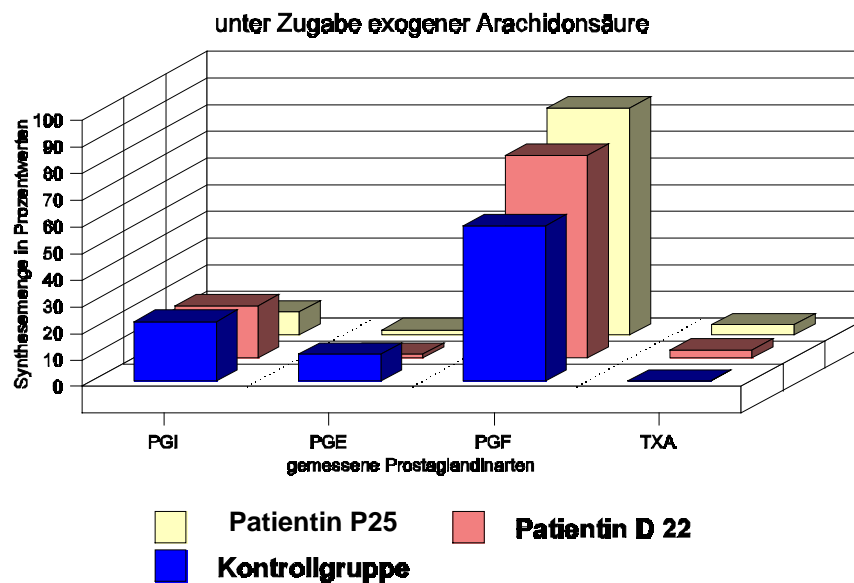


Abb. 63 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerin mit 22-jähriger Diabetesdauer und der Patientin P_{25} und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E_2 ; PGF : Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$; TXA : Thromboxan

Im zweiten Untersuchungsmodell besteht ebenfalls eine große Ähnlichkeit zwischen dem Prostaglandinverteilungsmuster der Patientinnen P_{25} und D_{22} . Da in diesem Untersuchungsmodell, wie oben erwähnt, ein Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und Synthesemuster besteht, liegt hier auch eine Ähnlichkeit mit dem Prostaglandinverteilungsmuster von Patientin D_{28} vor. Wie bei den beiden Diabetikerinnen wird auch bei Patientin P_{25} im Vergleich zu den anderen Patientinnen mit Plazentainsuffizienz mit 1,07 AU eine sehr geringe Gesamtprostaglandinmenge synthetisiert.

Prostaglandinsynthese

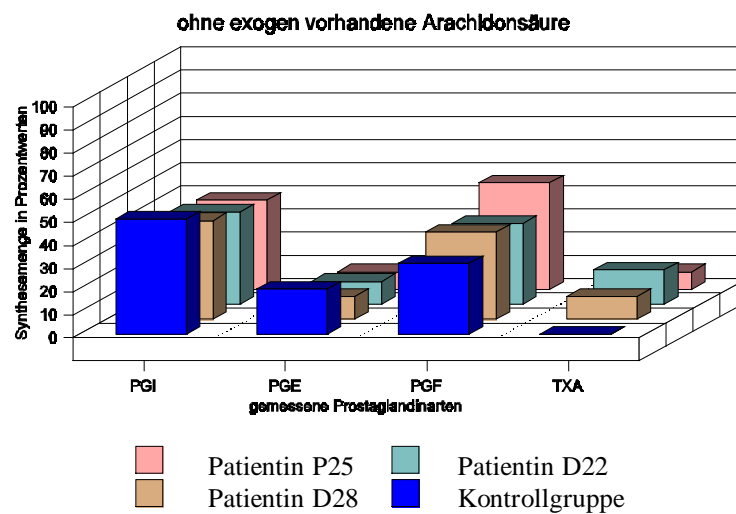


Abb. 64 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit 22- bzw. 28-jähriger Diabetesdauer und der Patientin P 25 und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Neben den prozentual nahezu übereinstimmenden Werten zeigt ein Vergleich der PGI₂/TXA₂ und PGE₂/TXA₂-Quotienten große Ähnlichkeiten. Waren in dem vorhergehenden Modell die PGE₂/TXA₂-Quotienten bei den Patientinnen P₂₅ und D₂₂ mit 1 : 2 identisch, so zeigen sich in diesem Modell bei den Patientinnen P₂₅ und D₂₈ identische PGE₂/TXA₂-Quotienten von 1 : 1. Bei Patientin D₂₂ weicht der PGE₂/TXA₂-Quotient mit 1 : 1,5 nur geringfügig ab. Der PGI₂/TXA₂-Quotient ist bei den Patientinnen P₂₅ und D₂₈ mit 5 : 1 beziehungsweise 4 : 1 im gleichen Größenverhältniss und bei der Patientin D₂₂ mit ca. 3 : 1 etwas erniedrigt.

Die beiden Patientinnen mit Plazentainsuffizienz ohne PGE₂-Synthese zeigen in beiden Untersuchungsmodellen ähnliche Verteilungsmuster. Zieht man entsprechend dem Vergleich von Patientin P₂₅ mit einer Diabetikerin, bei welcher in beiden Untersuchungsmodellen PGE₂ nachweisbar war, jetzt eine Diabetikerin heran, welche kein PGE₂ synthetisiert hat, zeigt sich, daß die Metabolitenaufteilung der Patientin D₁₄ mit denen der Patientinnen P₃₃ und P₃₇ weitgehend übereinstimmt.

Insbesondere mit Patientin P₃₇ weist Patientin D₁₄ im ersten Versuchsmodell bezüglich der Gesamtsynthesemenge (P₃₇: 9,92 AU; D₁₄: 9,43 AU) und des PGI₂/TXA₂-Quotienten, der nur bei diesen Personen ein Übergewicht von TXA₂ zeigt (P₃₇: 1 : 1,3; D₁₄: 1 : 1,5), große Ähnlichkeiten auf. Bei Patientin P₃₃ wurde in diesem Versuchsmodell eine höhere Gesamtsynthesemenge (13,06 AU) gemessen. Vernachlässigt man die Gesamtsynthesemenge, zeigt sich bezüglich der Mengenverhältnisse eine Übereinstimmung mit dem Verteilungsmuster von Patientin D_G. Bei beiden Personen ergibt sich ein PGI₂/TXA₂-Quotient zugunsten von PGI₂ (P₃₃: 4:1; D_G 2 : 1). Im Vergleich zu den anderen Patientinnen konnte nur bei diesen vier Personen in keiner Versuchsanordnung PGE₂ nachgewiesen werden.

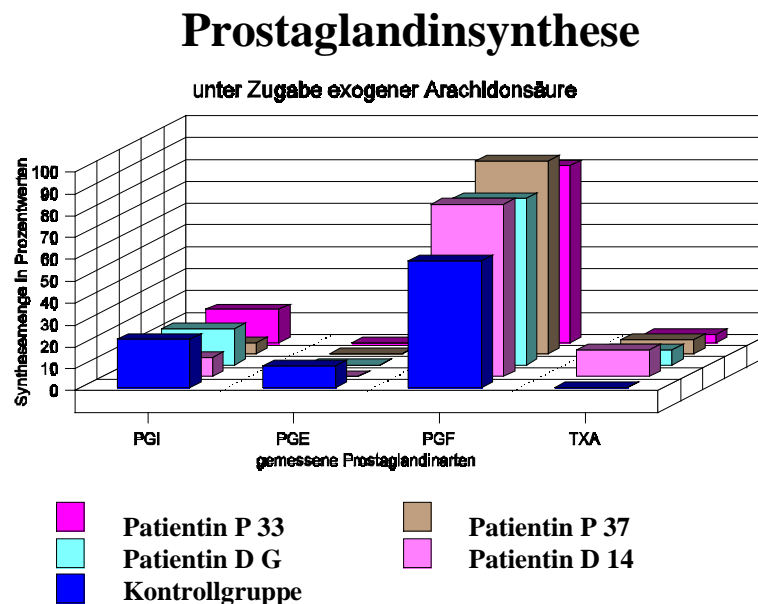


Abb. 64 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurendothelzellen der Diabetikerinnen mit Gestationsdiabetes (D_G) bzw. 14-jähriger Diabetesdauer und den Patientinnen P 37 und P 33 und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung nach Inkubation der Endothelzellen mit Arachidonsäure, angegeben in Prozenten.
 PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Im zweiten Untersuchungsmodell besteht eine ähnlich übereinstimmende Korrelation der Werte von Patientin P₃₇ und Patientin P₃₃ wie bei den Diabetikerinnen zwischen Patientin D₂₂ und Patientin D₂₈. Ein wesentlicher Unterschied besteht zum einen in der fehlenden PGE₂-Synthese bei den Patientinnen P₃₇ und P₃₃, zum anderen in den größeren PGI₂/TXA₂-Quotienten bei letzteren Personen. Aus der Gruppe der Diabetikerinnen

hat wie im ersten Untersuchungsmodell Patientin D₁₄ mit ebenfalls fehlender PGE₂-Synthese ein ähnliches Verteilungsmuster wie die Patientinnen P₃₇ und P₃₃. Mit 4,63 AU (P₃₇) und 3,64 AU (P₃₃) werden im Vergleich zur Kontrollgruppe gering größere Synthesemengen gebildet. Auch der PGI₂/TXA₂-Quotient von Patientin P₃₇ (ca. 10 : 1) und Patientin P₃₃ (ca. 7,5 : 1) zeigt eine Tendenz mit einem Übergewicht von PGI₂ wie bei Patientin D₁₄ (13 : 1) und Patientin D_G (13,5 : 1).

