

## 2. Methode

### 2.1. Probandenauswahl

Aus der Gesamtzahl der Studie fanden sich 458 Schwangere, die in der Schwangerschaft mit blutdrucksteigernden Medikamenten behandelt wurden. Von den zehn verwendeten Substanzen (Etilefrin, Theodrenalin, Dihydroergotamin, Norfenefrin, Pholedrin, Oxilofrin, Pro-lintan, Fl. Crataegi, Midodrin, Metaraminol) war Dihydroergotamin die am häufigsten verordnete. Um Verzerrungen durch die unterschiedlichen Wirkungen der verschiedenen Medikamente zu vermeiden, wurden für die Auswertung nur Frauen, die Dihydroergotamin als Monotherapie erhielten, ausgewählt.

Als zusätzliche Medikation wurden nur zugelassen:

- seltene Einnahme von Schmerzmitteln (Acetylsalicylsäure, Paracetamol),
- Wehenhemmer (tocolytisch wirksame Alphanimetika: Fenoterol, Clenbuterol),
- Antibiotika (Betalactamantibiotika: Penizilline, Cephalosporine),
- Schilddrüsenhormone (L-Thyroxin),
- lokale Anwendungen wie Salben, Vaginalzäpfchen u.ä., wenn keine nennenswerte Resorption und keine systemische Wirkung zu erwarten war,
- pflanzliche Heilmittel wie Hustensaft oder Homöopathika, wenn ihre Anwendung in der Schwangerschaft ohne Einschränkungen erlaubt war.

Die Einnahme von Vitamin-, Mineral- und Eisenpräparaten stellte kein Ausschlusskriterium dar, wenn sie in empfohlener Art und Dosierung als Nahrungsergänzung durchgeführt wurde.

Als Referenzgruppe wurde dieser Mutter-/Kindgruppe ein Kollektiv gegenübergestellt, für die keine Arzneimitteleinnahme sowie keine Einnahme von Nahrungsergänzungspräparaten dokumentiert war.

## 2.2. Durchführung der Studie

Im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen wurden Schwangere von medizinischem Personal (in der Studie beschäftigte Ärztinnen, Hebammen, Krankenschwestern, Arzthelferinnen und Medizinstudentinnen) in den Wartebereichen angesprochen und nach einer Erläuterung des Studienvorhabens um die Teilnahme an der Studie gebeten. Die Erstbefragung wurde von Mitarbeiterinnen der Studie anhand eines Fragebogens durchgeführt. Dieser Erstbefragungsbogen "E" umfasste die Aufnahme der sozialen (Nationalität, Bildungsstand, Berufstätigkeit), der persönlichen (Geburtsmonat und -jahr) und anamnestischen Daten der Frau und nach Möglichkeit auch die des Kindsvaters. Ein Zeitpunkt für die erste Befragung war nicht vorgegeben, es wurde angestrebt, die Frauen zu einem ihrer ersten Untersuchungstermine in der Schwangerschaftsberatung zu befragen, bei den Schwangeren, die das Angebot des Gesundheitsamtes Neukölln auf eine zusätzlich zum niedergelassenen Frauenarzt durchgeführte komplette Schwangerschaftsbetreuung nicht in Anspruch nahmen, war der Befragungstermin oft erst in den letzten Wochen oder Tagen vor der Geburt. Drei Mitarbeiterinnen beherrschten die türkische Sprache, um auch den relativ großen Anteil türkischer Patientinnen einbeziehen zu können.

Besonderes Augenmerk bei der Anamnese wurde auf Risikofaktoren für die Schwangerschaft gelegt: allgemeine Befunde (Anomalien der Schwangeren, Krankheiten, Gewicht, Anzahl und Verlauf früherer Schwangerschaften), der Familienanamnese (genetische Auffälligkeiten) und besonderen Befunden im Schwangerschaftsverlauf wie erhöhter oder niedriger Blutdruck, ein vorbestehender oder in der Schwangerschaft entstandener Diabetes, Proteinurie, Anämie, Plazentainsuffizienz, oder anderen Beschwerden im Schwangerschaftsverlauf), aus einer möglichen Chemikalienexposition (z.B. berufsbedingt), Genussmittelkonsum (Alkohol, Nikotin) und einer Medikamenteneinnahme sowohl vor wie auch in der Schwangerschaft. Den Schwangeren wurde ein vorbereitetes Heft mitgegeben mit der Bitte, alle eingenommenen Medikamente mit Namen, Datum und Dosis einzutragen. Auf Grund der Betreuung durch die Schwangerenberatung des Bezirksamtes Neukölln, die mit den Schwangeren regelmäßige Wiedervorstellungstermine vereinbarte, war bei frühzeitiger Erfassung eine durchgehende Dokumentation des Schwangerschaftsverlaufs möglich.

