

4. Diskussion

Durch das Studiendesign wird eine gewisse positive Vorauswahl vorgegeben: zum einen durch die Freiwilligkeit der Teilnahme, zum anderen zeugte die Bereitschaft der Frauen, sich zusätzlich zu den Vorsorgeuntersuchungen beim niedergelassenen Gynäkologen auch noch durch die Schwangerenberatung des Bezirksamtes betreuen zu lassen, von besonderer Sorge um das ungeborene Kind. Dieser positiven Vorauswahl steht gegenüber, dass es sich bei den angesprochenen Frauen häufig um Risikopatientinnen handelte, die sich auf Grund von problematischen Verläufen früherer Schwangerschaften oder wegen einer bekannten Grunderkrankung zur intensiven Betreuung frühzeitig an das Krankenhaus wandten. Wie in der Prospektiven Untersuchungsreihe "Schwangerschaftsverlauf und Kindsentwicklung", im Folgenden PU genannt (Koller, 1983), sind die erfassten Schwangeren nicht repräsentativ, weder für Berlin, noch für den Bezirk Neukölln, in dem sich die Frauenklinik befindet. Um eine repräsentative Stichprobe zu erhalten müsste eine solche Studie breiter oder langfristiger – wie sie ursprünglich auch geplant war – durchgeführt werden.

Bei einem Vergleich der Altersstruktur der Stichprobe mit den durchschnittlichen Angaben, die sich aus den Statistischen Jahrbüchern für Berlin (1988–1993) errechnen lassen, entspricht das Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung mit 27 Jahren den durchschnittlichen Werten für Berlin im Erhebungszeitraum von 1987–1992.

Der Prozentsatz der Erstgebärenden im Studienkollektiv lag mit 51% über den Angaben zum Anteil der Erstgebärenden, die in der Schwangerenberatung des Bezirksamtes Neukölln zur Erstuntersuchung kamen, aus den Jahresberichten des Sozialmedizinischen Dienstes (Stat. Jahrb., 1988–93) lassen sich Prozentsätze von 41–46% für die untersuchten Jahre errechnen. In der PU lag der Anteil an Erstparae bei 47%, auch hier wurde ein erhöhter Anteil Erstgebärender im Vergleich zur Geburtenstatistik für die Bundesrepublik festgestellt. Der Anteil der Erstgebärenden ohne vorausgegangene Fehlgeburten liegt im Untersuchungskollektiv mit 79% auf ähnlichem Niveau wie in der von Koller (1983) dargestellten Untersuchung (76%). Allerdings ist für die vorausgegangenen Aborte die Vergleichbarkeit beschränkt, da zum Zeitpunkt der PU Schwangerschaftsabbrüche aus sozialer Indikation noch nicht legalisiert waren und es daher unklar ist, ob induzierte Aborte von den untersuchten Frauen als Abort oder gar nicht angegeben wurden.

Der Anteil der Ausländerinnen, die an der Studie teilnahmen, lag sowohl für die Gesamtstudie, als auch für die hier untersuchte Teilpopulation deutlich unter dem in den Jahresberichten des Bezirksamtes Neukölln von Berlin genannten Anteil von Ausländerinnen an den registrierten Erstuntersuchungen in der Schwangerenberatung, der in dem Untersuchungszeitraum von 27% im Jahr 1987 auf 34,5% in 1992 anstieg. Allein der Anteil der türkischen Schwangeren lag im Durchschnitt bei etwa 20% aller Erstuntersuchungen, die vom sozialmedizinischen Dienst Neukölln durchgeführt wurden (Jahresbericht 1987–92), was dem hohen Ausländeranteil vor allem im Norden des Bezirks Rechnung trägt. Im Gegensatz dazu wurden in der Studie nur etwa 10% Türkinnen befragt. Dieser deutlich niedrigere Prozentsatz liegt wahrscheinlich in den Sprachschwierigkeiten begründet, die bei vielen türkischen Schwangeren vorlagen, und die zwar durch die türkisch-sprechenden Mitarbeiterinnen der Studie überwunden werden konnten, aber nur zu dem Preis einer zeitlich sehr viel aufwendigeren Befragung. Weshalb der Anteil der Türkinnen in dem hier untersuchten Kollektiv mit 13% etwas höher als der Durchschnitt der Gesamtstudie liegt, und zwar sowohl für die Behandlungsgruppen wie auch für die Referenzgruppe bleibt unklar.