Prostaglandinsynthese

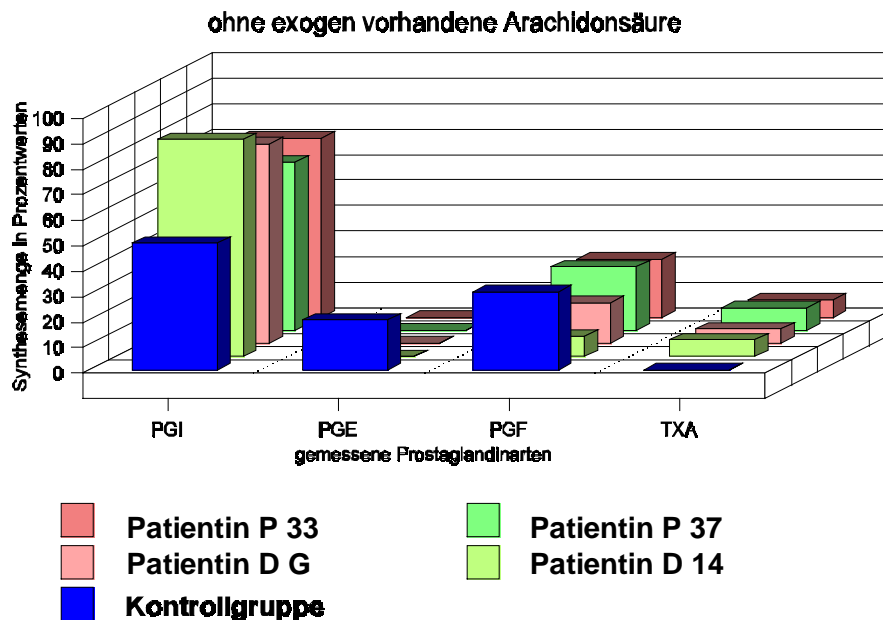


Abb. 65 Vergleich der Prostaglandinmetaboliten der Nabelschnurothelzellen der Diabetikerinnen mit Gestationsdiabetes bzw. 14-jähriger Diabetesdauer und den Patientinnen P 37 und P 33 und der Kontrollgruppe auf mechanische Reizung der Endothelzellen, angegeben in Prozenten.

PGI: Prostacyclin ; PGE : Prostaglandin E₂ ; PGF : Prostaglandin F_{2α} ; TXA : Thromboxan

Auf die Übereinstimmung von Patientin D₁₄ mit der Patientin mit Gestationsdiabetes wurde bereits hingewiesen (S. 70 ff). Es zeigen sich auch große Ähnlichkeiten der Werte der Gestationsdiabetikerin mit den Werten der Patientinnen P₃₇ und P₃₃.

IV. Diskussion

Seit ihrer Isolierung wurden die Prostaglandine in zahlreichen Geweben und Zellen nachgewiesen. Eine Vielzahl von Funktionen konnte entschlüsselt werden. Unser Interesse lag bei den Veränderungen der vasokonstriktorisch und vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandine, die eine Beeinflussung der Nabelschnurdurchblutung bedingen könnten mit der möglichen Folge einer plazentaren Insuffizienz. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um Fallbeispiele. Signifikante Ergebnisse sind nicht zu erwarten. Aus diesem Grund ist die Bewertung der prozentualen Werte vorrangig vor den quantitativen Ergebnissen zu sehen, zumal bei den untersuchten Personen nach unterschiedlicher Schwangerschaftsdauer entbunden wurde und *HAUGEN* (1990) eine steigende Prostaglandinsynthese mit zunehmender Schwangerschaftsdauer angibt, wobei die Mengenverhältnisse allerdings konstant bleiben. Somit muß bei dem Vergleich der quantitativen Mengen auch der Entbindungstermin mitberücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang sei auch kritisch auf die Arbeit von *BENEDETTO* et al (1987) hingewiesen, in der ein Anstieg der PGI₂- und TXA₂-Bildung in den Umbilikalvenen mit zunehmendem Abstand von der Plazenta postuliert wird, wobei die Mengenverhältnisse der Prostaglandine gleich bleiben.

Trotz der niedrigen Fallzahl in der vorliegenden Arbeit zeigen die Werte der Kontrollgruppe im Vergleich mit Werten aus der Literatur eine entsprechende Größenordnung. Die von uns gemessenen prozentualen Werte für PGI₂ (50%), PGF₂ (30%) und PGE₂ (20%) stimmen nahezu mit den von *CHORO* 1984 publizierten Werte für PGI₂ (48%), PGF₂ (37%) und PGE₂ (14%) überein.

Betrachtet man die Ergebnisse bei den Diabetikerinnen, zeigt sich im Untersuchungsmodell 2 (ohne exogen vorhandene Arachidonsäure) eine Korrelation der Prostaglandinwerte (insbesondere von PGI₂ und TXA₂) mit der Diabetesdauer. In unseren Untersuchungen ergab sich eine erhöhte Prostacyclinbildung bei einer Diabetesdauer unter 20 Jahren. Bei einer Diabetesdauer über 20 Jahre liegt der PGI₂-Wert deutlich unter dem Kontrollwert. Die bei kürzerer Diabetesdauer gesehene Steigerung der PGI₂-Synthese könnte als möglicher Kompensationsversuch bei ebenfalls gesteigerter TXA₂-Synthese gewertet werden. Eine derartige Steigerung könnte beispielsweise faktoreninduziert sein, möglicherweise durch einen Thrombozytenfaktor, wie ihn *INOBUCHI*

(1991) beschreibt. Er berichtet von einem Faktor, welcher Endothelzellen der Aorta bei nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus zu höheren PGI₂-Synthesen veranlaßt als bei einer Kontrollgruppe.

Im Gegensatz hierzu konnte von mehreren Autoren eine Reduzierung der PGI₂-Synthese durch hohe Glukosekonzentrationen nachgewiesen werden (*TESFAMARIAM*, 1995 *RAKOCZI* 1988, *KUNISAKI* 1992), wobei die Versuche mit Uterusgewebe und aortalen Endothelzellen durchgeführt wurden. Für eine Abhängigkeit der PGI₂-Synthese von der Glukosekonzentration und nicht allein von der Diabetesdauer sprechen viele Meßergebnisse von Patientin D₂₃, bei der eine gute Diabeteseinstellung aufgezeigt wurde. Die gute Einstellung läßt auf eine im Vergleich zu den Patientinnen mit langer Diabetesdauer verminderte Endothelzellläsion schließen (*KARBOWSKI* 1989). Hierfür sprechen die mit der Kontrollgruppe sehr ähnlichen Werte in Untersuchungsmodell 1 (s. Abb. 48), in dem bei ausreichendem Substratangebot die Syntheseleistung allein von den Eigenschaften der Endothelzelle abhängt. Einen möglichen Rückschluß auf die Endothelzellschädigung anhand der PGI₂-Synthese wird durch die Ergebnisse von *ZAMMIT* et al (1992) gestützt, die eine thrombinabhängige PGI₂-Synthesesteigerung beschreiben, welche bei geschädigtem Endothel um das 12 bis 25-fache niedriger ausfällt als bei nicht geschädigten Endothelzellen. Ebenso zeigt *SHIMIZU* (1993) einen acetylcholinabhängigen Kontraktionsunterschied an diabetischen und nicht diabetischen Aortenringen, sowie einen Prostacyclinanstieg, der lediglich bei intaktem Endothel gesehen wird. Als weitere Ursache ist eine sekundäre verminderte PGI-Synthese, verursacht durch die Endothelzellschädigung verminderte Stickoxidsynthese, welche die Cyclooxygenase stimuliert, denkbar (*CHWALISZ* 1999). Die gesteigerte Kontraktionsantwort bei diabetischer Stoffwechsellage führt *SHIMIZU* im Wesentlichen auf eine erhöhte TXA₂-Bildung zurück, da dieser Effekt durch Zugabe eines TXA₂/PGH₂-Rezeptorblockers nicht mehr nachweisbar ist.

Die in Untersuchungsmodell 2 gesehene Verschiebung des PGI₂/TXA₂ - Quotienten mit Abnahme der PGI₂-Produktion und Anstieg der TXA₂-Synthese mit zunehmender Diabetesdauer, wie sie besonders bei Personen mit einer Diabetesdauer über 20 Jahren gesehen wird (PGI₂/TXA₂ - Quotient von 4:1 (D₂₈) und 2,7:1 (D₂₂)), wird auch von anderen Autoren beschrieben (*KUHN* 1990). So beschreibt *JAWERBAUM* (1993) eine

Abnahme der PGI₂-Synthese mit Verdopplung der TXA₂-Synthese bei diabetischer Stoffwechsellage im Tierversuch, wobei er im Gegensatz zu anderen Autoren (*DICKINSON* 1990, *RAKOCZII* 1988, *KUNISAKI* 1992) keine glukosemengenabhängigen Unterschiede fand. *MORINELLI* et al (1993) weisen ebenfalls eine erhöhte TXA₂-Synthese bei Diabetes mellitus nach. Darüberhinaus beschreiben sie einen insulinabhängigen Einfluß auf vorhandene TXA₂-Rezeptoren. Somit muß davon ausgegangen werden, daß die gemessenen PGI₂/TXA₂-Quotienten auf eine Endothelzellläsion zurückzuführen sind, die von der Dauer des bestehenden Diabetes abhängt. Wie die Ergebnisse von Patientin D₂₃ zeigen, scheint die Diabeteseinstellung entscheidend für das Ausmaß der Zellläsion und damit der Thromboxansynthese zu sein.

Zu klären bleibt die Beobachtung, daß bei 2 Patientinnen kein TXA₂ bzw. lediglich in Modell 1 TXA₂ nachgewiesen wurde. Die fehlende Synthese bei Patientin D₁ spricht für eine von der Diabetesdauer abhängigen Synthese. Der fehlende Nachweis von TXA₂ bei Patientin D₂₃ in Modell 2 muß auf die im Vergleich zu den anderen Personen gute Diabeteseinstellung mit daraus resultierender geringer Endothelzellläsion zurückzuführen sein.

