

Aus der Klinik für Geburtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Auswirkungen des Kohlenhydratanteils in der
Nahrung auf den Stoffwechsel Schwangerer
anhand von indirekter Kalorimetrie,
bioelektrischer Impedanzanalyse und
Blutzuckerüberwachung**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Katrin Brandt
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. K.-J. Bühling
 2. Prof. Dr. med. K. Hecher
 3. Prof. Dr. med. T. Somville

Datum der Promotion: 13.02.2008

*gewidmet meinem Vater,
der meinen Weg gerne länger begleitet hätte*

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
AUC	Fläche unter der Kurve (area under curve)
BCM	Körperzellmasse (body cell mass)
BE	Broteinheit
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
BZTP	Blutzucker-Tagesprofil
CGMS	kontinuierliche subkutane Glucosebestimmung (continuous glucose monitoring system)
Chol.	Cholesterin
DDS	Deuterium-Dilutions-Messung (deuterium dilution space)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIT	thermischer Effekt der Nahrung (diet-induced thermogenesis)
DLW	doppelt markiertes Wasser (doubly labeled water)
ECM	extrazelluläre Masse
ECW	extrazelluläres Wasser
EE	Energieumsatz (energy expenditure)
EGP	endogene Glucoseproduktion
EI	Energieaufnahme (energy intake)
FM	Fettmasse
GDM	Gestationsdiabetes
GI	glykämischer Index
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HDL	high-density Lipoprotein
HF	Hydratationsfaktor
hPL	humanes Plazentalaktogen
ICW	intrazelluläres Wasser
IGT	gestörte Glucosetoleranz (impaired glucose tolerance)

ivGTT	intravenöser Glucosetoleranztest
KG	Körpergewicht
KH	Kohlenhydrate
KHK	koronare Herzkrankheit
LBM	Magermasse, fettfreie Masse (lean body mass)
LDL	low-density Lipoprotein
LGA	verhältnismäßig großer Fetus (large for gestational age)
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MF-BIA	Mehrfrequenz-Bioimpedanzanalyse
MW	Mittelwert
NDDG	National Diabetes Data Group
npRQ	respiratorischer Quotient für Kohlenhydrate und Fette (non-protein)
NS	nicht signifikant
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
R	Resistance, Wasserwiderstand
REE	Ruhe-Energieumsatz (resting energy expenditure)
rpm	Umdrehungen pro Minute (rounds per minute)
RQ	respiratorischer Quotient
SGA	verhältnismäßig kleiner Fetus (small for gestational age)
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TBK	Ganzkörperkaliummessung (total body potassium)
TBW	Körperwasser (total body water)
TEE	Gesamt-Energieumsatz (total energy expenditure)
TG	Triglyceride
TSH	thyreoidea-stimulierendes Hormon
VLDL	very-low-density Lipoprotein
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
X _c	Reactance, Zellwiderstand
Z	Impedanz, Gesamtwiderstand

Inhaltsverzeichnis

Widmung	iii
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	iv
1 Einleitung	1
1.1 <i>Stoffwechselveränderungen in der Schwangerschaft</i>	2
1.2 <i>Besonderheiten beim Gestationsdiabetes</i>	4
1.2.1 <i>Diagnose des Gestationsdiabetes</i>	4
1.2.2 <i>Pathophysiologie und Pathogenese des Gestationsdiabetes</i>	5
1.2.3 <i>Risiken durch Gestationsdiabetes</i>	7
1.2.3.1 <i>Mütterliche Morbidität</i>	7
1.2.3.2 <i>Kindliche Morbidität</i>	8
1.2.4 <i>Therapie des Gestationsdiabetes</i>	9
1.3 <i>Kalorienbedarf in der Schwangerschaft</i>	11
1.4 <i>Kohlenhydratrestriktion in der Schwangerschaft</i>	14
1.5 <i>Indirekte Kalorimetrie in der Schwangerschaft</i>	16
1.6 <i>Bioelektrische Impedanzanalyse in der Schwangerschaft</i>	17
1.7 <i>Kontinuierliche subkutane Glucosebestimmungen in der Schwangerschaft</i>	18
2 Ziel der Arbeit	20
3 Material und Methoden	21
3.1 <i>Studiendesign</i>	21
3.2 <i>Patientenkollektiv</i>	21
3.3 <i>Studienablauf</i>	22
3.3.1 <i>Untersuchungen und weitere Prozeduren bei Studienbeginn</i>	22
3.3.1.1 <i>Ernährungsberatung</i>	23
3.3.1.2 <i>Indirekte Kalorimetrie</i>	24
3.3.1.3 <i>Bioelektrische Impedanzanalyse</i>	24
3.3.1.4 <i>Oraler Glucosetoleranztest</i>	26
3.3.1.5 <i>Laboruntersuchungen</i>	26
3.3.2 <i>Untersuchungen während und nach einwöchiger Ernährungsumstellung</i>	26
3.3.2.1 <i>Ernährungsprotokoll</i>	26

3.3.2.2	Indirekte Kalorimetrie, bioelektrische Impedanzanalyse und oraler Glucosetoleranztest	27
3.3.2.3	Bestimmungen der Glucosewerte	27
3.3.2.4	Laboruntersuchungen	27
3.4	<i>Theoretische Grundlagen der indirekten Kalorimetrie</i>	27
3.5	<i>Theoretische Grundlagen der bioelektrischen Impedanzanalyse</i>	31
3.5.1	nicht phasensensitive BIA	32
3.5.2	phasensensitive BIA	33
3.5.3	phasensensitive Mehrfrequenz-Messungen	35
3.6	<i>Theoretische Grundlagen der kontinuierlichen subkutanen Glucosebestimmung</i>	35
3.7	<i>Statistische Methoden und grafische Darstellung</i>	36
3.7.1	Randomisierung	36
3.7.2	Statistische Auswertung	36
3.7.3	Grafische und tabellarische Darstellungen	38
4	Ergebnisse	39
4.1	<i>Ermittlung der Compliance</i>	39
4.2	<i>Epidemiologische Parameter</i>	40
4.3	<i>Vergleich kohlenhydratarmer mit kohlenhydratreicher Ernährung</i>	41
4.3.1	Ernährungsprotokoll	41
4.3.2	Indirekte Kalorimetrie	45
4.3.3	Bioelektrische Impedanzanalyse	50
4.3.4	Bestimmungen der Glucosewerte	54
4.3.5	Laboruntersuchungen	56
4.3.6	Untersuchungen auf Perioden- und Carry-over-Effekte	57
4.4	<i>Korrelationen zwischen Ernährung und anderen untersuchten Parametern</i>	58
4.5	<i>Vergleich normalen Kohlenhydratstoffwechsels mit Gestationsdiabetes</i>	62
5	Diskussion	65
5.1	<i>Patientenkollektiv</i>	65
5.2	<i>Ernährungsprotokoll</i>	65
5.3	<i>Indirekte Kalorimetrie</i>	66
5.4	<i>Bioelektrische Impedanzanalyse</i>	68
5.5	<i>Bestimmungen der Glucosewerte</i>	71
5.6	<i>Laboruntersuchungen</i>	73