Die erhobenen sozialen Daten weisen darauf hin, dass bei der Stichprobe die unteren sozialen Schichten überrepräsentiert sind. Im Vergleich zur Studie von Fiedler und Regenhart (1987) ist der Anteil an Frauen ohne Schulabschluss etwas erhöht, der Anteil der Frauen mit Hochschulreife entspricht dem Durchschnitt, erscheint jedoch für die Altersgruppe zu niedrig. In der Altersgruppe bis 29 Jahren fanden sich in der Untersuchung von Fiedler und Regenhart 15% Frauen mit Abitur bzw. Fachabitur, bei dem hier untersuchten Kollektiv liegt der Anteil der Schwangeren mit Hochschulreife für die mit DHE-behandelten Frauen bei 16%, in der Referenzgruppe jedoch nur bei 9,2%. Unter den Frauen, die in der Schwangerschaft ganz auf Medikamente verzichten konnten, findet sich also ein geringerer Anteil an gebildeten Frauen als sowohl im Durchschnitt der Hauptstudie, für den sich ein Anteil an Abiturientinnen und Frauen mit Fachhochschulreife von 16% ergibt, als auch im Berliner Vergleich.

Die Belastungen der Erwerbstätigkeit scheinen sich offenbar auch in einem höheren Bedarf an blutdruckstabilisierender Medikation in der Schwangerschaft auszudrücken, denn der Anteil der Hausfrauen, die DHE während der gesamten Schwangerschaft eingenommen hatten, war statistisch signifikant erniedrigt gegenüber dem Anteil der Hausfrauen in der Referenz-

gruppe. Vor allem scheinen die Erwerbstätigen relativ frühzeitig in der Schwangerschaft das Medikament verschrieben bekommen zu haben, was auch im Zusammenhang mit einer früheren Aufnahme der Vorsorgeuntersuchungen zu sehen wäre, bedingt eventuell auch aus arbeitsrechtlichen Gründen. Eine Hausfrau sieht dagegen vielleicht weniger Notwendigkeit darin, bei Bewusstwerden der Schwangerschaft möglichst bald einen Arzt aufzusuchen.

Die Prävalenz von Hypotonie in der Schwangerschaft entspricht mit 11% für das gesamte untersuchte Kollektiv dem in der Studie von Goeschen 1979 in der gleichen Frauenklinik gefundenen Anteil (Goeschen et al., 1982); allerdings muss bei dem Vergleich der statistisch signifikante Unterschied zwischen Referenzgruppe und DHE-Behandelten berücksichtigt werden. Ein Vergleich mit der überregional durchgeführten Prospektiven Untersuchungsreihe "Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung" der Deutschen Forschungsgemeinschaft erscheint durch die unterschiedliche Dokumentationsweise problematisch, in dieser Langzeitstudie wurden die diastolischen Blutdruckwerte zum Maßstab genommen. Der Anteil der Hypotonikerinnen stieg von 39,1% auf 50,9% im Verlauf der Untersuchung und die Variabilität in Abhängigkeit von den einzelnen Kliniken war ebenfalls sehr hoch. Eine Ursache für diese Variabilität konnte nicht gefunden werden (Koller, 1983).

Das Auftreten niedriger Blutdruckwerte zeigt keinen Bezug zum Alter—im Gegenteil, in den mit DHE behandelten Gruppen lag der Anteil der jungen Frauen unter dem in der Referenzgruppe. Allerdings scheinen türkische Patientinnen signifikant häufiger hypotone Werte zu zeigen als deutsche Frauen: 24% der Türkinnen im Vergleich zu nur 9,2% der Deutschen haben Werte unter 110 mm Hg. Dieses Verhältnis drückte sich jedoch keineswegs in einer erhöhten Behandlungsfrequenz der türkischen Patientinnen aus, ihr Anteil an den Behandelten entsprach mit 13% genau ihrem Prozentsatz in der Referenzgruppe.