WILKES (1994) konnte keinen gravierenden Unterschied bei der Synthese von TXA₂ und PGI₂ zwischen Diabetikerinnen und Kontrollpersonen bei reduzierter TXA-Rezeptoraffinität in Plazenten von Diabetikerinnen zeigen, wobei *MORINELLI* (1993) einen steigernden Effekt auf die TXA₂/PGH₂-Rezeptordichte und -affinität durch Insulin beschreibt. Rückschließend könnte man bei Patientin D₂₃ auf eine verminderte TXA₂-Synthese aufgrund geringerer Insulindosen im Vergleich zu den anderen Diabetikerinnen schließen.

Auffällig ist ferner der hohe PGI₂/TXA₂-Quotient von 13,5 : 1 in Modell 2 bei Patientin D_G, welcher dem von Patientin D₁₄ entspricht und für eine initiale Steigerung der PGI₂-Synthese spricht, die möglicherweise durch die oben beschriebene Faktoreninduktion verursacht wird (*INOBUCHI* 1991). Die bei Patientin D_G im Gegensatz zu Patientin D₁ gemessene TXA₂-Synthese könnte auf eine kurzfristige Remission nach der veränderten Stoffwechsellage deuten, wobei dieses aufgrund der geringen Fallzahl durch weitere Untersuchungen zu belegen ist.

Neben einem Anstieg der TXA_2 -Synthese mit zunehmender Diabetesdauer, ist auch ein Anstieg der Synthese des vasokonstriktiv wirkenden $\text{PGF}_{2\alpha}$ zu beobachten. *HONDA* (1990) findet ebenfalls erhöhte Plasma- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentrationen bei Diabetikerinnen. Darüberhinaus sind die Werte bei Personen mit einer Retinopathie nochmals höher als bei Personen ohne Augenhintergrundveränderungen. In unserer Untersuchungsreihe ist nur bei der Diabetikerin mit langer Diabetesanamnese (D_{28}) eine Retinopathie bekannt. Konformgehend mit den Ergebnissen von *HONDA* liegt der Wert in Modell 2 (ohne exogene Arachidonsäure) mit 30% über den Werten der anderen Diabetikerinnen. In Modell 1 übersteigt dieser Wert mit 84% als einziger die 80% Marke. Somit kommt bei den Personen mit langer Diabetesdauer zusätzlich zu dem kleinen $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ -Quotienten noch eine gesteigerte $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese als möglicher pathogenetischer Faktor hinzu.

Als mögliche Gegenregulation der erhöhten TXA_2 - und $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese ist die nachgewiesene PGE_2 -Synthese bei langjährigem Diabetes zu werten (Patientinnen D_{22} und D_{28}). Neben der Kontrollgruppe ist nur bei den Patientinnen D_{22} und D_{28} und bei der Patientin D_1 PGE_2 im Untersuchungsmodell 2 nachzuweisen, wobei bei Patientin D_1 der Nachweis durch die erst kurze Diabetesdauer zu erklären ist.

In der Literatur findet man diesbezüglich recht unterschiedliche Ergebnisse, wobei auch immer die unterschiedlichen Gewebe berücksichtigt werden müssen. *HONDA* (1990) beschreibt beispielsweise erhöhte PGE_2 -Mengen der Thrombozyten bei diabetischen Schwangeren im Vergleich zu nichtschwangeren Diabetikerinnen, sowie schwangeren und nichtschwangeren Kontrollpersonen. *KUHN* (1990) findet in Plazenten von Diabetikerinnen eine erniedrigte PGE_2 -Synthese (und PGI_2 -Synthese) bei gleichzeitig gesteigerter TXA_2 -Produktion.

In unseren Untersuchungen zeigen sich ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse bei der PGE_2 -Synthesemenge. Vergleicht man die beiden Untersuchungsmodelle, so zeigt sich, daß bei den gleichen Personen in dem einen Modell PGE_2 gebildet wird und in dem anderen Modell nicht. Insbesondere die Werte in Modell 1 zeigen, daß bei ausreichendem Substratangebot nicht nur die Diabetesdauer sondern auch andere Faktoren, wie z. B. der Hypertonus, wahrscheinlich eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang muß auf die Ergebnisse der Patientinnen D_{28} und D_{14} hingewiesen werden. Bei diesen beiden

Personen ist in Modell 1 trotz ausreichendem Substratangebot keine PGE_2 -Synthese nachweisbar. Bezüglich der Diabetesdauer ist bei Patientin D_{28} eine manifeste Stoffwechselstörung doppelt so lange bekannt als bei Patientin D_{14} . Als Gemeinsamkeit weisen beide anamnestisch einen schon vor der Schwangerschaft bekannten behandlungsbedürftigen Hypertonus auf. Desweiteren entwickelten beide Personen im Laufe der Schwangerschaft eine EPH-Gestose. Zusätzlich zu der fehlenden PGE_2 -Synthese sind bei diesen Personen die niedrigsten $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ -Quotienten zu finden, so daß ein ausgeprägtes Ungleichgewicht zwischen vasodilatatorisch und vasokonstriktorisch wirkenden Metaboliten herrscht, wodurch die hypertensive Störung unterstützt wird. Diese verminderten $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ -Quotienten werden auch von *ARBOGAST* (1996) beschrieben. Andere Arbeiten zeigen, daß die verminderte Stickoxidbildung, sowie Freisetzung von Endothelin und $\text{TNF-}\alpha$ aus den Endothelzellen zusammen mit der reduzierten Prostaglandinbildung für die hypertensiven Störungen verantwortlich sind (*CHWALISZ* und *GARFIELD* 1999). Für die Ergebnisse ohne Arachidonsäurezusatz scheint dagegen die Diabetesdauer ausschlaggebend zu sein.

Eine ähnliche Konstellation der Metabolitenverhältnisse findet sich auch bei Patientin D_G , welche ebenfalls nicht allein durch den Schwangerschaftsdiabetes zu erklären ist. Im Gegensatz zu den vorhergenannten Patientinnen ist bei dieser Patientin jedoch kein Hypertonus und keine EPH-Gestose bekannt. Inwieweit die veränderten Metabolitenverhältnisse Ausdruck oder Ursache hypertensiver Störungen sind, bleibt zu klären. *LIN* (1994) sieht die Endothelzell dysfunktion mit dem veränderten Metabolitenverhältnis und das daraus resultierende Ungleichgewicht von gefäßerweiternden und -verengenden Substanzen als Ursache für die Hypertonie und Thrombosen an. Insbesondere der oben erwähnte niedrige $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ -Quotient wird auch von *YOSHIMURA* (1992) bei schwangerschaftsinduziertem Hypertonus beobachtet. Die in unseren Untersuchungen gesehene verminderte PGI_2 -Synthese bei Patientinnen mit hypertensiven Störungen wird auch von *FRÖHLICH* (1992) beschrieben. *ZAHRADNIK* (1991) geht von hypertensiven Störungen in bis zu 30% der Schwangerschaften aus. Als Ursache führt er eine Plazentationstörung mit daraus resultierender Minderdurchblutung u. Endothelzellschädigung an, wodurch ein Ungleichgewicht von vasokonstriktorisch und vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandinen verursacht wird. Eine reduzierte PGI_2 - und PGE_2 -Synthese

wird von ihm den klinischen Symptomen vorausgehend beobachtet, wobei *ZAHRADNIK* die verminderte PGI_2 -Produktion als bedeutendere Ursache sieht.

Beobachtungen in unserer Untersuchung unterstützen die Vermutungen, wobei neben der verringerten PGI_2 -Bildung auch die Menge der TXA_2 -Synthese mitverantwortlich für hypertensive Störungen sein dürfte. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Ergebnisse der Patientinnen D_{22} und D_{23} mit ähnlicher Diabetesdauer. Beide Personen weisen deutlich größere $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ -Quotienten auf als die oben genannten Patientinnen D_{14} und D_{28} , wobei der Quotient von Patientin D_{23} noch einmal doppelt so groß ist wie bei der Patientin D_{22} .

Bezugnehmend auf das oben angeführte ist bemerkenswert, daß bei Patientin D_{22} im Gegensatz zu Patientin D_{23} in der Frühschwangerschaft eine milde Präeklampsie (mit Hypertonus, Proteinurie und Ödembildung) diagnostiziert wurde, ohne daß es zur manifesten Präeklampsie kam. Im Unterschied zu den oben angeführten Patientinnen mit manifestem Hypertonus und Diabetes war bei letzteren Personen neben einem gesteigertem $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ -Quotienten auch eine PGE_2 -Synthese nachweisbar. Inwieweit der $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ -Quotient ausschlaggebend ist und ob die fehlende PGE_2 -Synthese aufgrund der geringen Menge die Störung lediglich unterstützt, bleibt zu klären.

Auch *OIAN* (1992) sieht die Ursache eines schwangerschaftsinduzierten Hypertonus in der Imbalance von PGI_2 und TXA_2 . Als Konsequenz daraus beschreibt er eine mögliche Reduzierung des Präeklampsierisikos um 50% durch selektive Thrombozyten TXA_2 -Synthesehemmung. Bezugnehmend auf die therapeutischen Konsequenzen ist neben einer TXA_2 -Synthesehemmung auch eine selektive Blockierung der von *WALTERS* (1992) beschriebenen TXA_2 -Rezeptoren in Umbilikalvenen und villösen Plazentagefäßen denkbar. Eine bessere Beeinflussung durch TXA_2 -Synthesehemmer legt die Arbeit von *TESFAMARIAN* (1995) dar. Er zeigte eine erhöhte 15-HETE Freisetzung bei Diabetikerinnen im Vergleich zu Kontrollpersonen und weist als wesentlichen Bildungsort das Endothel nach. Die durch HETE hervorgerufene Aortenkonstriktion zeigt sich auch bei Anwesenheit eines PGH_2 - und TXA_2 -Rezeptorblockers, wobei sie bei Anwesenheit eines THA_2 -Synthesehemmers ausbleibt. Die erhöhte HETE-Synthese bei Diabetikerinnen wird auch als mögliche Ursache der beschriebenen reduzierten PGI_2 -Synthese ge-

sehen, da HPETE, eine Vorstufe von HETE, die PGI₂-Synthese behindert (KUHN 1990).