<i>5.7 Studiendesign</i>	74
<i>5.8 Korrelationen zwischen Ernährung und anderen untersuchten Parametern</i>	75
<i>5.9 Vergleich normalen Kohlenhydratstoffwechsels mit Gestationsdiabetes</i>	77
6 Zusammenfassung	81
Literaturverzeichnis	83
Danksagung	91
Lebenslauf	92
Erklärung an Eides statt	93

1 Einleitung

Jede Schwangerschaft ist mit gravierenden Umstellungen des mütterlichen Stoffwechsels verbunden, um den Bedürfnissen des heranwachsenden Fetus gerecht zu werden. Während in den meisten Fällen diese metabolischen Umstellungen trotz ihrer Komplexität problemlos und von der Mutter unbemerkt ablaufen und einen normalen Schwangerschaftsverlauf gewährleisten, sind sie bei 2 - 4 % der schwangeren Frauen gestört und führen zu einem Gestationsdiabetes.¹ Als solcher zählt definitionsgemäß jeder Fall von Diabetes mellitus, der erstmals während einer Schwangerschaft diagnostiziert wird.

Die Geschichte des Gestationsdiabetes ist relativ kurz im Vergleich zur diabetischen Erkrankung als solcher, über die schon aus der Antike Fallbeschreibungen existieren. Von einer innerhalb weniger Monate bis Jahre tödlich verlaufenden Erkrankung zu einer behandelbaren chronischen Krankheit entwickelte sie sich allerdings erst 1921 mit der Entdeckung und Isolierung des Insulins durch Frederick Banting.

Dementsprechend selten waren Aufzeichnungen über Schwangerschaften, die mit präexistentem oder in der Schwangerschaft erstmals auftretendem Diabetes einhergingen. Der erste dokumentierte Fall eines klassischen Gestationsdiabetes, der sich nach der Schwangerschaft wieder normalisiert, stammt aus dem Jahre 1823. Es handelt sich um den Fallbericht einer 22-jährigen Fünftgravida, die im siebten Schwangerschaftsmonat mit Polyurie, Polydipsie und Nachweis von Zucker im Urin an der Berliner Charité aufgenommen wurde.² Die ersten drei Schwangerschaften waren normal verlaufen, beim vierten Kind hatte sie bereits ähnliche Beschwerden gehabt, aber in geringerem Ausmaß. Das fünfte Kind starb unter einer prolongierten Geburt, wog 6 kg und „sah aus wie Herkules“. Die Mutter hingegen erholte sich im Wochenbett, Zucker war nicht mehr nachweisbar im Urin.

Dieses sind sehr ausgeprägte und typische Zeichen eines Gestationsdiabetes - oft verläuft er aber symptomärmer, sodass er zum damaligen Zeitpunkt gar nicht diagnostiziert werden konnte und in seiner Relevanz auch nicht vergleichbar war mit präexistentem Diabetes. Im Laufe des letzten Jahrhunderts hat sich der Fokus der Behandlung jedoch verschoben. Nachdem die Behandelbarkeit des Diabetes mellitus der Mutter und eine niedrige perinatale Mortalität heute als selbstverständlich gelten, liegen die Ziele der Betreuung von schwangeren Diabetikerinnen und

Gestationsdiabetikerinnen nun in einer Verringerung der perinatalen Morbidität und in einer Minimierung der Langzeitrisiken.³

Unter diesen Gesichtspunkten ist es um so wichtiger, die genauen Zusammenhänge zwischen metabolischen Veränderungen und den Möglichkeiten ihrer positiven Beeinflussung zu kennen - einerseits bei gesunden Schwangeren, um Therapieziele für den GDM zu definieren und andererseits bei erkrankten Patientinnen, um ihre Werte beurteilen und optimieren zu können.

Ein wichtiger Faktor, der den Stoffwechsel beeinflusst, ist die Zusammensetzung der Nahrung. Während für nichtschwangere Probanden eine Unmenge an Daten über die Auswirkungen des Kohlenhydratanteils in der Nahrung auf die verschiedensten Parameter wie beispielsweise Gewicht, Blutzucker oder Insulin existiert, gibt es nur wenige Studien, die sich mit den Auswirkungen in der Schwangerschaft befassen. Hier soll diese Studie ansetzen.

1.1 Stoffwechselveränderungen in der Schwangerschaft

Über die umfassenden metabolischen Veränderungen, die von Beginn einer Schwangerschaft an stattfinden, geben Längsschnittstudien am zuverlässigsten Auskunft. So haben Catalano et al. 1994 den Kohlenhydratstoffwechsel komplikationslos verlaufender Schwangerschaften normalgewichtiger Probandinnen schon vor Beginn einer geplanten Konzeption untersucht und diese Daten mit Früh- und Spätschwangerschaft vergleichen, wobei sie folgende Ergebnisse beschrieben haben:⁴ Die Nüchtern-glucosekonzentrationen sinken im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich ab, obwohl die basale hepatische Glucoseproduktion sich um 30 % erhöht. Da aber nach nächtlicher Nahrungskarenz die Blutglucosekonzentration auf der hepatischen Glycogenolyse und Gluconeogenese beruht, kann die Diskrepanz dieser Werte nur durch den hohen Glucosebedarf des Fetus erklärt werden. Während die Nüchterninsulinwerte in der Frühschwangerschaft leicht sinken und erst zum Ende der Schwangerschaft signifikant ansteigen, steigen die Insulinantworten auf einen ivGTT sowohl in der ersten Phase (0 - 5 min nach Glucosegabe) als auch in der zweiten Phase (5 - 60 min) kontinuierlich und signifikant im Verlauf der Schwangerschaft an. Dabei stellt die erste Phase den initialen Bolus an Insulin dar, der nach Glucosegabe ausgeschüttet wird, und die zweite Phase die kontinuierliche und an den Blutzuckerwert angepasste Sekretion der Beta-Zellen.