Unterschied man zwischen Hypotonen und Normotonen und verglich die Altersgruppen für die behandelten und die unbehandelten Frauen, stellte sich heraus, dass bei den normotonen Frauen unter 25 Jahren die DHE-Behandelten unterrepräsentiert sind im Vergleich zur Referenzgruppe. In diesem Zusammenhang muss auch gesehen werden, dass der Anteil der jungen Frauen in der Gesamt-DHE-Gruppe statistisch signifikant niedriger ist als ihr Anteil an der Referenzgruppe, es sind also auch nur weniger junge Frauen überhaupt behandelt. Andererseits kann dies auch bedeuten, dass junge Frauen weniger häufig durch die Behand-

lung einen normalen Blutdruck erreichen, sei es, weil die Compliance bei der Einnahme oder tatsächlich die Wirkung schlechter war als bei den Frauen ab 25 Jahren. Der Umstand, dass die jungen Frauen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen bei den normotonen Behandelten unterrepräsentiert sind, trifft jedoch genau genommen nur für die deutschen Studienteilnehmerinnen zu. Zwar sind die türkischen Frauen mit 7,9% im Vergleich zu ihrem Anteil an der Gesamtgruppe in der Gruppe der normotonen Behandelten insgesamt etwas unterrepräsentiert, speziell für die junge Altersgruppe trifft dies jedoch nicht zu, hier erreichen die türkischen Frauen unter 25 Jahren mit einem Anteil von 13% genau ihre durchschnittliche Studienbeteiligung. Von den behandelten Tüorkinnen gibt es also relativ mehr junge Frauen mit normalem Blutdruck, und dies, obwohl der Anteil der jungen Frauen bei den Tüorkinnen größer ist und die untersuchten Tüorkinnen im Durchschnitt niedrigere Blutdruckwerte aufwiesen als die deutschen Frauen.

Die Rate für die Säuglingssterblichkeit stimmt mit 5,9‰ auf den ersten Blick mit den amtlichen Werten für Berlin (6,4‰ für 1992) in den betreffenden Jahren grob überein, wenn man vom Geschlecht absieht. Bei den geringen Fallzahlen wird das wohl durch den Zufall erklärt. Vergleicht man die Werte mit der Mortalitätsstatistik für Berlin, liegt die Gesamtstichprobe hinsichtlich der Säuglingssterblichkeit insgesamt zu niedrig, für die Teilbereiche Sterblichkeit in der ersten (Frühsterblichkeit) und in der 2.–4. Lebenswoche relativ gut im Mittel der beobachteten Jahre. Allerdings ist auch hier eine Verschiebung zu Lasten der Mädchen erkennbar. Der allzu geringe Wert in der Stichprobe für die Nachsterblichkeit liegt wahrscheinlich an der mangelnden Dokumentation: weniger als die Hälfte der befragten Frauen waren nach 18 Monaten für ein Telefongespräch erreichbar.

Hinweise für eine Beeinträchtigung des intrauterinen Wachstums durch das Medikament oder die hypotone Kreislaufdysregulation wurden nicht gefunden, ebenso konnten keine Unterschiede in der Vitalitäts- und Reifebeurteilung der Neugeborenen nachgewiesen werden. Ein Unterschied zwischen Referenz- und Untersuchungsgruppen wurde nur im Test zur psychomotorischen Entwicklung nach N. Bayley (1969) gefunden: die 18-Monate alten Kinder aus der Referenzgruppe zeigten statistisch signifikant häufiger überdurchschnittliche Ergebnisse im Psychomotor Development Index als die Kinder der Frauen, die mit DHE behandelt worden waren. Allerdings ist aus diesem Befund nicht umgekehrt eine Entwicklungsverzögerung der Kinder aus der Behandlungsgruppe abzuleiten, ihre Testergebnisse zeigen eine

normale, altersgemäße Entwicklung. Nach Darlegung von Bayley (1965) bilden sich in den Ergebnissen der kognitiven und motorischen Skalen für die ersten zwei Lebensjahre weder sozio-ökonomische Einflüsse ab, noch zeigen sich abhängig vom Geschlecht des Kindes, Geschwisterstatus oder dem Bildungsniveau der Eltern. Andere Autoren zeigen jedoch auch für das Instrument der Bayley-Scales Einflüsse der genannten Faktoren (Seegmiller and King, 1975, O'Connor, 1980, Watt, 1985).