Betrachtet man bei den Diabetikerinnen schließlich auch die Gesamtsynthesemengen, so zeigt sich bei den Patientinnen mit einer Diabetesdauer unter 20 Jahren eine Gesamtsynthesemenge welche unter der der Kontrollgruppe liegt. Erst bei den Personen mit einer Diabetesdauer über 20 Jahren werden Gesamtsynthesemengen erzielt, die dem Wert der Kontrollgruppe entsprechen oder sogar übersteigen. KUHN (1990) findet eine generelle Synthesesteigerung in Plazenten von Diabetikerinnen im Vergleich zu Nicht-Diabetikerinnen. Zwar ist sein Modell mit zirkulierender markierter Arachidonsäure ähnlich unserem Modell 1, jedoch kann man von unterschiedlichen Verhältnissen bei Plazenten und Nabelschnurothelien ausgehen. Eine Korrelation der Gesamtsynthesemenge mit dem Plazentagewicht scheint jedoch nicht zu bestehen.

Bezüglich der Zusammenhänge von Plazentainsuffizienz und Prostaglandinen finden sich in der Literatur nur wenige Quellen. YLIKORKALA (1985) beschreibt eine relative PGI₂-Verminderung des fetoplazentaren Gewebes bei Plazentainsuffizienz. Diese Tendenz zeigt sich in unserer Untersuchung bei allen drei Patientinnen mit Plazentainsuffizienz in Modell 1 (unter Zugabe exogener Arachidonsäure), woraus PGI/TXA-Quotienten zwischen 3,75 und 0,8 resultieren. In Modell 2 werden dagegen im Verhältnis zur Kontrollgruppe höhere (P₃₃, P₃₇) oder gleich große Mengen (P₂₅) PGI₂ synthetisiert. REECE et al (1996) finden verminderte PGE₂-Level bei Plazenten von Frühgeborenen im Vergleich zu Termingeborenen. Desweiteren ist bei den Frühgeborenen ein reduzierter PGF_{2α} - Spiegel festzustellen. Im Vergleich hierzu zeigen sich in unserer Untersuchung ebenfalls erniedrigte PGF_{2α}-Werte und geringe bzw. nicht nachweisbare PGE₂ Mengen in Modell 2. Daß im Gegensatz dazu in Modell 1, bei ausreichendem Substratangebot, höhere PGF_{2α}-Mengen gemessen wurden, ist durch die von PERCY (1991) beschriebene Verringerung der Fettsäuremenge der Linolsäuren, einschließlich der Arachidonsäure, in Plazenten von Schwangeren mit Plazentainsuffizienz zu erklären, wenngleich PERCY im Nabelschnurplasma keine großen Unterschiede wie in den Plazenten feststellen konnte. Auffallend ist in unseren Untersuchungen, daß auch bei ausreichendem Substratangebot bei den Personen P₃₃ und P₃₇ wie in Modell 2 kein

PGE₂ synthetisiert wird. Als mögliche Ursache für diese Befunde muß noch einmal auf den bereits vorher diskutierten Hypertonus als pathogenetischen Faktor hingewiesen werden. Vergleichbar mit Patientin D₁₄ zeigt sich bei Patientin P₃₇, bei welcher ein Hypertonus belegt ist, in beiden Modellen ein nahezu übereinstimmendes Verteilungsmuster und ein PGI/TXA-Quotient kleiner 1 in unserem Untersuchungsmodell 1. Diese Ähnlichkeiten lassen vermuten, daß für die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung neben einer möglichen Beeinflussung durch Prostaglandine noch wesentliche andere Faktoren eine Rolle spielen. So konnte beispielsweise im Tierversuch eine intrauterine Wachstumsretardierung durch Hemmung der Stickoxyd-Synthetase induziert werden (CHWALISZ 1999).

Diese These wird unterstützt durch unsere Ergebnisse mit dem ähnlichen Verteilungsmuster von Patientin P₂₅ und Patientin D₂₂. Neben den Gemeinsamkeiten ist auffallend, daß sich die Verteilungsmuster der zuletzt genannten Patientinnen von dem Verteilungsmuster der anderen beiden Personen mit Plazentainsuffizienzsyndrom wesentlich unterscheiden, jedoch einzig bei Patientin D₂₂ keine Wachstumsretardierung während der Schwangerschaft beobachtet wurde. Diese innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit Plazentainsuffizienz gefundenen unterschiedlichen Ergebnisse werden von andern Autoren bestätigt (SOREM 1995), wodurch die These einer multifaktoriellen Genese unterstützt wird. SOREM findet in seiner Untersuchung mit Plazenten bei Wachstumsretardierung eine allgemein verringerte PGI₂-Synthese bei 3 Patientinnen und bei 2 Patientinnen erhöhte PGI₂- und PGE₂-Werte. In keinem Fall konnten signifikant erhöhte TXA₂- oder PGF_{2α}-Werte gefunden werden, wobei Patientinnen mit bekannten hypertensiven Störungen von der Untersuchung ausgeschlossen waren. Ferner muß auch bedacht werden, daß die Verhältnisse von Nabelschnurendothelzellen nicht ohne weiteres auf plazentares Gewebe übertragbar sind. In diesem Zusammenhang soll auf die Beobachtungen anderer Autoren hingewiesen werden, die zeigen, daß in Plazenten ähnlich wie in kleinen Gefäßen PGE₂ und nicht PGI₂ als Hauptmetabolit gebildet wird (CHORO 1984; EKBLAD 1987).

Unabhängig von der Gruppenzuteilung können wir in unserer Untersuchung beobachten, daß bei den Patientinnen mit fehlender PGE₂-Bildung die Plazenten bezogen auf das Gestationsalter überdurchschnittlich schwer sind (P₃₃: 34 SSW: 594g; P₃₇: 35 SSW:

618g; D₁₄: 40 SSW: 596g), vielleicht als Ausdruck einer möglichen Kompensation. Inwieweit ein geringes Geburts- und Plazentagewicht Ausdruck einer in geringem Maße vorhandenen PGE₂- Bildung ist, bleibt zu klären. Auf einen möglichen Zusammenhang weisen die Werte von Patientin P₂₅ mit einem Plazentagewicht von 375g und einem Geburtsgewicht des Feten von 1390g in der 36. SSW und die Werte von Patientin D₂₈ (Geburtsgewicht 1440g : Plazenta 395g : 33 SSW) hin.

Unter Bezugnahme auf die Ergebnisse von *PERCY* (1991) bleibt anzumerken, daß bei beiden Patientinnen mit nachgewiesener PGE₂-Bildung in beiden Untersuchungsmodellen in der Modellreihe ohne Arachidonsäurezugabe die niedrigsten Gesamtsynthesemengen gemessen wurden (P₂₅: 1,07 AU; D₂₂: 0,82 AU). Bei Hinzufügen von Arachidonsäure werden Gesamtsynthesemengen erzeugt, die größer sind als die der Kontrollgruppe (P₂₅: 16,86 AU; D₂₂: 16,88 AU).

Zusammenfassend weisen die deutlichen Unterschiede in unsere beiden Untersuchungsmodellen darauf hin, daß nicht die Fähigkeit zur Synthese, sondern die Fähigkeit zur Bereitstellung bzw. Speicherkapazität der Prostaglandinvorstufen bei Plazentainsuffizienz beeinträchtigt ist.

Neben den vasokonstriktorisch und vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandinen scheinen andere weitere Metaboliten eine wesentliche Rolle zu spielen. Neue Arbeiten, wie die von *SCHÄFER* (1996), zeigen, daß die biologische Rolle von anderen Arachidonsäuremetaboliten bisher unterschätzt wurden, zumal in Plazenta, Dezidua und Myometrium 12-HETE das Hauptprodukt des Arachidonsäuremetabolismus ist. Desweiteren ist die Stickoxidbildung derzeit Thema vieler Untersuchungen um mögliche Therapiekonsequenzen erarbeiten zu können. Im Gegensatz zu PGI-Infusionen führt Stickoxid zu einer Verbesserung der placentare Zirkulation, ohne wesentlichen Einfluß auf den mütterlichen Blutdruck bei gesunden Personen. Eine wichtige und regulierende Rolle bei der Stickoxidbildung scheint Progesteron zu haben (*BUHIMSCHI* 1996).

LITERATURVERZEICHNIS

1. **Adler B, Gimbrone Majr., Schafer AA, Handin RI (1981)** Prostacyclin and β -Adrenergic Catecholamines Inhibit Arachidonate Release and PGI₂ Synthesis by Vascular Endothelium
Blodd 58: 514 - 517
2. **Ali AE, Banett JC, Elling TE (1980)** Prostaglandine and Thromboxane Production by Fibroblasts and vascular endothelial Cells
Prostaglandins 20: 667 - 68
3. **Altura BM, Malaviya D, Reich CF, Orkin LR (1972)** Effects of vasoactive agents in isolated human umbilical arteries and veins
Am J Physiol 222: 345 - 355
4. **Anderson MW, Eling TE (1976)** Prostaglandin removal and metabolism by isolated perfused rat lung
Prostaglandins 11: 645
5. **Arbogast E, Schäfer W, Zahradnik HP (1996)** Alteration in intrauterine eicosanoid production in pregnancy-induced hypertension.
Prostaglandins 51: 125 - 137
6. **Assali NS, Nuwayhib B, Zugaib M (1978)** Control of the uteroplacental circulation in health and disease
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 8: 43 - 55
7. **Assmussen I, Kjeldsen K (1975)** Intimal Ultrastructure of human umbilical Arterias
Circulation Research 36: 579 - 589
8. **Attrep KA, Bellman WP, Attrep Mjr., Lee JB, Braselton WEjr. (1980)** Separation and identification of prostaglandin A₁ in onion
Lipids 15: 292
9. **Baenziger NL, Dillinger MJ, Mayenus PhW (1977)** Cultured human skin fibroblasts and arterial cells produce a labile platelet-inhibitory prostaglandin
Biochem biophys res communications 78: 294 - 301
10. **Baenziger NL, Becherer PA, Mayenus PhW (1979)** Characterization of prostacyclin Synthesis in cultured human arterial swooth musele cells, venous endothelial cells and skin fibroblasts
Cell Vol 16: 967 - 974
11. **Baker V, Kort B, Cefalo RC (1987)** Effect of plasma on platelets antiaggregatory action of prostacyclin in pregnancy
Am J Obstet Gynecol 974 - 977
12. **Battez G, Poulet L (1913)** Action de l'extrait de prostate humaine sur la vessie et sur la pression artérielle
C R Soc Biol 74: 8

