

## 2 Methoden

### 2.1 Management des GDM

Bei pathologischem Ergebnis des oralen Glukosetoleranztestes (oGTT) wurde bei den Studienteilnehmerinnen die Diagnose GDM gestellt. Als Grenzwerte fanden die von O'Sullivan 1964 etablierten Originalwerte Verwendung: Nüchtern-Wert = 90mg/dl (= 5,0 mmol/l), 1h-Wert = 165 mg/dl (=9,2 mmol/l), 2h-Wert = 145 (= 8,1 mmol/l), 3h-Wert = 125 mg/dl (= 7,0 mmol/l) (O'Sullivan 1965). Überschritt nur einer der vier Werte die Kriterien, wurde eine gestörte Glukosetoleranz (IGT = Impaired Glucose Tolerance) diagnostiziert, zwei oder mehr pathologische Werte bedeuten einen Gestationsdiabetes. Behandelt wurde auf der Grundlage des Vier-Säulen-Therapieschemas Ernährung, Bewegung, Blutzuckerkontrolle und Insulinapplikation. Entsprechend bekamen alle Schwangeren mit der Diagnose GDM eine Diätberatung und die Möglichkeit, an einem Armsportprogramm teilzunehmen. Die Patientinnen wurden in die Durchführung von standardisierten Tagesprofilen unterwiesen (BZ-Selbstkontrolle). Diese bestanden aus drei präprandialen (7, 11 und 16 Uhr) und drei postprandialen (9, 13 und 18 Uhr) Blutzuckerwerten. Daraus wurde ein Durchschnitt ermittelt (= mittlerer Blutzuckerwert (MBG)). Die Überschreitung des Grenzwertes von 100 mg/dl, ein Nüchternblutzucker = 90 mg/dl oder ein Blutzuckerwert 2 Stunden postprandial = 120 mg/dl trotz Diät und körperlicher Betätigung stellte die Indikation für die Einstellung der Patientin auf Insulin dar. Die Insulintherapie erfolgte mit einem Basalinsulin und einem kurzwirksamen Insulin mittels Insulin-Pen.

Weiterhin wurde eine erste Ultraschalluntersuchung mit vollständiger fetaler Biometrie durchgeführt, die in vierwöchigem Abstand wiederholt wurde.

### 2.2 Studienkollektiv

Das 1036 Schwangere umfassende Studienkollektiv wurde aus einer Datenbank ausgewählt, in die seit 1993 prospektiv Daten von Frauen aufgenommen wurden, die sich in der Schwangerenberatung für Diabetikerinnen der Klinik für Geburtsmedizin des Vivantes Klinikums Neukölln vorstellten. Es wurden Daten verwendet, die von 01/1995 bis 12/2002 erhoben wurden. Einschlusskriterien waren 1) das Vorhandensein eines IGT oder eines Gestationsdiabetes, Patientinnen mit einem bekannten präexistenten Diabetes mellitus wurden ausgeschlossen, 2) Vorliegen einer Einlingsschwangerschaft, 3)

mindestens eine komplette sonographisch bestimmte fetale Biometrie, 4) mindestens ein Blutzucker-Tagesprofil bei Therapiebeginn, 5) Ausschluss fetaler Anomalien, 6) Ausschluss vaskulärer maternalen Krankheiten 7) Vorhandensein des Geburtsgewichtes.

### 2.3 Erhebung und Dokumentation der Daten

Für die Erfassung der Daten wurde für jede Patientin ein Datenerhebungsbogen erstellt. In diesem wurden anamnestische Parameter, Angaben zur aktuellen Schwangerschaft und zum Glukosestoffwechsel zum Zeitpunkt der Diagnose erfasst. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf wurden sämtliche Blutzucker-Tagesprofile und alle Daten der Ultraschalluntersuchungen dokumentiert. Die Daten zur Entbindung sowie durch Gestationsdiabetes bedingte Komplikationen sowohl der Mutter als auch des Neugeborenen wurden retrospektiv anhand der Krankenakten erhoben.

### 2.4 Parameter der Datenbank

#### 2.4.1 Anamnese

In der allgemeinen Anamnese wurden neben Namen, Geburtsdatum und Geburtsnummer eine familiäre diabetische Vorbelastung für Diabetes mellitus sowie internistische Vorerkrankungen erhoben.