Durch Untersuchungen mit der hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamp konnte gezeigt werden, dass die Insulinsensitivität hingegen immer mehr abnimmt. Dabei wird bei einer konstanten Insulinzufuhr durch eine variable Glucoseinfusion der Blutzuckerspiegel konstant gehalten. Je mehr Glucose dafür infundiert werden muss, desto höher ist die Insulinsensitivität, also die Wirksamkeit des Insulins, das für die Einschleusung der Glucose in die Zellen und somit für die Entfernung aus dem Blutkreislauf verantwortlich ist. Bei gesunden Nichtschwangeren wird durch die Insulinkonzentrationen im hochphysiologischen Bereich auch die endogene Glucoseproduktion fast vollständig unterdrückt. Durch die verringerte Insulinsensitivität fällt diese Unterdrückung bei Schwangeren geringer aus und ist verzögert.⁵

Als Ursache für die Insulinresistenz wird im Allgemeinen ein Ansteigen diabetogener Hormone wie Östrogen, Progesteron, Kortisol, Prolaktin, Glucagon und humanes Plazentalaktogen (hPL) angenommen. Einige von ihnen haben auch eine Förderung der Lipolyse zur Folge, wodurch die freien Fettsäuren und Triglyceride ansteigen.⁶ Außerdem trägt eine gesteigerte Produktion zur Hypertriglyceridämie bei.⁷ Fette und Fettsäuren ermöglichen die Steroidhormonsynthese der Plazenta, liefern Glycerol als Substrat für die Gluconeogenese, versorgen den Fetus mit Cholesterin und Fettsäuren und decken nicht zuletzt den gesteigerten Energiebedarf der Mutter, da sie die Fettoxidation begünstigen und die Kohlenhydratoxidation hemmen.

Diese komplexen Umstellungen wurden vor 30 Jahren von Freinkel durch zwei Begriffe zusammengefasst, die seither immer wieder zitiert werden.⁸ Das postprandiale Stadium bezeichnete er als „facilitated anabolism“, also erleichterten Anabolismus. Durch die Insulinresistenz in der Schwangerschaft kann nur eine reduzierte Glucoseaufnahme in die Zellen und Glucoseoxidation stattfinden, was eine ausreichende Glucosezufuhr zum Fetus sicherstellt, wobei für die mütterliche Energiegewinnung stattdessen verstärkt Lipolyse und Lipidoxidation ablaufen. Im postabsorptiven Stadium kommt es zur „accelerated starvation“, zum beschleunigten Hungerstoffwechsel. Schon nach nächtlichem Fasten von 12 Stunden sind die Blutzuckerwerte niedriger als bei Nichtschwangeren und nehmen durch den hohen Glucoseverbrauch des Fetus nach weiteren 4 - 6 Stunden so weit ab, wie es normalerweise erst nach 24 - 48 Stunden der Fall wäre. Außerdem steigen zu jenem Zeitpunkt auch die Ketonkörper signifikant an, da der mütterliche Körper seine Energie zum großen Teil über Lipolyse und Ketogenese bezieht. Für die Mutter herrschen im letzten Trimester also eher katabole Bedingungen.

Eine Vorbereitung auf die Bedürfnisse des schnell wachsenden Fetus im dritten Trimester ist die Akkumulation von Fett, die vor allem in den ersten beiden Trimestern erfolgt.

Nicht nur der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel wird von einer Schwangerschaft beeinflusst. Auch der Proteinhaushalt wird angepasst. Die Plasmaspiegel der meisten Aminosäuren sind in der Schwangerschaft niedriger als post partum⁹, da auch hier ein kontinuierlicher Fluss zum Fetus besteht. Als Regulatoren werden Progesteron bzw. Insulin diskutiert.

Das Hauptsubstrat für den Fetus ist aber die Glucose, sodass dem Kohlenhydratstoffwechsel eine besondere Bedeutung zukommt, auch wenn im Anschluss 70 % der über die Plazenta gelieferten Glucose zu Fett konvertiert werden.¹⁰

1.2 Besonderheiten beim Gestationsdiabetes

Nicht immer funktionieren die eben beschriebenen Anpassungen ohne Probleme. Etwa 3 - 5 % aller schwangeren Frauen entwickeln einen Gestationsdiabetes, der dadurch definiert ist, dass eine verminderte Glucosetoleranz erstmalig während der Schwangerschaft auftritt bzw. bemerkt wird.¹¹ Zumeist geschieht dies gegen Ende des zweiten oder zu Beginn des dritten Trimenons. In Einzelfällen kann es sich dabei um die Entdeckung eines vorbestehenden, noch nicht diagnostizierten Diabetes handeln - dies ist jedoch selten. Der Gestationsdiabetes ist die häufigste Entgleisung des Kohlenhydratstoffwechsels in der Schwangerschaft.⁴ Bei 80 % aller diabetischen Schwangerschaften handelt es sich um einen GDM, in den anderen Fällen um schon vorher bestehende Typ-1- oder auch Typ-2-Diabeteserkrankungen.¹²

Die Angaben zur Häufigkeit des GDM schwanken allerdings zwischen 1 und 20 % aller Schwangerschaften.¹³ Diese breite Spanne entsteht durch eine unterschiedliche Häufigkeit von Diabeteserkrankungen und deren Risikofaktoren in verschiedenen Populationen und variierende Screening- und Diagnosemethoden mit uneinheitlichen Bewertungskriterien. Die Amerikanische Diabetesgesellschaft schätzt eine durchschnittliche Rate von 7 % für die westliche Welt.¹⁴

1.2.1 Diagnose des Gestationsdiabetes

Die Diagnose des GDM wird über einen oralen Glucosetoleranztest (oGTT) zwischen der 24. und 28. SSW gestellt. Morgens nach nächtlicher Nahrungskarenz werden Nüchtern-glucosekonzentration, sowie die 60-, 120- und eventuell auch die 180-

