

Aus der Abteilung für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
(Leiter Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Heckmann)
der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Holger Lode)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Populationsbasierte Studie zur Evaluation der neonatalen und maternalen Morbidität
und Mortalität bei Diabetes der Mutter.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2012

vorgelegt von:

Robert Andreas Spoo

geb. am: 08.09.1976

in: Bochum

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Heckmann

2. Gutachter: PD Dr. med. Florian Guthmann

Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Kinder und
Jugendmedizin, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald, Seminarraum P 01.38.

Tag der Disputation: 27.11.2013

In memoriam meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	5
1.1	Physiologie der Schwangerschaft	5
1.1.1	Kohlenhydratstoffwechsel	5
1.1.2	Gewichtsentwicklung	5
1.1.3	Herz-/Kreislaufsystem	6
1.1.4	Nierenfunktion	7
1.1.5	Hämatologische Veränderungen	8
1.1.6	Geburtsmodus	8
1.2	Risikofaktoren in der Schwangerschaft	8
1.2.1	Adipositas	10
1.2.2	Vorzeitige Wehentätigkeit	11
1.2.3	Zervixinsuffizienz	12
1.2.4	Noxen	12
1.2.5	Infektionen	12
1.2.6	Mehrlingsschwangerschaft	13
1.3	Erkrankung Diabetes mellitus für Mutter und Kind	13
1.3.1	Symptome und Risiken für die Mutter	15
1.3.2	Symptome und Risiken für das Kind	16
1.4	Erkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft/Wochenbett	20
1.4.1	Gestosen	20
1.4.2	Anämie	21
1.4.3	Amnioninfektionssyndrom	22
1.4.4	Plazentare Erkrankungen	22
1.4.5	Geburtstraumatische Verletzungen	22
1.5	Erkrankungen des Kindes in der Schwangerschaft/Neonatal	23
1.5.1	Präkonzeptionelle Störungen (Gametopathie, Genopathie)	23
1.5.2	Postkonzeptionelle Störungen (Blasto- Embryo- und Fetopathien)	23
1.5.3	Adaptationsstörungen	24
1.5.4	Geburtstraumatische Verletzungen	25

1.6	Allgemeine und spezielle Prophylaxe	25
1.6.1	Schwangerschaftsuntersuchung	25
1.6.2	Neugeborenenuntersuchung	26
1.6.3	Supportive neonatale Maßnahmen	29
2	FRAGESTELLUNG	30
3	MATERIAL UND METHODEN	31
3.1	Studiendesign	31
3.2	Untersuchungszeitraum/-region	31
3.3	Untersuchungsablauf	32
3.4	Ein-/Ausschlusskriterien der Untersuchung	32
3.5	Untersuchungsinstrumente der Datenerhebung	33
3.6	Operationalisierung des Diabetes mellitus	34
3.7	Statistische Verfahren	36
4	ERGEBNISSE	36
4.1	Demographische Daten	37
4.2	Komorbiditätsparameter	39
4.3	Risiko- und Outcomeparameter	44
5	DISKUSSION	58
6	ZUSAMMENFASSUNG	64
7	THESEN	67
8	LITERATURVERZEICHNIS	68
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	80

10	TABELLENVERZEICHNIS	81
11	ANHANG	83
	Definitionen	83
	Entwicklung der Schwangerschaft	86
	Embryonalphase	86
	Fetalphase	88
	Postnatale Adaptation	88
	Entwicklung der Plazenta	89
	Normale Geburt	89
	Geburtsverlauf	89
	Geburtslagen	90
	Statistische Verfahren	92

Abkürzungsverzeichnis

asympt.	asymptotisch
BE	Base Excess (in mmol/l)
BMI	body mass index
bmp	beats per minute
BZ	Blutzucker
df	degrees of freedom
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
LGA	large for gestational age
max	Maximum
mean	arithmetisches Mittel
min	Minimum
n.s.	nicht signifikant
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio / Chancenverhältnis
p	p-Wert (Signifikanzwert)
p.c.	post conceptionem / „nach der Empfängnis“
p.m.	post menstruationem / „nach der letzten Menstruation“
prim.	primär(e)
range	Spannweite
RR	relatives Risiko
s	Standardabweichung
sek.	sekundär(e)
sig.	signifikant
SIDS	sudden infant death syndrome / plötzlicher Kindstod
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SNiP	Surveillance of Neonates in Pommerania
SGE	Small for Gestational Age
SS	Schwangerschaft
SSM/SSW	Schwangerschaftsmonat/–woche
vs.	versus

1 Einleitung

In dieser prospektiven Studie wird der Einfluss einer gestörten maternalen Blutglukoseintoleranz auf das Schwangerschaftsoutcome der Neugeborenen und Mütter untersucht.

Gliederung. Die Aspekte der Schwangerschaft, der fetalen und kindlichen Entwicklung, für die eine gestörte Glukosetoleranz vor (präexistierende Störung) und während der Schwangerschaft pathophysiologische Konsequenzen hat, werden dargestellt (Kap. 1.1). Zusätzlich werden weitere Risikofaktoren (Kap1.2) beschrieben, die zu Erkrankungen von Mutter und Kind führen können (Kap1.3 - 1.5). Im Anhang werden allgemeine Definitionen und geburtsrelevante Begriffe beschrieben, die Erörterungen zu weiteren Untersuchungsparametern geben.

1.1 Physiologie der Schwangerschaft

Im Folgenden werden physiologische Veränderungen und Adaptionsmechanismen in der Schwangerschaft beschrieben, bei denen Besonderheiten bei diabetischer Stoffwechsellage der Mutter bestehen.

1.1.1 Kohlenhydratstoffwechsel

In der Schwangerschaft bestehen Belastungsfaktoren für den Kohlenhydratstoffwechsel aufgrund diabetogen wirkender Hormone (Östrogen, Adrenalin, Kortisol), verzögerter Insulinsekretion und relativem Insulinmangel bei peripherer Insulinresistenz z.B. bei adipösen Schwangeren (Bühling 2009). Hierdurch werden die Regulationsfunktion des Insulins auf die Blutglukose mit Senkung der Blutglukose, Glukoseaufnahme in die Zellen, Förderung der Glykogensynthese und Hemmung der Glukoneogenese beeinträchtigt (Muntau 2009). Zudem ändern sich der Kohlenhydratstoffwechsel und der damit verbundene Insulinbedarf aufgrund der hormonellen Situation der Schwangeren im Schwangerschaftsverlauf (Bühling 2009). So nimmt z.B. der Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetikerinnen im 1. Trimenon ab und steigt nach der 20. SSW wieder an (3-fach erhöhter Insulinbedarf; Bühling 2009).

1.1.2 Gewichtsentwicklung

In der Schwangerschaft kommt es durch die Vermehrung des Blutvolumens und extravasaler und interstitieller Flüssigkeitseinlagerung zur Gewichtszunahme. Zusätzlich tragen der Fetus, die Plazenta, das Fruchtwasser und Wachstum der Mammae zur Gewichtszunahme bei (Klockenbusch 2011). Trotz des gesteigerten Energiebedarfs der Schwangeren (Haag et al. 2007) kommt es zu einer Fettgewebsvermehrung, die häufig mehr als 3 kg beträgt (Klockenbusch 2011). Die durchschnittliche kumulative Gewichtszunahme aller

angesprochenen Bereiche beträgt 12,5 kg mit einer physiologischen Schwankungsbreite von 9-14 kg (Haag et al. 2007), wobei die physiologische Gewichtszunahme im zweiten Trimenon 250 g/Woche und im 3. Trimenon 400 g/Woche beträgt (Doll 2009).

Nach den Leitlinien des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) 2009 werden folgende Empfehlungen zur Gewichtszunahme der Schwangeren in Abhängigkeit vom BMI vor der Schwangerschaft gegeben vgl. Tabelle 1.

Tabelle 1: Leitlinie der IOM zur Gewichtszunahme der Mutter nach Body-Mass-Index (BMI) vor der Schwangerschaft (Rasmussen et al. 2009)

BMI vor Schwangerschaft (kg/m ²)	Gewichtszunahme total (in kg)	Gewichtszunahme 2. und 3. Trimester (kg/Woche)*
Untergewicht <18,5	12,5 – 18,0	0,51 (0,44 - 0,58)
Normalgewicht 18,5 – 24,9	11,5 – 16,0	0,42 (0,35 - 0,50)
Übergewicht 25,0 – 29,9	7,0 – 11,5	0,28 (0,23 - 0,33)
Adipositas ≥ 30,0	5,0 – 9,0	0,22 (0,17 - 0,27)

*Annahme der Gewichtszunahme von 0,5 - 2kg im 1. Trimester

In Abhängigkeit vom Ausgangsgewicht vor der Schwangerschaft sollte bei adipösen-übergewichtigen Frauen eine geringere Gewichtszunahme als bei untergewichtigen-normalgewichtigen Frauen erfolgen (Viswanathan et al. 2008), da adipöse Schwangere ein höheres Risiko tragen, einen Gestationsdiabetes oder eine hypertensive Entgleisung zu entwickeln (Doll 2009).

Zudem ist Insulin ein Wachstumshormon mit anabolem Effekt, das auf die Ausbildung einer „Makrosomie“ des Kindes und der Mutter mit gesteigerter Glukoseutilisation (↑) und Triglyzerid-Speicherung (↑) und so bedingter konsekutiver Gewichtszunahme der Mutter hinwirkt.

1.1.3 Herz-/Kreislaufsystem

Der initiale periphere Gefäßwiderstand sinkt u.a. durch eine verstärkte Perfusion des Uterus; kompensatorisch wird das Blutvolumen (siehe unten) und das Herzminutenvolumen auf 30-50% (4 auf 6 l/min) durch einen gleichzeitigen Pulsanstieg 10-20 bpm und exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie gesteigert (Herzzeitvolumen=Schlagvolumen x Frequenz; Goerke & Valet 2006, Haag et al. 2007, Bühling 2009). Der Abfall des peripheren Widerstandes bewirkt neben einer Hypotonie eine verminderte Durchblutung der Nieren und

eine Aktivierung von gegenregulierenden Blutdruckregulationsmechanismen (Aktivierung des Renin-Angiotensinsystems). Die hieraus resultierende erhöhte renale Rückresorption von NaCl bewirkt konsekutiv eine Blutvolumenzunahme durch Flüssigkeitsretention (Zunahme des ZVD). Ein gleichzeitiger Abfall des onkotischen Drucks durch Zunahme des Plasmavolumens und verminderte Plasmaproteine begünstigt Ödembildung und Varikosis. Trotz dieser und weiterer kompensatorischer Mechanismen sinkt der Blutdruck in der ersten Schwangerschaftshälfte und steigt zum Ende der Schwangerschaft um ca. 5-10% wieder an (Bühling 2009).

Mütter mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg (Bühling 2009). Das Risiko, eine Gestationshypertonie bzw. eine Präeklampsie zu entwickeln, ist mit einer Inzidenz von 20-45% bei Diabetes mellitus erkrankten im Vergleich zu stoffwechselgesunden Müttern (5 - 10%) deutlich erhöht (Cundy et al. 2002, Kleinwechter et al. 2008). Diabetikerinnen haben zudem ein dreifach höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (Kleinwechter et al. 2008). Insbesondere Makroangiopathien, z.B. koronare Herzkrankheiten, treten bei diabetischen Frauen mit zusätzlichen Cofaktoren wie arterieller Hypertonie und/oder Nephropathie gehäuft auf (Gordon 1996).

1.1.4 Nierenfunktion

Die glomeruläre Filtrationsrate und Nierendurchblutung nehmen bis zu 40-50% zu Beginn des 2. Trimenons in der Schwangerschaft zu (Klockenbusch 2011). Die tubuläre Rückresorptionskapazität kann für Glukose und Proteine durch die gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate überschritten werden. Dadurch können diese in geringen Mengen in der normalen Schwangerschaft ausgeschieden werden.

Eine Glucosurie im Urin der Schwangeren kann bei verminderter Nierenschwelle bei 15-19% der Schwangeren nachgewiesen werden (vgl. „Diagnostik des Diabetes mellitus“ Kap. 1.3; Haag et al. 2007, Klockenbusch 2011). In der Schwangerschaft ist daher eine alleinige Bestimmung einer Glukosurie für die Diagnostik einer Kohlenhydratstoffwechselstörung nicht verwertbar (Breckwoldt & Schneider 2008). Allerdings besteht je nach vorangegangener Erkrankungsdauer ein erhöhtes Risiko für eine diabetische Nephropathie mit erhöhter Mikro-/Makroalbuminurie und erhöhtem Serumkreatininwert als Ausdruck einer reduzierten Filtrationsrate vor allem bei Typ-1-Diabetikerinnen (Kleinwechter et al. 2008).

1.1.5 Hämatologische Veränderungen

Es kommt bei Verminderung von Hämoglobin (Hb) zu einer Schwangerschaftsanämie (Hb <11 g/dl) und einem Hämatokritabfall (HK). Durch die Zunahme des Plasmavolumens kommt es des Weiteren zu einer Hämodilution (Klockenbusch 2011, Haag et al. 2007, Schmidt-Ross 2009, Goerke & Valet 2006). Die vermehrte Erythropoese führt zu einem gesteigerten Eisenbedarf mit 6-7 mg/dl in der 2. Schwangerschaftshälfte mit der Gefahr einer Eisenmangelanämie (Klockenbusch 2011). Zuletzt entsteht eine Hyperkoagulabilität durch verminderte Fibrinolyse und gleichzeitig vermehrt vorhandene Gerinnungsfaktoren (VII, VIII, X, Fibrinogen, Haag et al. 2007).

Bei Diabetikern sind die plasmakoagulierenden Faktoren wie z.B. Faktor VII und Thrombin gesteigert und endogene Antikoagulanzen wie z.B. Protein C und Thrombomodulin vermindert, so dass eine gesteigerte Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten mit einem gesteigertem Thromboserisiko für Diabetiker resultiert (Creager et al. 2003).

1.1.6 Geburtsmodus

Die Spontangeburt erfolgt durch natürliche vaginale Entbindung am Ende der Schwangerschaft. Hiervon können Geburtsmodi mit technischen-geburtsunterstützenden Maßnahmen im Rahmen einer vaginalen Entbindung bei einer Forcepsgeburt mittels Naegele-Zange oder Kjelland-Zange bzw. Vakuumgeburt mittels „Saugglocke“ unterschieden werden. Eine Sectio caesarea wiederum ist eine operative Schnittentbindung, die vor Beginn der Eröffnungswehen als primäre Sectio oder nach Beginn der Eröffnungswehen als sekundäre Sectio bezeichnet wird (Gruber 2009). Es besteht eine erhöhte Sectiorate bei den Diabetes Typ-1 und -2 im Vergleich zur Normalbevölkerung (z.B. Nicht-Diabetikerinnen_(BRD in 2010): 31,9%, Typ-1: 63,5%, Typ-2: 51,4%) und ein Risiko für geburtshilfliche Traumata bei Gestationsdiabetikerinnen (Panzitt et al. 2009, Murphy et al. 2009, Statistisches Bundesamt 2012). Bei einem Schätzwert von >4500 g („Makrosomie“) ist wegen des erhöhten Risikos für eine Schulterdystokie eine primäre Sectio zu erwägen (American College of Obstetricians and Gynecologists 2005). Zahlen und Fakten zur normalen Geburt, Geburtsablauf und Bewertung der Geburtslagen sind im Anhang aufgeführt.

1.2 Risikofaktoren in der Schwangerschaft

Die Beendigung der Schwangerschaft schließt die Abruption graviditatis, Fehlgeburt (Früh- <13. SSW/Spätabort 14.-22. SSW) und Totgeburt (>23. SSW) als pathologischen Schwangerschaftsausgang ein. Das Schwangerschaftsende vor dem Erreichen der

Lebensfähigkeit des Kindes bezeichnet man als Fehlgeburt. Bei Erreichen der prinzipiellen Lebensfähigkeit des Kindes spricht man von Totgeburt (Surbek 2011). Die Grenzen der Lebensfähigkeit werden derzeit in Deutschland bei 24. Gestationswoche mit einem Graubereich von 22.-23. Woche gezogen (AWMF-Leitlinien nach Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin 2007). Der intrauterine Fruchttod bezeichnet das Absterben des Fetus noch vor Geburtsbeginn (Haag et al. 2007) und zeigt eine Inzidenz von 1-3/1000 (Panzitt et al. 2009). Tabelle 2 zeigt die Risikofaktoren und Pathogenese von Erkrankungen in der Schwangerschaft.

Auch eine diabetische Stoffwechsellage mit erhöhten mittleren Glukosepiegeln (HbA1c ↑) gehört zu den Risikofaktoren für eine gesteigerte perinatale Mortalität und Ausbildung von Embryopathien (Rosenn 1994, CEMACH 2005). Das relative Risiko für die Mortalität bei präexistentem maternalen Diabetes steigt auf das 4-6fache ($s= 2,2-9,4$) (Kleinwechter et al. 2008) bei einer insgesamt perinatalen Mortalität zwischen 22. Gestationswoche und dem 7. Lebenstag bei Typ-1-Diabetes von 2,8% ($s= 1,4-6,6\%$) und Typ-2-Diabetes von 2,5% (2,5-6,7%) (Kleinwechter 2008). Ätiologisch sind hierfür Fehlbildungen, unerklärter intrauteriner Fruchttod, Geburtskomplikationen und Störungen bei Frühgeburtlichkeit wie z.B. Atemstörungen verantwortlich (Vääräsmäki et al. 2002).

Tabelle 2: Risikofaktoren der Schwangerschaft /Abortursachen (modifiziert nach Surbek 2011, Haag et al. 2007)

Typ	Risiko: Störung/Krankheit	Pathogenese
<i>Genetisch</i>	Chromosomenanomalien	Embryonale und plazentare
	Translokationen	Entwicklungsstörung
<i>Anatomisch</i>	Uterusanomalien (Synechien, Uterusmyomatosis, Endometriuminsuffizienz)	Implantationsstörungen, uterine Dysfunktion, Nidationsstörungen
	Cervixinsuffizienz	Aszendierende Infektion, mechanische Störung
	Plazentainsuffizienz	Alimentär, hormonelle Störung
<i>Endokrinologie</i>	Diabetes mellitus, Schilddrüsendysfunktion	Hypo-/Hyperglykämie
	Corpus-luteum-Insuffizienz	peri-/postimplantatorischer Progesteronmangel
	Polyzystische Ovarialsyndrom	Störung der Follikelreifung
<i>Immunologie</i>	HLA-Inkompatibilität der Eltern	Blastozystenimplantationsabwehr
	Antiphospholipidantikörpersyndrom	Thrombophilie
	Blutgruppeninkompatibilität	Haemolyticus neonatorum
<i>Umwelt</i>	Infektionen (Virus, Bakterien, Protozoen)	Sepsis,
	Noxen (Drogen, Genussmittel)	Multiple Teratogenität
	Medikamente/Impfung	(Folsäureantagonismus,
	Ionisierende Strahlung (>200 mSv)	„Infektionen“)
	Mehrlingsschwangerschaft	
<i>Iatrogen</i>	Invasive Diagnostik	Schädigung der Frucht, Fruchthöhle,
	Abruptio	Infektion

Die klinischen Kardinalsymptome sind die vaginale Blutung in unterschiedlicher Intensität und der Unterbauchschmerz. Im Folgenden werden für das Studiendesign relevante Variablen skizziert, die einen Risikofaktor für die Schwangerschaft darstellen und mit einem Diabetes mellitus assoziiert sein können.

1.2.1 Adipositas

Adipositas wird definiert als Vermehrung des Fettgewebes und übermäßige Körpergewichtserhöhung (WHO 2000). Zur Risikoquantifizierung werden unterschiedliche

Prädiktoren verwandt: Body mass index (BMI), Taillenumfang und das Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang („waist-to-hip-ratio“) zur Quantifizierung des viszeralen Fettdepots (Caballero 2007). Die Adipositas ist für viele Erkrankungen ein Risikofaktor. Die Mortalität mit 20% und Morbidität steigt für kardiovaskuläre Erkrankungen z.B. koronare Herzkrankheit (Lenz et al. 2009). Ebenso nimmt die Häufigkeit von Diabetes Typ-2 gegenüber Normalgewichtigen zu (Lenz et al. 2009). Bei Adipositas per magna sind die assoziierten Risiken für Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus Typ-2, Dyslipidämie, Hyperurikämie), kardiovaskuläre Erkrankungen (Hypertonie, Herzinsuffizienz, chronisch-ischämische Herzkrankheit, Varikosis, Thrombophlebitis), Störungen des Bewegungsapparates (Arthrose) und der Atmungsorgane (alveoläre Hypoventilation, Schlaf-Apnoesyndrom, Asthma bronchiale) meist deutlich erhöht, so dass das Risiko nicht nur linear ansteigt. So beträgt das Gesamtmortalitätsrisiko z.B. bei hochgradiger Adipositas 200% gegenüber Normalgewichtigen (Lenz 2009).

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der Adipositas (WHO 2000)

Kategorie	BMI (kg/m²)	Risiko für Begleiterkrankungen
Normalgewicht	18,5–24,9	durchschnittlich
Praeadipositas	25–29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30–34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35–39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Die Prävalenz der Adipositas nimmt global in den Industrienationen dramatisch zu (Cabarello 2007). Durch die vorhandenen Komorbiditäten zum Diabetes mellitus II und Hyperglykämie steigt das Risiko für das Kind bei Adipositas der Mutter (Schäfer-Graf 2009, Norman & Reynolds 2011).

1.2.2 Vorzeitige Wehentätigkeit

Unter einer vorzeitigen Wehentätigkeit versteht man das Auftreten von schmerzhaften Kontraktionen vor dem Beginn der 38. SSW (>3 Kontraktionen/h), die mit einer Frühgeburt und damit verbundener erhöhter kindlicher Morbidität und Mortalität assoziiert sind (Goerke & Valet 2006). Ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehen besteht bei Schwangeren mit

Diabetes mellitus mit einer Inzidenz von bis zu 31,1% bei z.B. Insulin-abhängigen Diabetikerinnen (Mimouni et al. 1988) und weiteren Risikofaktoren wie Spätgestosen, Plazenta praevia, Plazentainsuffizienz, Harnwegsinfektion, vaginale Infektion und Polyhydramnion (Netter & Franke 2005). Letztere treten eben wiederum bei Diabetes gehäuft auf.

1.2.3 Zervixinsuffizienz

Eine Zervixinsuffizienz (ICD-10 O34.3-) der Mutter beschreibt eine unzureichende Halte- und Verschlussfunktion der Zervix. Bei progressiver Verkürzung und Dilatation der Zervix kommt es zu gehäuften Spätaborten in der 14.-22. Schwangerschaftswoche (Subek 2011). Die Inzidenz schwankt mit 1% für die frühe Zervixinsuffizienz bis 13% bei habituellen Aborten bzw. erhöhtem Alter (Wolf 2004).

1.2.4 Noxen

Die Vulnerabilität des Kindes gegenüber Noxen ist in der Schwangerschaft von der Phase der Organogenese abhängig (Schmider-Ross 2009, Haag et al. 2007, Gruber 2009). Exogene Noxen, z.B. antibiotische Therapie, Medikamente und Drogen, z.B. Kokain, Alkohol, können zu Fehlbildungen, Wachstumshemmung und einer gestörten Organfunktion, z.B. Intelligenzminderung, führen. Transplazentar wirksame Noxen tragen zu einer karzinogenen Genese bei und zeigen damit teratogene Wirkung (Schmider-Ross 2009). Bei Diabetes mellitus kann es zu gehäuften Infektionen und damit verbundenem notwendigen Einsatz von Antibiotika kommen, z.B. bei Therapie ascendierender Harnwegsinfekte; wobei die Bedenklichkeit beim Einsatz überschätzt wird (Haas & Maschmeyer 2008).

1.2.5 Infektionen

Die Infektionen treten als konnatale-diaplazentare, perinatale und als postnatale Infektionen und bei maternaler Vorerkrankung (z.B. HIV) auf, die in der Frühschwangerschaft v.a. auf virale Infektionen und in der Spätschwangerschaft auf ascendierende bakterielle Infektionen zurückzuführen sind (Kröner & Koletzko 2010, Hoffmann 2007):

- Virale Infektionen: Röteln, Hepatitis B, Herpes simplex, Zytomegalie (CMV), Parvovirus B19.
- Bakterielle Infektionen: Streptokokken der Gruppe B, Escherichia coli, Chlamydia trachomatis, Listeria monocytogenes (Listeriose), Treponema pallidum (Lues); Protozoen: Toxoplasmose.

Das Infektionsrisiko ist bei Diabetes mellitus z.B. für Harnwegsinfekte durch Glucosurie als Bakteriennährboden erhöht (Haag et al. 2007, Bühling 2009). Das Neugeborene reagiert mit

systemischen entzündlichen Reaktion auf Mikroorganismen (SIRS = systemic inflammatory response syndrome), die sich bis zu einer generalisierten Sepsis (Kröner & Koletzko 2010), sowie erregerspezifischen Fehlbildungen und Spätschäden entwickeln können (Hoffmann 2007).

1.2.6 Mehrlingsschwangerschaft

Mehrlingsschwangerschaften kommen in ca. 1% der Fälle vor (Haag et al. 2007). Die Auftretenswahrscheinlichkeit für Zwillinge, Drillinge usw. wird nach der Hellin-Regel $1:85^{\text{Anzahl der Mehrlinge}}$ beschrieben. Während der Schwangerschaft sind Mehrlinge dem Einzelkind im Nachteil, da sich das intrauterine Wachstum frühzeitig verlangsamt und das Frühgeburtsrisiko erhöht (5-fach, Gruber 2009). Perinatal besteht für Mehrlinge ein überdurchschnittliches Risiko in Bezug auf Morbiditäts- und Mortalitätsraten (3- bis 4-fach erhöht, Dudenhausen & Maier 2010, Gruber 2009, Fischer 2011). Das Risiko der Mutter, z.B. an einem Gestationsdiabetes zu erkranken, steigt bei Zwillingsschwangerschaften um 3-6% und bei Drillingschwangerschaften sogar um 22-39% an (Fischer 2011). Pathophysiologisch kommt es bei Mehrlingsschwangerschaften zu einem erhöhten Anstieg insulinantagonisierender Hormone und somit bei latenter Glukosetoleranzstörung der Mutter schneller zu einem relativen Insulinmangel (Heyl & Stoz 2001).

1.3 Erkrankung Diabetes mellitus für Mutter und Kind

Epidemiologie. Der Diabetes mellitus hat derzeit eine Prävalenz von 8,9% in Deutschland mit steigender Tendenz (Hauner 2012). Mit dem Begriff des Diabetes in der Schwangerschaft sind der Gestationsdiabetes (GDM) und ein präkonzeptioneller bereits bekannter Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus zu unterscheiden (Böttcher 2006).

Ätiologie. Der Typ-1-Diabetes ist eine autoimmun vermittelte Erkrankung mit absolutem Insulinmangel (Steldinger et al. 2007). Beim Typ-2-Diabetes besteht vorwiegend eine periphere Insulinresistenz bei u.a. Defekt der peripheren Insulinrezeptoren, der häufig mit Adipositas vergesellschaftet ist (80% Adipositas bei Typ-2-Diabetes; Fischer 2011). Der Gestationsdiabetes wiederum ist eine erstmals in der Schwangerschaft auftretende oder diagnostizierte Kohlenhydratstoffwechselstörung der Mutter (Panzitt et al. 2009, Lang et al. 2009, American Diabetes Association 2007) mit eingeschränkter Glukosetoleranz. Der Gestationsdiabetes kommt bei 3-5% der Schwangerschaften vor (Pildern von Steinburg 2011). Er macht 90% aller manifesten Diabeteserkrankungen in der Schwangerschaft aus (Fischer 2011). Postprandial besteht meist eine Hyperglykämie (Breckwoldt & Schneider 2008). Pathophysiologisch liegt dem Gestationsdiabetes ein unzureichend an die Schwangerschaft

adaptiertes Insulin-Glukosegleichgewicht zu Grunde (Panzitt et al. 2009). Die antiinsulinären Hormone der Schwangerschaft bewirken eine erhöhte Insulinresistenz zur alimentären Versorgung des Feten, welche gesunde Schwangere durch eine erhöhte Insulinsekretion kompensieren. Bei Gestationsdiabetikerinnen besteht ein relativer Insulinmangel bei Beta-Zelldysfunktion oder eine pathologisch erhöhte Insulinresistenz (Panzitt et al. 2009). Ein besonderes Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes haben adipöse Frauen (BMI >27 kg/m²), die häufig mit einer Insulinresistenz gekoppelt ist, und Mütter mit entsprechender familiärer Prädisposition (Haag et al. 2007).