- 13. Bauch HJ, Kehnel B, Visher P, John M, Hauss WH, Grünwald J, Liss R, (1987)** Atherosclerotic risk factors and their influence on Prostaglandin metabolism in cultured endothelial and smooth muscle cells
Prostaglan Clin Res 329 - 336
- 14. Becker V (1974)** Die Plazentainsuffizienz
Med Klin 69: 874 - 879
- 15. Benedetto C, Barbero M, Rey L, Zonca M, Massobrio M, Rocca G, Slater TF (1987)** Production of Prostacyclin, 6-keto-PGF1 α and thromboxan B2 by human umbilical vessels increases from the placenta towards the fetus
Br J Obstet Gynaecol 94: 1165 - 1169
- 16. Bergström S, Sjövall J (1957)** The isolation of prostaglandin
Acta chem scand 11: 1086
- 17. Best LC, Martin TJ, Russell RGG, Preston FE (1977)** Prostacyclin increases cyclic AMP levels and adenylat cyclase activity in platelets
Nature 267: 850
- 18. Betteridge DJ, El Tahir K EH, Reckless JPD, Williams KJ (1982)** Platelets from diabetic subjects show diminished sensitivity to prostacyclin
Europ J Clin Invest 12: 395 - 398
- 19. Bibby JG, Brunt JD, Hodgson H, Mitchell MD, Anderson ABM, Tumball AC (1979)** Prostaglandins in umbilical plasma at electric cesarean section
Br J Obstet Gynaecol 282 - 285
- 20. Billah MM, Lapentina EG, Cuatrecasas P (1981)** Phospholipase A2 activity specific for phosphatidic acid
J biol Chem 256: 5399
- 21. Bito LZ (1975)** Saturable, energy-dependent transmembrane transport of prostaglandins against concentration gradients
Nature 256: 134
- 22. Blair IA, Barrow SE, Waddoll KA, Lewis PJ (1982)** Prostacyclin is not a circulating hormone in man
Prostaglandins 23: 759
- 23. Blickstein I, Kessler I, Lancet M (1985)** Idiopathic hypoparathyroidism with gestational diabetes
Am J Obstet Gynecol 6: 649 - 650
- 24. Bocardo P, Soregarol M, Aiello S, Noris M (1997)** Systemic and fetal-maternal nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia
Br J Obstet Gynaecol 103: 879-886
- 25. Brennecke SP, Gude N, Iulio JL, King RG (1997)** Reduction of placental nitric oxide synthase activity in pre-eclampsia
Clin Sci 93: 51-55
- 26. Briel RC (1981)** Derzeitiger Stand der Prostazyklinforschung in Geburtshilfe und Gynäkologie
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 41: 871 - 881

- 27. Briel RC, Lippert TH (1981)** Platelet sensitivity to Prostacyclin in pregnancy and uterin cancer
Europ J Obstet Gynec reprod Biol 12: 19 - 23
- 28. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG (1967)** The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy
J Pathol Bacteriol 93: 569 - 579
- 29. Brown GP, Venuto RC (1990)** Eicosanoid production in rabbit vascular tissues and placentas.
Am J Physio 418 - 422
- 30. Brox JH, Nordoy A (1983)** The effect of polyunsaturated fatty acids on endothelial cells and their production of prostacyclin, thromboxane and platelet inhibitory activity.
Thromb Haemostas 50: 762 - 767
- 31. Buhimschi I, Jain AM, Chwalisz K, Garfield K (1996)** Differential regulation of nitric oxide in the uterus and cervix during pregnancy and labor
Hum Reprod 11 101 –112
- 32. Carter AJ, Bevan JA, Hanley SP, Morgan WE, Turner DR (1984)** A comparision of human Pulmonary Arterial and Venous Prostacyclin and Thromboxane synthesis-Effect of a Throboxane Synthase Inhibitor
Thromb Haemostas 51: 257 - 260
- 33. Cavallero C, Tondo VD, Mingazzini PL, Posanda PC, Spagnoli LG (1973)** Cell proliferation in the atherosclerotic leasions of cholesterol fed rabbits
Atherosclerosis 17: 49 - 62
- 34. Cazenave JP, Dejarico E, Kiniough-RathboneRL, Richardson M, Packham MH, Mastard JF (1979)** Prostaglandins I2 and E1 reduce rabbit and human platelet adherence with out inhibiting serotonin release from adherent platelets
Thromb Res 15 273 - 279
- 35. Choro IF, Shak S, Karasek MA, Davison PM, Goldstein IM (1984)** Prostaglandin I2 is not a major Metabolite of arachidonic acid in cultured endothelial cells from human foreskin microvessels
J ClinInvest 74: 914 - 919
- 36. Christ-Hazelhof E, Nagteren DH (1981)** Prostacyclin is not a circulating hormon
Prostaglandins 22: 739
- 37. Chwalisz K, Garfield RE (1998)** Role of nitric oxide in the uterus and cervix: implications for the management of labor
J Perinat Med 26: 448 – 457
- 38. Chwalisz K, Garfield RE (2000)** Role of nitric oxide in implantation and menstruation
Hum Reprod 15 (Supl.): 96 - 111
- 39. Coceani F, Olley PH, Lock JE (1980)** Prostaglandins, ductus arteriosas, palmonary circulations: Current concepts and clinical potential
Eur J Gin Pharmacol 18: 75 - 81
- 40. Coceani F, Olley PW (1973)** The response of the ductus arteriosus to prostaglandins
Canad J physiol Pharmacol 51: 220

- 41. Connell FA, Vadheim C, Emanuel I (1985)** Diabetes in pregnancy: A population-based study of incidence referral for care and perinatal mortality
Am J Obstet Gynecol 151: 598 - 603
- 42. Corey EJ, Clark DA, Goto G, Marfat A (1980)** Stereospecific total synthesis of a 'slow reacting substance' of anaphylaxis, leukotriene C-1
J Am chem Soc 102: 1436
- 43. Cook HW, Lands WEM (1976)** Mechanism for suppression of cellular biosyntheses of prostaglandin
Nature 260: 630
- 44. Curbelo V, Bejar R, Benirschke K, Gluck L (1981)** Premature Labor.I.Prostaglandin Precursors in human placental membranes
Obstet Gynecol 57: 473 - 478
- 45. Curven KD, Gimbrone MA, Handin RI (1980)** In vitro studies on thromboresistance. The role of prostacyclin (PGI₂) in platelet adhesion to cultured normal and virally transformed human vascular endothelial cells
Lab Invest 42: 366 - 374
- 46. Cvetkovic M, Ylikorkala O (1985)** Amniotic fluid prostaglandins do not reflect human fetal lung maturation
Br J Obstet Gynaecol 92: 93 - 96
- 47. Czervionke RL, SmithJB, Fry GL, Hoak JC (1997)** Inhibition of Prostacyclin by Treatment of endothelium with aspirin
J Clin Invest 63: 1089 - 1092
- 48. Dadak C, Kefalides A, Sinzinger H, Weber G (1982)** Reduced umbilical artery prostacyclin formation in complicated pregnancies
Am J Obstet Gynecol 144: 792
- 49. Dandenell LO, Lalos O, Lisciak J (1979)** Clinical experience of naproxen in the treatment of primary dysmenorrhea
Acta Obstet Gynecol Scand 87: 95 - 100
- 50. Davis ME, Brown E, Finch DR, Mitchell MD, Turner RC (1981)** In-vitro venous prostacyclin production, plasma 6-keto-prostaglandin F_{1α} concentrations, and diabetic retinopathy
Br Med Bull 282 : 1259 - 1262
- 51. Defreyn G, Dauden MV, Machin SJ, Vermeylen J (1980)** A plasma factor in uraemia which stimulates prostacyclin release from cultured endothelial cells
Thromb Res 19: 695 - 699
- 52. Dembélé-Duchesne MJ, Thaler-Dao H, Chavis C, Crastes de Paulet A (1982)** The human placental antiaggregating factor is neither prostacyclin, nor a prostacyclin metabolite
Prostaglandins 24 : 701
- 53. Dembinska-Kiec A, Gryglewska T, Zmada A, Gryglewski RJ (1977)** The generation of prostacyclin by arteries and by the coronary vascular bed is reduced in experimental atherosclerosis in rabbits
Prostaglandins 14: 1025 - 1034