Minutenwerte im Vollblut oder im Plasma nach Einnahme von 75 oder 100 g Glucose gemessen. Sind zwei Werte erhöht, spricht man von einem GDM, ist es nur einer, von einer IGT, einer gestörten Glucosetoleranz. Einheitliche Bewertungskriterien existieren nicht. O'Sullivan und Mahan waren 1964 die ersten Autoren, die Grenzwerte ermittelten¹⁵, wofür sie Messungen in venösem Blut an 752 Schwangeren nach Einnahme von 100 g Glucose durchführten. Die von ihnen errechneten Mittelwerte plus zwei Standardabweichungen liegen bei 5,0 mmol/l, 9,2 mmol/l und 8,0 mmol/l bzw. 90 mg/dl, 165 mg/dl und 145 mg/dl für Nüchtern-, 1h- und 2h-Wert. Allerdings orientieren sich die so ermittelten Werte weder an fetaler Morbidität noch an Schwangerschaftskomplikationen, sondern beziehen sich lediglich auf das Risiko, fünf Jahre post partum einen Typ-2-Diabetes entwickelt zu haben. Ähnliches gilt für Carpenter und Coustan, die O'Sullivans Werte 1982 durch neuere und genauere technische Möglichkeiten der Glucosebestimmung im Blutplasma modifiziert und verifiziert haben und zu folgenden Grenzwerten gekommen sind.¹⁶ Nach Einnahme von 100 g Glucose sollten die Plasmawerte nüchtern, nach einer, zwei und drei Stunden 5,3 mmol/l, 10,0 mmol/l, 8,6 mmol/l und 7,8 mmol/l bzw. 95 mg/dl, 180 mg/dl, 155 mg/dl und 140 mg/dl nicht überschreiten. Der Test kann laut Amerikanischer Diabetesgesellschaft ADA ebenso mit 75 g Glucose durchgeführt werden, wobei die gleichen Grenzwerte gelten, aber kein 3h-Wert erfasst wird.¹⁴ Dass bei GDM die 1h-Werte unabhängig davon sind, ob 75 oder 100 g Glucose aufgenommen wurden, ist laut Weiss et al. ein Resultat der erhöhten Insulinresistenz mit verringerten Blutzuckerdifferenzen zwischen arteriellem und venösem Blut.¹⁷ In ihrer Studie wirkte sich auch die Bestimmung aus kapillärem Vollblut oder aus venösem Plasma bei Gestationsdiabetikerinnen nicht auf die Werte aus. Bei den 2h-Werten gab es geringe Unterschiede abhängig von der Glucosemenge, wohingegen bei Gesunden alle Werte signifikant verschieden waren. In Europa ist die zweistündige Vorgehensweise mit 75 g Glucose am verbreitetsten und wird auch von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfohlen.¹³

1.2.2 Pathophysiologie und Pathogenese des Gestationsdiabetes

Analog zu den Studien an Frauen mit normaler Glucosetoleranz hat Catalano auch die Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel bei normalgewichtigen Frauen mit GDM beschrieben.¹⁸ Nüchternglucosekonzentrationen, basale hepatische Glucoseproduktion

und Nüchterninsulinwerte ändern sich im Verlauf der GDM-Schwangerschaft ähnlich wie bei normaler Glucosetoleranz. Die pathologischen Veränderungen betreffen vor allem die postprandiale Phase. Die Phase-1-Insulinantwort auf einen ivGTT nimmt zwar im Verlauf der Schwangerschaft auch zu, jedoch deutlich geringer als bei Frauen ohne GDM, was auf eine gestörte Insulinproduktion oder -freisetzung hindeutet. Die Phase-2-Antworten sind vergleichbar. Frauen, bei denen später ein GDM diagnostiziert wurde, hatten schon vor Beginn der Schwangerschaft eine erhöhte Insulinresistenz unter der hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamp, auch wenn sich diese Werte im Verlauf der Schwangerschaft denen gesunder Schwangerer wieder weitgehend angleichen. Die Unterdrückung der endogenen Glucoseproduktion war in der Spätschwangerschaft signifikant geringer bei GDM, was ebenfalls auf Insulinresistenz hindeutet. Weitere Faktoren der Insulinresistenz sind eine verringerte Glucoseaufnahme in Skelettmuskel, Fettgewebe und Leber, eine verringerte Fähigkeit die Lipolyse zu supprimieren mit erhöhten Plasmaspiegeln an freien Fettsäuren sowie eine verringerte Suppression des Aminosäureumsatzes.¹⁹ Catalano schlussfolgerte, dass sich die schon vor der Schwangerschaft bestehende verringerte Insulinsensitivität zu dem Zeitpunkt bemerkbar macht, wo auch die Phase-1-Insulinantwort sich verringert, wodurch dann der GDM beim oGTT nachgewiesen werden kann. Aufgrund dieser späten Manifestation beginnt eine diätetische Behandlung der Betroffenen meist erst in der 29. SSW.²⁰ Die von Catalano et al. empfohlene Diät²⁰ besteht aus 30 - 35 kcal pro Kilogramm Körpergewicht und Tag, davon 50 % komplexe Kohlenhydrate, 80 - 100 g Proteine, der Rest Fett sowie zusätzlich ca. 20 g Ballaststoffe. Ein Gewichtsverlust soll vermieden werden. Wenn durch solch eine Diät die angestrebten Blutzuckerwerte nicht erreicht werden können, muss auch der GDM mit Insulin behandelt werden. Dies betrifft bis zu 60 % der Gestationsdiabetikerinnen.²¹

Die Ätiologie des Gestationsdiabetes ist allerdings nicht einheitlich.²² Eine stärker als normal ausgeprägte Insulinresistenz haben alle Patientinnen gemeinsam - als ihre Ursache werden Postrezeptoreffekte angenommen.²³ Bei normalgewichtigen Frauen steht jedoch die reduzierte Insulinausschüttung im Vordergrund, die zu einem relativen Insulinmangel mit weniger Fetteinlagerung und damit weniger Gewichtszunahme führt.²⁴ Übergewichtige GDM-Patientinnen haben im Vergleich zu übergewichtigen gesunden Schwangeren erhöhte Insulinausschüttungen im Clamp-Versuch, und ihre endogene hepatische Glucoseproduktion (EGP) ist weniger supprimiert. Diese

Hyperinsulinämie, die auch typisch ist für Diabeteserkrankungen vom Typ 2, ist der entscheidende Unterschied zu normalgewichtigen GDM-Patientinnen und führt in der Spätschwangerschaft zu vergleichsweise geringerer Fettoxidation und einer Begünstigung der Anlage weiterer Fettspeicher.¹¹

Trotz allem wurde und wird im Gegensatz zum präexistenten Diabetes immer noch darüber diskutiert, ob es sich beim Gestationsdiabetes um eine behandlungswürdige Erkrankung handelt oder nur um einen hinzunehmenden Risikofaktor für die Entwicklung von Folgeerkrankungen, da er oft zunächst keine oder nur geringe Symptome macht. Folgt man der Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO, nach der Krankheit eine Störung der körperlichen, geistigen und/oder seelischen Funktion ist, die die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden eines Lebewesens subjektiv oder intersubjektiv wahrnehmbar negativ beeinflusst oder eine solche Beeinflussung erwarten lässt, wird deutlich, dass der GDM sehr wohl als Krankheit angesehen werden kann, da eine negative Beeinflussung zu erwarten ist. Hinzu kommt, dass, auch wenn die Mutter keine Beschwerden hat, die körperlichen Funktionen des Fetus durch die Entgleisung des mütterlichen Blutzuckerspiegels nachhaltig beeinträchtigt werden, dies nach außen hin zum entsprechenden Zeitpunkt lediglich nicht deutlich wird.

1.2.3 Risiken durch Gestationsdiabetes

Die Risiken sowohl für Patientinnen mit GDM als auch für ihre Kinder sind groß, nicht nur während der Zeit der Schwangerschaft, sondern auch danach.