Weder bei den grobstrukturellen noch bei den kleinen Anomalien konnte ein Zusammenhang zwischen einer bestimmten Fehlbildung und der Einnahme von Dihydroergotamin hergeleitet werden. Als einziger Hinweis hierauf ist das gehäufte Auftreten von Sandalenfurchen bei Kindern, deren Mütter DHE im ersten Trimenon eingenommen hatten, zu werten. Hinweise für einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Dihydroergotamin und der Ausbildung spezifischer einzelner kleiner Anomalien können auf Grund der kleinen Fallzahlen nicht überprüft werden. Ein gehäuftes Auftreten von Hypotelorismus und verlängertem Philtrum könnte nur in einer größer angelegten Studie verifiziert werden. Im Rahmen eines solchen Vorhabens wäre es interessant herauszufinden, inwieweit bestimmte kleine Anomalien (kleiner Mund, Rektusdiastase, Hirsutismus, Mongolenfleck, Vierfinger- und Sandalenfurchen) im Zusammenhang mit der Einnahme von Dihydroergotamin speziell im ersten Trimenon der Schwangerschaft stehen, während andere kleine Anomalien unter Umständen besonders mit einer Einnahme im zweiten und dritten Trimenon in Verbindung gebracht werden könnten.

In der Prospektiven Untersuchung von Koller (1983) wird eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Befund "Kreislaufschwäche ohne Medikamente" und schweren Missbildungen gefunden, allerdings geht man hier auch von Zufallsassoziationen aus, zum Teil bedingt durch Klinikheterogenitäten bei der Dokumentation der Hypotonie. Ähnlich werden die Zusammenhänge zwischen niedrigem Blutdruck und gehäuftem Auftreten von Hüftgelenkdysplasien und auch anderen Anomalien beurteilt, die in der PU festgestellt wurden: ein Zusammenhang zu Nasenseptumdeviationen, Zahnanomalien, Thoraxdeformitäten und (bis zur 6-Wochen-Untersuchung) tastbaren Bruchpforten in der Leistenregion.

Die Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft mit Dihydroergotamin behandelt wurden, zeigten mit größerer Häufigkeit mehr als zwei kleine Anomalien als die Neugeborenen aus der Referenzgruppe. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der kleinen Anomalien ließen sich nicht speziell für die Einnahme in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft nachweisen, so dass man daraus nicht auf einen direkt teratogenen Effekt schließen sollte. Wird jedoch die Entstehung der kleinen Anomalien als Folge allgemeiner Veränderungen innerhalb der Fetalzeit begriffen, ist es wahrscheinlich, dass der Entstehungszeitraum auch ein anderer ist, als der für grobstrukturelle Defekte. Die Frage des Einnahmezeitraums erscheint in Hinsicht auf kleine Anomalien, aber auch auf einige Fehlbildungen des Skelettsystems als nicht so bedeutend, da ihre Entstehung häufig auf mechanischen Veränderungen beruht, die im Falle eines teratogenen Einflusses meist nur als Folge der eigentlichen, Schädigung der Organogenese zu betrachten sind (Smith et al., 1982). Zudem sind auch andere Fehlbildungen des Skelettsystems noch später auslösbar durch Verabreichung von Substanzen wie z.B. D-Penicillamin oder Oxytetracyclin im dritten Trimenon (Neubert et al., 1980).

Die Häufigkeit des Auftretens kleiner Anomalien ist in dieser Untersuchung deutlich höher als in vergleichbaren Studien aus der Literatur. Nur 18 % der Kinder wiesen keine morphologische Auffälligkeit auf. In den Studien von Marden et al. und Méhes et al. lag der Anteil der Kinder ohne Anomalien bei über 80 %, in der Untersuchung von Leppig et al. immerhin noch bei 60 %. Weitere 48 % der Kinder aus der Referenzgruppe hatten bis zu zwei kleinen Anomalien, für die Kinder der Behandlungsgruppen waren es 37 %; als Vergleich dazu: 14,1 % bei Marden et al., 15,5 % bei Méhes et al. und 36,8 % bei Leppig et al. (alle Werte zitiert nach Leppig et al., 1987). Im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen fand sich in dieser Studie kein Hinweis dafür, dass die Kinder, die drei oder mehr kleine Anomalien aufwiesen zugleich häufiger grobstrukturelle Anomalien zeigten.