Diagnostik. Der Gestationsdiabetes ist meist asymptomatisch, da eine typische Polyurie und Polydipsie fehlen können (Fischer 2011), so dass eine nicht bekannte diabetische Stoffwechsellage oft erst durch ein intensiviertes Screening im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge entdeckt wird. Neben dem unspezifischen Urinstreifentest auf Glukose, dem 50-g-Glukose-Belastungstest in der 24.-28. Schwangerschaftswoche, ist der orale Glukosetoleranztest (oGTT, 75 g-Glukose-Belastungstest) der Test mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Entdeckung eines Gestationsdiabetes. Hierbei werden nach der Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes 75 g Glukose verabreicht und der Blutzuckerspiegelwert nach 1h und 2h bestimmt. Pathologisch sind eine positive Glukosurie im Urin oder ein 60-Min Glukosewert ≤140 mg/dl im 50 g-oralen-Glukose-Belastungstest (oGTT). Nach den Konsensusdiagnosekriterien der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups gelten für den 75 g-oGTT die in der Tabelle 4 angegebenen Grenzwerte (Fischer 2011, Metzger et al. 2010).

Tabelle 4: Konsensusdiagnosekriterien bei Gestationsdiabetes für den 75-g-oGTT im venösen Plasma nach International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (Metzger et al. 2010)

oGTT	mg/dl	mmol/l
Nüchtern	92	5,1
Nach 1h	180	10,0
Nach 2h	153	8,5

International gibt es keine einheitliche Verständigung über Grenzwerte, die Anzahl notwendig positiver Grenzwertüberschreitungen und Blutabnahmematerial z.B. venöses Plasma vs. kapillares Vollblut (Lang et al. 2009, Leary et al. 2010, Farrar et al. 2011). Neben dem

maternalen oGTT steht im Hochrisikokollektiv der Nachweis eines Hyperinsulinismus des Feten im Rahmen einer intrauterinen invasiven Diagnostik mit Amnionzentese in der 31.-32. SSW zur Verfügung (Panzitt et al. 2009).

Therapie. Die Pedersen-Hypothese besagt, dass die maternale Hyperglykämie mit der fetalen Hyperglykämie und Hyperinsulinämie assoziiert und mit den oben beschriebenen negativen Konsequenzen verbunden ist (Pedersen 1952).

Ziel sind daher Nüchternblutzuckerwerte <90 mg/dl (5 mmol/l), postprandial-1h-Wert <130-140 mg/dl (7,2-7,8 mmol/l) bzw. Erreichung eines postprandial-2h-Wertes <120 mg/dl (6,7 mmol/l) (Fischer 2011, Panzitt et al. 2009). Dies wird durch eine diätetische Einstellung des Gestationsdiabetes bzw. normoglykämische Einstellung von Typ-1-Diabetikerinnen durch eine Insulintherapie bei Vermeidung von Hypoglykämien erreicht (Fischer 2011, Kleinwechter et al. 2011).

1.3.1 Symptome und Risiken für die Mutter

Es können akute und Langzeitfolgen durch den Diabetes mellitus für Mutter und Kind entstehen, die sich teils gegenseitig bedingen. Das maternale Risiko für eine Präeklampsie und/ oder Eklampsie steigt (8-fach erhöht, Panzitt et al. 2009, Steldinger et al. 2007). Ebenso ist das Risiko für einen schwangerschaftsassozierten Hypertonus (SIH) und die Häufigkeit von Geburtsverletzungen durch Einstellungsanomalien, Makrosomie des Kindes und etwaige notwendige Sectio erhöht (Böttcher 2006). In der Tabelle 5 sind die Diabetes mellitus spezifischen Risiken zusammengefasst.

Tabelle 5: Schwangerschaftsbezogene Symptome und Risiken des Diabetes mellitus der Mutter (modifiziert nach Böttcher 2006, Haag et al. 2007, Fischer 2011)

- Makroangiopathien (Plazentaminderperfusion, arterielle Hypertonie, zerebrale Durchblutungsstörungen)
- Mikroangiopathien (Nephropathien, Retinopathien)
- Elektrolyt- und Volumenverschiebungen (Polyhydramnion, Hypkaliämie)
- Hypoglykämie / Hyperglykämie (Embryofetopathia diabetica, Makrosomie)
- Infektionen (Harnwegsinfekte)
- Metabolische Störungen (ketoazidotische Störungen, hyperosmolare Störungen, diabetische Laktatazidose)
- Polyneuropathie (Schwangerschaft ist kein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung/Verschlechterung einer diabetischen Neuropathie Vérier-Mine et al. 2005)
- Erhöhtes Risiko für Sectio, vaginale-operative Entbindungen, Geburtsverletzungen, atonische Nachblutungen (Makrosomie, Schulterdystokie, Plexusparese)
- Langzeitrisiko (Entwicklung eines manifesten Typ-2-Diabetes 50% innerhalb von 10 Jahren)

Das Langzeitrisiko für die Manifestation eines nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus liegt bei Gestationsdiabetikerinnen im Verlauf bei bis zu 50% (O`Sullivan 1991, Kjos et al. 1995, Dalfrà et al. 2001, Oldfield et al. 2007) – postpartum werden bereits bis zu 9% als Typ-2-Diabetikerinnen identifiziert (Katon et al. 2012).

1.3.2 Symptome und Risiken für das Kind

Aufgrund eines bestehenden Diabetes mellitus bzw. Gestationsdiabetes besteht für das Kind ein erhöhtes Risiko.

Ätiologie

Der erhöhte Glukosespiegel und die Veränderung im Aminosäure- und Lipidprofil führen zu einer vermehrten Synthese von Insulin und Stimulation von Wachstumsfaktoren („Kohlenhydrat-Fett-Mast“, Makrosomie, Fischer 2011, Jecht 2009) mit subkutanen Fetteinlagerungen beim Kind (Breckwoldt & Schneider 2008). Als Langzeitfolgen treten Adipositas und Diabetes mit einem 6-fach erhöhtem Risiko für Typ-2-Diabetes im Kindesalter und frühen Erwachsenenalter aufgrund der intrauterinen Stoffwechsellage des Kindes auf (Boney et al. 2005, Böttcher 2006, Panzitt et al. 2009, Yessoufou & Moutairou 2011).

Pathologie

Auftretende Komplikationen einer diabetischen Stoffwechsellage sind die Embryopathia diabetica mit Fehlbildungssyndromen der Organe, Placentopathia diabetica, die bis zum intrauterinen Fruchttod führen kann und die Fetopathia diabetica eines unreifen makrosomen Kindes vgl. Tabelle 6 (Goerke & Valet 2006). Das Risiko für das Kind ist bei einem präexistenten Diabetes mellitus gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (Schmider-Ross 2009).

Tabelle 6: Erkrankungen des Kindes bei Diabetes mellitus der Mutter

Phase	Erkrankung
Embryonal- und Fetalphase	<i>Diabetische Embryopathie</i> (Fehlbildungen) <i>Fetopathia diabetica</i> (Makrosomie, neonatale Adipositas, Polyhydramnion) <i>Placentopathia diabetica</i> (Plazentainsuffizienz)
Geburt	<i>Schulterdystokie, geburtstraumatische Plexusparese</i>
Adaptationsstörungen	<i>Hypoglykämie, postnatale Atemstörungen</i> („Lungenunreife“), <i>Polyglobulie/ Hyperbilirubinämie</i> („Leberunreife“)
Langzeitrisiko	Disposition Typ-2-Diabetes /Adipositas („Intrauterine Programmierung“)

Diabetische Embryopathie. Bei der diabetischen Embryopathie treten Missbildungen auf, die zu Verschlussstörungen des Neuralrohrs (Rückenmarkes), kardiovaskulären Fehlbildungen und einem kaudalen Regressionssyndrom mit hypoplastischer Ausbildung der unteren Wirbelsäule, des Beckens und der Beine führen können (Fischer 2011, Bühling 2009). Die Inzidenz des kaudalen Regressionssyndrom ist bei Kindern diabetischer Mütter mit bis zu 1:100 gegenüber der Normalbevölkerung 1:7500 erhöht (Harting et al. 2007). Als pathologischer Mechanismus wird eine toxische, ischämische oder infektiöse Störung des kaudalen Mesoderms und der kaudalen Chorda dorsalis vermutet, die die Zellmigration und Ausbildung des Neuralrohrs verhindert (Harting et al. 2007).

Fetopathia diabetica. Die diabetische Fetopathie ist durch eine fetale Makrosomie mit einem Geburtsgewicht >90 Perzentile und einen retardierten Reifungsprozess gekennzeichnet (Breckwoldt & Schneider 2008, Speer 2007). Hieraus kann die Entwicklung eines Atemnotsyndroms bei Lungenunreife und Hyperbilirubinämie bei Leberunreife resultieren. Die Makrosomie wiederum kann zu mechanischen Geburtskomplikationen mit z.B.

Einstellungsanomalien und Nabelschnurvorfälle bei Polyhydramnion und vorzeitiger Wehentätigkeit und Blasensprung mit Frühgeburtlichkeit (Frühgeburtsrate 56%) führen (Fischer 2011).

Placentopathia diabetica. Die Placentopathia diabetica kann zur Plazentainsuffizienz, zum Symptom des Small for Gestational Age (SGA) bezogen auf das Reifealter des Kindes und schlimmstenfalls zum intrauterinen Fruchttod führen (Goerke & Valet 2006). Hierbei sind ca. ein Drittel der fetalen Todesfälle (28%) nicht diagnostizierten und damit unerkannten Gestationsdiabetes zuzuschreiben (Fischer 2011).

Schulterdystokie. Eine Schulterdystokie ist eine inkorrekte Einstellung der kindlichen Schulter in das Becken der Mutter, die nach der Geburt des kindlichen Kopfes auftreten kann. Die Schulterdystokie ist bei Diabetes mellitus gehäuft. Die Schulterdystokie führt zum Geburtsstillstand, weil bei einem hohen Schultergradstand die Schulter an der Symphyse hängen bleibt und beim tiefen Schulterquerstand die Schulter quer zur Beckenbodenausgangsebene liegt (Gruber 2009).

Die Schulterdystokie geht durch die pathologischen geburtsmechanischen Kräfte mit zusätzlichen Traumen z.B. Plexusparese, Humerus-/Klavikulafraktur und kann mit traumatischen Hirnschädigungen einhergehen (Steldinger & Klosterhalfen 2007). Der Geburtsstillstand bedeutet wegen des bereits erhöhten Sauerstoffbedarfs von Feten mit Hyperinsulinismus und diabetischer Fetopathie eine zusätzliche Gefahr für eine subpartale Asphyxie (Kleinwechter 2008). In schweren Fällen ist mit einer kindlichen Mortalität von 2-16% bei langanhaltender Kompression von Nabelschnur und/oder Thorax zu rechnen (Steldinger & Klosterhalfen 2007).

Hypoglykämie. Der Grund für die postnatale Hypoglykämie ist die Fetopathie diabetica bei insuffizienter Diabetes mellitus-Therapie mit hyperglykämischen BZ-Werten der Mutter (Kröner & Koletzko 2010).

Eine Hypoglykämie beim Neugeborenen liegt bei Blutzuckerwerten von <47 mg/dl bzw. 2,6 mmol/l und beim Säugling mit BZ <50 mg/dl bzw. 2,8 mmol/l vor (Kröner & Koletzko 2010, Muntau 2007). Postnatal können Neugeborene bei diabetischer Stoffwechsellage der Mutter Hypoglykämien mit BZ <25 mg/dl in den ersten 48h durch eine übermäßige Insulinproduktion aufweisen. Ursächlich hierfür ist das diaplazentar vermittelte hyperglykämische Überangebot, das zu einer Hyperplasie der kindlichen pankreatischen Beta-Zellen geführt hat (Speer 2007). Bei der durch Hyperinsulinismus bedingten Hypoglykämie handelt es sich um eine hypoketotische Hypoglykämie mit besonders ausgeprägter

Gefährdung des ZNS (Muntau 2009). Zusätzlich ist die hepatische Gluconeogenese und Glykogenolyse eingeschränkt (Speer 2007), die eine postnatale Hypoglykämie zusätzlich begünstigt.

Atemstörungen. Das Atemnotsyndrom (Respiratory distress syndrome). Durch die Bildung von intraalveolären hyalinen Membranen bei verminderter Surfactantbildung kommt es bei ca. 1% der Neugeborenen und 30% Frühgeborenen zu einem Atemnotsyndrom mit Hypoxie, Zyanose und Azidose durch Ausbildung von Atelektasen und eines pathologischen Rechts-Links-Shunts postnatal. Das Atemnotsyndrom geht mit erhöhter Letalität von bis zu 30% für das Neugeborene einher (Hoffmann 2007). Es besteht ein vom Gestationsalter abhängiges Risiko z.B. mit 50-60% <30. SSW. Es wird daher eine prophylaktische Glukokortikoidgabe zur Induktion der Lungenreife eingesetzt, um die Komplikationsrate bei Frühgeburtlichkeit zu senken (Strauss 2006). Als maternaler Risikofaktor für die bestehende Lungenunreife und Ausbildung eines Atemnotsyndroms gilt der Diabetes mellitus neben weiteren Faktoren wie Bluthochdruck und Mangelernährung (Strauss 2006). Bereits in utero besteht bei diabetischer Stoffwechsellage der Mutter eine verzögerte Surfactant-Synthese (Speer 2007), die mit der Gefahr eines Atemnotsyndroms (NRDS = Newborn Respiratory Distress Syndrome) und Lungenunreife einhergeht. Ziel sollte daher eine optimale Einstellung des Diabetes mellitus bei der Mutter sein.

Polyglobulie/ Hyperbilirubinämie. Eine neonatale Polyglobulie ist einer Vermehrung der Erythrozyten mit einem erhöhten Hämatokrit >65% (Hämoglobin >22 g/dl) (Speer & Groneck 2011). Eine neonatale Hyperbilirubinämie ist gekennzeichnet durch einer Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins >15 mg/dl (260 µmol/l) über den „physiologischen Ikterus“ hinaus (Muntau 2009). Das Risiko für eine Polyglobulie mit postnataler Hyperbilirubinämie aufgrund der Plazentafunktionsstörung bei Diabetes mellitus der Mutter ist für Neugeborene erhöht (Perrine et al. 1986, Schmider-Ross 2009). Wie bei allen Neugeborenen kann dies aggraviert werden durch eine verminderte Glukuronidierungsfähigkeit der Leber bei Frühgeborenen und einer fetomaternalen Blutgruppeninkompatibilität mit konsekutiver Hämolyse z.B. im Rahmen eines Morbus haemolyticus neonatorum (Muntau 2009).

Prävention

Eine normoglykämie Stoffwechseleinstellung kann das Fehlbildungsrisiko verringern (Breckwoldt & Schneider 2008, Speer 2007). Die kindliche Mortalität liegt bei optimaler Behandlung unter 1% (Bühling 2009).

1.4 Erkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft/Wochenbett

Im Folgenden werden Erkrankungen beschrieben, die mit einem Diabetes mellitus assoziiert sein können bzw. über Drittvariablen z.B. Frühgeburtlichkeit als Co-Variablen in Frage kommen.

1.4.1 Gestosen

Gestosen sind schwangerschaftsspezifische Krankheiten. Diese treten als Frühgestosen z.B. Hyperemesis gravidarum und Spätgestosen im 3. Trimenon als z.B. präeklampsische Gestose oder eklamptischer Symptomkomplex (Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom) aufgrund multifaktoriell bedingter Adaptationsstörungen auf vgl. Tabelle 7 (Haag et al. 2007).

Tabelle 7: Symptomatik der Gestosen (Bühling 2009, Haag et al. 2007)

Gestose	ICD-10	Symptomatik		
		Hypertonie >140/90 mmHg	Proteinurie (>0,5 g/l/24h)	Ödem (generalisiert/peripher)
Gestationshypertonie	O.13	x		
Präeklampsie	O.14.-	x	x	(x)
EPH-Gestose		x	x	x
Pfropf-Präeklampsie	O.11	x (vor Gravidität)	x	x

x = Ausprägung vorhanden, (x) = Ausprägung fakultativ vorhanden,
ICD-10= Internationale Klassifikation der Krankheiten

Präeklampsie

Die Präeklampsie, ICD-10 O14.-, ist eine durch die Schwangerschaft induzierte arterielle Hypertonie und Proteinurie, die häufig mit Ödemen einhergeht und als Vollbild EPH-Gestose (Edema, Proteinurie, arterielle Hypertonie-Gestose) bezeichnet wird (Haag et al. 2007).

Ursächlich sind unter anderem uteroplazentare Durchblutungsstörungen mit Minderperfusion und drohender Plazentainsuffizienz, die zu einer generalisierten Mikrozirkulationsstörung mit Ausbildung eines HELLP-Syndroms, Gerinnungsaktivierung (DIC) und Eklampsie mit Krampfanfällen des ZNS führen kann (Haag et al. 2007). Für den Fetus ist die uteroplazentare Minderperfusion bei Plazentainsuffizienz, -lösung, -infarkten mit Reifungsstörungen, Wachstumsretardierung und erhöhten intrauterinen und perinatalen Mortalität verbunden (Haag et al. 2007). Bei Diabetikerinnen existiert eine erhöhte Inzidenz für die Präeklampsie,

Inzidenz 20 - 45% vs. nichtdiabetische Frauen 5 – 10%, (Cundy et al. 2002, Kleinwechter et al. 2008), und das Risiko ist bis zu 8-fach erhöht (Fischer 2011, Panzitt et al. 2009).

Eklampsie

Die Eklampsie, ICD-10 O15.-, ist eine Komplikation der Präeklampsie mit symptomatischer Beteiligung des ZNS durch Endotheldysfunktion und Gefäßspasmen. Diese können zu neurologischen Prodromi mit Aura in Form von Sehstörungen, Hyperreflexie und frontal manifestierenden Kopfschmerzen führen. Das Vollbild mündet in eine Eclampsia convulsiva, die sich als generalisierter Krampfanfall mit tonisch-klonischen Krämpfen äußert (Haag et al. 2007, Bühling 2009). Die Eklampsie geht mit einer hohen maternalen (5%) und kindlichen Letalität (30%) einher.

HELLP

Das HELLP-Syndrom, ICD-10 O14.2, ist ein Akronym (hemolysis, elevated liver function test, low platelet counts) für den Symptomkomplex aus Hämolyse (Haptoglobinverminderung, Bilirubinanstieg), pathologischen Lebertransaminasen (AST, ALT) und Thrombozytopenie (<115 /nl; Haag et al. 2007, Bühling 2009). Das HELLP-Syndrom weist als Maximalvariante der Gestose alle weiteren Symptome wie Hypertonie, Proteinurie, Ödeme einer Präeklampsie auf (Haag et al. 2007). Bei nahezu einem Drittel der HELLP-Patientinnen (31%) kann eine Blutglukoseintoleranz aufgezeigt werden (Weitgasser et al. 2000).

1.4.2 Anämie

Unter einer Anämie versteht man in der Schwangerschaft einen reduzierten Hämoglobinwert auf <11 g/dl (Bühling 2009, Goerke & Valet 2006, Steldinger et al. 2007) und reduzierten Hämatokritwert, der z.B. auf einen Ferritinmangel bei Blutverlusten und fetoplazentären Mehrbedarf zurückzuführen ist (Pildner von Steinburg 2011). Neben der häufigsten Form der Eisenmangelanämie können megaloblastäre (Folsäure-/Vitamin B12-Mangelanämie) und hämolytische Anämien auftreten (Sichelzellanämien, Thalassämie) auf (Bühling 2009). Die Grenzwerte sind bei bestehender Hämodilution durch steigendes Plasmavolumen gegenüber der Normgrenze außerhalb der Schwangerschaft vermindert. Als kindliche Komorbidität tritt Wachstumsretardierung, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit und eine gesteigerte intrauterine Fruchttodrate auf. Mütterlicherseits sind eine gesteigerte Präeklampsierate, Infektionsgefahr z.B. Pyelonephritis zu verzeichnen (Pildner von Steinburg 2011, Gruber 2009, Bühling 2009), so dass die Anämie eine wichtige Co-Variable ist.

1.4.3 Amnioninfektionssyndrom

Das Amnioninfektionssyndrom (AIS) ist eine intra- oder pränatal erworbene Infektion des Fruchtwassers, der Eihäute, der Plazenta und/oder Frucht. Die AIS tritt bei 1-2% aller Schwangeren auf und ist gehäuft mit einem Blasensprung assoziiert (Gruber 2009, Büscher 2009). Weitere Risikofaktoren sind die Mehrlingsgravidität, niedriger sozialer Status und positive Voranamnese bezüglich Blutungen. In erster Linie handelt es sich um aufsteigende Infektionen mit entsprechendem Keimspektrum. Allerdings sind auch lymphogen und hämatogen verursachte intrauterine Infektionen möglich (Gruber 2009).

1.4.4 Plazentare Erkrankungen

Die anatomische Lage, Struktur oder physiologische Funktion der Plazenta kann beeinträchtigt sein. Die Plazenta praevia ist eine anatomische dystope Lageanomalie vor dem Zervixkanal mit erhöhtem Blutungsrisiko und unter der ggf. eine geburtsunmögliche Lage auftreten kann. Die Abruption placentae beschreibt eine vorzeitige vollständige oder partielle plazentare Lösung vor der Geburt des Kindes bei mutmaßlich ungenügender Invasion von Spiralarterien. Die Plazentainsuffizienz als Minderdiffusions- und Minderperfusionskapazität stellt eine Gefahr für die physiologische fetoplazentäre Versorgung des Kindes dar (Fischer 2011).

Beim Diabetes mellitus zeigt sich eine Unreife des kapillaren Netzwerkes der Plazenta (Siegenthaler & Blum 2006). Für die chronische Plazentainsuffizienz ist eine Assoziation zum präexistentem Diabetes mellitus gegeben (Fischer 2011) und für die Placentopathia diabetica zum präexistentem und Gestationsdiabetes (Bühling 2009).

1.4.5 Geburtstraumatische Verletzungen

Geburtsverletzungen sind alle inneren und äußeren Verletzungen, die unter der Geburt iatrogen oder traumatisch an Damm, Vulva, Vagina, Cervix und Uterus auftreten. Eine iatrogene Verletzung ist die Episiotomie, die das Einschneiden des Damms zur Erweiterung des Beckenausgangs beschreibt (Gruber 2009). Eine traumatische Verletzung mit hoher Morbidität und Mortalität für Kind und Mutter stellt die Uterusruptur dar (Inzidenz 1:1500). Es zeigt sich eine höhere Sectiorate und häufiger vaginal-operative Entbindungen bei diabetischer Stoffwechsellage der Mutter (Bühling 2009) aufgrund der Fetopathia diabetica, eines makrosomen Kindes mit z.B. Gefahr einer Schulterdystokie und geburtshilflichen Verletzungen (Henrich 2010).

1.5 Erkrankungen des Kindes in der Schwangerschaft/Neonatal

Die perinatale kindliche Mortalität, also die Todesfälle, die zwischen der 28. Schwangerschaftswoche und dem 8. Tag post partum oder mit einem Geburtsgewicht >500 g bzw. einer Körpergröße >35 cm auftreten, beträgt in Deutschland 4,69 : 1000 (Goerke & Valet 2006). Die neonatale Mortalität in den ersten vier Lebenswochen beträgt ca. 6:1000 (Kröner & Koletzko 2010).

Im Folgenden werden in Anlehnung an den Phasenablauf „Entwicklung der Schwangerschaft“ (vgl. Anhang) die Erkrankungen des Kindes in der Schwangerschaft und Neonatalzeit beschrieben.

1.5.1 Präkonzeptionelle Störungen (Gametopathie, Genopathie)

Es können Gameto- und Genopathien unterschieden werden. Gametopathien sind Schäden auf Ebene der Genloci bei Mutter oder Vater. Gametopathien entstehen bei Chromosomenaberrationen, aus einer Überzahl, Fehlen oder bei Brüchen von Chromosomen (z.B. Mosaik, Trisomien, Schmider-Ross 2009, Haag et al. 2007). In der Präimplantationsphase gilt das „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ durch das bei irreparabler Schädigung der Zellen ein Abort eingeleitet wird (Schmider-Ross 2009). Ein korrelativer oder kausaler Zusammenhang zum Diabetes mellitus scheint nicht zu bestehen.

1.5.2 Postkonzeptionelle Störungen (Blasto- Embryo- und Fetopathien)

Fehlbildungen sind vor der Geburt entstandene Fehlgestaltungen des Organismus und seiner Organe, die sich als Fehlbildungssyndrome manifestieren können (Hoffmann 2007).

Pathophysiologisch können unterschiedliche Formen unterschieden werden, die von einer Unterentwicklung (Hypoplasie) über eine Fehlgestaltung (Dysplasie) bis zum vollständigen Ausbleiben der Entwicklung eines Körperteils oder Organs (Aplasie/Agenesie) reichen. Darüber hinaus können beispielsweise spezifische Veränderungen, Atresien (Fehlmündungen von Hohlorganen), Lageanomalien (Dystopien, Malrotation) oder Fusionsstörungen paariger Organe auftreten (Hoffman 2007).

Blastopathien zeigen komplexe Fehlbildungen, z.B. Fehlen ganzer Körperteile, die am 4.-6. Tag p.c. auftreten können (Schmider-Ross 2009). Embryopathien sind Störungen der Organogenese, die zu schweren Organmissbildungen während der 2.-9. SSW p.c. führen. Fetopathien sind Ausreifungsstörungen, die nach Abschluss der Organogenese ab der 9. SSW p.c. entstehen (Haag et al. 2007) und häufig funktionelle Defekte darstellen (Haag et al. 2007). Für die verschiedenen Organsysteme, ZNS, Sinnesorgane, innere Organe, Extremitäten etc., bestehen zeitlich unterschiedliche vulnerable Phasen der Organogenese (Schmider-Ross

2009), die zu unterschiedlich schweren morphologischen Störungen führen können. Die Fehlbildungsrate aller Neugeborenen beträgt 7% bei Einschluss kleiner Anomalien bis infauster Fehlbildungen (Haag et al. 2007). Ätiologisch tragen zu den Embryopathien virale Infekte z.B. Röteln, Cytomegalovirus, Varizellen, Herpes simplex, Medikamente, Strahlenbelastung, Drogen- und Genussmittelabusus z.B. Kokain, Alkohol, Nikotinabusus, bei, die je nach Genotyp des Embryos eine unterschiedliche Embryotoxizität entwickeln (Schmider-Ross 2009). Bei den Fetopathien kommen zusätzlich Blutgruppen- oder Rhesusinkompatibilitäten zum Tragen (Gruber 2009).

1.5.3 Adaptationsstörungen

Adaptationsstörungen sind spezielle Erkrankungen, die insbesondere beim Frühgeborenen durch Unreife und unterschiedlichste pathophysiologische Mechanismen entstehen. Auf Diabetes mellitus spezifische Adaptationsstörungen wurden bereits im Kap. 1.3.2 eingegangen. Auf die Asphyxie wird im Besonderen eingegangen, um den Zusammenhang von Hypoxie und pH im Nabelschnurblut zu erörtern, da Nabelschnurblut von den Neugeborenen in der Studie untersucht wurde.

Asphyxie. Der Nabelarterien-pH reflektiert das Ausmaß einer Asphyxie während der Geburt und sinkt mit zunehmender Hypoxie (Fusch et al. 2004). Die Asphyxie tritt mit einer Häufigkeit von 1:100 bzw. mit 9:100 bei Frühgeborenen auf (Hoffmann 2007, Kröner & Koletzko 2010). Pathophysiologisch ist der verminderte pH Ausdruck einer metabolisch-respiratorischen Azidose (Laktat ↑, CO₂ ↑) bei anaerober Energiegewinnung. Die wiederum bewirkt eine pulmonale Vasokonstriktion der Lungenarterien mit pulmonaler Hypertonie und ggf. Persistenz eines „neonatalen“ Rechts-Links-Shunt mit verstärkter Hypoxie im Sinne eines Circulus vitiosus; vgl. „postnatale Adaptation“ im Anhang (Kröner & Koletzko 2010). Ein neonataler Nabelschnur-pH <7,15 und eine intrauterine Azidose pH <7,2 in kapillarem Blut sind Warnzeichen für eine drohende Asphyxie (Hoffmann 2007). Leitsymptome sind die Bradykardie und respiratorische Insuffizienz (Muntau 2007). Es bestehen weitere Definitionsansätze (Kerber et al. 2007) mit mehr oder weniger Kriterien:

- Asphyxie livida: 1-Minute-Apgar 4-6, HF 80-120 /min, unregelmäßige Atmung
- Asphyxie pallida: 1-Minute-Apgar 0-3, HF <80 /min, Schnappatmung oder
- Asphyxie: Apgar <7 oder Nabelarterien pH <7,15 ohne BE-Angabe.

Asphyxie wiederum ist ein perinataler Risikofaktor für ein Atemnotsyndrom (Strauss 2006).