Erfolgte die Geburt in der Frauenklinik Neukölln, wurden die Frauen nach der Entbindung von einer in der Studie tätigen Ärztin besucht, um die Neugeborenen zu untersuchen und morphologische Auffälligkeiten zu notieren. War zu diesem Zeitpunkt eine Untersuchung nicht möglich, nahm diese Ärztin an der zweiten Vorsorgeuntersuchung (U2), die von Kinderärzten des Kinderkrankenhauses in der Frauenklinik durchgeführt wurde, teil, um eventuelle Dysmorphiezeichen und pädiatrische Befunde aufzunehmen. Zu diesem Anlass wurden auch die Angaben zur Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft in den Fragebogen übertragen. Außerdem wurden aus den Krankenhausakten Komplikationen in der Schwangerschaft oder unter der Geburt, die Geburtsmedikation, die Ergebnisse der ersten und zweiten Vorsorgeuntersuchung (U1, U2) und eventuelle weitere Befunde des Kindes, die in der Neonatalperiode auftraten – nach ICD (International Classification of Diseases, Weidmann, 1982) codiert – in den Studienbogen "P" (postnatale Befunde) übertragen. Durch den Zugriff auf die Patientendaten des Krankenhauses war es auch möglich stationäre Aufenthalte und die dabei erfolgte Medikation genau zu erfassen oder bei ambulanten Geburten zumindest die Befunde der U1 übertragen zu können.

Achtzehn Monate nach der Geburt wurden die Mütter per Brief und nachfolgender telefonischer Terminvereinbarung zu einer Nachuntersuchung ihrer Kinder eingeladen. Auch wenn die Mütter diesen Termin nicht wahrnehmen konnten oder eine weitere Untersuchung ablehnten, war es bei dem Telefongespräch möglich, schwerwiegende Behinderungen oder eventuell den Tod des Kindes zu erfragen. Es wurden in der Zwischenzeit aufgetretene Erkrankungen, Krankenhausaufenthalte oder zum Zeitpunkt der U2 noch nicht festgestellte kongenitale Anomalien, aber auch Entwicklungsretardierungen oder –Auffälligkeiten, soweit sie vom behandelnden Kinderarzt im Vorsorgeuntersuchungsheft notiert waren, in den dritten Fragebogen (U18–Bogen) übertragen.

Es erfolgte eine Bestimmung des Körpergewichts, der Körperlänge und des Kopfumfangs, zusätzlich wurde die Gesichtsmorphologie des Kindes beurteilt (nach Jones et al., 1978). In einem Anamnesegespräch mit der Mutter wurden persönliche und soziale Daten des Kindes, z.B. Geschwister- und Familienstatus, Besuch einer Kindertagesstätte, anderweitige Betreuung, sowie die Rauchgewohnheiten der Mutter erfragt. Wesentlicher Bestandteil dieses Un-

tersuchungstermins war die Durchführung entwicklungsdiagnostischer Tests nach Nancy Bayley (1969) sowie die Dokumentation der Ergebnisse als altersbezogene Indices jeweils für die mentale wie auch für die psychomotorische Entwicklung.

### 2.3. Einordnung der Frauen in Gruppen

Die Gruppe der Frauen, die in der Schwangerschaft mit Dihydroergotaminpräparaten behandelt wurde, wurde in Abhängigkeit von dem Einnahmezeitraum in sechs Untergruppen, im weiteren DHE-Gruppen genannt, unterteilt (der Begriff Trimenon bezieht sich in diesem Fall auf jeweils drei Lunarmonate zu 28 Tagen post conceptionem):

- I: Einnahmezeitraum 1. Trimenon (n = 7)
- I-II: Einnahmezeitraum 1. und 2. Trimenon (n = 5)
- I-III: Einnahmezeitraum 1., 2. und 3. Trimenon (n = 33)
- II: Einnahmezeitraum 2. Trimenon (n = 38)
- II-III: Einnahmezeitraum 2. und 3. Trimenon (n = 84)
- III: Einnahmezeitraum 3. Trimenon (n = 72)

Innerhalb dieser Gruppen war die Einnahmehäufigkeit sowie die Dosierung durchaus unterschiedlich, manche Frauen nahmen die verordneten Medikamente nur für die Zeit der hypotoniebedingten Beschwerden, in einigen Fällen konnten Zeitpunkt und genaue Dosierung erfragt werden, meist jedoch war die Angabe hierbei "bei Bedarf". Andere hatten eine regelmäßige tägliche Einnahme über einen gewissen kürzeren oder längeren Zeitraum. Einzelne Schwangere konnten nicht das genaue Datum des An- oder Absetzens erinnern, hier wurde nach Möglichkeit angenähert und eher der längere Zeitraum notiert (beispielsweise wurde die Angabe "bis Mai eingenommen" als bis 31. Mai eingenommen dokumentiert).