Eine Erklärung für die Abweichungen ist in dem unterschiedlichen Studiendesign zu suchen. So wurden in der Studie von Marden definitionsgemäß alle kleinen Anomalien ausgeschlossen, die in einer größeren Häufigkeit als 4% gefunden wurden. Dasselbe gilt für Anomalien, die für eine bestimmte ethnische Bevölkerungsgruppe als typisch oder normal angesehen wurden, sie wurden bei der betreffenden Gruppe nicht als Anomalie gewertet (Marden, 1964). Marden et al. untersuchten nicht anhand einer vorher hergestellten Checkliste, Méhes

arbeitete mit einer Liste, die zunächst aus 30, später aus 41 physischen Ausprägungen bestand. Leppig et al. benutzten eine Liste von schließlich 114 verschiedenen Anomalien, die sich zusammensetzte aus den Befunden der Voruntersucher und aus neu entdeckten Auffälligkeiten, die im Laufe der Untersuchung zur Liste hinzugefügt wurden. Allerdings wurden auch nur solche Ausprägungen in die Liste aufgenommen deren Häufigkeit unter 4 % lag (Leppig et al., 1987). Im Gegensatz dazu ist die Anomaliefrequenz in der vorliegenden Untersuchung notwendig höher, da eine ganze Reihe morphologischer Auffälligkeiten dokumentiert wurden, vor allem bei den kleinen Anomalien der Augen, des Gesichts und des Mundes, deren Häufigkeit deutlich über 4 % liegt, auch wurden Anomalien, die bei bestimmten Bevölkerungsgruppen häufig anzutreffen sind, wie z. B. Mongolenflecken bei türkischen Neugeborenen, in jedem Fall dokumentiert.

In einer Studie über die Auswirkungen von Fluoxetin-Einnahme in der Schwangerschaft (Chambers et al., 1996) wurden Neugeborene in einer dem Studienkonzept von Leppig et al. vergleichbaren Weise untersucht. Es stellte sich mit 15,5 % gegenüber 6,5 % eine statistisch signifikante Häufung von Kindern mit drei oder mehr kleinen Anomalien für die Behandlungsgruppe im Vergleich zur Referenzgruppe heraus, allerdings fanden sich auch in dieser Untersuchung keine damit verbundene Häufung grob-struktureller Anomalien in der untersuchten Gruppe.

Auch diese Veröffentlichung zeigt, dass der Anteil der gefundenen Anomalien stark variiert, eventuell ist die Aussagekraft einer in einer Studie gefundenen Häufung von kleinen Anomalien auf diese Studie beschränkt, da ein relativ weitgehender Ausschluss von subjektiven Faktoren bei der Beurteilung, was als normal und was als Anomalie zu bezeichnen ist, nur innerhalb einer Untersuchung durch die Begrenzung der Untersucherzahl und gemeinsame Definitionen und Schulungen zu erreichen ist. Die Arbeit mit einer vorgegebenen Liste ohne Maximalgrenze für die Häufigkeit erscheint in einer prospektiven Studie am besten praktikabel. Auch bereits bekannte Fehlbildungssyndrome mit grobstrukturellen Anomalien werden an Hand von kleinen Anomalien beschrieben, diagnostiziert und gefunden, deren Häufigkeit auch über 4% bei allen Neugeborenen liegen kann.

Die Untersuchungen zeigen, dass es bei entsprechenden Studien durchaus sinnvoll ist, sowohl das Auftreten kleiner Anomalien zu dokumentieren und zu bewerten (und nicht nur der grobstrukturellen Anomalien) und, dass weiterhin eine Nachuntersuchung nach 18 Monaten sehr wertvoll ist. Diese Erfahrungen sollten bei weiteren Untersuchungen berücksichtigt werden. Es ist daher dringend zu empfehlen, weitgehend prospektive Untersuchungen durchzuführen, da nur auf diese Weise geringgradige Effekte verifiziert werden können.