1.5.4 Geburtstraumatische Verletzungen

Geburtstraumatische Schäden können die Haut, Muskulatur, das Skelett, das periphere und zentrale Nervensystem und/oder Organverletzungen betreffen, die passagere oder chronische Folgeschäden einschließen können (Speer 2007, Hoffmann 2007). Die geburtsmechanischen Kräfte z.B. Rotationskräfte, Zugbelastungen und Scherkräfte bewirken Hämatome (Kephalhämatom, Hämatom des Musculus sternocleidomastoideus mit Schiefhals), Plexus- und Nervenlähmungen (periphere Fazialis-, untere Plexuslähmung, Plexus brachialis Lähmung), Frakturen (Klavikulafraktur, etc.) oder Rupturen innerer Organe (Milzruptur) mit spezifischer Symptomatik (Hoffmann 2007), die bei diabetischer Makrosomie gehäuft auftreten können.

1.6 Allgemeine und spezielle Prophylaxe

Ziel der Schwangerschaftsvorsorge ist die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und –geburten (Schiessl 2009).

1.6.1 Schwangerschaftsuntersuchung

Die Schwangerschaftsvorsorge umfasst die Anamnese, gynäkologische Untersuchungen (Fundusstand, Cervixabstrich) Überwachung der Vitalparameter, laborchemische Untersuchungen zur Blutgruppenbestimmung (Rhesusinkompatibilität), Antikörpersuchtest auf irreguläre Antikörper, Infektserologie (Hepatitis, Toxoplasmose, ggf. HIV etc.), sowie drei Ultraschalluntersuchungen in der 9.-12., 19.-22. und 29.-32. SSW p.m. nach Mutterschaftsvorsorge in Deutschland. Diese Untersuchungen liefern biometrische Daten zur Beurteilung der fetalen Entwicklung und Vitalität des Kindes (Haag et al. 2007, Goerke & Valet 2006). Im Untersuchungsgebiet erfolgt über die gesetzliche Kassenleistung hinaus eine Feinsonographie aller Schwangeren als differenzierte Ultraschalluntersuchung zum Organ-screening des ungeborenen Kindes, so dass zusätzliche Daten über den Schwangerschaftsverlauf in der Studie vorliegen.

Nomogramme dienen zum Abgleich des individuellen Skalenwertes des Kindes mit der normalen durchschnittlichen Entwicklung der Gesamtpopulation, z.B. 10.-90. Perzentile bei der Gewichtsentwicklung. Zusätzlich können eine invasive pränatale Diagnostik, z.B. Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und weiterführende Diagnostik durch 3D-Ultraschall, farbkodierte Duplexsonographie und Echokardiographie bei Risikoschwangerschaften und pathologischen Vorbefunden indiziert sein. Therapeutische Maßnahmen können so noch rechtzeitig eingeleitet werden. Die Kardiotokographie (CTG) ist eine nicht-invasive den

Geburtsverlauf begleitende peripartale Überwachung der Wehentätigkeit der Mutter und fetalen Herzfrequenz.

1.6.2 Neugeborenenuntersuchung

Die postnatale Versorgung des Neugeborenen schließt die klinische Beurteilung von Fehlbildungen und geburtstraumatischen Verletzungen ein (Herber-Jonat 2006). Zusätzlich werden laborchemische Parameter aus dem Nabelschnurblut (Blutgasanalysen, pH, Hämatokrit) und bei Kindern aus Risikoschwangerschaften der Blutzucker (bei z.B. Gestationsdiabetes, Diabetes mellitus der Mutter, Frühgeburtlichkeit), Bilirubinwert und Infektionsparameter bestimmt (Herber-Jonat 2006). Die Erstversorgung des Neugeborenen beinhaltet neben geburtshelferischer Maßnahmen (Abnabelung, taktile Stimulation, ggf. Absaugen), die Reifebestimmung (siehe unten) und Erstuntersuchung U1 (Herber-Jonat 2006):

- Biometrische Daten (Gewicht, Länge, Körperumfang)
- Beurteilung der Herz-/Kreislaufadaptation
- Inspektion (Geburtsverletzungen, Fehlbildungen)

In Abhängigkeit von den Ergebnissen und einer geburtshilflichen Notfallsituation kann eine Verlegung in ein perinatales Zentrum, z.B. Kinderklinik, intensivmedizinische pädiatrische Betreuung und stationäre Versorgung von Kind und Mutter notwendig werden.

Exkurs Reifebestimmung

Das Gestationsalter ist die Schwangerschaftsdauer vom ersten Tag der letzten Regelblutung bis zur Geburt des Kindes (Kröner & Koletzko 2010). An Hand des Gestationsalters werden die Kinder in:

- frühgeborene (Gestationsalter <259 Tage bzw. <37. SSW)
- reife (Gestationsalter 259-293 Tage bzw. vollendete 37.-41. SSW),
- übertragene (Gestationsalter >293 Tage bzw. >42. SSW)

Neugeborene unterteilt (Kröner & Koletzko 2010).

Ein weiterer Anhaltspunkt ist das norm-referierte Geburtsgewicht als Perzentilewert und das absolute Geburtsgewicht des Neugeborenen in Gramm vgl. Tabelle 8:

Tabelle 8: Klassifikation des Geburtsgewichtes (Speer 2007, Kröner & Koletzko 2010, Bartmann und Ross 2007, Bauer et al. 2009)

Nomenklatur	Perzentile / absolute Geburtsgewicht* (g)
Reife Neugeborene	Geburtsgewicht = 50. Perzentile (3500 g)
Hypertrophe Neugeborene (LGA: large for gestational age)	Geburtsgewicht >90. Perzentile (>4300 g)
Eutrophe Neugeborene (AGA: appropriate for gestational age)	Geburtsgewicht <10.-90. Perzentile (3000-4300 g)
Hypotrophe Neugeborene (SGA: small for gestational age)	Geburtsgewicht <10. Perzentile (<3000 g)
Untergewichtige Neugeborene (LBL: low birth weight infant)	Geburtsgewicht <2500 g
Sehr untergewichtige Neugeborene (VLBL: very low birth weight infant)	Geburtsgewicht <1500 g
Extrem untergewichtige Neugeborene (ELBW: extremely low birth weight infant)	Geburtsgewicht <1000 g

*Angabe des Geburtsgewichtes für Reifgeborenes (in g)

Das Gestationsalter wird an Hand der postnatalen Reifekriterien durch verschiedene Scoring-Systeme abgebildet. Exemplarisch werden die studienrelevanten Scores, der Apgar-Score und der Petrusa-Index beschrieben.

1.6.2.1 Apgar-Score

Der Apgar-Score ist ein Summenpunkteschema, der den klinischen Zustand des Neugeborenen standardisiert an Hand von fünf Hauptkriterien beschreibt (vgl. Tabelle 9, Apgar 1953). Der 5min-Apgarwert hat eine besondere prognostische Bedeutung (Speer 2007). Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem Apgar-Score und neurologischen Spätschäden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass Frühgeborene nur unzureichend durch den Apgar-Score zu beurteilen sind, da die zur Beurteilung verwendeten Kriterien wie Muskeltonus, Reflexstatus und Atemtätigkeit vom Gestationsalter abhängig sind (Speer 2007).

Tabelle 9: Apgar-Score zur Beurteilung des Neugeborenen (Speer 2007, Apgar 1953)

Kriterium	Ausprägung mit Punktwertung*		
	0 Punkt	1 Punkt	2 Punkt
Herzfrequenz	kein Herzschlag	<100/min	>100/min
Atmung	keine	langsam, unregelmäßig, flach	regelmäßig, Kind schreit
Reflexe beim Absaugen	keine	Grimassieren	kräftiges Schreien
Muskeltonus	schlaff	träge Flexion der Extremitäten	aktive Bewegung der Extremitäten
Hautfarbe	blau oder weiß	Akrozyanose	rosig

*Bestimmung nach 1, 5 und 10 min

1.6.2.2 Petrusa-Index

Der Petrusa-Index beurteilt verschiedene morphologische Kriterien bei Geburten ≥ 30 . SSW zur somatischen Reifebestimmung des Neugeborenen (vgl. Tabelle 10). Kriterien sind insbesondere Haut und Fußsohlen (Verletzlichkeit, Fältelung, Abschilferung), Mamille (Drüsenkörper >10 mm), Ohren (Profil und vollständige Knorpelbildung) sowie die genitalen Reifezeichen (Descensus testis, Größe der Labia minora und majora mit Bedeckung der kleinen Labien) (Speer 2007, Kröner & Koletzko 2010).

Tabelle 10: Petrusa-Index (Hoffmann-La-Roche-Aktiengesellschaft 2003)

Kriterium	Ausprägung (mit Punktebewertung)		
	0 Punkt	1 Punkt	2 Punkt
Haut	rot/dünn + Ödem	rot oder Ödem	rosig
Ohr	formlos, weich	Helix nur oben umgeschlagen	volle Form (Helix völlig umgeschlagen), fest
Brust	roter Punkt	Areola <5 mm	Areola >5 mm
Testes	inguinal	hoch im Skrotum	im Skrotum
Labia majora	<Labia minora	~Labia minora	>Labia minora
Sohlenfalten	distal nur 1–2	distale Hälfte	ganze Sohle

Der Summenscore aus den Bewertungskategorien ergibt die Schätzung des Gestationsalters des Neugeborenen in Wochen (= 30 + Summe der Punktebewertungen) an.

1.6.3 Supportive neonatale Maßnahmen

Adaptationsstörungen mit z.B. Bradykardie, Apnoe/Ateminsuffizienz und metabolischen Störungen (Azidose) können supportive Maßnahmen zur Unterstützung des Herz-/Kreislaufsystems und der Atmung notwendig machen vgl. Tabelle 11.

Tabelle 11: Supportive neonatale Maßnahmen (nach Kröner & Koletzko 2010)

Typ	Merkmal
Atemhilfe (Art der Atemhilfe)	Absaugen der Atemwege, Maskenbeatmung mit O ₂ (21-100% O ₂), assistierte Beatmung (Bebeutelung), CPAP-Atemhilfe, endotracheale Intubation mit maschineller Beatmung
Herzkreislaufstimulation	Herzdruckmassage, Adrenalin
Medikamentengabe und Infusionen	Glukose (-10%), Volumenzufuhr (NaCl 0,9%), Antibiotika.

Eine adäquate perinatale Versorgung bei Notfällen kann eine weitere Verlegung auf pädiatrische Stationen, z.B. neonatologische Stationen, pädiatrische Intensivstation, notwendig machen.

2 Fragestellung

In der Studie sollen Hauptthemenschwerpunkte bezüglich der Blutglukoseintoleranz bei präexistentem Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes gesetzt werden, nämlich die deskriptive Charakterisierung der Mütter mit Blutglukoseintoleranz (bei präexistentem Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes) und Aufdeckung bestehender Interaktionen und Kovariation des Diabetes mellitus mit anderen Risikofaktoren.

Hierzu lassen sich die folgenden Leitfragen ableiten:

1. Bestehen Unterscheidungscharakteristika bezüglich der Gruppe Blutglukoseintoleranzgruppe (präexistenten Diabetes & Gestationsdiabetes) von der Gruppe der Non-Diabetikerinnen?
 - Deskriptiver Parameter (sozioepidemiologische Daten, z.B. Alter, Gewicht etc.)
2. Haben Co-Variablen einen Einfluss auf die Häufigkeit der Blutglukoseintoleranz?
 - Alter, Anzahl der Kinder (Parität) etc.
3. Ist der Risikofaktor präexistenter Diabetes/Gestationsdiabetes mit anderen Risikofaktoren assoziiert?
 - Übergewicht
 - vorzeitige Wehentätigkeit, Blasensprung
 - Infektanfälligkeit etc.
4. Hat die diabetische Stoffwechsellage einen Einfluss auf das Outcome des Kindes und der Mutter?
 - Schwangerschaftsverlauf von Mutter und Kind
 - Frühgeburtlichkeit
 - Fehlbildungen des Kindes
 - Adaptationsstörungen des Kindes
 - Komplikationsrate für Mutter und Kind (geburtshilfliche Komplikationen, Sectiorate, Adaptationsstörungen und weiterer Einsatz therapeutischer Maßnahmen).

3 Material und Methoden

Die aktuelle Arbeit basiert auf den Daten der SNI_P-Studie (Survey of Neonates in Pomerania), die ein Forschungsprojekt des Forschungsverbundes Community Medicine (FVCM) der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und der Universitätsklinik Greifswald ist. Die populationsbasierte SNI_P-Studie verfolgt zwei Hauptziele. Erstens soll eine umfassende Datenerhebung zu neonataler Morbidität und Mortalität mit genauen Angaben des Gesundheitszustandes des Kindes mit Familien-, Sozial-, Schwangerschafts- und Medikamentenanamnese erhoben werden. Zweitens soll die Anlage einer Biodatenbank mit maternalen und kindlicher DNA, Nabelschnurblut und plazentare Gewebe aufgebaut werden. Damit soll Prävalenz-, Ursachen- und Versorgungsforschung perinataler und neonataler Erkrankungen ermöglicht werden (Ebner et al. 2010).

3.1 Studiendesign

Das ausführliche Studiendesign ist bei Ebner et al. 2010 beschrieben, so dass im Folgenden nur die Grundzüge des Studiendesigns zum weiteren Verständnis der Arbeit skizziert werden.

3.2 Untersuchungszeitraum/-region

Die Datenerhebung erfolgte von 05/2002 bis 11/2008. Die Pilotphase dauerte von 05/2002 bis 03/2003. Die Daten der Pilotphase sind im Gegensatz zu Ebner et al. 2010 in die aktuelle Studie mit eingeflossen. Das Studiengebiet erstreckt sich auf den Norden Mecklenburg-Vorpommerns (vgl. Abbildung 1), das von folgenden Geburtskliniken versorgt wird:

- Universitätsfrauenklinik Greifswald (HGW),
- Universitätskinderklinik Greifswald, Abtl. Neonatologie (HGW),
- Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Kreiskrankenhauses Wolgast (WLG),
- AMEOS Diakonie-Klinikum Anklam (ANK).

Zusätzlich wurden Geburten, die von ambulanten Hebammenpraxen, z.B. als Hausgeburten, betreut wurden (Anteil <5%), erfasst.

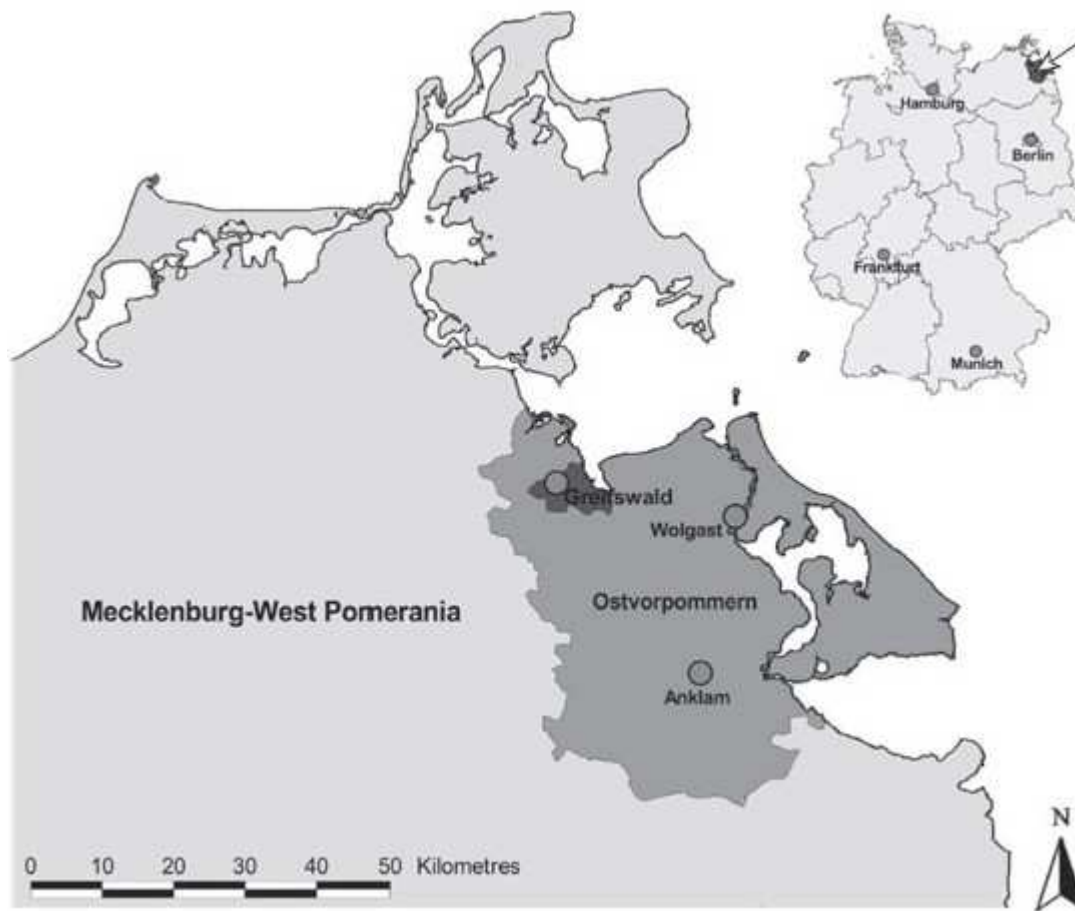


Abbildung 1: Studiengebiet der SNiP-Studie mit den Geburtszentren Hansestadt Greifswald (HGW), Anklam(ANK) Wolgast (WLG) - Ebner et al. 2010

3.3 Untersuchungsablauf

Die Kontaktaufnahme mit den Müttern erfolgte vor der Geburt durch betreuende Hebammen oder ärztliche Kontaktaufnahme im Rahmen des U1-Screenings auf den Entbindungsstationen. Allen schwangeren Frauen wurde eine Aufklärungsbroschüre mit Ablauf und Zielsetzung der Studie ausgehändigt. Die Befragung erfolgte ab dem zweiten Tag post partum durch trainierte Studienärzte „face-to-face“ oder bei vorzeitiger Entlassung als Telefoninterview.

3.4 Ein-/Ausschlusskriterien der Untersuchung

Eingeschlossen wurden alle schwangeren Frauen, die im Studienzeitraum in einem nach Postleitzahlen definierten Studiengebiet (PLZ 17389 – 17999, 17379) des Landkreises Ostvorpommern (OVP) bzw. der kreisfreien Hansestadt Greifswald (HGW) ihren Lebensmittelpunkt und ein Kind geboren hatten – einschließlich Müttern von Kindern mit

Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) und Major-Fehlbildungen.

Die Hauptausschlusskriterien für Mutter und Neugeborenes sind:

1. Unzureichende Verständigungsmöglichkeit (z.B. Sprachbarrieren mit der Mutter)
2. Fehlende Kontaktaufnahme (z.B. frühentlassene Mütter)
3. Ablehner (z.B. Studienablehner, fehlendes Einverständnis bei Minderjährigkeit)
4. Tod
5. Tod des Kindes (<12 Woche p.c.)
6. Adoption (zur Adoption freigegebene Neugeborene)

Unabhängig davon wurden Minimaldatensätze zum Schwangerschaftsverlauf und -outcome für Frauen mit Aborten ab der 15. SSW, Tod des Kindes oder bei fehlenden Datensätzen, z.B. Verlust von Fragebögen, Nicht-Verwertbarkeit, angelegt. In dem Untersuchungszeitraum von 03/2003 – 11/2008 sind 95% aller Neugeborenen und ihre Mütter im Studiengebiet erfasst worden. Es ist eine abschließende Beteiligungsquote von 75% bei einer Ablehnungsquote von 18% und Ausfall wegen anderer Ursache 7% (z.B. nicht mehr kontaktierbaren/„verpassten“ Müttern) erzielt worden (Ebner et al. 2010).

Eine Non-Responderanalyse der Ablehner und „verpassten“ Mütter bezüglich der deskriptiven Daten des Minimaldatensatzes ergab keinen systematischen Ausfall (Selektionsbias) der nicht-teilnehmenden Mütter bezüglich der Variablen Geburtsart und notwendige spezialisierte pädiatrische Nachversorgung ihrer Kinder (Ebner et al. 2010). Die Teilnehmer waren im Gegensatz zu der Gruppe der Non-Responder signifikant älter, weniger häufig Singles, häufiger Erstgebärende, und das Gestationsalter ihrer Kinder war geringer. Bezüglich der signifikanten Unterschiede konnte eine bedeutsame Effektstärke nicht aufgewiesen werden (Ebner et al. 2010).

Insgesamt konnten für die aktuelle Studie N=5403 Datensätze exkl. vorhandener Minimaldatensätze akquiriert werden.

3.5 Untersuchungsinstrumente der Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mit standardisierten face-to-face Interviews, Selbstfragebögen und auf Basis medizinischer Aktenlage (Neugeborenen- und mütterliche Krankenhausakten, Mutterpass) durch trainierte Studienärzte; vgl. Tabelle 12. Des Weiteren wurden Biomarker in Form von maternaler und kindlicher DNA, Plazentagewebe und Nabelschnurblut gewonnen. Neben diesen anonymisierten Daten sind persönliche, unter Verschluss gehaltene Daten für Folgestudien/-kontaktaufnahmen erhoben worden. Die Datenerhebung und –archivierung entspricht den ethischen Grundsätzen der "Deklaration von Helsinki" für die medizinische Forschung am Menschen.

Tabelle 12: Datenübersicht der SNiP-Studie modifiziert (nach Ebner et al. 2010)

Datentyp	Datenquelle	Datenitems/Variablen (exemplarisch)
Medizinische Aufzeichnungen (n=149 items)	Krankenhausakten/Untersuchungen - Mutter - Kind Mutterpass (Schwangerschaftsanamnese, Ultraschall, Laborparameter)	Vaginale Infektionen, Art der Entbindung, Fehlbildungen, APGAR, Lungenreifeinduktion Biometrische Daten
Interview (n=84 items)	Persönliches Interview	Medikamenten-, Familienanamnese, Krankengeschichte
Fragebogen (n=40 items)	Selbstfragebogen	Sozioökonomische/ sozialepidemiologische Daten
Biomarker	Nabelschnurblut Plazenta Schleimhautabstrich	Serum/DNA Plazentagewebe Mütterliche DNA

Nabelschnurblut konnte in 81%, plazentares Gewebe in 78% und mütterliche DNA in 73% der Fälle gewonnen werden (Ebner et al. 2010). Eine Übersicht über alle erhobenen Daten findet sich bei Ebner et al. 2010.

3.6 Operationalisierung des Diabetes mellitus

Die Operationalisierung der Diabetikerinnen vs. Non-Diabetikerinnen erfolgte nach der ICD-10-GM-2011 Systematik. Die Diabetesdefinition als Einschlusskriterien für Schwangere mit Diabetes (O24.-) und Diabetikerinnen (E10-E14) nach ICD-Kriterien sind aus der Tabelle 13 zu entnehmen. In der Studie sind orale Glukosetoleranztests zur Identifikation einer Blutglukoseintoleranz verwandt worden.

Tabelle 13: Definition der Einschlusskriterien für Diabetes mellitus nach ICD-10-GM-2011 Systematik

ICD-Code	Bedeutung
E10-E14 Diabetes mellitus	
E10.- (vgl. O24.0)	Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-1-Diabetes)
E11.- (vgl. O24.1)	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes)
E12.- (vgl. O24.2)	Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung (Malnutrition)
E13.-	Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus
E14.- (vgl. O24.9/O24.3)	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus
O24.- Diabetes mellitus in der Schwangerschaft	
O24.-	Diabetes mellitus in der Schwangerschaft inkl. Geburt und im Wochenbett
O24.0	Diabetes mellitus in der Schwangerschaft: Vorher bestehender Diabetes mellitus, primär insulinabhängig (Typ-1-Diabetes)
O24.1	Diabetes mellitus in der Schwangerschaft: Vorher bestehender Diabetes mellitus, nicht primär insulinabhängig (Typ-2-Diabetes)
O24.2	Diabetes mellitus in der Schwangerschaft: Vorher bestehender Diabetes mellitus durch Fehl- oder Mangelernährung (Malnutrition)
O24.3	Diabetes mellitus in der Schwangerschaft: Vorher bestehender Diabetes mellitus, nicht näher bezeichnet.
O24.4	Diabetes mellitus, während der Schwangerschaft auftretend inkl.: Gestationsbedingter Diabetes mellitus o.n.A.
O24.9	Diabetes mellitus in der Schwangerschaft, nicht näher bezeichnet
P70.- Transitorische Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die für den Feten und das Neugeborene spezifisch sind	
P70.0	Syndrom des Kindes einer Mutter mit gestationsbedingtem Diabetes mellitus.
P70.1	Syndrom des Kindes einer diabetischen Mutter inkl.: Diabetes mellitus der Mutter (vorher bestehend), der sich auf den Feten oder das Neugeborene auswirkt (mit Hypoglykämie)

Die Diagnosen E10-E14 schließen alle Fälle ein, in denen ein Diabetes mellitus Typ-1/-2 oder eine sonstige (E13.-), nicht näher bezeichnete (E14.-) oder diabetische Stoffwechsellaage aufgrund von Malnutrition (E12.-) vorliegen. Die Diagnosen O24.- sind Kohlenhydratstoffwechselstörungen, die vorwiegend mit der Schwangerschaft verbunden sind. Die Diagnose O24.- wird zusätzlich auch für Störungen verwandt, die unter der Geburt oder im Wochenbett auftreten. Die ICD-Diagnosen P70.0 und P70.1 schließen spezifische transitorische endokrine Stoffwechselstörungen des Feten und Neugeborenen ein, die als Reaktion des Kindes auf die endokrinen Stoffwechselfaktoren der Mutter bei gestationsbedingtem Diabetes mellitus (P70.0) oder vorbestehenden Diabetes der Mutter auftreten (P70.1). Die Diagnosen Typ-1-Diabetes schließen somit die ICD-Diagnosen E10.-

und O24.0 und für Typ-2-Diabetes die ICD-Diagnosen E11.- und O24.1 ein. Die übrigen Fälle sind in eine Restkategorie „Sonstige“ subsumiert.

3.7 Statistische Verfahren

Im Folgenden werden die angewandten statistischen Verfahren des Ergebnisteils skizziert. Im Rahmen der deskriptiven Statistik gilt das arithmetische Mittel bei intervallskalierten Daten und der Median bei ordinal- oder nominalskalierten Daten als Maß der zentralen Tendenz. Als Streuungsmaße werden die Standardabweichung ($\pm s$) und/oder Spannweite (range) benannt (Bortz 2005).

Alle Tests zur Interferenzstatistik sind zweiseitig im Sinne einer ungerichteten Hypothese getestet worden. Ausnahmen hiervon sind explizit gekennzeichnet. Für die verwandten Tests ist die Nullhypothese und Interpretation bei einem signifikanten Ergebnis in der folgenden Tabelle 14 angegeben.

Tabelle 14: Übersicht zur Funktion, Nullhypothese und Interpretation der verwandten Testverfahren

Test	Funktion	Nullhypothese	Interpretation bei sig.
Levene-Statistik	Varianzhomogenität	Die Werte der untersuchten Variablen sind varianzhomogen.	Es ist keine Varianzhomogenität gegeben.
Kolmogorov-Smirnov-Test	Normalverteilung/ Zwei-unabhängige Stichproben	Die Werte der untersuchten Variablen sind normalverteilt/ gleiche Grundgesamtheit.	Es ist keine Normalverteilung/ ungleiche Grundgesamtheit gegeben.
Mann-Whitney-U-Test	Testung auf Homogenität der Lage	Die Lage der Population ist gleich.	Die Stichproben unterscheiden sich.
Chi-Quadrat-Test	Häufigkeiten	Die Häufigkeitskategorien sind gleich.	Unterschiedliche Häufigkeitskategorien.

4 Ergebnisse

Im Ergebnisteil werden die demographischen Daten der Gesamtpopulation beschrieben. Es werden die Komorbiditäten bei Blutglukoseintoleranz und maternalen und fetalen Risikoparametern beschrieben sowie die resultierenden Outcomeparameter für Mutter und

Kind bei Diabetikerinnen und Non-Diabetikerinnen. Gestationsdiabetikerinnen und Fälle mit präexistentem Diabetes mellitus werden als Gruppe Diabetikerinnen gemeinsam betrachtet.

4.1 Demographische Daten

Die sozioökonomischen und sozialepidemiologischen Daten sind nach den Standards des statistischen Bundesamtes erhoben (vgl. Hoffmeyer-Zlotnik et al. 2010). Der Datensatz (N=5403), inklusive Daten der Pilotphase, wurde um diejenigen Fälle bereinigt, für die keine Information bezüglich einer Blutglukoseintoleranz vorlag (n=810): Die Gesamtpopulation aller Fälle N= 4593 für die Studie wird im Folgenden beschrieben.