Die geburtshilfliche Anamnese umfasste Daten über vorausgegangene Schwangerschaften mit GDM, Schwangerschaften mit insulinpflichtigem GDM, das Vorkommen von makrosomen Kindern, Totgeburten, Kinder mit Fehlbildungen und frühere Sectiones caesariae.

Die Daten zur aktuellen Schwangerschaft enthielten Angaben über die Nationalität der Patientinnen, die Klassifikation der Glukosestoffwechselstörung nach White, die Gravidität und Parität der Patientinnen, Angaben über eventuelle Mehrlingsschwangerschaften, die Anzahl der Aborte, Abruptiones, den Tag der letzten Regel und den errechneten Geburtstermin, ggf. durch Ultraschall korrigiert, sowie Größe und Gewicht zu Beginn und zum Ende der Schwangerschaft und BMI vor der Schwangerschaft der Patientinnen. Des Weiteren wurden Medikamenteneinnahme, Drogeneinnahme und Komplikationen während der Schwangerschaft dokumentiert.

#### 2.4.2 Glukoseparameter

Dokumentiert wurden sämtliche vier Werte des ersten und, wenn durchgeführt, des zweiten 75g oGTT. Es wurden ebenso Angaben über die Indikation und den Zeitpunkt

(abgeschlossene SSW) des oGTT, einen, wenn durchgeführt, 50g Screeningtest und einen erhöhten Nüchternblutglukosewert dokumentiert.

Der oGTT wurde mittels 75g Glukosebelastung Dextro® O.G.T. durchgeführt. Die Messung der Blutzuckerwerte erfolgte mittels der Hexokinasemethode im Kapillarblut.

Der HbA1c-Wert (glykiertes Hämoglobin) wurde bei der Aufnahme der Patientin in die Studie in unserer Klinik ermittelt. Dieser Wert entspricht dem Anteil des glykierten Hämoglobins am Gesamt-Hämoglobin und gibt Auskunft über die Glukosestoffwechsellage der Patientin in den letzten sechs Wochen. Der Normalwert liegt zwischen 4% und 6%.

Die Bestimmung der Glykohämoglobine erfolgt aus venösem EDTA-Blut durch Kationenaustauschchromatographie mit dem Gerät Bio-Rad Variant und Reagenzien der Firma Abbott.

Die Blutzucker-Tagesprofile wurden durch Blutzuckerselbstkontrolle der Schwangeren im kapillaren Vollblut mit einem Blutzuckermessgerät bestimmt. Dazu wurde ein Bluttröpfchen mit der Lanzette aus der Fingerspitze der Patientin gewonnen und auf die dazugehörigen Accutrend® Sensor Comfort Glukose Teststreifen aufgetragen. Diese fungieren als Biosensoren und ermöglichen die amperometrische Bestimmung des Blutzuckerwerts. Das im Teststreifen vorhandene Enzym Glukose-Dehydrogenase setzt Glukose zu Glukonolakton um. Bei dieser Reaktion entsteht ein Strom, dessen Stärke von der umgesetzten Substratmenge abhängig ist. Die Messung des Elektronenflusses zwischen der Messelektrode und der Vergleichselektrode ermöglicht die Berechnung des Blutzuckerwertes.

Patientinnen, die ausschließlich mit Diät behandelt wurden, sollten zwei ambulante, durch Blutzuckerselbstkontrolle bestimmte Tagesprofile pro Woche erstellen. Auf Insulin eingestellte Schwangere hingegen mussten täglich ein Tagesprofil durchführen. Die einzelnen Werte der Tagesprofile sowie die MBG, der Nüchternblutzuckerwert und die MBG der postprandialen Werte (9, 13, 18 Uhr) wurden in den Datenbogen eingetragen.

### 2.4.3 Ultraschall

Die Ultraschalluntersuchungen wurden mit dem Gerät Acuson 128 XP/ 10 mit einem 3 MHz Schallkopf (Transducer) durchgeführt.

Bestimmt und dokumentiert wurden bei der fetalen Biometrie jeweils der biparietale

Durchmesser (BPD), der frontookzipitale Durchmesser (FOD), der Kopfumfang (KU), der quere Abdomendurchmesser (AC), der Abdominalumfang (AU), die Femurlänge (FL), das Vorliegen eines Poly- bzw. Oligohydramnions, die Lage des Feten und das Schätzwert. Die Daten wurden entsprechend folgendem Schema in den unterschiedlichen SSW-Kategorien erfasst.