## **2.4. Bestimmung von einzelnen Variablen**

### ***2.4.1. Bestimmung des Alters der Frauen***

Aus Gründen des Datenschutzes war es nicht möglich, das vollständige Geburtsdatum der Schwangeren zu dokumentieren, das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes wurde deshalb aus ihrem Geburtsmonat und Jahr und dem Geburtsdatum des Kindes berechnet.

### ***2.4.2. Vorherige Schwangerschaften***

Von den vorausgegangenen Schwangerschaften der befragten Frauen wurden die Anzahl der Schwangerschaften, der Geburten, der Aborte und der Abbrüche dokumentiert. Extrauterin-schwangerschaften wurden wie Aborte geführt. Tot- wie Lebendgeburten wurden als Entbindungen geführt, wenn sie gemäß der Reichsversicherungsordnung als solche gelten konnten.

### ***2.4.3. Sozialer Status***

Um mögliche positive wie negative Einflüsse der sozialen Situation auf den Schwangerschaftsverlauf und die Entwicklung des Kindes erfassen zu können, wurde versucht, den sozialen Status der Frauen anhand bestimmter Parameter abzuschätzen. Als besonders wichtig erschienen Fragen zur Bildung, sowie zum Beruf und der beruflichen Stellung der Schwangeren.

Gefragt wurde nach dem höchsten erreichten Schul- und Ausbildungsabschluss. Außerdem wurde die tatsächliche berufliche Stellung im Betrieb (Arbeiterin, Angestellte, Beamtin, freie Mitarbeiterin, selbständige Unternehmerin, mithelfende Familienangehörige) erfragt.

Um die besondere soziale Belastung von alleinstehenden Schwangeren zu erfassen, wurde die Anzahl der Personen, die im Haushalt leben, dokumentiert. Um auch bei Hausfrauen den sozialen Status abschätzen zu können, wurde zusätzlich nach dem Bildungs- und Berufsstatus des Mannes (Kindsvaters) gefragt.

#### ***2.4.4. Nationalität***

Bei der Erstbefragung wurde die aktuelle Nationalität im Sinne der Staatsangehörigkeit erfragt und in die Rubriken "deutsche", "türkische", "andere Nationalität" eingetragen. Um auch die spezifische Situation ausländischer Familien berücksichtigen zu können, wurde als ein potentielles Maß der Integration die Aufenthaltsdauer in Berlin für sowohl die Schwangere als auch den Vater des Kindes erfragt.

#### ***2.4.5. Abschätzung des Konzeptionstermins***

Die schädigende Wirkung einer Substanz kommt, wie von Thalidomid bekannt, häufig nur während eines eng begrenzten zeitlichen Fensters innerhalb der Schwangerschaft zum Tragen. Aus diesem Grund ist es für eine Risikoabschätzung essentiell, zum einen den genauen Einnahmezeitraum und zum anderen das genaue Konzeptionsdatum zu wissen. Hier gibt es häufig Schwierigkeiten, da die Frauen vielfach das Konzeptionsdatum nicht wissen. Aus diesem Grund wurde sowohl nach dem Termin der letzten Regelblutung als auch nach dem Konzeptionstermin gefragt, soweit er von der Schwangeren erinnert wurde. Um eine mögliche Verbesserung der Genauigkeit zu erreichen, wurden außerdem die Befunde der ersten Ultraschalluntersuchung (Länge, biparietaler Durchmesser, Thoraxdurchmesser), bezogen auf den Untersuchungstermin, mit den Durchschnittswerten für die Gestationswoche, wie sie auf dem Konzeptions- und Graviditätskoordinator nach Rathenberg verzeichnet ist, verglichen.

Nach der Geburt des Kindes wurde nochmals anhand der Geburtsakten verglichen, ob eine weitere Änderung des errechneten Termins aufgrund der Eintragungen auf dem Ultraschalluntersuchungsbogen (Somatogramm, Institut für Perinatale Medizin der F.U. Berlin, Abteilung Geburtsmedizin der städtischen Frauenklinik Neukölln, Stand IV/89) notwendig wurde. Auch die Reifebeurteilung nach Petrusa in der geburtshilflichen Abteilung, respektive nach Farr und Dubowitz in der pädiatrischen Abteilung des Krankenhauses Neukölln wurden hinzugezogen um den wahrscheinlichen Konzeptionstermin nochmals zu überprüfen.