Tabelle 15: Sozioökonomische Variablen

Gültige Fälle						
Ausprägung in % (Anzahl)						
Nettoeinkommen						
[in EURO]	<1000	1000-1999	2000-2999	3000-3999	≥4000	
63,9% (n=2937)	31,1%(914)	34,0%(1000)	23,9%(702)	7,9%(231)	3,1%(90)	
Beschäftigung	erwerbslos	<15h	15-34h	>35h	Ausbildung	Beurlaubung
[Mutter/Vater]						
72,8% (n=3342)	28,0%(937)	2,7%(89)	14,2%(476)	42,9%(1435)	5,5%(185)	6,6%(220)
70,2% (n=3325)	19,0%(613)	1,6%(51)	3,7%(119)	71,8%(2316)	3,7%(119)	0,02%(7)
Familienstatus	geschieden	verheiratet	getrennt	verwitwet	ledig	
74,0% (n=3398)	3,4%(117)	36,6%(1245)	1,3%(45)	0,1%(5)	58,4%(1986)	

In der Tabelle 15 sind ausschnittsweise sozioökonomische Variablen aufgeführt. Das Beschäftigungsverhältnis beschreibt die Erwerbstätigkeit der Mutter vor Beginn des Mutterschutzes und des Vaters zum Zeitpunkt der Befragung. Unter „erwerbstätig“ wird jede bezahlte bzw. mit einem Einkommen verbundene Tätigkeit verstanden, egal welchen zeitlichen Umfang sie hat. In der Gruppe „erwerbslos“ sind alle nicht-erwerbstätigen Personen, z.B. Studenten, Rentner, Arbeitslose, und in der Gruppe „Ausbildung“ sind Lehrlinge und Umschüler aufgenommen.

Angegeben ist der höchste allgemeinbildende Schulabschluss von Mutter und Vater, der ein signifikant höheres Schulabschlussniveau zu Gunsten der Mütter aufweist (Chi-Quadrat=53,6, df=5, p<0,001 asymptotische Signifikanz 2-seitig). Die prozentuale Häufigkeitsverteilung des Schulabschlusses für Mutter und Vater zeigt Abbildung 2. Allerdings sind signifikant weniger

Mütter als Väter erwerbstätig (Exakter Test nach Fisher=74,2, df=1, $p < 0,001$, asymptotische Signifikanz 2-seitig); d.h. trotz höherem Schulabschluss sind weniger Mütter erwerbstätig. Von den Müttern sind mehr als 1/3 (36,6%) verheiratet und leben mit dem Ehepartner zusammen. Über die Hälfte der Paare (58,4%), die ein Kind erwarten, sind ledig. Die Minderheit ist verwitwet (0,1%), geschieden (3,4%) oder vom Ehepartner getrennt lebend (1,3%). Die überwiegende Mehrheit bezeichnet sich allerdings als in fester Partnerschaft lebend ($n=3762/4027$, 93,4%).

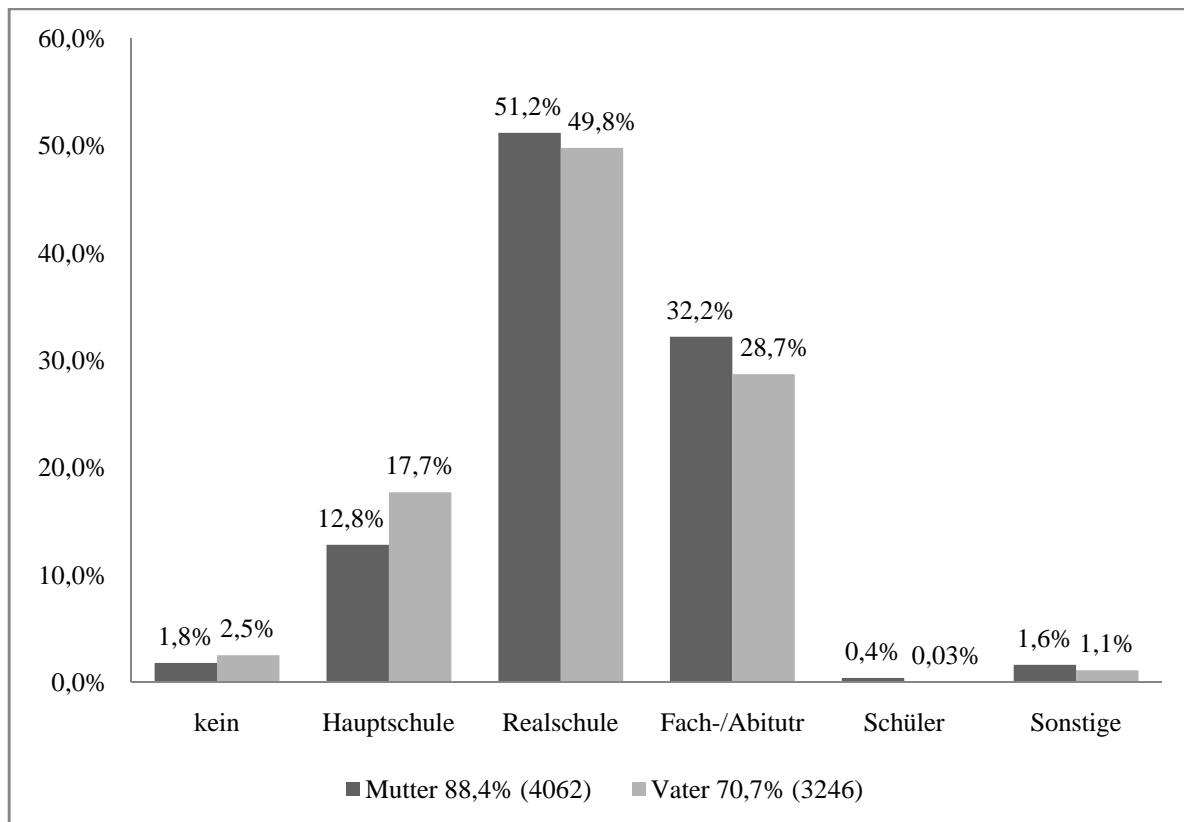


Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeit des Schulabschlusses von Mutter und Vater

Diabetes

Die Prävalenz einer Blutglukoseintoleranz beträgt in der populationsbasierten Studie zum Erhebungszeitpunkt 5,3% (n=243/4593) für Schwangere in Mecklenburg-Vorpommern (vgl. Studiengebiet Kap. 3.2). Für n=810 Mütter lagen keine Angaben zum Diabetes vor (Missing value 15,0% (n=810/5403)).

Tabelle 16: Häufigkeit der Diabetes-Typen in Prozent (%)

	Häufigkeit	Prozent (%)
Typ-1-Diabetes	8	3,3%
Typ-2-Diabetes	2	0,8%
Gestations-Diabetes	222	91,4%
Sonstigen Diabetes	11	4,5%
Gesamt	243	100,0%

Die Häufigkeiten der verschiedenen Diabetestypen, die in der Studie codiert wurden, für Typ-1-Diabetes (ICD E10.9, O24.0), Typ-2-Diabetes (ICD E11.9, O24.1), „Gestations-Diabetes“ (ICD O24.4, P70.0) und „Sonstigen Diabetes“ (ICD E13.-, E14.9, O24.9), sind aus der Tabelle 16 zu entnehmen.

Im Untersuchungskollektiv stellt die Untergruppe „Gestationsdiabetes“ (O24.4=Diabetes mellitus während der Schwangerschaft auftretend inkl. gestationsbedingter Diabetes mellitus o.n.A.) die größte Untergruppe aller Diabetes-Typen mit 91,4% (n=222/243) dar. Insgesamt wurden von den Diabetikerinnen, bei denen eine ständige oder wiederholte medikamentöse Behandlung notwendig war, 4,1% (n=10/243) medikamentös behandelt.

4.2 Komorbiditätsparameter

Dargestellt werden die Komorbiditätsparameter Übergewicht, Alter und Parität der Mutter bei Blutglukoseintoleranz der Mutter.

BMI und Gewichtsentwicklung der Mutter

Die BMI-Klassifikation weist höhere Gewichtsklassen bei Diabetikerinnen vor Beginn der Schwangerschaft als bei Non-Diabetikerinnen auf (vgl. Abbildung 3). Die Prävalenz von Übergewicht (BMI >25) bei „Kein-Diabetes“ beträgt 26,8% (Prävalenz=1029/3840), und bei „Diabetes“ beläuft sich die Prävalenz auf 52,8% (Prävalenz=112/212). Aus dem Quotienten der Prävalenzraten (52,8%/26,8%) resultiert somit ein relatives Risiko bei Übergewicht mit einem BMI >25 von RR=1,97 (Kreienbrock et al. 2012).

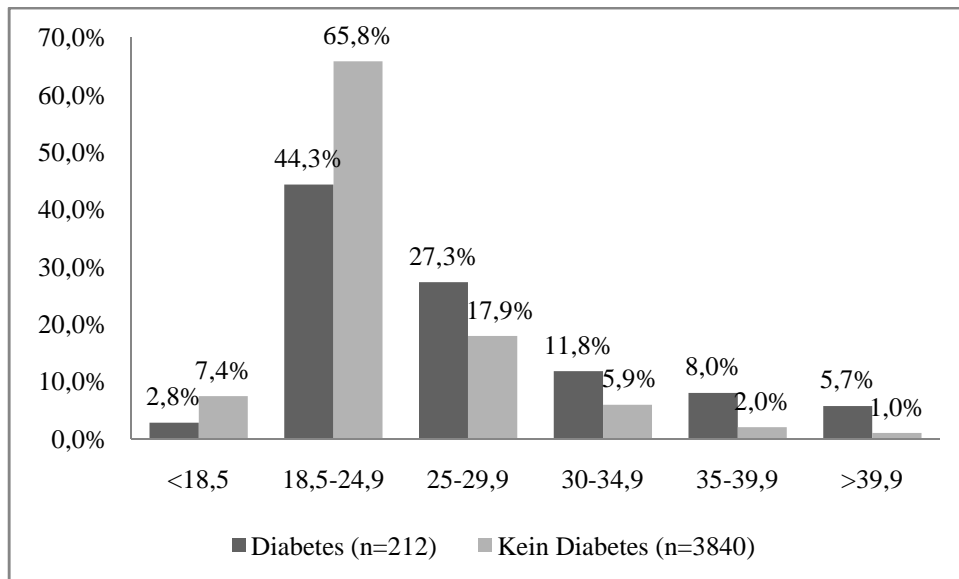


Abbildung 3: BMI-Klassifikation Diabetes vs. Kein Diabetes in Prozent (%)

Das Körpergewicht der Mutter vor Bekanntwerden der Schwangerschaft (vgl. Abbildung 3) und das letzte Körpergewicht der Mutter vor der Entbindung in Kilogramm wird zur Gewichtsentwicklung unter der Schwangerschaft als Differenzgröße verwandt (vgl. Tabelle 17). Positive Werte kennzeichnen eine Gewichtszunahme zum Ausgangsgewicht vor der Schwangerschaft.

Tabelle 17: Gewichtsentwicklung in der Schwangerschaft (in kg)

	N		min	max	range	mean	s	p
Kein Diabetes	3853	Gewicht vor SS	40	176	136	66,2	14,27	1***
Diabetes	212		45	149	104	75,1	19,04	
Kein Diabetes	3840	BMI vor SS	14,7	60,2	45,5	23,4	4,67	1***
Diabetes	212		16,5	51,6	35	27,0	6,54	
Kein Diabetes	3815	Differenzgewicht	-76	82	158	15,0	7,30	1***
Diabetes	210		-15	58	73	13,34	8,51	

¹Kolmogorov-Smirnov-Test für unabhängige Stichproben, *** p<0,001 asympt. Signifikanz (2-seitig)

min=Minimum, max=Maximum, range=Spannweite, mean=arithmetisches Mittel, s=Standardabweichung

BMI=body mass index, SS=Schwangerschaft

Die mittlere Differenz der Gewichtsentwicklung unterscheidet sich für die Gruppe Diabetes 13,3 kg vs. Kein-Diabetes 15,0 kg mit einer größeren Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,6 kg bei den Non-Diabetikerinnen (Kolmogorov-Smirnov-Z=2,133, p<0,001). Das

Ausgangsgewicht unterscheidet sich „zu Gunsten“ eines höheren Gewichts bei Diabetikerinnen von 75,1 kg zu Non-Diabetikerinnen von 66,2 kg (Kolmogorov-Smirnov- $Z=3,432$, $p<0,001$) – ebenso unterscheidet sich der daraus an der Körpergröße standardisierte BMI (Kolmogorov-Smirnov- $Z=4,007$, $p<0,001$).

Einfluss von Alter und Gravida auf die Mutter

Es zeigt sich für die Non-Diabetikerinnen eine linksbetonte/-steile Verteilung im Vergleich zu den Diabetikerinnen, also eine Verteilung zu einem jüngeren Alter bei Geburt bei den Non-Diabetikerinnen (Non-Diabetikerinnen Schiefe=0,350 $s=0,037$, Diabetikerinnen Schiefe=0,268 $s=0,156$).

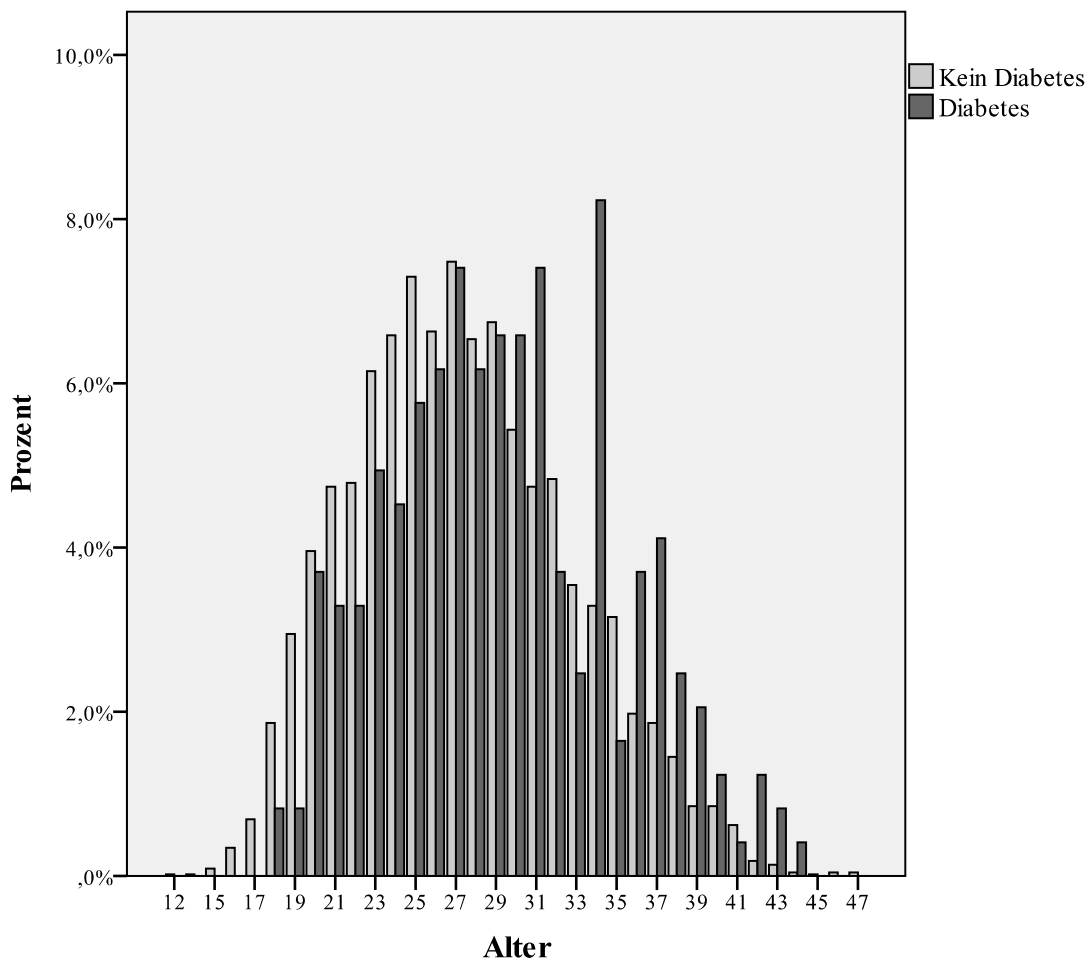


Abbildung 4: Verteilungshäufigkeit des Alters in Abhängigkeit von Diabetes vs. Kein Diabetes

Die Mütter mit Diabetes vs. Non-diabetische Mütter unterscheiden sich in ihrem durchschnittlichen Alter voneinander (Kolmogorov-Smirnov-Z=2,033, p=0,001). Mütter mit Diabetes sind mit einer mittleren Differenz von 1,9 Jahren signifikant älter als Mütter ohne Diabetes (Tabelle 18).

Tabelle 18: Alter der Gebärenden

		N	min	max	range	mean	s	p
Alter (Jahren)	Kein Diabetes	4344	12	47	35	27,4	5,43	1**
	Diabetes	243	18	44	26	29,2	5,68	

[†] Kolmogorov-Smirnov-Test für unabhängige Stichproben, ** p<0,01 asympt. Signifikanz (2-seitig)
min=Minimum, max=Maximum, range=Spannweite, mean=arithmetisches Mittel, s=Standardabweichung

Gravida

Die Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften beinhaltet alle Schwangerschaften mit Lebendgeburten, Totgeburten, Aborten, Abbrüchen und extrauterinen Schwangerschaften außer der aktuellen Schwangerschaft (vgl. Definitionen im Anhang).

Tabelle 19: Vorausgegangene Gravida

	min	max	range	mean	s	p
Kein Diabetes (N=4346)	0	12	12	0,94	1,232	1***
Diabetes (N=242)	0	10	10	1,22	1,416	

[†] Mann-Whitney-U-Test mit Signifikanztest nach Wilcoxon-W *** p<0,001 asympt. Signifikanz (2-seitig)
min=Minimum, max=Maximum, range=Spannweite, mean=arithmetisches Mittel, s=Standardabweichung

Es zeigt sich ein Unterschied in der mittleren Differenz der Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften von 0,27 Schwangerschaften mehr bei diabetischen Müttern (Mann-Whitney-U=460363,5; mit Signifikanz nach Wilcoxon-W=9906394,5 Z=-3,499, p<0,001, sig. 2-seitig). Frauen mit Diabetes in der aktuellen Schwangerschaft haben häufiger Kinder bekommen (Lebendgeburten) bzw. versucht, Kinder zu bekommen (Aborte, Abbrüche, extrauterinen Schwangerschaften, Totgeburten) als Frauen ohne Diabetes. Die Tabelle 20 schlüsselt die Ausgänge der vorausgegangenen Schwangerschaften für Diabetikerinnen und Nicht-diabetische-Mütter weiter nach Untergruppen auf.

Tabelle 20: Vorausgegangene Schwangerschaftsausgänge

Gültige Werte	Summe SS	Lebendgeburt		Keine Lebendgeburt % (Anzahl)			
		Ja	Nein	Totgeburt	Aborte	Abbrüche	Extrauterin
Kein Diabetes		67,5%	32,5%	0,6%	18,4%	12,4%	1,1%
N= 4346	Σ4275	(2885)	(1390)	(25)	(785)	(532)	(48)
Diabetes		70,6%	29,4%	0,7%	20,5%	7,8%	0,34%
N= 242	Σ293	(207)	(86)	(2)	(60)	(23)	(1)

Chi-Quadrat nach Pearson (Lebend- vs. Keine Lebendgeburt), * p<0,05 asympt. Signifikanz (2-seitig), SS=Schwangerschaft

Es ergibt sich kein Unterschied bezüglich der Auftretenshäufigkeit von Lebendgeburten zu Gunsten einer Lebendgeburt in den vorausgegangenen Schwangerschaften für die Mütter ohne Diabetes (vgl. Abbildung 5; Chi-Quadrat=1,245 df=1, p=0,26^{n.s.}). Im zweiten Analyseschritt folgt die Beurteilung des Schwangerschaftsausgangs ohne das Ereignis „Abbrüche“. Bei der sog. mütterlichen Indikation bei der Interruptio graviditatis (Schwangerschaftsabbruch) werden nach § 218 StGB zwei Fälle eingeschlossen:

- Erstens im Falle einer Gefahr für den körperlichen Gesundheitszustand/das Leben und
- zweitens bei Bedrohung des seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren.

Diese beiden Gründe können allerdings nachträglich nicht unterschieden werden, so dass nicht eindeutig zwischen vitaler somatischer Indikation und rein psychischer Indikation unterschieden werden kann.

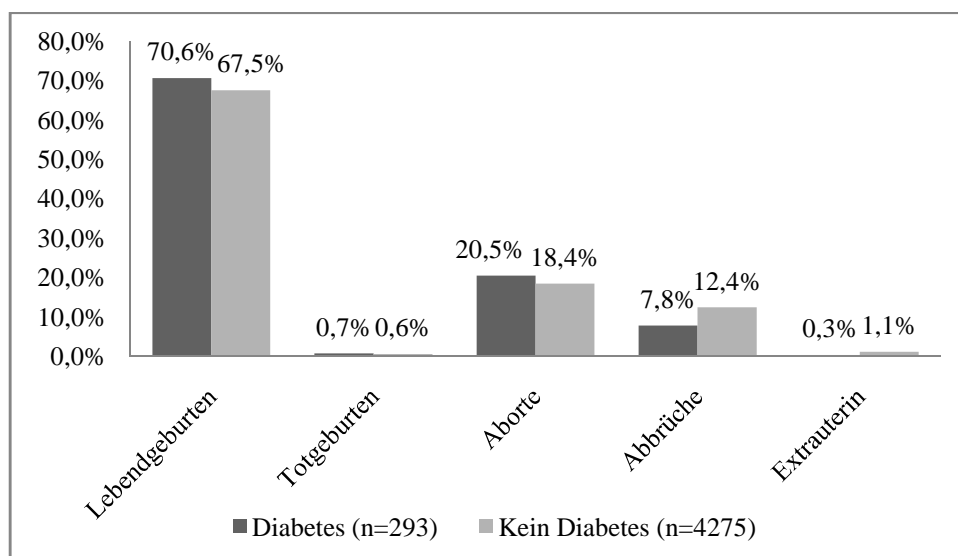


Abbildung 5: Vorausgegangene Schwangerschaftsausgänge

Frauen mit psychischer Indikation müssten zu den Lebendgeburten addiert werden - wohingegen sich diese Frage bei Totgeburten, Aborte und extrauterin Schwangerschaften nicht stellt. Die Auftretenshäufigkeit für Lebendgeburten vs. Totgeburten inkl. Aborte, extrauterine Schwangerschaft bei Diabetikerinnen und Non-Diabetikerinnen unterscheidet sich nicht voneinander, so dass es keinen Überlebensvorteil für Kinder von Müttern ohne Diabetes gibt (Chi-Quadrat=0,0238, df=1, p=0,877).

4.3 Risiko- und Outcomeparameter

Unter den Risikoparametern werden Unterschiede bezüglich der Komplikationen bei Mutter und Kind subsumiert, die zu einem negativen Outcome des Schwangerschaftsverlaufs führen können.

Geburten (Mehrlingsschwangerschaft)

Es zeigt sich ein Unterschied in der Häufigkeit von Mehrlingsgeburten bei Müttern mit Blutglukoseintoleranz von 5,3% zu 2,6% beim Vergleichskollektiv (vgl. Tabelle 21; Chi-Quadrat=5,262, df=1, p=0,022; Odds Ratio=2,08).

Tabelle 21: Geburtsmodalitäten

Ausprägung in % (Anzahl)									
Gültige Fälle									
Geburtsmodus	Spontan	Prim. Sectio	Sek. Sectio	Notsectio	Forceps	Vakuum	Sonstige		
99,8% (n=4585)	69,3% (3184)	14,8% (679)	11,5% (530)	0,4% (18)	1,9% (88)	1,7% (80)	0,1% (6)		
	Spontan	Nicht-spontan						p-Wert	
Diabetes (n=242)	54,5% (132)	45,5% (110)						1***	
Kein-Diabetes (n=4337)	70,4% (3052)	29,6% (1295)							
Geburtslage	Schädellage	Pathol. Lage	Regelwidrige Schädellage	Beckenend-lage	Querlage	Sonstige	1**		
Diabetes (n=229)	84,7% (194)	15,3% (35)	4,8% (11)	8,3% (19)	2,2% (5)	n=10			
Kein Diabetes (n=4177)	90,7% (3790)	9,3% (387)	3,8% (158)	4,8% (201)	0,7% (28)	n=86			
Geburtsgewicht (in g)	>90. Perzentile	≤90. Perzentile	<10. Perzentile	>10. Perzentil				1***	
Diabetes (n=243)	10,3% (25)	89,7% (218)	2,1% (5)	97,9% (238)				1 ^{n.s.}	
Kein-Diabetes (n=4350)	4,8% (208)	95,2% (4142)	4,4% (191)	95,6% (4159)					
Geburtslänge (in cm)					mean	s	min	max	2 ^{n.s.}
Diabetes (n=243)					50,7	2,74	36	56	
Kein Diabetes (n=4348)					50,7	3,24	26	59	
Kopfumfang (in cm)					mean	s	min	max	2 ^{n.s.}
Diabetes (n=242)					34,9	1,80	25	39	
Kein Diabetes (n=4330)					34,8	2,00	19	40	
Gestationsalter (Tage)					mean	s	min	max	2***
Diabetes (n=242)					270,7	12,4	198	290	
Kein Diabetes (n=4296)					274,8	15,2	155	306	
Frühgeburt (<259 Tage)	<259 Tage	≥259 Tage						1 ^{n.s.}	
Diabetes (n=242)	9,1% (22)	90,9% (220)							
Kein-Diabetes (n=4296)	8,8% (379)	91,2% (3917)							
(Mehrlings-)Geburten	Einling	Mehrling	Zwilling	Drilling	Sonstige				
Diabetes (n=243)	94,7% (230)	5,3% (13)	4,9% (12)	0,4% (1)	0,0% (0)	1*			
Kein Diabetes (n=4350)	97,4% (4235)	2,6% (115)	2,6% (112)	0,1% (3)	0,0% (0)				

*** p<0,000, ** p<0,01, * p<0,05 asympt. Signifikanz (2-seitig), n.s.=nicht signifikant

min=Minimum, max=Maximum, mean=arithmetisches Mittel, s=Standardabweichung

¹ Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur ² Kolmogorov-Smirnov-Test für unabhängige Stichproben

Geburtsmodus

Über 2/3 (n=3184/4593, 69,3%) der erfassten Entbindungen erfolgten spontan (vgl. Tabelle 21). Eine Nicht-spontane Geburt schließt die Sectiofälle und Geburten mit mechanischer Geburtsunterstützung, z.B. Forceps- und Vakuumextraktion, ein.

Es zeigte sich für die Diabetes-erkrankten-Mütter ein höheres Risiko (Chi-Quadrat=26,357, df=1, p<0,001) für eine Nicht-spontan-Geburt von 45,5% im Vergleich zu Non-Diabetes-

erkrankten-Müttern von 29,6%. Es kam häufiger zu einem Einsatz von mechanischen Hilfsmitteln (Forceps-, Vakuumextraktion) oder einem chirurgischen Eingriff (Sectio) mit einer Odds Ratio=1,96 bei Diabetikerinnen. Makrosomie bzw. ein erhöhtes Geburtsgewicht gelten als Risikofaktoren für eine vermehrte Sectiorate (s.o.).

Tabelle 22: Geburtsmodus bei Makrosomie bei Diabetikerinnen und Non-Diabetikerinnen

Gültige Fälle N _{Diabetes/Kein Diabetes} =242/4337	Geburtsmodus % (Anzahl)		p-Wert
	spontan	Nicht-spontan	
Makrosomie*	Kein-Diabetes 75%(156)	Kein-Diabetes 25,0%(52)	1 ^{n.s.}
	Diabetes 60%(15)	Diabetes 40%(10)	
Keine Makrosomie	Kein Diabetes 70,1%(2896)	Kein-Diabetes 29,9%(1233)	
	Diabetes 53,9%(117)	Diabetes 46,1% 100)	

*(>90. Perzentile), ¹ Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur asymptotische Signifikanz 2-seitig, n.s.=nicht signifikant

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der makrosomen Neugeborenen in Bezug auf eine nicht-spontane bzw. spontane Geburt sowohl für die Subgruppe Neugeborene diabetischer Mütter als auch nicht-diabetischer Mütter (Diabetikerinnen: Chi-Quadrat=0,134, df=1, p=0,714; Non-Diabetikerinnen: Chi-Quadrat=2,018, df=1, p=0,155). Zur Klassifizierung des Kindes in Bezug auf die intrauterinen Wachstumsverhältnisse werden das Geburtsgewicht, das Gestationsalter, die Körperlänge und der frontooccipitale Kopfumfang des Neugeborenen verwendet. Die Geschlechtsverteilung für beide Gruppen ist nicht unterschiedlich – in der Gesamtpopulation sind 52,6% (n=2288/4591) männliche und 47,3% (n=2057/4591) weibliche Neugeborene, und bei 0,1% (n=3/4591) liegt Intersex vor (Chi-Quadrat=0,413, df=2, p=813).