12/0- 15/6	16/0- 19/6	20/0- 23/6	24/0- 27/6	28/0- 31/6	32/0- 35/6	36/0- 39/6
SSW						

Der abdominale Umfang wurde auf der Höhe des Eintrittes der Umbilikalvene in den Sinus venae portae gemessen (Hansmann 1976). Die Bestimmung der Perzentilen für den abdominalen Umfang erfolgte nach Hadlock 1984. Jeder gemessene Abdominalumfang wurde in entweder oberhalb oder unterhalb der 90. Perzentile eingeteilt, wobei ein Abdominalumfang = 90. Perzentile als fetale Makrosomie definiert wurde.

#### 2.4.4 Entbindung

Die Entbindungsparameter lassen sich in nur die Entbindung betreffende und neonatale Parameter einteilen.

Erstere umfassten folgende Werte: Gestationsalter (errechnet nach dem Entbindungstermin bzw. dem korrigierten Entbindungstermin), Entbindungsdatum, ein eventueller Einleitungsgrund, eventuelle Komplikationen bei der Entbindung, der Entbindungsmodus und bei operativer Entbindung Indikationen für diesen.

Die Dokumentation des Geburtsgewichtes und der Gewichtsperzentile nach Voigt 1996 ließen eine eventuelle Einstufung des Neugeborenen als Large For Gestational Age (LGA) zu (Voigt, Schneider et al. 1996).

Eine Geburtsgewichtsperzentile = 90 ist definiert als LGA. Weiterhin wurden vom Neugeborenen das Outcome (Lebendgeburt, Totgeburt, Abort oder neonataler Tod), die Länge, das Geschlecht, BMI samt BMI-Perzentile, der Kopfumfang, APGAR, arterieller Nabelschnur-pH-Wert, Laktat und Base Excess sowie die Notwendigkeit einer Wiederbelebung erfasst.

Die Blutzuckerwerte des Neugeborenen enthielten den Blutzucker postpartal, nach 2-6 Stunden sowie nach 6-24 Stunden. Es wurden eine eventuell bestehende Hypoglykämie (BZ<30 mg/dl, BZ<40 mg/dl) und die Notwendigkeit einer i.v. Glukoseinfusion vermerkt. Weiterhin wurden eine Verlegung ins Kinderkrankenhaus, deren Indikation und die Diagnose, der Bilirubinwert, eine Phototherapie, der Hb-Wert des Nabelschnurblutes, eine Polyzythämie und kindliche Fehlbildungen angegeben.

## 2.5 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 11.0 (SPSS, Chicago, IL) vorgenommen.

Die Unterschiede von Schwangerschaften mit und ohne Geburt eines LGA-Neugeborenen (maternale und neonatale Parameter) wurden auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Bei nominalen Variablen erfolgte die Analyse mit Hilfe des t-Testes und bei kategorialen Variablen durch den Chi-Quadrat-Test. Ein statistischer Unterschied lag bei einem p-Wert kleiner als 0,05 vor. Dargestellt wurden der Mittelwert und die Standardabweichung.

Die Bestimmung der Inzidenz von fetaler und neonataler Makrosomie erfolgte durch Häufigkeitsanalyse aller Frauen mit Feten, die AU=90 im Verlauf der Schwangerschaft aufwiesen, bzw. Häufigkeitsanalyse aller Neugeborenen mit einer Geburtsperzentile =90. Mit Hilfe einer Kreuztabelle wurden die verschiedenen Zeitpunkte der Diagnose fetale Makrosomie, die Sensitivität, die Spezifität, der negative prädiktive Voraussagewert (NPV) und der positive prädiktive Voraussagewert (PPV) des fetalen AU=90 für die Geburt eines LGA-Neugeborenen, der Anteil der LGA-Neugeborenen bei Erstdiagnose AU=90 sowie die Übersicht zur Schwangerschaftswoche der Erstdiagnose AU=90 erstellt. Die Berechnung der Anzahl der benötigten Ultraschalluntersuchungen zur Erstdiagnose AU=90 wurde durch Häufigkeitsanalyse durchgeführt.

Bestimmung von maternalen Prädiktoren für die Entstehung von Makrosomie im weiteren Verlauf der Schwangerschaft und für die Geburt eines LGA-Neugeborenen bei Feten mit AU<90. Perzentile zum Zeitpunkt der Diagnose erfolgte durch bivariate multiple Regressionsanalyse, in die die maternalen Prädiktoren für die Geburt eines LGA-Neugeborenen einfließen, die in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede aufwiesen.