1.2.3.1 Mütterliche Morbidität

Bei den Müttern stehen die langfristigen Folgen im Vordergrund. Eine Langzeitstudie von O'Sullivan über 15 Jahre zeigte, dass die Inzidenz von Typ-2-Diabetes bei Frauen mit vorangegangenem GDM 47 % bei den übergewichtigen und 26 % bei den normalgewichtigen Frauen betrug im Vergleich zu 4 % bzw. 2 % bei Frauen ohne früheren GDM.²⁵ Die Unterschiede zwischen den normal- und übergewichtigen Frauen scheinen an der oben beschriebenen unterschiedlichen Pathogenese zu liegen.²² Während bei übergewichtigen Frauen erhöhte Nüchterninsulinwerte und Insulinantworten auf eine Hyperinsulinämie deuten, entsteht der GDM bei normalgewichtigen Frauen eher durch einen relativen Insulinmangel. Dabei genügt die verminderte Phase-1-Insulinantwort zwar um das oGTT-Ergebnis pathologisch werden

zu lassen, nicht aber, das Langzeitrisiko für Typ-2-Diabetes in gleicher Weise zu erhöhen wie bei übergewichtigen GDM-Patientinnen.¹¹

In einer weiteren Schwangerschaft haben GDM-Patientinnen ein Risiko von 20 - 50 %, erneut einen Gestationsdiabetes zu entwickeln.²⁶ Manche Studien sprechen sogar von 69 %, begünstigt durch ein kurzes Intervall zwischen den Schwangerschaften, eine hohe Gewichtszunahme, eine hohe Parität, einen hohen BMI, einen frühen Zeitpunkt der Diagnose und die Notwendigkeit einer Insulintherapie.²⁷

1.2.3.2 Kindliche Morbidität

Die akuten Gefahren für das Neugeborene bestehen vor allem in der Makrosomie, welche wiederum einen Risikofaktor für andere Komplikationen wie die Schulterdystokie darstellt.²⁸ Höhere Glucosewerte und Fettsäurespiegel bei Gestationsdiabetikerinnen führen beim Kind zu einer erhöhten Menge an Fettgewebe durch insulininduzierte Triglyceridsynthese und -speicherung und damit zum makrosomen Kind.¹⁰ Die fetale Leber und das Fettgewebe besitzen schon die Fähigkeit, de novo Fettsäuren aus Glucose herzustellen. Der Begriff Makrosomie wird verschieden definiert, als ein Geburtsgewicht über 4000 oder 4500 g oder über der 90. Perzentile. Gemeinsam ist makrosomen Kindern diabetischer Mütter aber die Asymmetrie der Makrosomie im Gegensatz zu genetisch großen „makrosomen“ Kindern - durch die mütterliche Hyperglykämie mit resultierender fetaler Hyperinsulinämie kommt es zu einer Überentwicklung von insulinsensitiven Geweben wie dem Fettgewebe der Abdominalwand bei normaler Entwicklung der nicht insulinsensitiven Gewebe, was durch ein geringeres Verhältnis des kranialen zum abdominalen Umfang im Vergleich zu gesunden Kindern schon im Ultraschall nachweisbar ist.²⁹ Eine weitere Gefahr ist die postnatale Hypoglykämie, die ebenfalls durch die fetale Hyperinsulinämie bedingt wird. Außerdem kann es zu Atemproblemen kommen, da hohe Insulinspiegel eine Enzyminduktion verhindern mit dem Ergebnis einer verzögerten Surfactantbildung in der Lunge, zu einer Polycythämie mit Hyperbilirubinämie, zu Störungen im Mineralhaushalt, zu einem Polyhydramnion oder zu einer Herzseptumhypertrophie.²⁸

In einer Observationsstudie mit 3600 Teilnehmerinnen, in der die oGTT-Ergebnisse für alle Probandinnen ohne GDM verblindet wurden, konnte auch für diese Frauen mit Werten unterhalb der Grenzen für einen GDM ein direkter und kontinuierlicher Zusammenhang zwischen Blutzuckerwerten einerseits und Makrosomie-, Kaiserschnitt-

und Präeklampsierate andererseits nachgewiesen werden, unabhängig von Übergewicht, Parität, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit.³⁰ Es wird deutlich, dass es sich bei den Auswirkungen des Kohlenhydratstoffwechsels auf das Schwangerschafts-Outcome um einen graduellen Zusammenhang und nicht um eine Alles-oder-nichts-Regel handelt. Das erklärt, warum schon bei einer IGT, bei der nur ein Wert im oGTT erhöht ist, ähnliche Risiken für fetale und neonatale Morbidität bestehen wie beim GDM.^{31,32}

Langfristig besteht für die Kinder von Frauen mit GDM ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Übergewicht und Typ-2-Diabetes. Bis zum Alter von 17 Jahren hat bereits ein Drittel aller Kinder diabetischer Mütter eine beeinträchtigte Glucosetoleranz oder schon einen Typ-2-Diabetes.³³ Als Ursache dafür wird die perinatale Hyperinsulinämie gesehen, die zu einer Fehlprogrammierung des neuroendokrinen Systems führt, was wiederum eine Fehlregulierung von Körpergewicht, Nahrungsaufnahme und Stoffwechsel zur Folge hat.³⁴

1.2.4 Therapie des Gestationsdiabetes

So wie es Zweifel am Krankheitsbild und an der klinischen Relevanz des Gestationsdiabetes gibt, wird auch immer wieder die Frage aufgeworfen, ob eine Therapie überhaupt nötig sei und ob sie ein eventuelles schlechtes Outcome verbessern kann.³⁵ Das Problem liegt darin, dass man aus ethischen Gründen heute keiner Patientin eine Behandlung vorenthalten und somit keine Vergleiche zwischen behandelten und nicht behandelten GDM-Patientinnen und normalen Schwangeren ziehen kann. Zwischen 1993 und 2003 fand allerdings eine randomisierte doppelblinde Studie³⁶ mit 1000 Teilnehmerinnen statt, die die Auswirkungen einer verminderten Glucosetoleranz nach WHO-Kriterien von 1985³⁷ untersuchte. Da dadurch alle Probandinnen mit 2h-oGTT-Werten zwischen 7,8 und 11,0 mmol/l bzw. 141 und 198 mg/dl in die Auswertung eingingen und nur noch höhere Werte zur Offenlegung, zum Ausschluss aus der Studie und zur Therapie führten, ist es aus heutiger Sicht im Grunde eine Studie über die Auswirkungen des GDM. In dieser sogenannten ACHOIS-Studie wurden die Teilnehmerinnen entweder mit Ernährungsberatung, Blutzuckerkontrolle und wenn nötig Insulin therapiert oder erhielten weiterhin eine routinemäßige Betreuung der Schwangerschaft. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass einerseits der Gestationsdiabetes mit neonatalen Komplikationen wie Totgeburt,