Geburtslage

Es zeigt sich ein Unterschied bezüglich der Häufigkeit pathologischer Geburtslagen zu regelrechter Schädellage (Chi-Quadrat=8,399, df=1, p=0,004). Bei Ausschluss der Sonstigen-Fälle zeigt sich eine regelgerechte Schädellage (90,7%_{Kein-Diabetes} zu 84,7%_{Diabetes}) häufiger als die pathologischen Lagen (regelwidrige Schädellage, Beckenendlage, Querlage 9,3%_{Kein-Diabetes} zu 15,3%_{Diabetes}).

Tabelle 23: Geburtslage bei Makrosomie bei Diabetikerinnen und Non-Diabetikerinnen

Gültige Fälle N _{Diabetes/Kein Diabetes} =229/4177	Geburtslage % (Anzahl)		p-Wert
	regelmäßige	pathologische	
Makrosomie*	Kein-Diabetes 93,6%(191)	Kein-Diabetes 6,4%(13)	1 ^{n.s.}
	Diabetes 80,0%(20)	Diabetes 20,0%(5)	
Keine Makrosomie	Kein Diabetes 90,6%(3599)	Kein-Diabetes 9,4%(374)	
	Diabetes 85,3%(174)	Diabetes 14,7%(30)	

*(>90. Perzentile), ¹ Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur asymptotische Signifikanz 2-seitig, n.s.=nicht signifikant

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der makrosomen Neugeborenen in Bezug auf eine pathologische bzw. regelmäßige Lage sowohl für die Subgruppe Neugeborene diabetischer Mütter als auch nicht-diabetischer Mütter (Diabetikerinnen: Chi-Quadrat=0,160, df=1, p=0,689. Non-Diabetikerinnen: Chi-Quadrat=1,788, df=1, p=0,181).

Geburtsgewicht/-länge

Angegeben sind die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht, die in Bezug auf ihr Gestationsalter die 90. Perzentile übertreffen (Bauer et al. 2009, Bartmann & Roos 2007, Muntau 2009), da dies ein Hinweis auf eine diabetische Stoffwechsellage der Mütter und damit verbundene Fetopathia diabetica mit Makrosomie ist. Es zeigt sich ein Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens einer Makrosomie (>90. Perzentile; Chi-Quadrat=13,370, df=1, p<0,001) mit einer Odds Ratio=2,28. Neugeborene von diabetischen Müttern haben ein höheres Risiko für eine Makrosomie, aber weisen kein durchschnittlich höheres Geburtsgewicht auf - mit einer mittleren Differenz von nur 69,8 g (Kolmogorov-Smirnov-Z=0,968, p=0,306^{n.s.}; Tabelle 21). Es besteht kein Unterschied für die Auftretenshäufigkeit für ein Geburtsgewicht <10. Perzentile, Small for Gestational Age, für Kinder von Diabetikerinnen und Non-Diabetikerinnen (Chi-Quadrat=2,522, df=1 p=0,112).

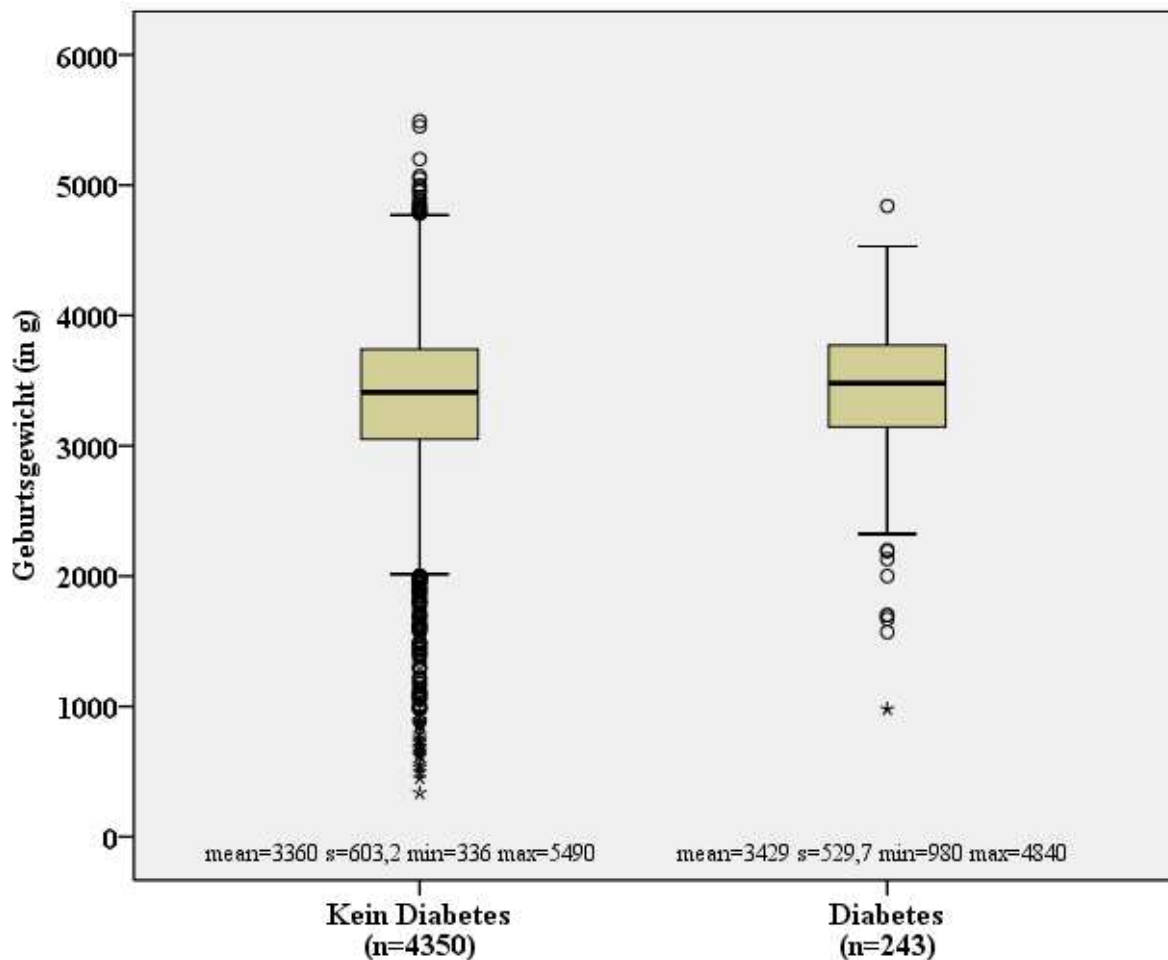


Abbildung 6: Boxplot zum Geburtsgewicht des Kindes (in g)

Die Abbildung 6 zeigt die Lage- und Streuungsmaße des Geburtsgewichtes an Hand eines Boxplots durch Gegenüberstellung von Kindern diabetischer-Mütter und Non-Diabetikerinnen. Man erkennt eine größere Spannweite und Varianz der Geburtsgewichte bei Non-Diabetikerinnen und die bereits charakterisierten Mittelwerts- und Streuungsmaße, des nicht normalverteilten Geburtsgewichtes (Kolmogorov-Smirnov_{Kein Diabetes}=0,062, df=4349, $p < 0,000$; Kolmogorov-Smirnov_{Diabetes}=0,070 df=243 $p = 0,006$).

Die Geburtslänge und der frontooccipitale Kopfumfang unterscheidet sich nicht signifikant in ihrer Grundgesamtheit (Kolmogorov-Smirnov- $Z_{\text{Geburtslänge}} = 0,519$, $p = 0,951$; Kolmogorov-Smirnov- $Z_{\text{Kopfumfang}} = 0,788$, $p = 0,564$).

Frühgeburtlichkeit (Gestationsalter)

Frühgeburtlichkeit wird als ein Gestationsalter < 259 Tage bzw. als Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche definiert (Bartmann & Ross 2007). Neugeborene von

diabetischen Müttern werden mit einer mittleren Differenz von 4,2 ($s=\pm 1,0$) Tagen früher geboren als Kinder von Non-Diabetikerinnen (Kolmogorov-Smirnov-Z=3,568, $p<0,001$ sig. 2-seitig, vgl. Tabelle 21). Es konnte allerdings nicht gezeigt werden, dass die kürzere Austragungszeit bzw. das geringere durchschnittliche Gestationsalter mit einer vermehrten Frühgeburtlichkeit (<259 Tage bzw. <37 Woche) bei Diabetikerinnen (9,1%, $n=22/242$) gegenüber Non-Diabetikerinnen (8,8%, $n=379/4296$) einhergeht (Chi-Quadrat=0,01, $df=1$, $p=0,979$). Die Tabelle 24 zeigt das Gestationsalter in Wochen gegliedert nach Klassen - ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes.

Tabelle 24: Frühgeburtlichkeit

Gültige Werte	Gestationsalter in Wochen			
	<27	27-30	31-36	>37
Kein Diabetes (n= 4343)	0,4%(16)	1,0%(44)	7,4%(321)	91,2%(3962)
Diabetes (n= 243)	0,0%(0)	0,8%(2)	8,2%(20)	90,9%(221)

Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur=1,198, $df=3$, $p=0,753$ n.s.=nicht signifikant

Ob Kinder diabetischer Mütter dennoch morphologisch unreifer sind bzw. eine verminderte Adaptationsfähigkeit aufweisen, zeigt der nächste Auswertungsabschnitt.

Reifescore (Petruzza-Index, Apgar-Score)

Unreife kann Adaptationsstörungen bedingen. Die Neugeborenen wurden nach dem Apgar-Score klassifiziert, um mögliche Adaptationsstörungen zu erkennen und eine etwaige Erstversorgung einzuleiten. Die Gruppen I-III wurden an Hand des Schweregrades der Adaptationsstörungen nach Apgar eingeteilt (Bartmann & Ross 2007) und der 5-min-Apgar-Index als prognostisch validester Parameter verwandt.

Tabelle 25: Klassifikation der Adaptationsstörungen nach Apgar-Index (5 min)

		Apgar-Index nach 5 Minuten			
		Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert
Kein Diabetes (n=4338)	Prozent(Anzahl)	97,8%(4244)	2,1%(90)	0,1%(4)	1 ^{n.s.}
Diabetes (n=243)	Prozent(Anzahl)	97,9%(238)	1,6%(4)	0,4%(1)	

Gruppe I (Apgar-Score 8-10) = „lebensfrische Kinder“
 Gruppe II (Apgar-Score 4-7) = „mittelgradige Depression“
 Gruppe III (Apgar-Score 0-3) = „schwergradige Depression“

¹ Chi-Quadrat nach Pearson n.s.=nicht signifikant

Zwischen den Gruppen Diabetes und Non-Diabetes zeigt sich kein Unterschied in Bezug auf die Adaptationsstörungen klassifiziert nach dem Apgar-Index. Die Verteilung der Häufigkeiten der einzelnen Gruppen ist gleich (Chi-Quadrat=1526, df=2, p=0,466). Es zeigt sich allerdings ein Unterschied für den somatischen Reifestatus von Neugeborenen an Hand des Petrusa-Indexes für Neugeborene >30. SSW. Kinder diabetischer Mütter weisen einen geringeren „mittleren Rang“ des Reifestatus auf (Mann-Whitney-U=143793,5; mit Signifikanz nach Wilcoxon-W=201613,0 Z=-4,885, p<0,001).

Tabelle 26: Somatischer Reifestatus nach Petrusa-Index

	Median	min	max	Mittlerer Rang	p-Wert
Kein Diabetes (n=2872)	40	30	41	1533,95	1***
Diabetes(n=163)	39	34	40	1236,89	

¹ Mann-Whitney-U-Test mit Signifikanztest nach Wilcoxon-W *** p<0,001, asympt. Signifikanz (2-seitig)

Morphologische Defekte

Unter den angeborenen morphologischen Defekten werden alle Minor- und Major-Fehlbildungen zusammengefasst, die auch kleinere morphologische Auffälligkeiten ohne Krankheitswert, z.B. Ohranhängsel, kleinere Hämangiome oder Vier-Finger-Furche, einschließen (vgl. Definitionen im Anhang).

Tabelle 27: Morphologische Veränderungen in Prozent % (Anzahl)

	Pathologie	Ja	Nein	p-Wert
Kein Diabetes (n=3574)	Major-/Minorfehlbildungen	13,3%(477)	86,7%(3097)	1 ^{n.s.}
Diabetes (n=199)	(postnatal)	19,1%(38)	80,9%(161)	
Kein Diabetes (n=3629)	Pathologischer Ultraschall	13,4%(488)	86,6%(3141)	1*
Diabetes (n=148)	(intrauterin)	18,9%(28)	81,1%(120)	

¹ Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur * p<0,05 asympt. Signifikanz (2-seitig), n.s.=nicht signifikant

Es zeigt sich kein Unterschied bezüglich der Prävalenz der angeborenen Fehlbildungen (Chi-Quadrat=0,710, df=1, p=0,400), aber ein Unterschied bezüglich der Auftretenshäufigkeit intrauteriner pathologischer Ultraschalle (Chi-Quadrat=4,81, df=1, p=0,028).

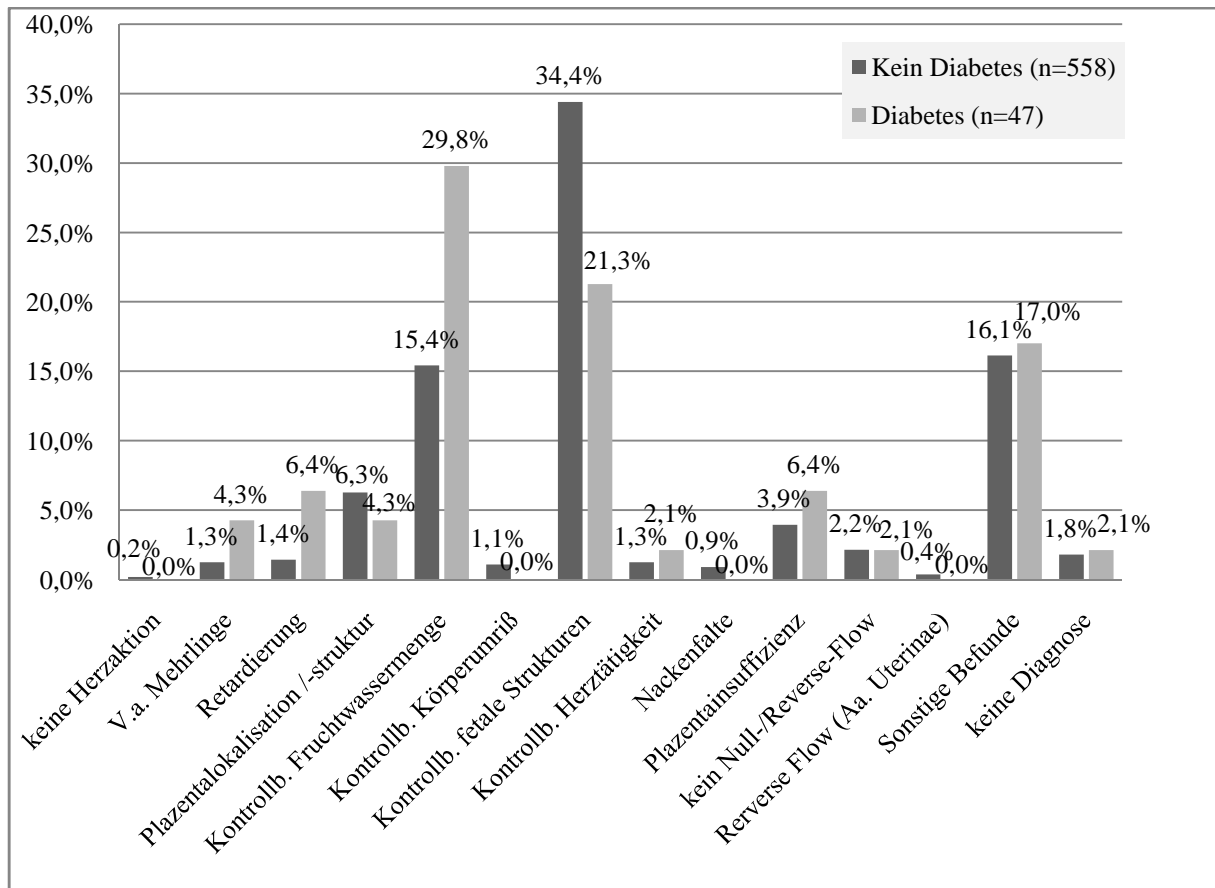


Abbildung 7: Pathologische Befunde im Ultraschall in Prozent (%)

In der Abbildung 7 wird der Prozentsatz der gestellten pathologischen Befunde bei möglicher Mehrfachdiagnosenennung in den durchgeführten Ultraschallsitzungen aufgeführt, die im Mutterpass bzw. nach Aktenlage dokumentiert sind (Pathologische Befunde:

$n_{\text{Kein-Diabetes}}=558$ und $n_{\text{Diabetes}}=47$. Exemplarisch sei hier auf die vermehrte kontrollbedürftige Fruchtwassermenge bei Diabetikerinnen verwiesen.

Nabelschnurblut (Säure-Basen-Haushalt, Asphyxie)

Der Referenzbereich beim Säugling für die Laborparameter des Säure-Basen-Haushalts ist unter Normalbedingungen ein pH von 7,35-7,42 und ein Basenexzess -3 bis +3 mmol/l (Koletzko 2007, Sitzmann 2007). Für Neugeborene gelten in der arteriellen Blutgasanalyse beim reifen Neugeborenen bei der Geburt (nach 1h) pH-Werte von 7,11-7,36 (7,26-7,49) als normwertig und ein Basenexzess mit einem Referenzbereich von -10 bis +2 mmol/l (Sitzmann 2007) als unauffällig. Als peripartale Asphyxie gilt ein Nabelarterien-pH <7,15 (Kerbel et al. 2007). Kinder mit einer Prognose relevanten Asphyxie zeigen häufig eine schwere Azidose mit pH <7,0 (Groneck 2009). Die Klassifikation einer Azidose nach Kerbel

et al. 2007 wird in der Tabelle 28 verwandt und zeigt keinen Unterschied in der Häufigkeit (Chi-Quadrat=0,272, df=1, p=0,602).

Tabelle 28: Arteriell und venöses Nabelvenenblut - Säure-Basen-Haushalt

		mean	s ±	min	max	range	p-Wert
Basenexzess	Kein-Diabetes (n=3028)	-4,10	3,078	-21	+5	26	1 ^{n.s.}
	Diabetes (n=166)	-3,86	3,183	-17	+2	19	
Nabelschnur pH (venös)	Kein-Diabetes (n=3266)	7,35	0,076	6,90	7,69	0,79	1 ^{n.s.}
	Diabetes (n=199)	7,35	0,072	7,04	7,57	0,53	
Nabelschnur pH (arteriell)	Kein-Diabetes (n=4190)	7,29	0,078	6,77	7,55	0,78	1 ^{n.s.}
	Diabetes (n=230)	7,28	0,0730	7,00	7,45	0,45	
„Asphyxie“		Ja (pH<7,15)	Nein (pH≥7,15)				
	Kein Diabetes (n=4190)	5,4%(225)	94,6%(3965)				2 ^{n.s.}
	Diabetes (n=230)	4,3%(10)	95,7%(220)				

mean=arithmetisches Mittel, s=Standardabweichung, min=Minimum, max=Maximum, range=Spannweite,

¹ Kolmogorov-Smirnov-Test für unabhängige Stichproben

² Exakter Test nach Fisher p=0,546, n.s.=nicht signifikant (signif.-1-seitig)

Der Nabelschnur-pH venös und arteriell unterscheidet sich nicht für die beiden Gruppen (Kolmogorov-Smirnov-Z_{venös}=0,712, p=0,691; Kolmogorov-Smirnov-Z_{arteriell}=0,151, p=1,000), somit ist der pH und damit die Auftretenshäufigkeit einer Asphyxie für beide Gruppen nicht unterschiedlich. Der Basenexzess ist ebenfalls nicht signifikant in Bezug auf die Mittelwertdifferenz der beiden Vergleichsgruppen (Kolmogorov-Smirnov-Z=1,062, p=0,209).

Hyperbilirubinämie

Für die Hyperbilirubinämie ist ein Neugeborenenikterus nach ICD 10 P59.-. codiert worden, der einen Neugeborenenikterus durch sonstige und nicht näher bezeichnete Ursachen einschließt, unabhängig davon ob sich dieser im Verlauf normalisiert hat. Ausgeschlossen sind hiervon angeborene Stoffwechselstörungen (ICD 10 E70-E90) und ein Kernikterus (ICD 10 P57.-). Es findet sich kein signifikanter Unterschied in der Auftretenshäufigkeit einer Hyperbilirubinämie (vgl. Tabelle 29).

Tabelle 29: Auftretenshäufigkeit der Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen in Prozent (%)

	Hyperbilirubinämie	
	Ja	Nein
Kein-Diabetes (n=4350)	15,2%(663)	84,8%(3687)
Diabetes (n=243)	18,9%(46)	81,1%(197)

Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur=2,124, df=1, p=0,145 asympt. Signifikanz (2-seitig)

Hypoglykämie

Unter den Diagnosen ICD 10 P70.- werden transitorische Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels verstanden, die für den Feten und das Neugeborene spezifisch sind – insbesondere sollen solche mit expliziter Hypoglykämie P70.0,-1,-3,-4 des Kindes untersucht werden (Tabelle 30).

Tabelle 30: Auftretenshäufigkeit der Hypoglykämie beim Neugeborenen in Prozent (%)

	Hypoglykämie	
	Ja	Nein
Kein-Diabetes (n=4350)	2,3%(98)	97,7%(4252)
Diabetes (n=243)	32,2%(78)	67,8%(164)

Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur=550,862, df=1, p<0,001, asympt. Signifikanz (2-seitig)

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit von Hypoglykämien zu Ungunsten von Kindern diabetischer Mütter. Nahezu ein Drittel aller Neugeborenen von diabetischen Müttern zeigen eine Hypoglykämie vgl. Tabelle 30.

Tod

Die Erfassung der Mortalitätsrate in der frühen Neugeborenenperiode („Neugeborenenmortalität“) ergibt für die Gruppe Diabetikerinnen vs. Non-Diabetikerinnen keinen Unterschied. Insgesamt sind 0,1% (n=4/4331) Todesfälle in der Gruppe der Non-Diabetikerinnen und ein Fall in der Gruppe der Diabetikerinnen (0,4%, n=1/243) berichtet worden (Exakter Test nach Fisher mit p=0,239, 2-seitig).

Infektionen/Amnioninfektionssyndrom/Fruchtwasserqualität

Infektionen stellen eine Gefährdung für die Schwangerschaft dar. Zum Erregernachweis im Genitaltrakt während der Schwangerschaft sind Vaginalabstriche gemacht worden (vgl. Abbildung 8).

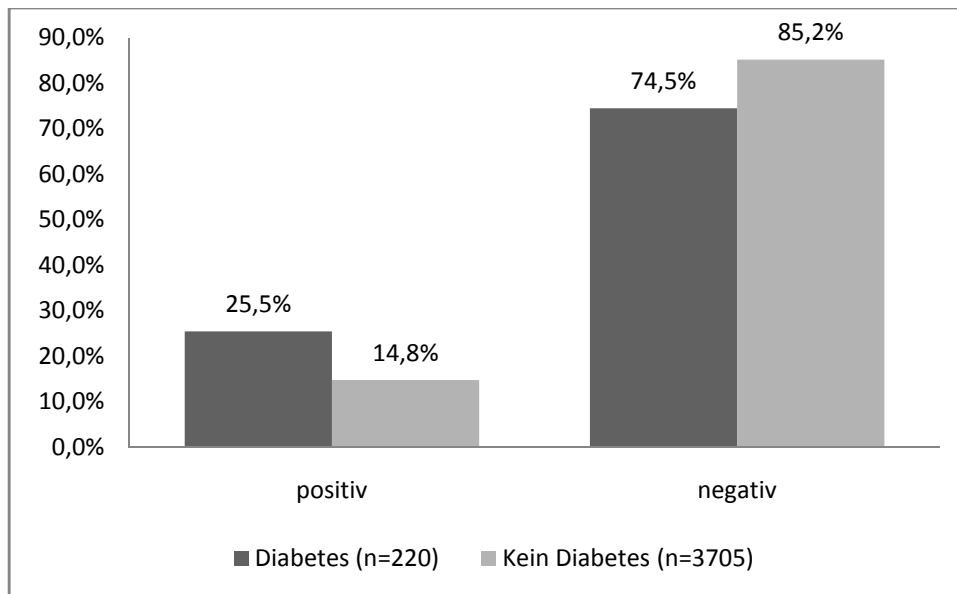


Abbildung 8: Positive und negative Vaginalabstriche in der Schwangerschaft in Prozent (%)

Es zeigt sich für die Gruppe der Diabetikerinnen eine häufigere Anzahl positiver Vaginalabstriche als für werdende Mütter ohne Diabetes (Chi-Quadrat=17,441, df=1, $p < 0,001$).

In der Gruppe der Non-Diabetikerinnen zeigt sich in 0,6% der dokumentierten Fälle (n=21/3622) ein Amnioninfektionssyndrom. Die Verdachtsdiagnose Amnioninfektionssyndrom in der Schwangerschaft wurde in der Gruppe der Diabetikerinnen kein einziges Mal gestellt (0,0% n=0/201). Bei einer erwarteten Häufigkeit von „n=1,1“ Fällen bei den Diabetikerinnen zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Exakter Test nach Fisher mit $p=0,624$, n.s. 2-seitig). Allerdings ist die Auftretenswahrscheinlichkeit des Ereignisses „Amnioninfektionssyndrom“ insgesamt als selten einzustufen.

Ebenso zeigt sich kein Unterschied in der Befundung der Fruchtwasserqualität für die pathologischen Fruchtwasserhältnisse (mekoniumhaltig/grünliches-, blutiges-, eitriges-Fruchtwasser) versus des Normalbefundes in den beiden Gruppen Diabetes (N=223) zu Non-Diabetes (N=4051; mit Chi-Quadrat=0,360, df=1, $p=0,549$).

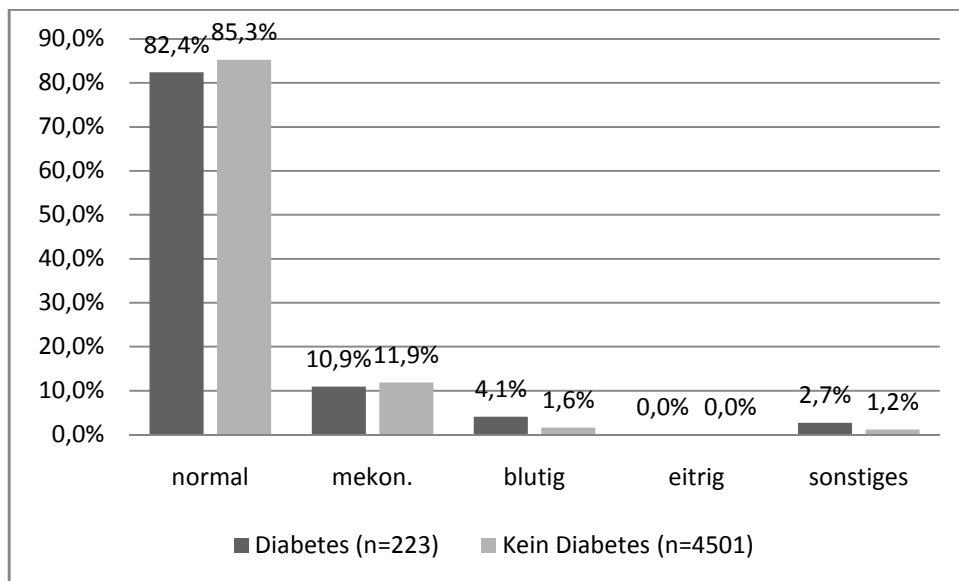


Abbildung 9: Fruchtwasserqualität bei Entbindung

Plazenta

Untersucht wurden beschriebene Normabweichungen der Plazenta. Als unauffällige Plazenta wird eine Plazenta definiert, deren Eihäute vollständig sind und die ohne weitere Auffälligkeiten (Plazentainfarkte/-verkalkungen, Insertio velamentosa, vorzeitige Lösung, retroplazentares Hämatom, Plazenta praevia marginalis, Plazenta praevia partialis, Plazenta praevia totalis) ist. Wurde keine auffällige Plazentaabweichung erwähnt, ist von einem Normalbefund ausgegangen worden.