#### ***2.4.6. Entwicklungsdiagnostik***

Zur Vitalitätsbeurteilung nach der Geburt kam der Neuköllner modifizierte Apgar-Score zur Anwendung, Körperlänge, Gewicht, Kopfumfang und aktueller Nabelarterien-pH konnten aus der Geburtenakte übertragen werden. Zur Beurteilung des intrauterinen Wachstums wurde die Tabelle nach Nickl (1972) zu Grunde gelegt.

Um den mentalen und motorischen Entwicklungsstand der Kinder im Alter von ca. 18 Monaten zu bestimmen, kamen "Bayley Scales of Infant Development" (Bayley Test) zur Anwendung. Mit Hilfe dieses Tests, bestehend aus zwei Skalen, wurden der "Mental Development Index" (MDI) und der "Psychomotor Development Index" (PDI) bestimmt. Der an das Lebensalter des Kindes angepasste Wertebereich für den jeweiligen Index erstreckt sich von 50 bis 150, der Mittelwert beträgt 100, die Standardabweichung 16. Um den Entwicklungsstand zwischen Früh- und zum Termin Geborenen vergleichen zu können, wurden Frühgeborene entsprechend ihres Konzeptionsalters eingestuft, das heißt, dass von dem aktuellen Lebensalter die Wochen, die sie vor dem errechneten Termin zur Welt gekommen sind, abgezogen wurden.

#### ***2.4.7. Medikamenteneinnahme***

Die Einnahme von Medikamenten wurde mit Angabe des Warennamens, des Einnahmezeitraums und, soweit der Schwangeren bekannt, auch der Dosierung und der Diagnose dokumentiert. Im Falle eines Krankenhausaufenthaltes in der Frauenklinik Neukölln, wurden die dort verabreichten Medikamente direkt aus den Krankenhausakten übertragen.

Die Angaben der Frauen wurden ergänzt durch die arzneispezifischen Daten (chemische Bezeichnungen, pharmakologische Stoffgruppen) soweit sie über die Rote Liste des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (Jahrgänge 1987–1992) zugänglich waren.

#### ***2.4.8. Blutdruckwerte***

In den Erstbefragungsbogen wurde aus dem Mutterpass der jeweils höchste eingetragene Blutdruckwert bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche übertragen. Besonderes Augenmerk wurde auf pathologisch hohe Werte gelegt, d.h. dass bei gleich oder ähnlich hohem systolischen Wert, der Befund dokumentiert wurde, der zugleich den höheren diastolischen Wert beinhaltet.

Da die einmalige, höchste Messung dokumentiert wurde, wurden beim systolischen Wert Messungen bis unter 160 mm Hg noch als normal gewertet, als untere Grenze wurde ein systolischer Wert von 110 mm Hg angesehen.

Nach der Planung der Studie war es nicht möglich, den individuellen Verlauf des niedrigen Blutdrucks bei den entsprechenden Schwangeren zu eruieren.

#### ***2.4.9. Erfassung der kleinen Anomalien***

Morphologische Auffälligkeiten der Neugeborenen wurden anhand der "Liste der kleinen Anomalien" nach Kunze (1988, siehe Anhang) im Studienbogen "P" dokumentiert. Stellte sich nach eingeleiteter Untersuchung durch die pädiatrischen Fachabteilungen heraus, dass es sich bei den aufgeführten kleinen Anomalien um Dysmorphiezeichen eines Syndroms oder einer bekannten Sequenz handelte, wurde zusätzlich auch der Name der zugrundeliegenden Erkrankung und der dazu gehörende ICD-Code aufgeführt.

#### ***2.4.10. Datenhaltung und -Auswertung***

Die Daten wurden mit dem Ingres-Datenbanksystem elektronisch gespeichert, zur Auswertung kamen Statistikprogramme von SAS und Microsoft Excel zur Anwendung. Es wurden nach Gegebenheit der Daten Median mit Angabe von Q1, Q3, Max und Min, bzw. Mittelwert (M) mit Standardabweichung (SD), oder die Häufigkeit in Prozent (%) bzw. Promille (‰) angegeben. Um statistisch signifikante Unterschiede zu erfassen wurden entsprechend der



Stichprobeneigenschaften chi-Quadrat Tests, der Kruskal-Wallis-Test oder der Wilcoxon-Test für nicht parametrische Stichproben angewandt. Als statistisch signifikant wurden Werte mit einem Signifikanzniveau von 0,05 angenommen ( $p \leq 0,05$ ).