- 54. Dickinson JE, Meyer BA, Brath PC, Chmielowiec S, Walsh SW (1990)** Placental thromboxane and prostacyclin production in an ovine diabetic model.
Am J Obstet Gynecol 163: 1831 - 1835
- 55. Diczfalusy E, Mancuso S (1965)** Steroid biogenesis and metabolism in the feto-placental unit
Riv Anat Patol Oncol 28: 333 - 353
- 56. Dollery CT, Hoult JR, Robinson C (1980)** Prostaglandin inactivation in the perfused rat lung: active transport or facilitated diffusion
Proc Brit Pharmacol Soc : 214
- 57. Driscoll SG, Steinke J (1965)** The extractable insulin content of pancreas from fetuses and infants of diabetic and control mothers
Diabetes 14: 573 - 578
- 58. Dusting JG, Moncada S, Vane JR (1977)** Prostacyclin (PGI) in the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid
Prostaglandins 13: 3 - 15
- 59. Dyerberg J, Bang HO, Stofferson E (1978)** Eicosapentaenoic acid and preventions of thrombosis and atherosclerosis
Lancet : 117 - 119
- 60. Egan RW, Gale PH, Kuehl FAjr. (1979)** Reduction of hyperperoxides in the prostaglandin biosynthetic pathway by a microsomal peroxidase
J Biol Chem 254: 3295
- 61. Ekblad U, Erkkola R, Uotila P (1987)** The effect of acute hypoxia on prostaglandin release in perfused human fetal placenta
Prostaglandins 33: 553 -560
- 62. Elam MB, Lipscomb GE, Chesney CM, Terragno DA (1980)** Effect of synthesised estrogen on platelet aggregation and vascular release of PGI₂-like material in the rabbit
Prostaglandins 20: 1039 -1051
- 63. Emmrich P (1975)** Morphologische Probleme der chronischen Plazentainsuffizienz
Zbl Gynäk 98: 541- 545
- 64. Emmerich P, Gödel E, Müller G (1974)** Zur Quantifizierung der diabetischen Reifestörung der Plazenta
Path Microbiol 41: 253
- 65. Erdbrügger W, Bauch HJ, Karbowski B, Kehsel B, Hauss WH (1989)** Alteration in prostaglandin metabolism of cultured human umbilical vein endothelial cells affected by atherosclerotic risk factors during pregnancy
Prog Clin Biol Res 301: 389 – 394
- 66. Erwich JJ, Klok G, Kierse MJ (1985)** Prostaglandin endoperoxide metabolism changes in the developing human placenta
Prostaglandins 31: 525 - 532
- 67. Feige A, Mitzkat HJ (1977)** Glycosuria in pregnancy
Med Klein 72: 240 - 246

- 68. Fine J (1967)** Glycosuria of pregnancy
Br Med J 2: 113
- 69. Figueroa R, Omar HA, Tejani N, Wolins MS (1993)** Gestational diabetes alters human placental vascular responses to changes in oxygen tension
Am J Obstet Gynecol 168: 1616 - 1622
- 70. Fitzgerald GA, Brush AR, Falardeau P (1981)** Estimated rate of prostacyclin secretion into the circulation of normal man
J Clin Invest 63: 1272 - 1276
- 71. Fitzgerald GA, Reilly IA (1986)** Eicosanoid biosynthesis and platelet function with advancing age
Thromb Res 41: 545 - 554
- 72. Flower RJ (1974)** Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis
Pharmacol Rev 26 : 33
- 73. Flower RJ, Blackwell GJ (1976)** The importance of phospholipase A₂ in prostaglandin biosynthesis
Biochem Pharmacol 25 : 285
- 74. Franke RP, Grafe M, Schnittler H, Seiffge D, Mittermayer C, Drenckhahn D (1984)** Induction of human vascular endothelial stress fibres by fluid shear stress
Nature 307: 648 - 649
- 75. Frohlich JC (1992)** Prostacyclin in hypertension
Z Kardiol 81: 303 -309
- 76. Fuhrmann K (1986)** Diabetes und Schwangerschaft
Med Aktuell 12: 566
- 77. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Hommel H (1983)** Prevention of congenital malformations in infants of insulin dependent diabetic mothers
Diabetes Care 3: 219
- 78. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Glockner E (1984)** The effect of intensified conventional insulin therapy before and during pregnancy on the malformation rate in offspring of diabetic mothers
Exp Clin Endocrinol 83: 173 - 177
- 79. Gabbe SG (1977)** Congenital malformations in infants of diabetic mothers
Obstet Gynecol 32: 125
- 80. Gal D, Casey ML, Johnston JM, McDonald PC (1982)** Mesenchyme-Epithelial Interactions in human endometrium
J Clin Invest 70: 798 - 805
- 81. Gallery EDM, Ross M, Grigg R, Bean C (1985)** Are the renal functional changes of human pregnancy caused by prostacyclin
Prostaglandins 30: 1019 - 1029
- 82. Gao J (1989)** PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ and thromboxan B₂ in the placenta of normotensive women and women with pregnancy induced hypertension
Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chin 24: 331 - 333

- 83. Gerö G, Rákóczi I, Tihnyi K, Oláh J, Demeter J, Gáti I (1985)** Platelet sensitivity to adenosine diphosphate and prostacyclin in diabetic pregnancy
Haemostasis 15: 377 - 383
- 84. Gerö G, Rákóczi I, Tihnyi K, Blaskó G, Oláh A, Sas G (1985)** Correlation between the sensitivity of platelets to ADP and PGI in normal and diabetic pregnancies
Thromb Res 39: 781 - 782
- 85. Gewolb H, Merdian W, Warshaw JB, Enders AC (1986)** Fine structural abnormalities of the placenta in diabetic rats
Diabetes 35: 1254 -1261
- 86. Gimbrone MA (1975)** Angiotensin II stimulation of Prostaglandin Production in cultured human vascular Endothelium
Science 189: 219 - 220
- 87. Gimbrone MA (1983)** Endothelial dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis
J Clin Invest 72: 1521 - 1525
- 88. Ginsberg-Fellner F, Mark EM, Nechamias C, Hausknecht RU (1980)** Islet cell antibodies in gestational diabetes
Lancet 2: 362
- 89. Gockhale SD, Gulati OD, Kelkar LV, Kelkar VV (1986)** Effect of some drugs on human umbilical artery in vitro
Br J Pharmac Chemother 27: 332 - 346
- 90. Goetzl E, Woods M, Gorman RR (1977)** Stimulation of human eosinophil and neutrophil polymorphnuclear leukocyte chemotaxis and random migration by 12-L-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid
J clin Invest 59: 179
- 91. Goldin E, Harel A, Tomer A, Yavin E (1987)** Arachidonic acid oxidation by brain and placenta; preparations from normal and placental insufficient fetal rabbit
J Neurochem 48: 695 - 701
- 92. Granström E, Kindahl H, Swahn ML (1982)** Profiles of prostaglandin metabolites in human circulation. Identification of late appearing long-lived products
Biochem biophys Acta 46: 713
- 93. Graves GR, Baskett TF, Gray JH, Luther ER (1985)** The effect of vaginal administration of various doses of prostaglandin E₂gel on cervical ripening and induction of labor
Am J Obstet Gynecol 151 178 -181
- 94. Greiss FC, Anderson SG, Still JG (1976)** Uterine pressure-flow relationship during early gestation
Am J Obstet Gynecol 126: 799 - 808
- 95. Griesmacher A, Weigel G, David M, Horvath G, Müller MM (1992)** Functional implications of cAMP and Ca²⁺ on prostaglandin I₂ and thromboxane A₂ synthesis by human endothelial cells.
Arterioscler Thromb 12: 512 - 518
- 96. Grünberger W, Szalay S (1983)** Uterine and systemic vascular responses to dopamine in pregnant ewes
Arch Gyneco 233: 259 - 262

- 97. Gryglweski RJ, Bunting S, Moncada S, Flower RJ (1976)** Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombin by a substance (prostaglandin) which they make from prostaglandin endoperoxides
Prostaglandins 12: 685 - 690
- 98. Gryglewski RJ, Dembinska-Kiec A, Zmuda A, Gryglewska T (1978)** Prostacyclin and thromboxane A₂ biosynthesis capacity of heart, arteries and platelets at various stages of experimental atherosclerosis in rabbits
Atherosclerosis 31: 385 - 394
- 99. Gstöttner H, Schmidt Ch, Seeliger E, Seifert B (1985)** Der Einfluß geburtshilflicher Manipulationen auf den uterinen Prostaglandin Gehalt
Zbl Gynäkol 107: 485 - 490
- 100. Hadjiagapiou Ch, Spector AA (1985)** 12-Hydroxyeicosatetraenoic acid reduces prostacyclin production by endothelial cells
Prostaglandins 31: 1135 - 1144
- 101. Hamberg M, Samuelsson B (1974)** Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in platelets
Proc nat Acad Sci (Wash.) 70 : 899
- 102. Hammarström S (1980)** Enzymatic synthesis of 15-hydroperoxythromboxane and A₂ and 12-hydroperoxy-5,8, 10-heptadecatrienoic acid
J Biol Chem 255: 518
- 103. Hammarström S, Farlandeau P (1977)** Resolution of prostaglandin endoperoxide synthase and thromboxane synthase of human platelets
Proc nat Acad Sci (Wash) 74: 3691
- 104. Hanley SP, Bevan J, Cockbill SR, Heptinstall S (1981)** Differential inhibition by low-dose aspirin of human venous prostaglycin synthesis and platelet thromboxane synthesis
Lancet 2: 669 - 671
- 105. Harris ED, Sjoerdsma A (1966)** Collagen profile in various clinical conditions
Lancet 2: 707 - 711
- 106. Haugen G, Stray-Pedersen S, Bjoro K (1990)** Prostanoid production in umbilical arteries from preterm and term deliveries perfused in vitro
Early Hum Dev 24: 153 - 161
- 107. Hayden BL, Simpson JL, Ewing DE, Otterson WN (1975)** Can the oxytocin challenge test serve as the primary method for managing high-risk pregnancies
Obstet Gynecol 46: 251 - 254
- 108. Helin P, Lorenzen I, Garbansch C, Matthiessen HE (1970)** Atherosclerosis in rabbit aorta induced by noradrenalin
Atherosclerosis 12: 125 - 132
- 109. Hepp KD (1977)** Studies on the mechanism of insulin action: basic concepts and clinical implications
Diabetologia 13: 177 - 186