Tabelle 31: Plazentaauffälligkeiten in Prozent % (Anzahl), Plazentagewicht (in g)

	Plazentaauffälligkeiten			Plazentagewicht		
	positiv	negativ	p-Wert	mean	s	p-Wert
Kein Diabetes (n=4133 ¹ ;1933 ²)	12,2%(503)	87,8%(3630)	1 ^{n.s.}	573,0	139,56	2 ^{n.s.}
Diabetes (n=232 ¹ ;136 ²)	10,8%(25)	89,2%(207)		603,88	154,83	

¹ Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur asympt. Signifikanz (2-seitig), n.s.=nicht signifikant

² Kolmogorov-Smirnov-Test für unabhängige Stichproben

Die erwähnten pathologischen Veränderungen sind im Anhang nach Studienmanual definiert und aufgeführt. Es zeigt sich kein Unterschied bezüglich der Auftretenshäufigkeit der

plazentaren Normabweichungen für die beiden Gruppen (Chi-Quadrat=0,281, df=1, p=0,596). Insgesamt wurde einmalig eitriges Fruchtwasser für die „Diabetesgruppe“ (n=1/4350) codiert. Allerdings ist die mittlere Differenz des Plazentagewichtes mit 39,1 g schwerer bei Diabetikerinnen in der Stichprobe (Kolmogorov-Smirnov-Z=1,261, p=0,083) und zeigt damit zum Geburtsgewicht eine gleichgerichtete Tendenz.

Komplikationen in der Schwangerschaft

Das Auftreten einer spontanen vaginalen Blutung in der Schwangerschaft unabhängig von der Stärke der Blutung wird als Ereignis gewertet. Exkludiert hiervon sind vaginale Blutungen anderer Ursache z. B. nach Geschlechtsverkehr.

Tabelle 32: Komplikationen (spontane vaginale Blutungen, vorzeitige Wehentätigkeit, notwendige ärztliche Behandlung, Medikamenteneinnahme) in Prozent % (Anzahl)

	Art	Ja	Nein	p-Wert
Kein Diabetes (n=3770)	vaginale	17,1%(646)	82,9%(3124)	1 ^{n.s.}
Diabetes (n=213)	Blutung	17,8%(38)	82,2%(175)	
Kein Diabetes (n=3792)	vorzeitige	17,7%(672)	82,3%(3120)	1 ^{n.s.}
Diabetes (n=211)	Wehentätigkeit	19,0%(40)	81,0%(171)	
Kein Diabetes (n=4348)	ärztliche	55,3%(2404)	44,7%(1944)	1 ^{***}
Diabetes (n=235)	Behandlung	85,5%(201)	14,5%(34)	
Kein Diabetes (n=4339)	Medikation in	97,1%(4214)	2,9%(125)	1 ^{n.s.}
Diabetes (n=243)	der SS	98,4%(239)	1,6%(4)	

¹ Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur, *** p<0,001 asympt. Signifikanz (2-seitig), n.s.=nicht signifikant

Es zeigt sich kein Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit von vaginalen Blutungen und vorzeitiger Wehentätigkeit in den beiden Gruppen (Chi-Quadrat_{vag. Blutung}=0,030, df=1, p=0,863; Chi-Quadrat_{Wehen}=133, df=1, p=0,716), so dass es keinen Hinweis für eine Unterscheidung der Gruppen in Bezug auf drohenden Abort, fetale Blutung, Placenta praevia, vorzeitige Plazentalösung, Zervixpolyp und Zervixkarzinom zu geben scheint.

Es zeigt sich, dass Mütter mit Diabetes häufiger eine ambulante ärztlicher Behandlung erfuhren (OR=4,78; Chi-Quadrat=81,890, df=1, p<0,001). Es zeigt sich eine hohe Akzeptanz bzw. Einnahme von Medikamenten inkl. Vitaminen, Mineralien und nicht-rezeptpflichtigen Medikamenten >97% bei der weitgefassten Operationalisierung der Medikamenteneinnahme für beide Gruppe ohne signifikanten Unterschied (vgl. Tabelle 32; Chi-Quadrat=0,871, df=1, p=0,351).

Tabelle 33: Schwangerschaftsgestosen in Prozent % (Anzahl)

	keine	Gestose	Gestations- hypertonie	Präeklampsie	Pfropf- Präeklampsie	p-Wert
Kein Diabetes (n=4350)	96,4% (4194)	3,6% (156)	2,1% (92)	1,3% (55)	0,2% (9)	p=0,359 ^{n.s.}
Diabetes (n=243)	95,1% (231)	4,9% (12)	3,3% (8)	1,6% (4)	0,0% (0)	

Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur, n.s.=nicht signifikant asympt. Signifikanz (2-seitig)

Es zeigt sich kein Unterschied in der Häufigkeit von „Schwangerschaftsgestosen“ (Gestationshypertonie, Präeklampsie, Pfropf-Präeklampsie) bei Diabetes erkrankten Müttern im Vergleich zu nicht an Diabetes erkrankten Müttern (vgl. Tabelle 33, Chi-Quadrat=0,841, df=1, p=0,359). In beiden Gruppen wurden keine Eklampsiefälle codiert.

Erweiterte Erstversorgung / Supportivmaßnahmen postpartal

Für die Neugeborenen zeigt sich eine Gleichverteilung bezüglich der Notwendigkeit einer erweiterten Erstversorgung, wie z.B. Atemhilfe, Herz-Kreislauf-Unterstützung und Medikamentenapplikation, die über die Routineversorgungsmaßnahmen im Rahmen der Kreißsaalerstversorgung hinausgehen (Chi-Quadrat=0,001, df=1, p=0,970) – ebenso für die Lungenreifeinduktion (Chi-Quadrat=0,441, df=1, p=0,507).

Tabelle 34: Supportivmaßnahmen beim Kind in Prozent % (Anzahl)

	Art	Ja	Nein	p-Wert
Kein Diabetes (n=4323)	Lungenreife-	7,0% (302)	93,0% (4021)	1 ^{n.s.}
Diabetes (n=240)	induktion	8,3% (20)	91,7% (220)	
Kein Diabetes (n=4342)	erweiterte	9,6% (418)	90,4% (3924)	1 ^{n.s.}
Diabetes (n=242)	Erstversorgung	9,9% (24)	90,1% (218)	
Kein Diabetes (n=4339)	stationäre	18,9% (819)	81,1% (3520)	1 ^{***}
Diabetes (n=242)	Aufnahme	46,3% (112)	53,7% (130)	

¹ Chi-Quadrat nach Pearson mit Kontinuitätskorrektur, *** p<0,001 asympt. Signifikanz (2-seitig), n.s. =nicht signifikant

Allerdings wurden Neugeborene diabetischer Mütter deutlich häufiger stationär behandelt als Neugeborene nicht diabetischer Mütter (Chi-Quadrat=104,632, df=1, p<0,001). Fast jedes zweite Neugeborene (46,3%) einer diabetischen Mutter wurde stationär aufgenommen, wohingegen nur 18,9% von nicht-diabetischen Müttern (OR=3,70).

5 Diskussion

Der Zusammenhang von Diabetes und negativem Outcome in der Schwangerschaft ist schon seit den 50er Jahren bekannt (Pederson Hypothese 1952, HAPO Study Cooperative Research Group 2009). „Larger and/or fatter infants were more likely to develop hypoglycemia and hyperinsulinemia. These relationships suggest physiologic relationships between maternal glycemia and fetal insulin production” (Metzger et al. 2010a, S. e1545).

Aktuelle Brisanz gewinnt das Thema durch die epidemische Zunahme von Adipositas und Diabetes (Ogden et al. 2006, Hauner 2012), die zu einer erheblichen Zunahme von Diabetes Typ-2 auch bei jungen Frauen führt (Feig et al. 2006, Lawrence et al. 2008, Narayn et al. 2006). In Deutschland ist die Gestationsdiabetes-Prävalenz nach der Perinatalstatistik von 1,47% im Jahr 2002 auf 3,7% im Jahr 2010 gestiegen (Kleinwächter et al. 2011). Die aktuelle Studie liegt in diesem Trend mit vergleichbarer durchschnittlicher Prävalenz von 4,8% (n=222/4593) für den Gestationsdiabetes für den Studienzeitraum 2003-2008. Durch die Interkorrelation der Risikovariablen und pathophysiologische Abhängigkeit von Adipositas und Diabetes (Narayan et al. 2007) werden Schwangerschaften zu Risikoschwangerschaften mit Gefahren für Mutter und Kind. Eine rechtzeitige Erkennung, Diagnose und Behandlung von Diabetes ist daher notwendig. In Anbetracht zusätzlicher Langzeitriskien, die zu Adipositas und metabolischen Störungen mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos von Kindern Gestationsdiabetes-erkrankter Mütter (Schaefer-Graf et al. 2005, Boney et al. 2005) und damit der Folgegeneration im Sinne einer „fetalen Programmierung“ führen können, wird die volkswirtschaftliche Dimension deutlich (siehe unten „Notwendigkeit stationärer Aufnahmen“). Die Kosteneffizienz und der Einsatz von Screening, Diagnose und Behandlung wird ambivalent diskutiert (Hillier et al. 2008, Tieu et al. 2010), so dass individuelle risikoadaptierte Screeningverfahren bis hin zu einem generellen Screening aller Schwangeren empfohlen werden (Round et al. 2011, American College of Obstetricians and Gynecologists 2011).

Ein weiteres diskutiertes Feld ist die Bestimmung von Grenzwerten. Es zeigt sich ein streng linearer Zusammenhang von maternalen Glukosewerten mit einem Teil der negativen Outcomeparameter, so z.B. fetale Makrosomie (>90. Gewichtsperzentile), Nabelschnur C-Peptide und Prozentsatz des Körperfetts über die bekannten Messzeitpunkte (Nüchternglukose, 1h- und 2h-Wert) hinaus (Metzger et al. 2010a, HAPO 2008), der allerdings nicht Untersuchungsaspekt dieser Studie durch das gegebene Studiendesign ist. In Anbetracht der lebhaften Diskussion scheint es hier noch einen weiteren Konsensusbedarf zu geben.

Internationale Studienlage

Die in unserer Studie gewonnenen Ergebnisse entsprechen der internationalen Studienlage der HAPO Study mit $n \sim 25.000$ Probanden. Für die primären und sekundären Outcomeparameter zeigt sich tendenziell eine äquivalente Reproduzierbarkeit der Ergebnisse: „birth weight >90. percentile“, „large for gestational age“, „primary cesarean section“, „preterm delivery“, „intensive neonatal care unit“ (Metzger et al. 2010) bei gegebenen *maternalen prädisponierenden Risikofaktoren* für Diabetes: *Alter* („advanced maternal age“), *Übergewicht* („obesity“; Metzger et al. 2010) und *Parität der Mutter*. Andere Autoren gehen mit der Interpretation weiter: „[...] der Zusammenhang bestand unabhängig vom BMI, Alter und Parität der Mutter. Das heißt, dass die bekannten Komplikationen bei GDM wie Makrosomie tatsächlich auf die erhöhten Blutzuckerwerte zurückzuführen und nicht primär durch die Adipositas der Mutter bedingt sind“ (Schäfer-Graf 2009, S. 255).

Diese mit dem Studienergebnis konsistenten Ergebnisse finden sich in weiteren nationalen und internationalen Studien für die erhöhte *Sectionate* (Pettitt et al. 1980, Jensen et al. 2008) und *Makrosomie* bzw. LGA (Pettitt et al. 1980, Jensen et al. 2008, Sacks et al. 1995, Ferrara et al. 2007).

Die signifikanten Ergebnisse und Untersuchungsparameter der Studie sind im folgenden Fließtext „*kursiv*“ kenntlich gemacht, um diese mit internationalen Studienergebnissen besser vergleichen zu können.

Risikofaktoren und Outcome

Die Studie gibt einen Anhaltspunkt für ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Diabetes in der Schwangerschaft mit steigendem *Alter der Mutter*, erhöhtem *Gewicht der Mutter* ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) vor der Schwangerschaft und *Parität der Mutter* – sowie beim Vorliegen von *Mehrlingsschwangerschaften*. Die Gewichtszunahme bei Diabetikerinnen ist allerdings moderater. Eine diätetische Ernährung ist ein Grundprinzip der Diabetestherapie und könnte als Erklärung herangezogen werden. Desweiteren ist die Gewichtszunahme bei adipösen Schwangeren geringer als bei untergewichtigen bzw. normgewichtigen Frauen, daher kommt es bei Diabetikerinnen, die häufiger adipös sind, mit einem erhöhten Ausgangsgewicht zu einer geringeren Gewichtszunahme.

Als negativer Outcome kann eine erhöhte *Sectionate* bzw. *Einsatz geburtsmechanischer Maßnahmen* sowie die Notwendigkeit einer gesteigerten *postnatalen stationären Aufnahme* des Neugeborenen festgehalten werden. Als ursächlich hierfür können das gesteigerte *Geburtsgewicht*, *Makrosomie* und *reduziertes Gestationsalter* bei somatischer Unreife *Petrussa-Index* (Fetopathia diabetica) vermutet werden. Da allerdings die Unterschiede für

das Geburtsgewicht (69,8 g) und die Reife (Petruzza-Index mit einer Mediandifferenz von 1) marginal sind und damit klinisch nicht-relevant erscheinen - manifestiert sich die Makrosomie als möglicher Faktor für eine gesteigerte Sectiorate heraus. In der Subgruppenanalyse (vgl. Tabelle 22) konnte allerdings nicht gezeigt werden, dass die Makrosomie alleine die Sectiorate erhöht, unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes, so dass bei erhöhter Sectiorate bei Diabetikerinnen eine nicht-identifizierte Drittvariable bzw. der Diabetes selbst für die Wechselwirkung verantwortlich erscheint. Es zeigten sich zudem keine vermehrten Adaptationsstörungen und Notwendigkeiten von supportiven Maßnahmen im Kreißsaal, die auf eine verbesserte Diabetes-Betreuung in der Schwangerschaft hinzuweisen scheinen. Als zusätzliches maternales Risiko für einen negativen Outcome kann eine gesteigerte *Infektanfälligkeit* vermutet werden („Immunsuppression bei Diabetes“, Hien & Böhm 2010), die sich allerdings trotz eines gehäuften intravaginalen Erregernachweises bei den Diabetes-erkrankten Müttern nicht zeigte, bei z.B. insgesamt ähnlichem Fruchtwasserbefund. Letztlich zeigen sich auch Veränderungen bezüglich des *plazentaren Gewichtes*, die auf die veränderten hormonellen und metabolischen Bedingungen durch insulinähnliche Wachstumsfaktoren und Insulin bei Gestationsdiabetes zurückzuführen sein könnten (Hiden et al. 2009, Gicquel & Le Bouc 2006).

In der Studie zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang von Diabetes und *Frühgeburtlichkeit*. Neugeborene diabetischer Mütter kamen zwar früher, aber nicht vermehrt als Frühgeborene zur Welt. Zudem scheint es zu keiner klinisch relevanten Verkürzung der Gestationszeit gekommen zu sein (4,2 s=±1,0 Tage). Um zu überprüfen, ob die diabetische Stoffwechsellage zwar keine zeitliche, aber funktionelle Unreife bedingt hat, untersuchten wir den Petruzza-Index sowie die Inzidenz einer neonatalen Atem- oder Adaptationsstörung. Wir fanden entweder keine (Adaptations- und Atemstörungen) oder klinisch nicht relevante (Petruzza-Index) Unterschiede.

Es zeigt sich eine nicht-signifikante Erhöhung der *Hyperbilirubinämie* bei Neugeborenen diabetischer Mütter. Eine Hyperbilirubinämie kann multifaktoriell bedingt sein. Prinzipiell kann ein erhöhtes Bilirubin bei Defizienz der hepatischen Transportproteine, z.B. Ligandine (Y- und Z-Protein), der Glykuryltransferaseaktivität, der Bindungskapazität der im Blut vorhandenen Carrierproteine, z.B. Albumin bei Azidose, resultieren (Bauer et al. 2009). Ein gesteigerter enterohepatischer Kreislauf, z.B. gesteigerte Hydrolyse durch Glukuronidasen im Darm (z.B. bei β -Glukuronidaseaktivität in der Muttermilch), eine vermehrte Synthese, z.B. Polycythaemia vera/Polyglobulie des Neugeborenen bei Plazentafunktionsstörung der Mutter, und eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit, z.B. Erkrankungen mit gesteigerter Hämolyse,

können ebenso zu einer Hyperbilirubinämie beitragen (Hübler 2010, Bauer et al. 2009). Somit ist abschließend zur Ätiologie der vergleichbaren Bilirubinwerte bei Diabetikerinnen und Nicht-Diabetikerinnen keine sichere Aussage zu treffen. Bei Ferrara et al. 2007 ist das Risiko mit einer OR=2,22 für das Neugeborene bei hohen Glukosespiegeln bzw. deutlicher Stoffwechselentgleisung der Mutter für eine Hyperbilirubinämie erhöht. Im Umkehrschluss könnte das bedeuten, dass bei zu vermutender fehlender gravierender Stoffwechselentgleisung in der Studienpopulation auch keine Risikoerhöhung in Bezug auf eine Hyperbilirubinämie zu erwarten ist. Abschließend wäre hierfür eine Dokumentation der Stoffwechselsituation z.B. an Hand von Hb1c-Werten notwendig. In der Summe ist der Bilirubinstoffwechsel in Bezug auf eine Hyperbilirubinämie in der Untersuchungspopulation nicht wesentlich beeinträchtigt. In unserer Studie bringen Mütter mit Diabetes genauso häufig lebendgeborene Kinder zu Welt wie Mütter ohne Diabetes. Diese lebendgeborenen Kinder scheinen aber postnatal signifikant häufiger *Komplikationen* aufzuweisen, so dass bei nahezu jedem zweiten Kind eine *stationäre Aufnahme* notwendig wird.

Es zeigt sich in diesem Rahmen eine gehäufte *Hypoglykämie* bei Neugeborenen diabetischer Mütter in unserer Population (Hoffmann & Mayatepek 2005, Ferrara et al. 2007) - trotz indirekter Hinweise auf eine zufriedenstellende Stoffwechsellaage der Mutter z.B. bei nur insgesamt geringen Gewichtsunterschieden der Neugeborenen.

Die „Neugeborenenmortalität“ (*Tod*) bzw. die „Fetussterblichkeit“ (*Totgeburt, Extrauterine Schwangerschaft, Abort, Abruptio*) sind „harte“ klinische Endpunkte für die Outcomebeurteilung (Böger 2002). Diese unterscheiden sich allerdings für Diabetikerinnen und Non-Diabetikerinnen nicht signifikant, so dass in zukünftigen klinischen Studien z.B. Behandlungserfolge einer Diabetestherapie in der Schwangerschaft an Hand anderer primärer Endpunkte sogenannten Surrogatendpunkten, z.B. Geburtskomplikationen, definiert werden könnten; also an Hand der signifikanten Outcomeparameter der Studie (s.o.).

Restriktionen

Alle Mütter, die einen Gestationsdiabetes in der Studie haben, sind durch einen Glukosetoleranztest diagnostiziert worden. Das Ergebnis des OGT ist als dichotomes Merkmal codiert worden („Ja“/“Nein“). Kritisch anzumerken ist daher, dass die Studie keine Aussage über einen direkten Zusammenhang von der Höhe des HbA1c's und Outcome ermöglicht. Es wird postuliert, dass beim Vorliegen der Diagnose „Diabetes“ veränderte Blutglukosewerte vorliegen, die die Unterschiede zwischen Diabetikerinnen und Non-Diabetikerinnen pathophysiologisch bedingen, um so den unterschiedlichen Outcome erklären zu können. Hierzu sei abschließend auf Lang et al. 2009, S. 221 verwiesen: Unstrittig ist, dass

es eine „starke Korrelation von maternalen Blutglukosewerten und Komplikationsraten“ für Mutter und Kind gibt und einen linearen Zusammenhang von Blutglukosewert und primären Outcomeparametern (Metzger et al. 2010). Des Weiteren ist der orale Glukosetoleranztest im Untersuchungszeitraum keine Regelleistung der Krankenkassen gewesen, so dass eine Dunkelziffer nicht erfasster Frauen mit diabetischer Stoffwechsellage zu vermuten ist. „Der Schwangerschaftsdiabetes wird in Deutschland im europäischen Vergleich in mehr als 50 Prozent der Fälle übersehen [...]“ – bei einer aktuellen Prävalenz des GDM von 3,7% und eines präkonzeptionellen Diabetes von 0,9% (Kleinwechter & Schäfer-Graf 2012, S. 141). Des Weiteren wurde auf eine Untergruppenbildung bei den Diabetes-Typen verzichtet, da 91,4% der Diabetesfälle aus der ICD-10 O24.4 hervorgehen, so dass sinnvolle inferenzstatistische Schlüsse bei den vergleichsweise kleinen Subgruppen (Typ-1 und Typ-2) nur bedingt möglich wären.

Repräsentativität der Studie

Durch die natürlichen und gegebenen staatshoheitlichen Grenzen und Konzentration der medizinischen Versorgung auf die Standorte Greifswald, Wolgast und Anklam bildet die SNiP-Studie nachweislich eine solide Grundlage für eine repräsentative populationsbasierte Studie. Zusätzlich erscheint eine Verallgemeinerbarkeit der Aussagen bei anzunehmendem fehlenden Selektionsbias aufgrund des Studiendesigns (95% aller Geburten), z.B. geringer Anteil „verpasster Geburten“ bei Abgleich mit dem Einwohnermelderegister gegeben (Ebner et al. 2010). Repräsentativ ist die Studie somit in Bezug auf die ländliche vorbeschriebene Studienregion Ostdeutschlands bei zusätzlich gegebener hoher durchschnittlicher Partizipationsrate von 75% (Ebner et al. 2010). Darüber hinaus liegt ein Minimaldatensatz zentraler Parameter der nicht-teilnehmenden Schwangeren, die nach den Exklusionskriterien vgl. Kap. 3.4 ausgeschlossen worden sind, anonymisiert vor (Ebner et al. 2010).

Bei der Nachanalyse der Nicht-selektierten-Fälle (n=810), bei denen keine Angabe bezüglich Vorliegen eines Diabetes codiert war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geburtsgewichtes (Untersuchungsgruppe_{n=4593}=3363 g vs. Nicht-selektierte-Fälle_{n=810}=3420 g mit Mann-Whitney-U=1781859,5; mit Signifikanz nach Wilcoxon-W=12327387,5, Z=-1,849, p=0,064, sig. 2-seitig) im Vergleich zur Untersuchungsgruppe (n=4593); allerdings bezüglich der Makrosomie (Geburtsgewicht >90. Perzentile: Untersuchungsgruppe_{n=4593}=5,1% vs. Nicht-selektierte-Fälle_{n=810}=8,2% mit Chi-Quadrat nach Pearson_{Untersuchungspopulation vs. Nicht-selektierte}=11,939, df=1, p=0,001) und des Gestationsalters in Tagen (Untersuchungsgruppe_{n=4593}=274,6 d vs. Nicht-selektierte-Fälle_{n=810}=277,5 d mit Mann-

Whitney-U=1567583,5 mit Signifikanz nach Wilcoxon-W=11866574,5, Z=-5,162, p<0,001, sig. 2-seitig).

Ausblick

Die Datenlage der SNIp Studie lässt eine prospektive Betrachtung des Outcome der Kinder von Diabetes-mellitus betroffenen Müttern zu. Im Rahmen einer Nachuntersuchung wäre es zudem möglich, das Langzeiteffekte für die Kinder bei einer mütterlichen diabetischen Stoffwechsellage bestimmt und quantifiziert werden. Es wird so möglicherweise die Bedeutung der „fetalen Programmierung“ durch die bestandene Hyperglykämie (fetale/embryonale Umwelt) für eine etwaige Adipositasprädisposition und eigenes gesteigertes Erkrankungsrisiko für Diabetes mellitus aufgezeigt werden können. Durch Senkung der Sectiorate könnte möglicherweise das Langzeit-Outcome der Kinder positiv beeinflusst werden. Eine erfolgte Sectio erhöht nämlich das Typ-1 Diabeteslangzeitrisiko, da sich bei fehlendem Kontakt des Kindes mit dem vaginalen Keimspektrum der Mutter die Zusammensetzung der kindlichen Darmflora verändert und damit die Entwicklung von Autoimmunität begünstigt wird (Bonifacio et al. 2011). Darüber hinaus besteht durch die biometrischen Daten eine Möglichkeit zur weiteren Varianzaufklärung bezüglich genetischer und umweltprädisponierender Faktoren für das Morbiditätsrisiko von Kindern Diabetes-erkrankter Mütter. Des Weiteren kann abgeschätzt werden, inwieweit für Mütter postpartum eine schwangerschaftsunabhängige diabetische Stoffwechsellage entsteht (Lang et al. 2009). Mit dem longitudinalen Studiendesign der SNIp-Studie besteht zudem eine Vergleichbarkeit zu anderen internationalen Studienpopulationen, z.B. Collaborative Perinatal Projekt, Jerusalem Perinatal Study cohort, und Generation R Studie (Klebanoff 2009, Harlap et al. 2007, Jaddoe et al. 2006).

6 Zusammenfassung

Ziel:

Das Ziel der Studie ist es, den Zusammenhang von maternalem Diabetes und fetalem und maternalem Schwangerschaftsoutcome zu beschreiben.

Methode:

Insgesamt wurden n=4593 Mütter und ihre Kinder in der populationsbasierten SNIp Studie, Survey of Neonates in Pomerania eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum vom 05/2002 – 11/2008 in Universitäts- und Kreiskrankenhäusern im Nordosten von Mecklenburg-Vorpommern durch face-to-face Interviews, Fragebögen und Einsicht in die Krankenakten und Labordaten. Der Vergleich erfolgte zwischen Diabetes-erkrankten Müttern mit präexistenter oder sich erstmanifestierender Blutglukoseintoleranz (n=243), die klinisch an Hand des oralen Glukosetoleranztest diagnostiziert sind und Non-Diabetes-erkrankten Müttern (n=4350).

Ergebnisse:

Die Prävalenz für eine maternale Blutglukoseintoleranz beträgt 5,3%. Als *Komorbiditäten* mit der maternalen Blutglukoseintoleranz sind ein höheres Alter, eine höhere Anzahl von vorausgegangenen Schwangerschaften (Parität der Mutter) und Übergewichtigkeit (Relative Risiko 1,97) assoziiert. Als *fetale Risikoparameter* kann eine gehäufte Makrosomie (OR=2,28) aufgezeigt werden. Als *maternaler Risikoparameter* zeigt sich ein gehäuft positiver Nachweis vaginaler Erreger (OR=1,97). Als *negativer Outcome* zeigt sich eine insgesamt gesteigerte Sectiorate und Einsatz geburtsmechanischer unterstützender Maßnahmen (OR=1,96) und eine Häufung pathologischer Geburtslagen (15,3%_{Diabetes}/9,3%_{kein Diabetes}) beim Kind, sowie ein nahezu viermal so hohes Risiko einer postnatalen stationären Aufnahme des Neugeborenen (OR=3,70) und Notwendigkeit einer präpartalen ärztlichen Behandlung (OR=4,78) bei der Mutter mit diabetischer Stoffwechsellage. Bei einem Drittel (32,2%) der Neugeborenen diabetischer Mütter findet sich eine Hypoglykämie gegenüber 2,3% der übrigen Neugeborenen. Trotz erhöhter Sectio-Rate findet sich keine erhöhte Inzidenz von Atemstörungen bei den Neugeborenen diabetischer Mütter. Keine Unterschiede finden sich beim Apgar, arteriellen Nabelschnur-pH und der Inzidenz einer Hyperbilirubinämie.

Fazit:

In der SNIp-Kohorte liegt die Prävalenz des Diabetes in der Schwangerschaft klar im oberen Bereich der in der Literatur berichteten Häufigkeiten. Der Gestationsdiabetes ist mit erhöhten Raten pathologischer Geburtslagen, Kaiserschnittentbindungen und neonataler Makrosomie

assoziiert. Das Risiko für eine stationäre Behandlung ist für das Neugeborene einer diabetischen Mutter um den Faktor 4 erhöht. Die Hauptursache liegt in dem Auftreten neonataler Hypoglykämien bei einem Drittel dieser Kinder. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Diabetes in der Schwangerschaft weiterhin, auch bei verbesserter Therapie und Überwachung, eine relevante Risikoerhöhung für Mutter und Kind mit sich bringt.

Aim:

The aim of this study is to determine any connections between maternal diabetes and the pregnancy outcome of mothers and newborns.

Methods:

A total of n=4593 mothers and their children were used as a prospective population-based birth cohort for the survey of newborns in Pomerania (SNIp). Data was acquired in studies conducted from 05/2002 to 11/2008 in local and university hospitals in Northeast Pomerania, Germany. Detailed data on the health status of the newborn, pregnancy, medical and family history and socio-economic status of childbearing mothers was obtained through face-to-face interviews and standardised questionnaires, medical records and laboratory data was also collected. A comparison of glucose-intolerance affected childbearing mothers (n=243) identified by oral glucose tolerance test and non-diabetic mothers (n=4350) was conducted.