Schulterdystokie, Knochenbrüchen und Plexuslähmungen vergesellschaftet ist und dass andererseits eine Therapie zu einer Verbesserung des Outcomes führt. Um eine dieser Komplikationen zu vermeiden, müssen 34 Gestationsdiabetikerinnen behandelt werden. Vergleichbare Ergebnisse brachte eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 2004.³⁸ 555 Schwangere, deren GDM erst nach der 37. SSW diagnostiziert wurde, und die damit als unbehandelt galten, wurden mit 1110 behandelten Gestationsdiabetikerinnen und 1110 gesunden Schwangeren verglichen. Totgeburten, Makrosomie, neonatale Hypoglykämie, Erythrozytose oder Hyperbilirubinämie traten bei 59 % der unbehandelten Gruppe auf, hingegen nur bei 18 % der behandelten bzw. 11 % der gesunden. Ähnliche Studien existieren auch aus der Anfangszeit der Forschung an GDM. So hat O'Sullivan 1973 eine perinatale Mortalität von 6,4 % bei älteren Gestationsdiabetikerinnen gegenüber 1,5 % bei Gesunden beschrieben, wobei auch die Patientinnen, die jünger als 25 Jahre waren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes verglichen mit gesunden Schwangeren hatten.³⁹ Ein direkter Zusammenhang zwischen den 2h-Werten im oGTT und der perinatalen Mortalitätsrate im dritten Trimenon wurde bei Pima-Indianern nachgewiesen.⁴⁰ Die Mortalitätsrate ist allerdings durch die glücklicherweise immer geringer werdenden Zahlen schwer zu untersuchen - doch auch für eine durch GDM-Therapie verringerte Morbidität gibt es Belege. In einer Studie von 1978 verglich Coustan die Raten an Babys, die bei der Geburt schwerer waren als 8,5 Pfund. Für unbehandelte, mit Diät bzw. mit Diät und Insulin behandelte GDM-Patientinnen lagen sie bei 50, 36 bzw. 7 %.⁴¹ Naylor untersuchte 1996 Makrosomie- und Kaiserschnittraten in Abhängigkeit vom oGTT-Ergebnis.⁴² Für die ersten beiden Gruppen - Schwangere mit normaler Glucosetoleranz und eine „borderline“-Gruppe, die nur nach den strengeren Grenzwerten von Carpenter und Coustan an GDM litt - wurden die Ergebnisse für die behandelnden Ärzte verblindet. Schwangere, die nach den höheren Grenzwerten der National Diabetes Data Group (NDDG) einen GDM hatten, wurden therapiert. Die höchste Makrosomierate hatte die zweite Gruppe mit 29 % im Vergleich zu 14 % bei Gesunden und 10 % bei den behandelten GDM-Patientinnen. Dennoch lag die Kaiserschnittrate bei den behandelten Gestationsdiabetikerinnen mit 34 % am höchsten im Vergleich zu 20 % bei den Gesunden und 30 % bei der „borderline“-Gruppe. Das zeigt einerseits, dass die Auswirkungen des GDM durch Therapie verringert werden können und andererseits, dass die alleinige Diagnose des GDM eine Intervention darstellt, weil sie die

Anwendungsschwelle für bestimmte Therapieoptionen senkt.

Das Ziel der Therapie des Gestationsdiabetes ist, die fetale Hyperglykämie und Hyperinsulinämie zu verhindern oder zumindest zu verringern. Während man Risikofaktoren wie ethnische Zugehörigkeit, Parität und Alter der Mutter nicht ändern kann, ist es wichtig, auf die beeinflussbaren Werte wie Blutzucker, Gewicht und BMI einzuwirken. Die Therapie umfasst eine Ernährungsberatung, die die Aufnahme bedarfsgerechter Energiemengen ohne Gewichtsverlust - aber auch ohne übermäßige Zunahme - und die Vermeidung großer Mengen konzentrierter Zucker zum Ziel hat, des Weiteren regelmäßige Blutzuckerkontrollen, leichte sportliche Betätigung und bei Bedarf Insulin. Regelmäßige körperliche Aktivität kann die Stoffwechsellage deutlich verbessern und die Notwendigkeit einer Insulintherapie verzögern oder sogar verhindern,^{43,44} wobei auch die Sicherheit des Feten gewährleistet ist.⁴⁵ Ihre Blutzuckerwerte kann die Patientin selber im kapillären Vollblut kontrollieren und sollte dabei Nüchtern-, 1h- und 2h-Werte von 3,3 - 5,0 mmol/l, 7,8 mmol/l und 6,7 mmol/l bzw. 60 - 90 mg/dl, 140 mg/dl und 120 mg/dl erreichen.¹³

Da die Makrosomie nicht nur ein Ergebnis eines erhöhten plazentaren Glucoseangebotes und der daraus resultierenden fetalen Hyperglykämie ist, sondern auch auf der erhöhten Verfügbarkeit von Lipiden und Aminosäuren für den Fetus beruht, ist es wichtig anzumerken, dass durch eine gute Blutzuckereinstellung ebenfalls eine nahezu komplette Normalisierung dieser Werte erfolgt.⁴⁶

1.3 Kalorienbedarf in der Schwangerschaft

Angaben über den zusätzlichen Energiebedarf einer Schwangerschaft gehen weit auseinander. Die WHO geht von 80.000 kcal bzw. 335 MJ aus, was bei einer Verteilung auf 40 Wochen durchschnittlich knapp 300 kcal/d bzw. 1250 kJ/d entspricht.⁴⁷ Dieser Wert geht auf theoretische Berechnungen von Hytten und Leitch⁴⁸ zurück, die die nötige Energie bestimmten, um einen Fetus von ca. 3,4 kg und die Plazenta zu erzeugen, für die Expansion mütterlicher Gewebe wie Uterus, Brust und Blut, für die Zunahme der Fettreserven um 3 - 4 kg, für den größeren Energieaufwand bei allen Bewegungen und für den Anstieg des Ruheumsatzes. Die WHO geht bei ihren Empfehlungen davon aus, dass diese gesamte Energie durch zusätzliche Nahrungsaufnahme bereitgestellt werden muss. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein.