- 110. Honda M, Omori Y, Nakabayashi M, Shimizu M, Sanaka M, Kohama T, Hirata Y (1990)** Elevation of immunoreactive platelet prostaglandin E and plasma prostaglandin F_{2α} in diabetic pregnancy
Diab Res 14: 43 - 46
- 111. Inoguchi T, Umeda F, Kunisaki M, Ishii H, Yamauchi T, Nawata H (1991)** Platelet stimulation for prostacyclin production in aortic endothelial cell cultures: alteration in diabetes mellitus.
Horm Metab Res 23: 539 - 544
- 112. Jaffe EA, Nachmann RL, Becker CG, Minick CR (1973)** Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria.
J Clin Invest 52: 2745 - 2756
- 113. Jawerbaum A, Catafau JR, Gonzales ET (1993)** Eicosanoid production by uterine strips and by embryos obtained from diabetic pregnant rats
Prostaglandins 45: 487 - 495
- 114. Johnson AR (1980)** Human pulmonary endothelial cells in culture
J Clin Invest 65: 841 - 850
- 115. Joappila P, Kirkinen P, Koirula A, Ylikorkala C (1985)** Effect of dihydralazine infusion on the fetoplacental blood flow and maternal prostanoids
Obstet Gynecol 65: 115
- 116. Jubiz W, Radmark O, Lindgren JA, Malmsten C, Samuelsson B (1981)** Novel leukotrienes: products formed by initial oxygenation of arachidonic acid at C-15
Biochem biophys Res Commun 99: 976
- 117. Kalkhoff RK, Kim HJ (1979)** The influence of hormone changes of pregnancy on maternal metabolism
Ciba Found Symp 63: 29 -56
- 118. Kalkhoff RK, Schalch DS, Walker JL, Beck P, Kipnis DM (1964)** Diabetogenic factors associated with pregnancy
Trans Assoc Am Physicians 27: 270
- 119. Kapadia L, Elder MG (1978)** Flufenamic acid in treatment of primary spasmodic dysmenorrhoea
Lancet 1: 348 - 350
- 120. Karbowski B, Bauch HJ, Schneider HP (1989)** Functional differentiation of the vascular endothelium in high risk pregnancies
Z Geburtshilf Perinat 193: 8 - 12
- 121. Kloos K Kirchmeier P (1974)** Disordered brain development in small-for-dates infants
Arch Dis Child 49: 496
- 122. Kubli F, Runnebaum B, Gerhard I (1979)** Hormone analyses and ultrasound examinations in high-risk early weeks of pregnancy
Z Geburtshilfe Perinatol 183: 323 - 334
- 123. Kubisz P, Arabi A, Holan J, Cronberg S (1984)** Investigation of platelet function in diabetes mellitus
Haemostasis 14: 347 - 352

- 124. Kuhn DC, Botti JJ, Cherouny PH, Demers LM (1990)** Eicosanoid production and transfer in the placenta of the diabetic.
Prostaglandins 40: 205 - 215
- 125. Kunisaki M, Umeda F, Inoguchi T, Nawata H (1992)** Vitamin E restores reduced prostacyclin synthesis in aortic endothelial cells cultured with a high concentration of glucose
Metabolism 41: 613 - 621
- 126. Kwok CF, Jap TS, Ho LT (1990)** Changes of insulin receptor in aortic endothelial cells from diabetic rats
Diab Res 14: 27 - 31
- 127. Lagarde M, Burtin M, Berciaud P, Blanc M, Velardo B, Decharan M (1980)** Increase of platelet thromboxan A2 formation and of its plasmatic half-life in diabetes mellitus
Throm Res 19: 823
- 128. Lands WEM (1979)** The biosynthesis and metabolism of prostaglandins
Ann Rev Physiol 41: 633
- 129. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE (1983)** Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina
N Engl J Med 309: 396 - 403
- 130. Lin PJ, Chang CH (1994)** Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases
Chang Keng I Hsueh 17: 198 - 210
- 131. Mackenzie JZ, McLean DA, Mitchell MD (1980)** Prostaglandins in the human fetal circulation in MID-Trimester and Term Pregnancy
Prostaglandins 20: 649 - 666
- 132. Majenus PW (1983)** Arachidonate metabolism in vascular disorders
J Clin Invest 72: 1521 - 1525
- 133. Marcus AJ, Weksler BB, Jaffe EA, Broekman MJ (1980)** Synthesis of prostacyclin from platelet-derived endoperoxides by cultured human endothelial cells
J Clin Invest 66: 979 - 986
- 134. Masumara H, Kunitada S, Irie K, Ashida S, Abe Y (1992)** A thromboxane A2 synthetase inhibitor retards hypertensive rat diabetic nephropathy.
Eur J Pharmacol 210: 163 - 172
- 135. Matijevic R, Johnston T (1999)** In vivo assesment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia
Br J Obstet Gynaecol 106: 78 – 82
- 136. Mäkäräinen L, Ylikorkola O (1984)** Amniotic fluid 6-keto-prostaglandin F1a and thromboxane B2 during labor
Am J Obstet 150: 765 - 768
- 137. Mäkilä UM, Jouppila P (1983)** Relation between umbilical prostacyclin production and blood flow in the fetus
Lancet 1: 728

- 138. McIntyre DE, Pearson JD, Gordon JL (1978)** Localisation and stimulation of prostacyclin production in vascular cells
Nature 271: 549 - 551
- 139. Mehta J, Roberts A (1983)** Human vascular tissue produces thromboxane as well as prostacyclin
Am J Physiol 244: R 839
- 140. Metzger BE, Nitzan M, Phelps RL (1975)** The beta cell gestational diabetes: victim or culprit
Clin Res 23: 445
- 141. Miller E, Hare JW, Cloherty JP (1981)** Elevated maternal HbA_{1c} in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers
New Engl J Med 304: 1331
- 142. Mitchell MD (1981)** Prostaglandins during pregnancy and the perinatal period
J Reprod Fert 62: 305 - 315
- 143. Mitchell JRA (1984)** Prostaglandins in vascular disease: a seminal approach
Brit Med J 282: 590 - 594
- 144. Mitchell MD (1980)** Prostaglandins at parturition in the neonatal infant
Bioch Sec Transact 8: 659 - 662
- 145. Miyamoto TS, Hayaishi Yamamoto O (1974)** Prostaglandin synthetase system - Resolution into oxygenase and isomerase components
Proc nat Acad Scii 71: 3645
- 146. Moll W (1975)** Elementary mechanisms of placental function and theoretical development possibilities of placental insufficiency
Arch Gynakol 219: 344 - 347
- 147. Moncada S, Vane JR (1979)** The role of prostacyclin in vascular tissue
Fed Proc 38: 66 - 71
- 148. Moncada S, Vane JR (1979)** Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin
Pharmac Rev 30: 293
- 149. Moncada S, Korbut R, Bunting S, Vane JR (1978)** Prostacyclin is a circulating hormone
Nature 273: 767
- 150. Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S, Vane JR (1976)** A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin x) which prevents aggregation
Prostaglandins 12: 715
- 151. Morinelli TA, Tempel G, Jaffa AA, Silva RH (1993)** Thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptors in streptozotocin induced diabetes: effect of insulin therapy in rats
Prostaglandins 45: 427 - 438
- 152. Morita J, Kanayasu T, Murota S (1984)** Kallikrein stimulates prostacyclin production in bovine vascular endothelial cells
Acta Biochem Biophys 792: 304 - 309

- 153. Muck AO, Guo Y, Seeger H, Korte K, Lippert TH (1992)** Production of prostacyclin in human umbilical cord blood vessels. Effect of natural and synthetic estrogen.
Zentralbl Gynäkol 114: 414 - 419
- 154. Murphy JF, Drumm JE, Malcahy R, Daly L (1980)** The effect of maternal cigarette smoking on fetal birth-weight and on growth of the fetal biparietal diameter
Brit J Obstet Gynaec 87: 462 - 466
- 155. Mustard JF, Packham MA (1984)** Platelets and diabetes mellitus
New Engl J Med 311: 665 - 667
- 156. Nakabayashi S, Uyama O, Nagutsaka K, Uehara A (1985)** The effect of isosorbide dinitrate and inosorbide-5-mononitrate on prostacyclin (PGI₂) and thromboxane A₂ (TXA₂) generation in rat and human arteries
Res ComChemPatholPharmacol 47: 323 - 332
- 157. Needleman P, Holmsberg S, Mandelbaum B (1981)** Ductus arteriosus closure may result from suppression of prostacyclin synthetase by an intrinsic hydroperoxy fatty acid
Prostaglandins 22: 675 - 682
- 158. Norris LA, Higgins JR, Darling MR, Walshe JJ, Bonnar J (1999)** Nitric oxide in the utero-placental, fetoplacental, and peripheral circulations in preeclampsia
Obstet Gynecol 93: 958 - 963
- 159. Nugteren DH, Christ-Hazelhof E (1980)** Chemical and enzymic conversions of the prostaglandin endoperoxide PGH₂
Adv Prostaglandin Thromboxane Res 6: 129 - 137
- 160. Oian P, Aune B (1992)** Preventive low dosage treatment and pre-eclampsia
Tidsskr Nor Laegeforen 112: 1597 - 1599
- 161. Ondora H, Hirata T, Sagawara H, Sugai K, Yoda B, Toyota T, Goto Y (1982)** Platelet sensitivity to adenosine diphosphate and to prostacyclin in diabetic patients
Tohuko J exp Med 137: 423 - 428
- 162. Pace-Asciak CR, Wolfe LS (1971)** A novel prostaglandin derivative formed from arachidonic acid by rat stomach homogenates
Biochemistry 10: 3657
- 163. Pederson RA, Brown JC (1979)** Effect of cholecystokinin, secretin, and gastric inhibitory polypeptide on insulin release from the isolated perfused rat pancreas
Can J Physiol Pharmacol 57: 1233 - 1237
- 164. Percy P, Vilbergsson G, Percy A, Mansson JE, Wennergren M, Svennerholm L (1991)** The fatty acid composition of placenta in intrauterine growth retardation
Biochem Biophys Acta 2: 173-177
- 165. Perlman M, Potashnik G, Wise S (1976)** Hydramnion and fetal renal anomalies
Am J Obstet Gynecol 125: 966 - 968
- 166. Pomerantz K, Sintetos A, Ramwell P (1978)** The effect of prostacyclin on the human umbilical artery,
Prostaglandins 15: 1035 - 1044