Results:

The prevalence of maternal glucose-intolerance is 5,3%. Comorbidity of maternal diabetes is more prevalent with higher age, greater number of previous pregnancies (parity) and those who are overweight (relative risk 1,97). Macrosomia (OR=2,28) is identified as a fetal risk factor. As a maternal risk factor positive vaginal infections (OR=1,97) was observed. As a negative outcome a higher rate of caesarean section, instrumental delivery (OR=1,96) and pathologic fetal position (15,3%_{diabetes}/9,3%_{non-diabetes}) can be observed. This all leads to a four times higher odds ratio of postnatal hospitalisation (OR=3,70) and mandatory pre-partus therapy (OR=4,78) of the diabetes affected group. Approximately one third of them (32,2%) showed a hypoglycemia compared to 2,3% of the non-diabetes affected group. Despite a higher rate of caesarean section no increased rates of respiratory failures in infants of diabetic mothers was observed. There is no significant difference between arterial cord blood ph, neonatal hyperbilirubinemia and Apgar-score among both groups.

Conclusions:

The prevalence of maternal glucose-intolerance in the SNIp-study is in the upper range of previously published studies. Gestational diabetes is associated with higher rates of caesarean sections, pathologic fetal position and neonatal macrosomia. The risk of postnatal hospitalisation is four times higher for the diabetes affected group. The main reason is a neonatal hypoglycemia in one third of newborns. This study found that despite improved therapy and monitoring an increased risk for mothers and their children still exists in cases of mothers with gestational diabetes.

7 Thesen

Komorbidität:

1. Die zunehmende Gewichtszunahme in der Gesamtpopulation geht mit einer erhöhten Prävalenz Diabetes assoziierter Erkrankungen einher.
2. Die Prävalenz für Gestationsdiabetes ist im Vergleich zu bisher veröffentlichten Arbeiten bei erhöhter Prävalenz von Adipositas erhöht.

Outcome:

3. Maternale Blutglukoseintoleranz bedingt eine Häufung von postpartalen und gestationsbegleitenden Komplikationen für Mutter und Kind.
 - 3.1 Die Makrosomie mit einem Geburtsgewicht >90. Perzentile bei Kindern diabetischer Mütter bedingt Geburtskomplikationen für Mutter und Kind.
 - 3.1.1 Maternal: Erhöhte Sectiorate und Einsatz geburtsmechanischer Hilfsmittel
 - 3.1.2 Kind: Pathologische Geburtslagen
Notwendigkeit stationärer Aufnahme (z.B. Behandlung v. Hypoglykämien)
 - 3.2 Die Unreife im Sinne einer Fetopathia diabetica zeigte sich erwartungskonform nicht bezüglich
 - 3.2.1 der Lungenunreife und Notwendigkeit einer erhöhten Lungenreifeinduktion.
 - 3.2.2 der Asphyxie; der Nabelarterien-ph ist erwartungsunkonform kein Prädiktor für den negativen Schwangerschaftsoutcome bzw. Unreife des neugeborenen Kindes diabetischer Müttern.
 - 3.2.3 Hyperbilirubinämie z.B. als Parameter der Leberreife bzw. Glukuronidierungsfähigkeit der Leber.
 - 3.2.4 des APGAR-Score als Unterscheidungsmerkmal der Adaptationsfähigkeit von Neugeborenen diabetischer und Non-diabetischer Mütter.

Ausblick:

- 4.1 Ein generelles Screening auf Blutglukoseintoleranz könnte die Diabetes assoziierten Komplikationen verringern.
- 4.2 Die erhöhte Prävalenz von Blutglukoseintoleranz wird bei insuffizienter Prophylaxe mit erhöhten Gesundheitskosten für zusätzliche Nachsorgeaufwendungen assoziiert sein.
- 4.3 Prospektive Studien werden die Langzeitrisiken („intrauterine Programmierung“) für eine erhöhte Morbidität der Folgegeneration von diabetischen Müttern aufzeigen.

8 Literaturverzeichnis

Apgar V. (1953). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr. Res. Anesth. Analg*, 32, 260–267.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2005). Pregestational diabetes mellitus. Practical bulletin No. 60. *Obstet Gynecol*, 105, 675-684.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2011). Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 118(3), 751-753.

American Diabetes Association (2007). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30 (Suppl.1), S42-S47.

Bartmann P., Roos, R. (2007). Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. In: Stauber M., Weyerstahl T. (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe* (3. Aufl.), 538-581. Thieme, Stuttgart.

Bauer K., Groneck P., Speer C.P. (2009). Neonatologie. In: Speer C.P., Gahr M. (Hrsg.). *Pädiatrie* (3. Aufl.), 137-206. Springer, Heidelberg.

Böger R.H. (2002). Endpunkte klinischer Studien: Surrogatparameter oder “harte klinische Endpunkte”?. *Der Internist*, 43(2), 493-497.

Böttcher B. (2006). Mütterliche Erkrankungen in der Schwangerschaft. In: Straus A. (Hrsg.). *Geburtshilfe Basics*, 55-86. Springer, Heidelberg.

Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115, e290-e296.

Bonifacio E., Warncke K., Winkler C., Wallner M., Ziegler A.-G. (2011). Cesarean Section and Interferon-Induced Helicase Gene Polymorphisms Combine to Increase Childhood Typ1 Diabetes Risk. *Diabetes*, 60, 3300-3306.

Bortz J. (1993). Statistik für Sozialwissenschaftler, (4. Aufl.). Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Bortz J. (2005). Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, (6. Aufl.). Springer Medizin, Heidelberg.

Breckwoldt M., Schneider H. (2008). Schwangerschaftsveränderungen des mütterlichen Organismus. In: Breckwoldt M., Kaufmann M., Pfeleiderer A. (Hrsg.). Gynäkologie und Geburtshilfe (5. Aufl.), 299-316. Thieme, Stuttgart, New York.

Brosius F. (2011). SPSS 19 (1. Aufl.). mitp, Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg.

Bühling K.J. (2009). Risikofaktoren in der Schwangerschaft. In: Bühling K.J., Friedmann W. (Hrsg.). Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe (2. Aufl.), 128-172. Urban und Fischer, München, Jena.

Büscher U. (2009). Schwangerschaftsspezifische Notfälle. In: Bühling K.J., Friedmann W. (Hrsg.). Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe (2. Aufl.), 173-177. Elsevier, Urban und Fischer, München, Jena.

Caballero B. (2007). The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev.*, 29, 1-5.

Confidential Enquiry into Maternal and Child Health England, Wales, and Northern Ireland (2005). Pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes in 2002-03. CEMACH, London.

Creager M.A., Lüscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. (2003). Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences and Medical Therapy: Part I. *Circulation*, 108, 1527-1532.

Cundy T., Slee F., Gamble G., Neale L. (2002). Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diab Med*, 19, 482-489.

Dalfrà M.G., Lapolla A., Masin M., Giglia G., Dalla Barba B., Toniato R., Fedele D. (2001). Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab.*, 27(6), 675-680.

Doll I. (2009). Schwangerschaftsbetreuung. In: Bühling K.J., Friedmann W. (Hrsg.). *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe (2. Aufl.)*, 181-201. Elsevier, Urban und Fischer, München, Jena.

Dudenhausen J.W., Maier R.F. (2010). Perinatale Probleme von Mehrlingen. *Dtsch Arztebl Int*, 107(38), 663-668.

Ebner A., Thyrian J.R., Lange A., Lingnau M.L., Scheler-Hofmann M., Roskopf D., Zygmunt M., Haas J.P., Hoffmann W., Fusch C. (2010). Survey of Neonates in Pomerania (SNiP): a population-based birth study - objectives, design and population coverage. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 24(2), 190-199.

Farrar D., Duley L., Lawlor D.A. (2011). Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* (10), CD007122.

Feig D.S., Razzaq, A., Sykora, K., Hux, J.E., Anderson, G.M. (2006). Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes: a population-based study in Ontario, Canada, 1996-2001. *Diabetes Care*, 29(2), 232-235.

Ferrara A., Weiss N.S., Hedderon M.M., Quesenberry C.P., Selby J.V., Ergas I.J., Peng T., Escobar G.J., Pettitt D.J., Sacks D.A. (2007). Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia*, 50(2), 298-306.

Fischer T. (2011). Risikoschwangerschaft, Notfälle in der Schwangerschaft. In: Kiechle M. (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe (2. Aufl.)*, 285-309. Urban und Fischer, München.

Fusch Ch. et al. (2004). SNIp – Survey of Neonates in Pomerania. Studienbuch inkl. Manual Version 3.1 (2. Aufl.). Universitäts-Kinderklinik Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Greifswald.

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (2007). S2-Leitlinie - Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/019, AWMF online.

Gicquel C., Le Bouc Y. (2006). Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res*, 65 Suppl 3., 28-33.

Goerke K., Valet A. (2006). *Gynäkologie und Geburtshilfe* (6. Aufl.). Urban und Fischer, München, Jena.

Gordon M., Landon M., Boyle J., Stewart K., Gabbe S. (1996). Coronary artery disease in insulin dependent diabetes mellitus of pregnancy (class H): a review of the literature. *Obstet Gynecol Survey*, 51, 437-444.

Groneck P. (2009). Perinatale Schäden und ihre Folgen. In: Speer C.P., Gahr M. (Hrsg.). *Pädiatrie* (3. Aufl.), 150-153. Springer, Heidelberg.

Gruber S. (2009). *Basics Gynäkologie und Geburtshilfe* (3. Aufl.). Urban und Fischer, München.

Haag P., Hanhart N., Müller M. (2007). *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis* (3. Aufl.). Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach.

Haas A., Maschmeyer G. (2008). Antibiotikatherapie in der Schwangerschaft. *Dtsch med Wochenschr*, 133(11), 511-515.

HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U., Coustan D.R., Hadden D.R., McCance D.R., Hod M., McIntyre H.D., Oats J.J., Persson B., Rogers M.S., Sacks D.A. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358(19), 1991-2002.

HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Sheridan B., Hod M., Chen R., Yogev Y., Cousta D.R., Catalano P.M., Giles W., Low J., Hadden D.R., Persson B., Oats J.J. (2009). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 58(2), 453-459.

Harlap S., Davie A.M., Deutsch L., Calderon-Margalit R., Manor O., Paltiel O. (2007). The Jerusalem Perinatal Study cohort, 1964-2005: methods and a review of the main results. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21, 256-273.

Harting I., Seitz A., Ebinger F. (2007). Fehlbildungen des Rückenmarks und der Wirbelsäule. In: Jansen O., Stephani U. (Hrsg.). *Fehlbildungen und frühkindliche Schädigungen des ZNS* (1. Aufl.), 42-69, Thieme, Stuttgart, New York.

Hauner H. (2012). Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: *diabetesDE* (Hrsg.). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012*, 8-13. Kirchheim-Verlag, Mainz.

Henrich W. (2010). Pathologie der Plazentarperiode – peripartale Blutungen. In: Werner R., Baltzer J. (Hrsg.). *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik, Erkrankungen, Entbindung* (2. Aufl.), 657-678. Thieme, Stuttgart, New York.

Herber-Jonat S. (2006). Postnatale Versorgung des gesunden Neugeborenen. In: Strauss A. (Hrsg.). *Geburtshilfe Basics*, 382-386. Springer, München.

Heyl W., Stoz F. (2001). Betreuung der Zwillingschwangerschaft. In: Schröder W. (Hrsg.). *Mehrlingsschwangerschaft und Mehrlingsgeburt: ein Leitfaden für die Praxis*, 81-100. Thieme, Stuttgart, New York.

Hidden U., Lang U., Desoye G. (2009). Fetoplazentare Störungen bei Gestationsdiabetes. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 49(2), 224-229.

Hien P., Böhm, B.O. (2010). *Diabetes-Handbuch: eine Anleitung für Praxis und Klinik* (6. Aufl.). Springer Medizin, Heidelberg.

Hillier T.A., Vesco K.K., Pedula K.L., Beil T.L., Whitlock E.P., Pettitt D.J. (2008). Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 148(10), 766-775.

Hoffmann B. (2007). *Crashkurs Pädiatrie: Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigen Prüfungsfakten* (2. Aufl.). Urban und Fischer, München, Jena.

Hoffmann B., Mayatepek E. (2005). Stoffwechselstörungen. In: Speer P., Gahr M.. *Pädiatrie* (2. Aufl.), 105-152. Springer, Berlin, Heidelberg, New-York.

Hoffmann-La-Roche-Aktiengesellschaft (2003). *Roche Lexikon Medizin* (3. Aufl.). Urban und Fischer, München.

Hoffmeyer-Zlotnik J.H.P., Glemser A., Heckel Ch., von der Heyde Ch., Hanefeld U., Herter-Eschweiler R., Mohr S. (2010). *Statistik und Wissenschaft: Demographische Standards – Ausgabe 2010, Band 17* (5. Aufl.). Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.

Hübler A. (2010). Bilirubinstoffwechsel und Hyperbilirubinämie. In: Hübler A., Jorch G. (Hrsg.). *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*, 308-319. Thieme, Stuttgart.

Jaddoe V.W, Mackenbach J.P., Moll H.A., Snijders R.F., Steegers E.A. (2006). The Generation R Study: design and cohort profile. *European Journal of Epidemiology*, 21, 475-484.

Janssen J., Laatz W. (2007). *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul exakte Tests*. Springer, Berlin.

Jeht M. (2009). Hyperglykämie und negative Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang in der HAPO Studie: Zusammenhänge mit neonataler Anthropometrie. *Diabetologe*, 5, 216-218.

Jensen D.M., Korsholm L., Ovesen P., Beck-Nielsen H., Molsted-Pedersen L., Damm P. (2008). Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 87(1), 59-62.

Katon J., Reiber G., Williams M.A., Yanez D., Miller E. (2012). Hemoglobin A1c and postpartum abnormal glucose tolerance among women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 119(3), 566-574.

Kerbel R., Kurz R., Roos R., Wessel L.M. (2007). *Checkliste Pädiatrie* (3. Aufl.). Thieme, Stuttgart, New York.

Kjos S.L., Peters R.K., Xian A., Henry O.A., Montora M., Buchanan T.A. (1995). Predicting future diabetes in Latino woman with gestational diabetes. *Diabetes*, 44, 586-591.

Klebanoff M.A. (2009). The Collaborative Perinatal Projekt: a 50-year retrospective. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 23, 2-8.

Kleinwechter H., Bühner C., Hunger-Battefeld W., Kainer F., Kautzky-Willer A., Pawlowski B., Reiher H., Schäfer-Graf U. Sorger M. (2008). Diabetes und Schwangerschaft - Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. AWMF online.

Kleinwechter H., Schäfer-Graf U., Bühner C., Hoesli I., Kainer F., Kautzky-Willer A., Pawlowski B., Schunck K., Somville T., Sorger M. (2011). Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge. Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. (DGGG). *Diabetologie*, 6 Suppl (2), S180–S190.

Kleinwechter H., Schäfer-Graf U. (2012). Diabetes und Schwangerschaft. In: *diabetesDE* (Hrsg.). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012*, 142-148. Kirchheim-Verlag, Mainz.

Klockenbusch W. (2011). Veränderungen des mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft. In: Kiechle M. (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe* (2. Aufl.), 285-309. Urban und Fischer, München.

Kreienbrock L., Pigeot I., Ahrens W. (2012). *Epidemiologische Methoden* (5. Aufl.). Springer, Berlin, Heidelberg.

Kröner C., Koletzko B. (2010). *Basiswissen Pädiatrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New-York.

Lang U., Fink D., Kimming R. (2009). Gestationsdiabetes. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch*, 49, 221-223.

Lawrence J.M., Contreras R., Chen W., Sacks D.A. (2008). Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 31(5), 899-904.

Leary J., Pettitt D.J., Jovanovic L. (2010). Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 24(4), 673-685.

Lenz M., Richter T., Mühlhauser I. (2009). Morbidität und Mortalität bei Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter: Eine systematische Übersicht. *Dtsch Arztebl Int*, 106(40), 641-648.

Metzger B.E., Gabbe S.G., Persson B., Buchanan T.A., Catalano P.A., Damm P., Dyer A.R., Leiva A., Hod M., Kitzmiller J.L., Lowe L.P., McIntyre H.D., Oats J.J., Omori Y., Schmidt M.I. (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), 676-682.

Metzger B.E., Persson B., Lowe L.P., Dyer A.R., Cruickshank J.K., Deerochanawong C., Halliday H.L., Hennis A.J., Liley H., Ng P.C., Coustan D.R., Hadden D.R., Hod M., Oats J.J., Trimble ER (2010a). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics*, 126(6), e1545-e1552.

Mimouni F., Miodovnik M., Siddiqi T.A., Berk M.A., Wittekind C., Tsang R.C. (1988). High spontaneous premature labor rate in insulin-dependent diabetic pregnant women: an association with poor glycemic control and urogenital infection. *Obstet Gynecol*, 72(2), 175-180.

Muntau A.C. (2007). *Intensivkurs Pädiatrie* (4. Aufl.). Urban und Fischer, München, Jena.

Muntau A.C. (2009). *Intensivkurs Pädiatrie* (5. Aufl.). Urban und Fischer, München, Jena.

Murphy H.R., Steel S.A., Roland M., Morrish D., Ball V., Campbell P.J., Temple R.C. (2009). Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med*, 28(9), 1060-1067.

Narayan K.M., Boyle J.P., Thompson T.J., Gregg E.W., Williamson D.F. (2007). Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care*, 30(6), 1562-1566.

Netter F.H., Franke C. (2005). *NETTERS Gynäkologie* (7. Aufl.). Thieme, Stuttgart.

Norman J.E., Reynolds R. (2011). The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc*, 70(4), 450-456.

Oldfield M.D., Donley P., Walwyn L., Scudamore I., Gregory R. (2007). Long term prognosis of women with gestational diabetes in a multiethnic population. *Postgrad Med J*, 83(980), 426-430.

O`Sullivan J.B. (1991). Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*, 40 (Suppl 2), S131-S135.

Panzitt T., Zeck W., Mayer-Pickel K. (2009). Diagnose und Behandlung des Gestationsdiabetes – das Grazer Modell. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch*, 49, 236-243.

Pedersen J. (1952). Diabetes and pregnancy: blood sugar of newborn infants. PhD thesis, Copenhagen, Danish Science Press.

Perrine S.P., Greener M.F., Lee P.D., Cohen R.A., Faller D.V. (1986). Insulin stimulates cord blood erythroid progenitor growth: evidence for an aetiological role in neonatal Polycythaemia. *Br J Haematol*, 64, 503-511.

Pettitt D.J., Knowler W.C., Baird H.R., Bennett P.H. (1980). Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care*, 3(3), 458-464.

Pildner von Steinburg S. (2011). Erkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft. In: Kiechle M. (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe* (2. Aufl.), 239-285. Urban und Fischer, München.

Rasmussen K.M., Yaktine A.L. [ed.] Institute of Medicine (IOM) Committee to reexamine IOM pregnancy weight guidelines (2009). *Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines*. Washington: National Academies Press.

Rosenn B., Miodovnik M., Combs C., Khoury J., Siddiqi T. (1994). Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 84, 515-520.

Round J.A., Jacklin P., Fraser R.B., Hughes R.G., Muggleston M.A., Holt R.I. (2011). Screening for gestational diabetes mellitus: cost-utility of different screening strategies based on a woman's individual risk of disease. *Diabetologia*, 54(2), 256-263.

Sacks D.A., Greenspoon J.S., Abu-Fadil S., Henry H.M., Wolde-Tsadik G., Yao J.F. (1995). Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 172(2), 607-614.

Schaefer-Graf U.M., Pawliczak J., Passow D., Hartmann R., Rossi R., Buhner C., Harder T., Plagemann A., Vetter K., Kordonouri O. (2005). Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 28(7), 1745-1750.

Schäfer-Graf U. (2009). Bedeutung der HAPO-Ergebnisse für die zukünftige Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch, 49(4), 254-258.

Schiessl B. (2009). Schwangerschaftsvorsorge in Deutschland. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch, 49(4), 287-291.

Schmider-Ross A. (2009). Konzeption, Implantation und ihre Störungen, Embryonalentwicklung. In: Bühling K.J., Friedmann W. (Hrsg.). Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe (2. Aufl.), 97-104. Urban und Fischer, München, Jena.

Siegenthaler W., Blum H.E. (2006). Klinische Pathophysiologie (9. Aufl.). Thieme, Stuttgart, New York.

Sitzmann F.C. (2007). Referenzwerte für das Kindesalter. In: Sitzmann, F.C. (Hrsg.). Duale Reihe - Pädiatrie (3. Aufl.), 949-954. Thieme, Stuttgart.

Speer C.P. (2007): Neonatologie. In: Koletzko B. (Hrsg.). Kinder und Jugendmedizin (13. Aufl.), 45-101. Springer, Heidelberg.

Speer C.P., Groneck H.-P. (2011). Intensivmedizin bei Früh- und Neugeborenen. In: Burchardi H., Larsen R., Marx G., Muhl E., Schölmerich J. (Hrsg.). Klinikmanual Intensivmedizin (1. Aufl.), 534-574. Springer Medizin, Heidelberg, Berlin.

Statistisches Bundesamt (2012). „Fast ein Drittel aller Krankenhausentbindungen per Kaiserschnitt“. Pressemitteilung vom 19. März 2012 – 98/12, Wiesbaden.

Steldinger R., Klosterhalfen Th. (2007). Risikogeburt. In: Stauber M., Weyerstahl T. (Hrsg.). Gynäkologie und Geburtshilfe (3. Aufl.), 610-685. Thieme, Stuttgart.

Steldinger R., Lengyel E., Beham A. (2007). Risikoschwangerschaft und Krankheitsbilder in der Schwangerschaft. In: Stauber M., Weyerstahl T. (Hrsg.). Gynäkologie und Geburtshilfe. MLP Duale Reihe (3. Aufl.), 538-581. Thieme, Stuttgart.

Surbek D. (2011). Störungen bei der Entstehung und Entwicklung einer Schwangerschaft. In: Kiechle M. (Hrsg.). Gynäkologie und Geburtshilfe (2. Aufl.), 285-309. Urban und Fischer, München.

Tieu, J., P. Middleton, et al. (2010). Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. Cochrane Database Syst Rev(7): CD007222.

Vääräsmäki M., Gissler M., Ritvanen A., Hartikainen A. (2002). Congenital anomalies and first life year surveillance in Type 1 diabetic births. Diabet Med, 19, 589-593.

Vérier-Mine O., Chaturvedi N., Webb D., Fullert J. and The EURODIAB Prospective Complications Study Group (2005). The EURODIAB Prospective Complications Study. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? Diabet Med, 22, 1503-1509.

Viswanathan M., Siega-Riz A.M., Moos M.-K., Deierlein A., Mumford S., Knaack J., Thieda P., Lux L.J., Lohr, K.N. (2008). Outcomes of maternal weight gain. Evidence report / technology assessment No 168. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Weitgasser R., Spitzer D., Kartnig I., Zajc M., Staudach A., Sandhofer F. (2000). Association of HELLP syndrome with autoimmune antibodies and glucose intolerance. Diabetes Care. 23(6), 786-790.

WHO (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894: i-xii, 1-253.

Wolf F. (2004). Geburtshilfe. In: Baltzer J., Friese K., Graf M., Wolff F. (2004). Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe (1. Aufl.), 165-337. Thieme, Stuttgart, New-York.

Yessoufou A., Moutairou K. (2011). Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory". Exp Diabetes Res., Article ID 218598, 1-12.

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Studiengebiet der SNiP-Studie mit den Geburtszentren Hansestadt Greifswald (HGW), Anklam(ANK) Wolgast (WLG) - Ebner et al. 2010.....	32
Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeit des Schulabschlusses von Mutter und Vater.....	38
Abbildung 3: BMI-Klassifikation Diabetes vs. Kein Diabetes in Prozent (%).....	40
Abbildung 4: Verteilungshäufigkeit des Alters in Abhängigkeit von Diabetes vs. Kein Diabetes.....	41
Abbildung 5: Vorausgegangene Schwangerschaftsausgänge	43
Abbildung 6: Boxplot zum Geburtsgewicht des Kindes (in g)	48
Abbildung 7: Pathologische Befunde im Ultraschall in Prozent (%).....	51
Abbildung 8: Positive und negative Vaginalabstriche in der Schwangerschaft in Prozent (%)	54
Abbildung 9: Fruchtwasserqualität bei Entbindung.....	55

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leitlinie der IOM zur Gewichtszunahme der Mutter nach Body-Mass-Index (BMI) vor der Schwangerschaft (Rasmussen et al. 2009).....	6
Tabelle 2: Risikofaktoren der Schwangerschaft /Abortursachen (modifiziert nach Surbek 2011, Haag et al. 2007)	10
Tabelle 3: WHO-Klassifikation der Adipositas (WHO 2000)	11
Tabelle 4: Konsensusdiagnosekriterien bei Gestationsdiabetes für den 75-g-oGTT im venösen Plasma nach International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (Metzger et al. 2010).....	14
Tabelle 5: Schwangerschaftsbezogene Symptome und Risiken des Diabetes mellitus der Mutter (modifiziert nach Böttcher 2006, Haag et al. 2007, Fischer 2011)	16
Tabelle 6: Erkrankungen des Kindes bei Diabetes mellitus der Mutter.....	17
Tabelle 7: Symptomatik der Gestosen (Bühling 2009, Haag et al. 2007).....	20
Tabelle 8: Klassifikation des Geburtsgewichtes (Speer 2007, Kröner & Koletzko 2010, Bartmann und Ross 2007, Bauer et al. 2009).....	27
Tabelle 9: Apgar-Score zur Beurteilung des Neugeborenen (Speer 2007, Apgar 1953).....	28
Tabelle 10: Petrusa-Index (Hoffmann-La-Roche-Aktiengesellschaft 2003).....	28
Tabelle 11: Supportive neonatale Maßnahmen (nach Kröner & Koletzko 2010).....	29
Tabelle 12: Datenübersicht der SNIp-Studie modifiziert (nach Ebner et al. 2010)	34
Tabelle 13: Definition der Einschlusskriterien für Diabetes mellitus nach ICD-10-GM-2011 Systematik	35
Tabelle 14: Übersicht zur Funktion, Nullhypothese und Interpretation der verwandten Testverfahren.....	36
Tabelle 15: Sozioökonomische Variablen.....	37
Tabelle 16: Häufigkeit der Diabetes-Typen in Prozent (%).....	39
Tabelle 17: Gewichtsentwicklung in der Schwangerschaft (in kg).....	40
Tabelle 18: Alter der Gebärenden	42
Tabelle 19: Vorausgegangene Gravida	42
Tabelle 20: Vorausgegangene Schwangerschaftsausgänge	43
Tabelle 21: Geburtsmodalitäten	45
Tabelle 22: Geburtsmodus bei Makrosomie bei Diabetikerinnen und Non-Diabetikerinnen..	46
Tabelle 23: Geburtslage bei Makrosomie bei Diabetikerinnen und Non-Diabetikerinnen.....	47
Tabelle 24: Frühgeburtlichkeit	49

Tabelle 25: Klassifikation der Adaptationsstörungen nach Apgar-Index (5 min)	49
Tabelle 26: Somatischer Reifestatus nach Petrusa-Index	50
Tabelle 27: Morphologische Veränderungen in Prozent % (Anzahl)	50
Tabelle 28: Arteriell und venöses Nabelvenenblut - Säure-Basen-Haushalt.....	52
Tabelle 29: Auftretenshäufigkeit der Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen in Prozent (%)	53
Tabelle 30: Auftretenshäufigkeit der Hypoglykämie beim Neugeborenen in Prozent (%)	53
Tabelle 31: Plazentaauffälligkeiten in Prozent % (Anzahl), Plazentagewicht (in g)	55
Tabelle 32: Komplikationen (spontane vaginale Blutungen, vorzeitige Wehentätigkeit, notwendige ärztliche Behandlung, Medikamenteneinnahme) in Prozent % (Anzahl)	56
Tabelle 33: Schwangerschaftsgestosen in Prozent % (Anzahl)	57
Tabelle 34: Supportivmaßnahmen beim Kind in Prozent % (Anzahl).....	57

11 Anhang

Definitionen

Die studienrelevanten Definitionen sind in Anlehnung an das Studienmanual zur Operationalisierung übernommen worden und im Anhangstext mit [Fusch et al. (2004)] kenntlich gemacht.

Abbruch: Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche. Abruption graviditatis; Unterbrechung der Schwangerschaft bis zur 12. bzw. 22. SSW. [Fusch et al. (2004)]

Abort: Tod des Feten bis <28+0 SSW (spontan oder artifiziell = Abruption) [Fusch et al. (2004)].

Vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft durch Ausstoßung des Embryos oder Fetus, der ein Gewicht <500 g hat und bei dem alle für eine Lebendgeburt entscheidenden Lebenszeichen fehlen. Falls das Geburtsgewicht nicht vorliegt, gelten 22 vollendete SSW bzw. eine Körperlänge von 25 cm als gleichwertig wie 500 g. Je nach Zeitpunkt wird unterschieden zwischen Frühabort (bis zur 16. Schwangerschaftswoche) und Spätabort (nach der 16. SSW). Im Gegensatz zur Totgeburt zählt ein Frühabort nicht als Entbindung im Sinne des Mutterschutzgesetzes, und es besteht keine standesamtliche Meldepflicht. Die Abortursachen werden sich niemals genau bestimmen lassen; zum einen wegen der Symptomarmut sehr früher Fehlgeburten, zum anderen wegen der nicht bestimmbaren Anzahl artifizieller Schwangerschaftsabbrüche. Es wird ein Quotient von Aborten: Geburten von etwa 1:5, für Spontanaborte von 1:10 angenommen. Geschlechterverhältnis m: w = 160:100. [Fusch et al. (2004)]

Fruchtwasserqualität:

Das normale Fruchtwasser zeigt ein klares Erscheinen oder eine etwas milchige Verfärbung, eventuell mit Vernixflocken (Gruber 2009). Jede abweichende Form der Verfärbungen ist als pathologisch zu werten und gibt differentialdiagnostische Hinweise bereits in der Amnioskopie:

- Eine *grünlich-erbsbreiartige* Verfärbung des Fruchtwassers in der Amnioskopie kann durch Mekoniumbeimengungen hervorgerufen werden, die in 20% der Fälle auf eine fetale Hypoxie hindeuten.

- Eine *rötlich-bräunliche* Trübung des Fruchtwassers kann durch Blutbeimengungen hervorgerufen werden (z.B. durch abgestorbenen Fetus).
- Ein *gelbliches* Fruchtwasser wird durch Hämoglobinabbaustoffe hervorgerufen und kann auf z.B. Rhesusinkompatibilität (Morbus haemolyticus neonatorum) hinweisen.

Nach dem Blasensprung kann ein *gelblich-foetide* riechendes Fruchtwasser auf einen bakteriellen Infekt hinweisen.

Frühgeburt: Neugeborene mit einem Gestationsalter $<37.+0$ SSW [Fusch et al. (2004)].

Hyperglykämie: Z.B. oraler Glukosetoleranztest nüchtern >105 mg/dl und/oder 2 h >200 mg/dl oder im 3. Trimester ein Zufallsblutzuckerwert >160 mg/dl (Schäfer-Graf 2009).

Lebendgeburten: Eine aus der Empfängnis stammende Frucht, die unabhängig von der Schwangerschaftsdauer vollständig aus dem Mutterleib ausgestoßen oder extrahiert ist, nach Verlassen des Mutterleibes atmet oder irgendein anderes Lebenszeichen erkennen lässt, wie Herzschlag, Pulsation der Nabelschnur oder deutliche Bewegung der willkürlichen Muskulatur, gleichgültig, ob die Nabelschnur durchtrennt oder die Plazenta ausgestoßen wurde oder nicht. Jedes unter diesen Voraussetzungen neugeborene Kind ist als lebendgeboren zu betrachten [Fusch et al. 2004].

Majorfehlbildung: Synonym: Große Fehlbildung, Major Malformation. Fehlbildungen, die zu einer funktionellen Beeinträchtigung des Neugeborenen führen und im Regelfall einer therapeutischen medizinischen Behandlung bedürfen. [Fusch et al. 2004]

Minorfehlbildung: Synonym: Kleine Fehlbildung, Minor Malformation, morphologische Auffälligkeit. Fehlbildungen, die zu keiner funktionellen Beeinträchtigung des Neugeborenen führen und im Regelfall keiner medizinischen Behandlung bedürfen oder wo die Behandlung eher kosmetischer Natur ist. Man unterscheidet objektive von subjektiven kleinen Fehlbildungen. Objektive kleine Fehlbildungen unterliegen keiner Untersuchervariabilität und sind ja/nein-Fehlbildungen, z.B. Ohranhängsel, Vierfingerfurchen, Hämangiom. Subjektive Fehlbildungen unterliegen einer persönlichen Einschätzung des Untersuchers und sind daher ungenauer zu erfassen, z. B. tiefsitzende Ohren, breite Nasenwurzel. [Fusch et al. 2004]

Plazenta

Plazentainfarkte/-verkalkungen: Abbauerscheinungen der Plazenta mit Fibrin- und Fibrinoidablagerungen in nekrobiotisch zugrunde gehenden Bezirken der Plazenta. Die entstehenden Fibrinknoten sind als weißlich-gelbe Bezirke (Kalkinfarzierungen) zu erkennen. Die sog. roten Infarkte entstehen durch Thrombosierung im intervillösen Raum.

Insertio velamentosa: Ansetzen der Nabelschnur an den Eihäuten → Verblutungsgefahr des Kindes.

Vorzeitige Lösung: Teilweise oder vollständige Ablösung der normal sitzenden Plazenta von ihrer Haftfläche vor der Geburt des Kindes.

Retroplazentares Hämatom: Die vorzeitige Lösung der normal inserierten Plazenta tritt zumeist im letzten Trimenon der Gravidität mit einer Frequenz von 0,5-1,0% auf. Es handelt sich um eine sowohl die Mutter als auch das Kind gefährdende Komplikation. Ihre Ursache besteht am häufigsten in Gefäßveränderungen im Bereich der Insetionsstelle, die im Rahmen einer EPH-Gestose auftreten. Im Bereich der Spiralarterien kommt es zur Gefäßruptur mit Bildung eines retroplazentaren Hämatoms.

P. praevia marginalis (a): Die tief im Corpus uteri inserierte Plazenta erreicht mit ihrem Rand den inneren Muttermund. Bei fehlender oder nur geringer Blutung ist die vaginale Entbindung möglich, zumal eine bei geburtsbereiter Portio vorgenommene Blasensprengung in Verbindung mit der Gabe eines weheninduzierenden Mittels eine Blutung zum Stillstand bringen kann.

P. praevia partialis (b): Auch bei ihr kann der Wehenbeginn in Verbindung mit einem Blasensprung bzw. einer Blasensprengung zur Blutstillung führen. Zumeist wird jedoch die Stärke der Blutung eine Schnittentbindung erforderlich machen.

P. praevia totalis (c): Eine Geburt ist auf vaginalem Wege nicht möglich. Die erforderliche Schnittentbindung sollte vor Wehenbeginn und vor allem vor Blutungsbeginn angestrebt werden. Hierzu ist eine rechtzeitige Lungenreifeinduktion erforderlich. [Fusch et al. 2004]

SSW/SSM: Schwangerschaftswoche oder –monat werden immer als die vollendete Woche/Monat notiert, z. B. 30+1 = 30; 30te = 29. [Fusch et al. 2004]

Totgeburt: Tod des Feten ab 28+0 SSW. Personenstandsgesetz, 24.03.94: Keine der oben genannten Lebenszeichen, Geburtsgewicht >500 g. [Fusch et al. 2004]

Tod sub partu: Tod des Feten nach Einsetzen geburtsrelevanter Wehen. [Fusch et al. 2004]

Entwicklung der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft dauert von der Konzeption der Eizelle bis zur Geburt durchschnittlich 267 Tage. Die Schwangerschaft wird in verschiedene Phasen eingeteilt:

- chronologisch in Trimenons (erstes, zweites, drittes Trimenon)
- kindlicherseits in die Embryonal-/Fetalphase und anschließende Adaptationsphase.

Im Folgenden werden die verschiedenen Phasen von der Präkonzeption bis zur Adaptation in der perinatalen Phase beschrieben.

Embryonalphase

Die Embryogenese ist der Zeitraum von der Zygote bis zum Ende der 8. Schwangerschaftswoche post conceptionem (p.c.; Schmitt-Ross 2009).

Konzeption und Implantation. Nach der Konzeption der befruchteten Eizelle durch Konjugation der haploiden Gameten von Spermium und Eizelle (Zygote) kommt es zur Nidation (vgl. A). Dies geschieht physiologischerweise durch Implantation der Blastozyste. Die Blastozyste besteht aus Embryoblast und Trophoblast, aus dem der Embryo, der placentare und chorionale Anteil hervorgeht. Am 6. Tag p.c. nistet sich die Blastozyste in das Endometrium des Uterus ein (Schmitt-Ross 2009, Haag et al. 2007).

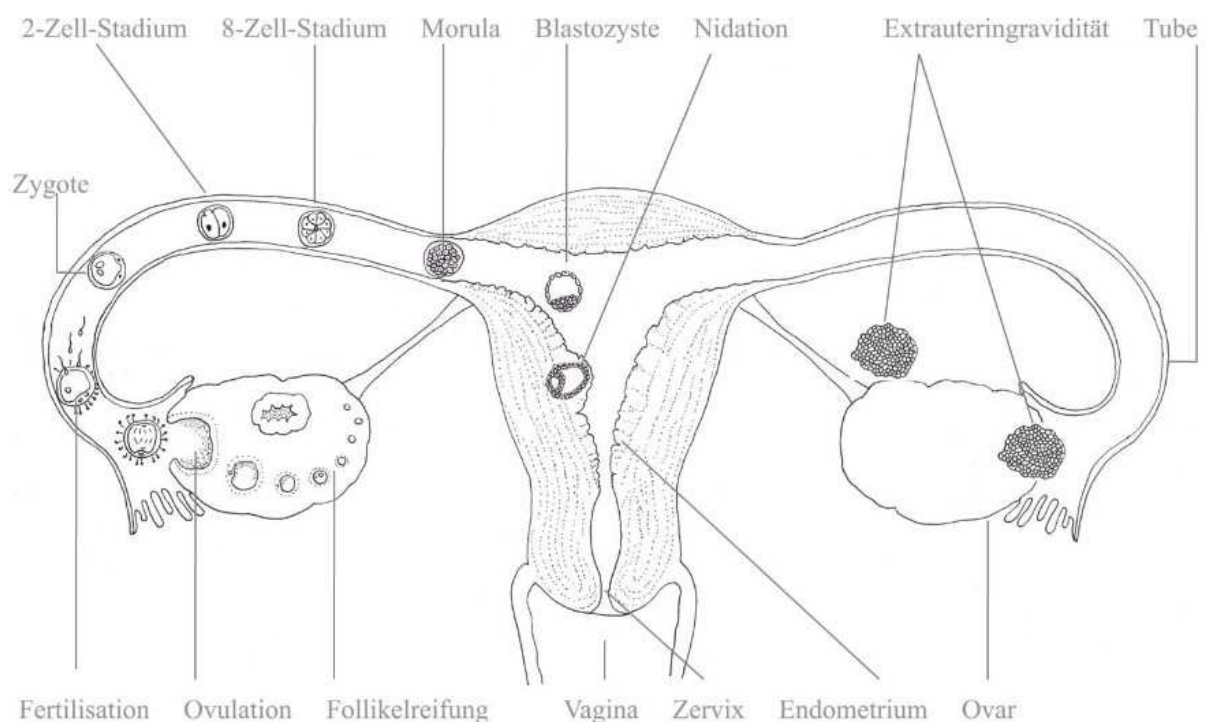


Abbildung: Konzeption, Implantation und Extrauterin gravidität

Eineiige monozygotische Mehrlinge treten im 4.-8. Zellstadium (3.-4.Tag p.c.) bis zum Stadium der Morula durch Auseinanderfallen der noch omni-/totipotenten Blastomere auf (Haag et al. 2007). Es entsteht je nach Zellteilungsstadium eine mono- oder dichorial/amniotische Fruchthöhle und Plazenta.

Embryogenese. Im Keim bilden sich drei Hohlräume, nämlich die Chorionhöhle, die Amnionhöhle und der Dottersack (Gruber 2009). Der chronologische Ablauf der Primitiventwicklung des Embryos ist in der folgenden Tabelle skizziert.

Tabelle: Entwicklungsmerkmale der Embryonalphase (nach Schmider-Ross 2009)

Zeitspanne p.c.	Merkmale der Entwicklung
1. Tag	Befruchtung, diploide Zygote
bis 3. Tag.	Furchungen: Blastomere (4-8-Zell-Stadium) Kernteilungen: Morula (16-Zell-Statium)
4.-5. Tag	Blastozyste: Embryoplast Trophoblast Blastozystenhöhle
5.-6. Tag	Nidation Beginn d. Implantation
8. Tag	2 Keimblätter: Entoderm, Ektoderm
10.-11. Tag	Implantation abgeschlossen
ab 12. Tag	Entstehung des uteroplazentaren Kreislaufs
3. SSW	3 Keimblätter: Entoderm, Ektoderm, Mesoderm; Somiten, Neuralplatte
4. SSW	Längskrümmung des Embryos, Herzaktion, Kiemenbogenpaare, Schluss des Neurorohrs, Arm- und Beinknospen.
5. SSW	Linsengruben, Augenbecher, Nasengruben, Handplatten
6. SSW	Gaumen, Verbindung Mund-/Nasenhöhle, Ohrhöcker, Fußplatten, Fingerstrahlen
7. SSW	Aufrichtung des Rumpfes, Zehenstrahlen, Augenlider, Nasenspitze
8. SSW	Typische Körperform, alle wesentlichen Organe angelegt, weitere Geschlechtsdifferenzierung

SSW = Schwangerschaftswoche, p.c. = post conceptionem

Zu den frühen Fehlbildungen des Embryos gehören Chromosomenaberrationen und Fehlimplantation der Frucht durch Störungen der Embryonalwanderung (z.B. ektope Schwangerschaften). Chromosomenanomalien wiederum gehören hierbei mit 60% zu den häufigsten Abortgründen (Surbek 2011).

Fetalphase

In der Fetalphase kommt es insgesamt zum Wachstum und zur Reifung der angelegten Organsysteme und des Fetus (Gruber 2009). Des Weiteren werden Differenzierungsvorgänge z.B. des Gehirns und die Formbildungsvorgänge der Embryogenese abgeschlossen (Hoffmann 2007).

Postnatale Adaptation

Der Organismus muss sich auf die extrauterinen Lebensbedingungen mit grundlegenden Veränderungen und Anforderungen an die Atmung, das kardiovaskuläre System, Nahrungsaufnahme und Temperaturregulation einstellen (vgl. folgende Tabelle).

Tabelle: Normwerte/-befunde beim Neugeborenen (nach Kröner & Koletzko 2010)

Kriterium	Normwert/-befund
Atemfrequenz	40-60 Atemzüge /min
Herzfrequenz	120-160 /min
Blutvolumen	80-100 ml/kg (Spätabnabelung + 15 ml/kg)
ph-Wert (Nabelschnurarterie)	7,25 ph
Urinausscheidung	Innerhalb der ersten 24 h
Mekoniumentleerung	12-48 h post partum
Postnataler Gewichtsverlust	10% Geburtsgewicht (Normalisierung nach 10 d)

Postnataler Kreislauf. Die Mechanik der ersten Atemzüge bewirkt den Aufbau eines hohen intrathorakalen Druckes. Dies führt zum Abtransport der Amnionflüssigkeit aus dem tracheobronchialen System über die interstitiellen Lymph- und Blutgefäße (Kröner & Koletzko 2010). Der fetale Kreislauf mit seinem physiologischen Rechts-Links-Shunt wird durch die ersten Atemzüge und die damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen (zunehmende Lungendurchblutung bei sinkendem pulmonalem Gefäßwiderstand) und eines erhöhten O₂-Partialdruckes auf den postnatalen Kreislauf umgestellt. Diese Umstellung bewirkt den Verschluss der „Kurzschlussverbindungen“ des Foramen ovale und Ductus arteriosus botalli (Kröner & Koletzko 2010).

Temperaturregulation. Die Temperaturregulation wird durch eine O₂-abhängige Fettsäureoxidation des braunen Fettgewebes gewährleistet. Hieraus wird der Energiebedarf zur Wärmegewinnung generiert (Kröner & Koletzko 2010). Bei hypoxischen Neugeborenen

mit O₂-Mangel für oxydative Prozesse und hypothropen Neugeborenen mit Mangel an energielieferndem braunem Fettgewebe bei gleichzeitig vergrößerter Körperoberfläche im Verhältnis zur Körperlänge kann es daher zu einer gefährdenden Hypothermie kommen. Bei Hypothermie wiederum zeigen sich

- Metabolische Störungen: metabolischer Azidose (bei anaerobem Metabolismus) / Hypoglykämie.
- Atmungsstörungen: Surfactantinaktivierung, Lungenblutung, Hypoxie und einer insgesamt gesteigerten Mortalität (Speer 2007, Kröner & Koletzko 2010).

Entwicklung der Plazenta

Die Plazenta weist einen mütterlichen dezidualen Anteil, die Basalplatte, und einen kindlichen aus den Chorionzotten hervorgehenden Chorionplatte auf (Schmider-Ross 2009). Das maternale Blut befindet sich im intervillösen Raum. In den Tertiärzotten verlaufen die embryonalen Blutgefäße ab dem 20. Tag p.c., die das Kind über die Nabelschnur versorgen (fetaler Blutkreislauf; Haag et al. 2007). Die Plazenta ist ein temporäres Ernährungs-, Stoffwechsel- und Ausscheidungsorgan, das endokrine Hormone bildet und eine Barrierefunktion (Plazentaschranke als Schutzfunktion) mit spezifischen aktiven/passiven Transportmechanismen zur Versorgung des Embryo/Fetus aufweist (Schmider-Ross 2009). Die Plazenta unterliegt einer Reifung (Plazentation) mit morphologischen Veränderungen und Wachstum, das zum Geburtstermin zu einem Gewicht von ca. 500 g mit einer Dicke von 2-4 cm und einem Durchmesser von 20 cm führt (Schmider-Ross 2009).

Normale Geburt

Eine normale „regelhafte“ Geburt liegt vor, wenn ein reifes, normgewichtiges Kind mit 2000-4000 g spontan in vorderer Hinterhauptslage nach Vollendung der 37.-42. SSW zur Welt kommt (Gruber 2009).

Geburtsverlauf

Bei einer Spontangeburt wird der Fetus durch die uterine Kontraktion (Wehentätigkeit) durch den Geburtskanal, also das kleine Becken, und den Weichteilkanal gepresst. Hierbei wird der Fetus zweimal passiv auf dem Geburtsweg gedreht, um die querovale Beckeneingangsebene (BE) und längsovale Beckenausgangsebene passieren zu können (Gruber 2009). Bei der normalen Geburt in „vordere Hinterhauptslage“ geht das Kind mit dem Hinterhaupt voran, so dass die kleine Fontanelle in Führung und Pfeilnaht gerade gestellt ist, um mit dem kleinsten

anzubietenden Kopfdurchmesser entlang der Führungslinie die anatomischen Engstellen zu überwinden (Gruber 2009). Die anatomischen Engstellen bilden die:

- Beckeneingangsebene: Symphyse und Promontorium 12 cm,
- Beckenmitte: Beckenhöhle 10,5 cm und
- Beckenausgangsebene: Levatorschenkel 9 cm bzw. 11-12 cm nach dorsal
Verschiebung des Steißbeins.

Geburtsvorbereitend kommt es zu Senk- und Vorwehen, die das Eintreten und die richtige Einstellung des Kindskopfes in das Becken bewirken.

Die Geburt wird in die Eröffnungs-, Austreibungs- und Nachgeburtsphase unterteilt. In der Eröffnungsphase kommt es zum Einsetzen regelmäßiger Wehen. Nach Dilatation der Zervix und vollständiger Muttermundsöffnung von ca. 10 cm kommt es idealerweise zum „rechtzeitigen“ Blasensprung. Nach dem Zeitpunkt des Blasensprunges können unterschieden werden ein (Gruber 2009):

- Vorzeitiger Blasensprung (vor Beginn der Wehen)
- Frühzeitiger Blasensprung (in der Eröffnungsphase)
- Rechtzeitiger Blasensprung (am Ende der Eröffnungsphase)
- Verspäteter Blasensprung (in der Austreibungsphase)

Die Austreibungsphase beginnt mit der vollständigen Öffnung des Muttermundes – hiernach vollzieht das Kind mit passiver Drehung des Kopfes im Becken, Deflexion des Kopfes entlang der Symphyse und notwendiger äußerer Drehung des Kopfes zur „Geburt der Schultern“ den Geburtsprozess (Gruber 2009). Nachdem das Kind geboren ist, beginnt die Austreibungsphase mit Abstoßung und Geburt der Plazenta und Eihäute. Diese werden nach der Geburt auf Vollständigkeit überprüft, um ein Blutungsrisiko einschätzen zu können.

Geburtslagen

Die Geburtslage der Frucht im Uterus wird durch das Verhältnis ihrer Längsachse zu der des Uterus und Geburtskanals bestimmt. Die Benennung erfolgt stets nach dem führenden Teil und wird in der folgenden Tabelle mit einer klinischen Bewertung versehen.

Tabelle: Bewertung der Geburtslagen (nach Fusch et al. 2004)

Bewertung der Geburtslage	Nomenklatur der Geburtslage
Regelrechte Schädellage	I. und II. vordere Hinterhauptslage (Rücken, links I, Rücken rechts II)
Regelwidrige Schädellage	Hintere Hinterhauptslage, Streckhaltungen, Scheitellage, Vorderhauptslage, Stirnlage, Gesichtslage, Tiefer Querstand, Hoher Geradstand.
Beckenendlage	Unter diesem Begriff werden Poleinstellungsanomalien zusammengefasst, bei denen sich das Kind zwar in regelrechter Längslage befindet, bei denen aber nicht der Kopf, sondern der Steiß (Steißlage), die ausgestreckten Beine (Fußlage) bzw. Steiß und Füße bei angehockten Beinen (Steiß-Fuß-Lage) die Führung im Geburtskanal übernommen haben.
Querlage	Eine Lageanomalie in Form der Quer- oder auch Schräglage besteht, wenn die Längsachse des Rumpfes des Kindes mit der Führungslinie des Geburtskanales einen Winkel bildet.
Sonstige	Andere Geburtslagen.

Es können Haltungsanomalien an Hand der Flexion oder Deflexion des Kopfes mit geburtsfähiger Vorder- und Hinterhauptslage von den Deflexionslagen mit verzögerter Geburt bei Stirn- und Gesichtslage durch eine vergrößerte Durchtrittsgröße unterschieden werden (Gruber 2009). Einstellungsanomalien beschreiben die Beziehung von führendem Kindsteil zum Geburtskanal (Gruber 2009). Die Lage wird in die physiologische Längslage und geburtsunmöglichen Quer- und Schräglageanomalien eingeteilt (Gruber 2009). Durch die Anomalien kann es zu Komplikationen mit Geburtsverletzungen, z.B. Plexuslähmungen, Nabelschnurvorfällen mit Hypoxie und Geburtsstillstand kommen, so dass eine Intervention in Form von äußeren Wendungen, vaginal-operative Entbindungen z.B. bei tiefem Querstand und ggf. eine Sectio caesarea notwendig werden (Gruber 2009).

Statistische Verfahren

Levene-Statistik: Der Levene-Test überprüft an Hand des F-Wertes, ob die Werte einer Variablen in unterschiedlichen Fallgruppen die gleiche Varianz aufweisen. Die Fallgruppen werden dabei durch eine gruppierende Variable gebildet. Es ist somit ein Test auf Varianzhomogenität (Brosius 2011).

Mann-Whitney-U-Test (parameterfreie Verfahren). Der Mann-Whitney-U-Test ist ein parameterfreier Test zur Überprüfung, ob zwei unabhängige Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen (Janssen & Laatz 2007). Es wird überprüft, ob die beiden Stichproben (Grundgesamtheiten) die gleiche Lage besitzen. Hierfür werden Rangreihen gebildet und über den Vergleich der Ränge die Grundgesamtheiten verglichen. Die Nullhypothese $H(0)$ besagt, dass es keinen Unterschied zwischen den Verteilungen gibt und damit die zwei Verteilungen (Stichproben) zur selben Grundgesamtheit gehören. Die Ränge variieren zwischen den Gruppen dann zufällig, wenn die Grundgesamtheiten in der Lage identisch sind. Bei einem signifikanten Ergebnis wird die Nullhypothese verworfen, so dass die Verteilungen (Stichproben) aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten entstammen. Die Stichproben unterscheiden sich dann in ihrer Lage bezüglich ihrer ordinalskalierten Variablen (Brosius 2011).

Kolmogorov-Smirnov-Z-Test (parameterfreie Verfahren). Der Kolmogorov-Smirnov-Z-Test ist ein parameterfreier Test zur Testung von zwei unabhängigen Stichproben, der sowohl die Unterschiede in den Lagen als auch in den Formen der Verteilungen bezüglich intervallskalierter Variablen erkennt (Janssen & Laatz 2007). Er arbeitet auf der Grundlage der maximalen absoluten Differenz zwischen den beobachteten kumulativen Verteilungsfunktionen für beide Stichproben. Die beiden Verteilungen werden als verschieden betrachtet, wenn die Differenz zwischen den Verteilungsfunktionen signifikant groß ist (Brosius 2011).

T-Test (verteilungsabhängige Verfahren). Beim T-Test werden die quantitativen Daten von zwei unabhängigen Stichproben auf ihre Lage untersucht. Der T-Test setzt voraus, dass die Grundgesamtheiten normalverteilt sind und aus homogenen Varianzen gezogen werden. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und die Varianzhomogenität mit dem Levene-Test auf Homogenität der Varianzen überprüft, obwohl der T-Test robust gegenüber Verletzungen der Voraussetzungen ist (Brosius 2011) und Korrekturfaktoren vorgeschlagen werden (Bortz 2005). Da die untersuchten Variablen nach Testung nicht normalverteilt sind, ist im Weiteren mit non-parametrischen Verfahren getestet worden.

Chi-Quadrat-Test (Häufigkeiten). Der Chi-Quadrat-Test ist ein Anpassungstest, bei dem die beobachteten und erwarteten Häufigkeiten miteinander verglichen werden (Janssen & Laatz 2007). Hierbei wird überprüft, ob die Kategorien der Häufigkeitstabelle den gleichen Anteil an Werten enthalten. Für die Häufigkeitstabellen wurde der exakte Test nach Fisher berechnet, wenn eine Tabelle eine Zelle mit einer erwarteten Häufigkeit von weniger als 5 enthielt. Für eine 2x2 Matrix ist eine Kontinuitätskorrektur nach Yates verwandt worden (Brosius 2011).

Odds Ratio (Assoziationsmaß): Die Odds Ratio (OR) ist ein Assoziationsmaß, das als statistische Maßzahl die Stärke eines Zusammenhangs zweier Merkmale, z.B. eines epidemiologischen Risikofaktors (hier: Diabetes) und einer Erkrankung (hier: Schwangerschaftsoutcome), angibt. Es wird der Quotient aus der Quote mit Risikofaktor (a/c) und der Quote ohne Risikofaktor (b/d) berechnet nach der Formel: **Odds Ratio** = $\frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}}$

Tabelle: Odds Ratio

neg. Outcome	Diabetes	
	Ja	Nein
erkrankt	a	b
nicht erkrankt	c	d

Die Odds Ratio kann Werte zwischen 0 und unendlich annehmen. Eine Odds Ratio von 1 kennzeichnet ein äquivalentes Quotenverhältnis (Kreienbrock et al. 2012). Eine Odds Ratio >1 bedeutet in der Studie, dass die Odds der Diabetikerinnen-Gruppe größer sind und eine Odds Ratio <1 bedeutet, dass die Odds der Diabetikerinnen kleiner sind als die der Non-Diabetikerinnen.

Boxplot (deskriptive Statistik). Der Boxplot ist eine graphische Darstellung der Verteilung der statistischen Daten. Das Diagramm visualisiert übersichtlich Streuungs- und Lagemaße: Median, Quartile, Minimum (min), Maximum (max), Spannweite (range) Extremwerte, Ausreißer und Schiefe der Verteilung (Bortz 1993). Für das Signifikanzniveau wurde die international anerkannte Nomenklatur der Signifikanzgrenzen verwandt (Bortz 2005).

Die einzelnen statistischen Berechnungen sind nach Datenlage mit wechselnden Fallzahlen durchgeführt worden, die für das jeweilige analysierte Item zur besseren Transparenz dokumentiert worden sind. Kritisch ist in Bezug auf die Datenanalyse und die

Signifikanzprüfungen anzumerken, dass aufgrund der großen Stichprobenpopulation und des wiederholten Testens („Mehrfaches Testen“) auf Häufigkeitsunterschiede bezüglich der Ausprägung der zwei Untersuchungsgruppen (Diabetikerinnen vs. Non-Diabetikerinnen) eine α -Fehler-Adjustierung vorgenommen werden kann, um eine α -Fehler-Inflation zu vermeiden (Bortz 2005). Bei einem α -Fehlerniveau von 5% ist jede 20igste Unterschiedstestung aufgrund zufälliger stochastischer Unterschiede positiv bzw. signifikant – daher sollte der kritische Leser insbesondere signifikante Ergebnisse auf dem 5%-Niveau auf ihre Allgemeingültigkeit hinterfragen.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Kassel, den 21.12.2012

Unterschrift

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der elektronischen Version der Dissertation nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der elektronischen Version der Dissertation nicht enthalten.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Holger Lode möchte ich für die Überlassung des Themas danken. Danken möchte ich auch dem Team der SNiP-Studie, das mit der Datenerhebung und Probensammlung die empirische Grundlage für die Arbeit gelegt hat. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Anja Lange, die mich bei der Abfassung der Arbeit kompetent unterstützt und offene Fragen umgehend beantwortet hat. Abschließend danke ich Herrn Prof. Dr. med. Matthias Heckmann für die konstruktive, umfassende Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.