Um die Berechnungen von Hytten und Leitch in der Praxis zu überprüfen, fand 1987

eine kombinierte Langzeitstudie⁴⁹ statt in Schottland⁵⁰, den Niederlanden⁵¹, Thailand⁵², Gambia⁵³ und auf den Philippinen⁵⁴. Die Untersuchungen zu verschiedenen Punkten in der Schwangerschaft umfassten die Bestimmung des Körpergewichts, der Hautfaltendicke und der Energieaufnahme, wofür jeweils fünf Tage Ernährungstagebücher geführt und Nahrungsmittel abgewogen wurden. Außerdem wurden der Ruheumsatz durch indirekte Kalorimetrie bestimmt, eine Untersuchung bei fixer Geschwindigkeit auf dem Laufband durchgeführt und ein Aktivitätstagebuch geführt. In Gambia gab es zwei Gruppen von Probandinnen, von denen eine Nahrungssupplemente erhielt und die andere nicht. Die Ergebnisse der Studien sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Quantitative Angaben zur Änderung der Aktivität lagen nur für Thailand und Gambia vor - bei den anderen Studien waren die Änderungen nur minimal. Für die Energieaufnahme wurden in Gambia keine Werte angegeben, da die erhobenen Daten unglaublich waren.

	Energieaufwendungen	zusätzliche Energieaufnahme	Differenz	Aktivität
Schottland ⁵⁰	+ 281 MJ	+ 88 MJ	193 MJ	
Niederlande ⁵¹	+ 286 MJ	+ 22 MJ	264 MJ	
Thailand ⁵²	+ 202 MJ	+ 238 MJ	- 36 MJ	+ 132 MJ
Gambia ⁵³ (ohne bzw. mit Nahrungssupplementen)	- 49 MJ bzw. + 114 MJ	keine Werte		- 75 MJ
Philippinen ⁵⁴	+ 189 MJ	- 8 MJ	197 MJ	

Tab. 1: Ergebnisse der Fünfländer-Studie⁴⁹

Abgesehen von Gambia, wo es unter Hungerbedingungen zu einem Aufbrauchen von Fettreserven, einem Absinken des Ruheumsatzes, verminderter Aktivität und damit sogar zu einer Einsparung von 49 MJ auf Kosten der fetalen Entwicklung kam, lagen die Energieaufwendungen für die Schwangerschaft zwischen 189 MJ auf den Philippinen und 286 MJ in den Niederlanden und damit viel geringer als theoretisch berechnet. Dies lag vor allem an einer geringeren Fetteinlagerung von nur ca. 2 kg. Für die westliche Welt kann man den Energiebedarf also mit etwa 250 MJ angeben, was auf 40 Wochen verteilt etwa 200 kcal/d bzw. 900 kJ/d zusätzlich entspräche. Eine komplette Kompensation des gesteigerten Energiebedarfs durch erhöhte

Energieaufnahme scheint aber nicht den Tatsachen zu entsprechen. Außer in Thailand, wo die Aufwendungen für Aktivität durch harte körperliche Arbeit bis nahe an den Termin zunahm, gab es nirgendwo einen Anstieg der Energieaufnahme in dieser Größenordnung. Ein Problem der Bestimmung der Energieaufnahme besteht allerdings darin, dass einerseits oft unter dem Bewusstsein der Dokumentation weniger gegessen wird und dass andererseits eine Tendenz zur Unterschätzung der Energieaufnahme besteht, auch „Underreporting“ genannt. Eine ausschließlich selbst dokumentierte Energieaufnahme entspricht nach Livingston etwa 80 % der tatsächlichen, wobei das Ausmaß des Underreportings mit steigender Energieaufnahme zunimmt.⁵⁵

Dennoch haben die oben erwähnten Studien nachgewiesen, dass der Energiebedarf für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft nicht nur über erhöhte Energieaufnahme, sondern auch über Einsparungen an anderer Stelle gedeckt werden muss. Theoretisch wären diese in jedem der drei Teilbereiche, aus denen sich die täglichen Energieaufwendungen zusammensetzen, möglich. Der Grundumsatz macht ca. 65 - 70 % des Gesamtenergieumsatzes aus und steigt wie oben beschrieben bei ausreichendem Nahrungsangebot in der Schwangerschaft an. Der thermische Effekt der Nahrung (DIT) bezeichnet das Ansteigen des Energieumsatzes nach Nahrungsaufnahme über das basale Level und trägt mit ca. 10 % zum Gesamtenergieumsatz bei - die Meinungen zu einer eventuellen Beeinflussung durch Schwangerschaft gehen auseinander. Golay et al.⁵⁶ haben gezeigt, dass steigende Insulinresistenz, wie sie auch in der Schwangerschaft auftritt, und zunehmendes Alter mit einer Abnahme des thermischen Effektes der Nahrung einhergehen. Illingworth et al.⁵⁷ haben eine Studie in der Schwangerschaft durchgeführt und gezeigt, dass der thermische Effekt nach einer flüssigen Mahlzeit im mittleren Schwangerschaftsdrittel um 28 % geringer war als bei postpartalen Untersuchungen. Diese Tendenz war auch im letzten Drittel erkennbar, war aber dort nicht signifikant. Andere Studien konnten hingegen keine Änderungen der DIT in der Schwangerschaft nachweisen, sondern lediglich einen geringeren Anstieg des postprandialen respiratorischen Quotienten im Vergleich zu Nichtschwangeren, was die Bevorzugung der Fettoxidation bestätigt.^{58,59} Der dritte Teilbereich des Energieumsatzes ist mit etwa 20 - 35 % die physische Aktivität. Dabei entwickelt sich keine erhöhte Effizienz - der Energieaufwand auf einem Fahrradergometer mit 15 W bei 50 rpm bleibt während der gesamten Schwangerschaft konstant bei ca. 11 kJ/min.⁶⁰ Allerdings wurde eine quantitative Abnahme der

physischen Aktivität beobachtet, wobei über ein Aktivitätstagebuch Einsparungen von 70 kcal/d bzw. 290 kJ/d in der Spätschwangerschaft nachgewiesen werden konnten.⁶¹ Die Einsparungen könnten allerdings auch größer sein, da Aktivität schwer zu messen ist und kleine tägliche Änderungen mit heutigen kurzfristigen Messmethoden nicht nachzuweisen sind. Allein unbewusste geringfügige Körperbewegungen, auch „fidgeting“ genannt, können täglich 100 - 800 kcal bzw. 420 - 3350 kJ verbrauchen.⁶² Energieeinsparungen entstehen also vor allem durch verringerte physische Aktivität und eventuell durch verringerte Thermogenese. Eine bessere Metabolisierbarkeit der Nahrung konnte hingegen ausgeschlossen werden. Schwangere Frauen können nicht mehr Energie aus ihrer Nahrung gewinnen als Nichtschwangere. Auch wenn die Differenzen zwischen zusätzlich aufgenommener und benötigter Energie in der Schwangerschaft nicht gänzlich geklärt sind und durchaus Studien existieren, in denen die Probandinnen mit 5,8 kg deutlich mehr an Körperfett eingelagert haben⁶³ als in den Berechnungen von Hytten und Leitch⁴⁸, scheint sicher, dass für einen optimalen Schwangerschaftsverlauf mit 250 MJ weniger Energiebedarf besteht als früher angenommen und dass nicht der gesamte Bedarf durch zusätzliche Nahrungsaufnahme bereitgestellt werden muss. Eine zusätzliche Aufnahme von 100 kcal/d bzw. 420 kJ/d ist für Schwangere mit ruhigem Lebensstil angemessen - und auch für mangelernährte Personen oder Frauen, die ihr Aktivitätslevel nicht reduzieren können, werden 200 kcal/d bzw. 840 kJ/d als ausreichend angesehen.⁶⁴ Mindestens genau so entscheidend wie die Menge der aufgenommenen Energie ist die Qualität der Diät, wobei komplexe den einfachen Kohlenhydraten vorgezogen werden sollten sowie ungesättigte den gesättigten Fettsäuren.⁶⁵