- 167. Rakoczi I, Tihanyi K, Gero G, Cseh I, Rozsa I, Gati I (1988)** Release of prostacyclin (PGI₂) from trophoblast in tissue culture: the effect of glucose concentration
Acta Physiol Hung 71: 545 - 549
- 168. Ramsay B, Sooranna S, Johnson MR (1996)** Nitric oxide synthase activities in human myometrium and villous trophoblast throughout pregnancy
Obstet Gynecol 87: 249-253
- 169. Reece MS, McGregor JA, Allen KG, Mathias MM, Harris MA (1996)** Prostaglandins in selected reproductive tissues in preterm and full-term gestations.
Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids 55: 303 -307
- 170. Remuzzi G, Marchesi D, Zoja C, Muraton D, Mecca G (1980)** Reduced umbilical and placental prostacyclin in severe preeclampsia
Prostaglandins 20: 105
- 171. Renschler HE, Weicker H, Baeyer H (1966)** The upper limit of the normal glucose concentration in the urine of healthy persons
Ger Med Mon 11: 237 - 240
- 172. Ritter JM, Barrow SE, Blair IA, Dollery CT (1983)** Release of prostaglandin in vivo and its role in man
Lancet 12: 317 - 319
- 173. Ruckhäberle KE, Ruckhäberle B (1976)** Das Chorionepithel in Resorptionszotten von Plazenten hypothropher Termgeborener
Zbl Gynäk 98: 660 – 670
- 174. Rüschoff J, Böger A, Zwiens G (1987)** Chronic Placentitis a clinicopathological study
Arch Gynecol: 237
- 175. Salmon JA, Flower RJ (1982)** Extraction and thin-layer chromatography of arachidonic acid metabolites
Methods Enzymol 86: 477 - 493
- 176. Schafer AT, Crawford DD, Gimbone MA (1984)** Unidirectional transfer of prostaglandin endoperoxides between platelets and endothelial cells
J Clin Invest 73: 1105 - 1125
- 177. Schäfer WR, Zahradnik HP, Arbogast E, Wetzka B, Werner K, Breckwoldt M (1996)** Arachidonate metabolism in human placenta, fetal membranes, decidua and myometrium.
Placenta 17: 231 - 238
- 178. Schiebler TH, Bjoerkman N (1982)** Structural and functional organisation of the placenta. Introduction
Bibl Anat 22: 1 – 3
- 179. Schlegel W, Demers LM, Hildebrandt-Stark HE, Behrman HR, Greep RO (1974)** Partial purification of human placental 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase: kinetic properties
Prostaglandins 5: 417 - 433
- 180. Schrör K (1985)** Prostaglandins, other eicosanoids and endothelial cells
Basic Res Cardiol 80: 502 - 514

- 181. Schrör K (1985)** Prostaglandine und Endothelzellen
Z Kardiol 74 Suppl. 7: 93 - 97
- 182. Semmler K, Fuhrmann K, Issel EP, Prenzlau P (1978)** Value of ultrasonic fetometry for fetal monitoring in diabetes mellitus
Zentralbl Gynakol 100: 788 - 798
- 183. Siegel RJ, Villa LC, Fishbein MC (1987)** Immunohistochemical localisation of 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ and prostaglandin E_2 in the human umbilical cord before and after labor
Lab Invest 56: 550 - 553
- 184. Shimizu K, Muramatsu M, Kagegawa Y (1993)** Role of prostaglandin H_2 as an endothelium-derived contracting factor in diabetic state
Diabetes 42: 1246 -1252
- 185. Sill PR, Lind T, Walker W (1985)** Platelets values during normal pregnancy
Br J Obstet Gynaecol 92: 480
- 186. Simmer K, Purcharth VA, Murray G, Thompson RPH (1985)** Prostaglandin production and zinc depletion in human pregnancy
Pediatr Res 19: 697 - 700
- 187. Sorem KA, Siler-Khodr TM (1995)** Placental prostanoid release in severe intrauterine growth retardation.
Placenta 16: 503 -515
- 188. Spitz B, Deckmyn H, van Assche FA, Vermynen J (1984)** Prostaglandin in pregnancy
Europ J Obstet Gynec reprod Biol 18: 303 - 308
- 189. Staurovsky LG, Brenner WE, Dingfelder JR (1976)** The effect of meperidine analgesia on midtrimester abortions with intra-amniotic prostaglandin F_2 alpha
Am J Obstet Gynecol 125: 185 – 195
- 190. Strickland DM, Cox K, McCubbin JH, Whalley PJ, McDonald PC, Mitchell MD (1984)** Plasma prostaglandins during the intravenous infusion of angiotensin II in pregnant women
Am J Obstet Gynecol 150: 952 - 955
- 191. Stuart MJ, Clark DA, Sunder SC (1981)** Decreased prostacyclin production: A characteristic of chronic placental insufficiency syndromes
Lancet 1: 1126
- 192. Sun FF (1977)** Biosynthesis of thromboxanes in human platelets
Biochem Biophys Res Commun 74: 1432 – 1440
- 193. Suzuki H (1989)** Relation between umbilical artery flow velocity and prostanoid production
Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 41: 1577 - 1584
- 194. Terragno NA, Terragno A (1987)** Prostaglandin metabolism in the fetal and maternal vasculature
Fed Proc 38: 75 - 77
- 195. Tavemo T, Strandberg K, Hamberg M, Samuelson B (1976)** Formation and action of prostaglandin endoperoxides in the isolated human umbilical artery
Acta physiol scand 96: 145 -149

- 196. Tesfamariam B, Cohen RA (1992)** Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose
Am J Physiol 263: 321- 326
- 197. Tesfamariam B, Cohen RA, Brown ML (1995)** 15-Hydroxyeicosatetraenoic acid and diabetic endothelial dysfunction in rabbit aorta
J Cardiovasc Pharmacol 25: 748 - 755
- 198. Unger RH (1978)** Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: the status of the controversy
Metabolism 27: 1691 – 1709
- 199. van der Elst CW, Lopez BA, Sinclair-Smith CC (1991)** The role of chorioamnionitis and prostaglandins in preterm labor.
Obstet Gynecol 77: 672 - 676
- 200. von Dorsche HH, Scheven C, Stiller KJ, Timm D (1984)** Quantitative histochemical study of pancreatic islet of sand rats in diabetes mellitus
Acta Histochem 75: 199 - 203
- 201. Wallenburg HC, Stolte LA, Janssens J (1973)** The pathogenesis of placental infarction. I. A morphologic study in the human placenta
Am J Obstet Gynecol 116: 835 - 840
- 202. Wallner HJ (1976)** Plazentainsuffizienz
Med Klin 71: 35 - 38
- 203. Walters WA (1992)** Autacoids affecting vascular tone in the human fetal extracorporeal circulation
Clin Exp Pharmacol Physiol 19: 3 - 8
- 204. Warso MA, Lands WEM (1983)** Lipid peroxidation in relation to prostacyclin and thromboxane physiology and pathophysiology
Brit Med Bulletin 39: 277 - 280
- 205. Wayne AA, Gimbrone MAjr. (1976)** Stimulation of prostaglandin E synthesis in cultured human umbilical vein smooth muscle cells
Proc Natl Acad Sci 73: 1617 - 1620
- 206. Webster BB, Marcus AJ, Jaffe EA (1977)** Synthesis of prostaglandin I₂ (prostacyclin) by cultured human bovin endothelial cells
Proc Natl Acad Sci 74: 3922 - 3926
- 207. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, Richter RC, Stelzer P, Subramanian V (1983)** Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients
N Engl J Med 308: 800 - 805
- 208. Welch LP (1984)** The syndrom of caudal dysplasia: a review, including etiologic considerations and evidence of heterogeneity
Pediatr Pathol 2: 313 – 327
- 209. White P (1949)** Pregnancy complicating diabetes
Am J Med 7: 609

- 210. Wilkes BM, Mento PF, Hollander AM (1994)** Reduced thromboxane receptor affinity and vasoconstrictor responses in placentae from diabetic pregnancies.
Placenta 15: 845 - 855
- 211. Wolinski H (1980)** A proposal linking clearance of circulating lipoproteins to tissue metabolic activity as a basis for understanding atherogenesis
Circ Res 47: 87 - 96
- 212. Wulf KH (1977)** Obstetrics today
Geburtshilfe Frauenheilkd 37: 357 - 366
- 213. Wulf KH (1981)** Klinische Aspekte der Plazentainsuffizienz
Z Geburtsh Perinat 185: 2 - 11
- 214. Ylikorkala O (1983)** Prostaglandin and thromboxane during human pregnancy
Acta obstet Gynecol Scand 113: 51- 53
- 215. Ylikorkala O, Mäkilä VM (1985)** Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics
Am J Obstet Gynecol 152: 318 - 329
- 216. Ylikorkala O, Pekonen F, Viinikka L (1986)** Real prostacyclin and thromboxane in normotensive and preeclamptic pregnant women and their infants
J Clin Endocrinol Metab 63: 1307 - 1312
- 217. Ylikorkala O, Mäkilä UM, Viinikka L (1981)** Amniotic fluid prostacyclin and thromboxane in normal, preeclamptic, and some other complicated pregnancies
Am J Gynecol 141: 487
- 218. Ylikorkala O, Viinikka L (1992)** The role of prostaglandins in obstetrical disorders
Baillieres Clin Obstet Gynaecol 6: 809 - 827
- 219. Yoshimura T, Okazaki T, Suzuki A (1992)** Urinary 11-dehydrothromboxane B₂ and 6-keto-prostaglandin F_{1α} in normal pregnant women and in women complicated with pregnancy induced hypertension
Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 44: 657 -662
- 220. Yoshimura T, Magness RR, Rosenfeld CR (1990)** Angiotensin II and alpha-agonist. Effects on ovine fetoplacental prostaglandins.
Am J Physiol 259: 473 - 479
- 221. Zahradnik HP, Schäfer W, Wetzka B, Breckwoldt M (1991)** Hypertensive disorders in pregnancy. The role of eicosanoids
Eicosanoids 4: 123 -136
- 222. Zammit VC, Whitworth JA, Brown MA (1992)**
Endothelium derived prostacyclin: Effect of serum from women with normal and hypertensive pregnancy
Clin Science 82: 383 - 388