1.4 Kohlenhydratrestriktion in der Schwangerschaft

Ein Großteil der Studien zum Anteil der Makronährstoffe in der Nahrung befasst sich mit Extremvarianten wie beispielsweise dem fast vollständigen Verzicht auf Fette bei der Ornish-Diät oder der sehr strengen Kohlenhydratrestriktion bei der Atkins-Diät. Mit ca. 5 % Kohlenhydratanteil kommt es hierbei, wie schon das Synonym „ketogene Diät“ vermuten lässt, zur ausgeprägten Bildung von Ketonkörpern. Auch wenn die genauen Auswirkungen einer Ketonämie auf den Fetus nicht endgültig geklärt sind, kann sie die Entwicklung des Kindes beeinträchtigen und sollte vermieden werden.⁶⁶ Daher ist diese Art der Ernährung für die Schwangerschaft definitiv ungeeignet.

Es gibt aber auch Untersuchungen zu moderateren Unterschieden im Kohlenhydratanteil. So haben Reaven et al. 1986 die Auswirkungen von 40 bzw. 60 % Kohlenhydraten auf den Stoffwechsel von Typ-2-Diabetikern untersucht.⁶⁷ In der Gruppe mit geringerem Kohlenhydratanteil waren die postprandialen Blutzuckerwerte, der Insulinspiegel und die Triglyceride niedriger als in der Gruppe mit hohem Kohlenhydratanteil in der Nahrung.

Randomisierte Studien für Schwangere existieren bisher nicht. Major et al. führten aber eine sechswöchige Beobachtungsstudie an Gestationsdiabetikerinnen durch mit einer Unterteilung in eine Gruppe, die weniger als 42 % der Nahrung in Form von Kohlenhydraten zu sich nahm, und eine Gruppe, bei der dieser Anteil über 45 % lag.⁶⁸ Die erste Gruppe hatte mit 110 ± 18 mg/dl signifikant niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte als die zweite mit 132 ± 19 mg/dl und benötigte zudem weniger Insulin. Die Rate an makrosomen Kindern war geringer, es wurden weniger Kaiserschnitte aufgrund von Makrosomie durchgeführt und es kam nur in zwei Fällen zu einer symptomlosen Ketonurie, die durch Anheben der Kohlenhydratmenge behoben werden konnte.

Im Kontrast dazu haben Romon et al. bei Gestationsdiabetikerinnen mit steigendem Kohlenhydratanteil der Nahrung eine sinkende Rate an Makrosomie beobachtet.⁶⁹ Sie empfehlen eine Mindestmenge von 250 g KH/d mit Bevorzugung komplexer Kohlenhydrate, um die postprandiale Hyperglykämie in Grenzen zu halten. Auch Saldana spricht sich für höhere Kohlenhydratmengen aus und empfiehlt, in der Schwangerschaft mindestens 50 % der Energie aus Kohlenhydraten aufzunehmen.⁷⁰ In seiner Beobachtungsstudie schwangerer Amerikanerinnen hatten die Frauen, die einen GDM bzw. eine IGT entwickelten, mit 51 bzw. 50 % KH einen signifikant geringeren Kohlenhydratanteil in der Nahrung als gesunde Schwangere mit 53 %. In anderen Studien wiederum konnten niedrigere Fettanteile bzw. größere Kohlenhydratmengen und weniger Ballaststoffe mit einem höheren Risiko für IGT und GDM in Verbindung gebracht werden.^{71,72}

So wie die Studienergebnisse divergieren, variieren auch die Ernährungsempfehlungen der nationalen Organisationen für Gestationsdiabetes. Die ADA folgt der Studie von Major et al.⁶⁸ und empfiehlt eine kohlenhydratarme Diät mit 35 - 40 % Kohlenhydraten bei 30 kcal/ kg KG bzw. 25 kcal/ kg KG für übergewichtige Schwangere.¹⁴ Die DGGG spricht sich dafür aus, 40 % nicht zu unterschreiten.¹³ In jedem Fall sollte die

Wirksamkeit der Ernährungsumstellung durch Blutzuckertagesprofile kontrolliert werden, die über die weitere Therapie entscheiden.

1.5 Indirekte Kalorimetrie in der Schwangerschaft

Die Idee der Kalorimetrie und die Begründung des Wortes Kalorie gehen auf Lavoisier und Laplace zurück, die am Ende des 18. Jahrhunderts entdeckten, dass Lebewesen die Energie der Nahrung mit Hilfe von Sauerstoff in Wärme umwandeln, die man messen kann. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts begründeten dann Benedict und Atwater die indirekte Kalorimetrie mit Messung des Gasaustausches und ihren klinischen Gebrauch.⁷³

Für Nichtschwangere ist die Kalorimetrie eine zuverlässige Methode, die verbrannte Energiemenge noninvasiv und in vivo zu bestimmen. Unabhängig von Alter und Geschlecht korrelieren halbstündige Kalorimetriemessungen gut mit dem Ruheumsatz, der nicht durch die Anteile von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen an der Diät beeinflusst wird.⁷⁴ Rückschlüsse auf diese Anteile kann man ziehen, wenn man die Menge produzierten Kohlendioxides zur Menge des verbrauchten Sauerstoffs ins Verhältnis setzt und so den respiratorischen Quotienten (RQ) erhält.

In der Schwangerschaft wird bei der Kalorimetrie der Energiehaushalt von Mutter und Kind gemeinsam betrachtet, wobei durch den Fetus relativ hohe Raten an Lipogenese aufrechterhalten werden. Dieser Stoffwechselfvorgang ist mit einem sehr hohen RQ verbunden, was die Berechnung der Anteile der Makronährstoffe am Energieumsatz verfälschen könnte. In einer Studie von Assel et al.⁷⁵ lag der durch indirekte Kalorimetrie gemessene RQ im dritten Trimenon bei 0,88 im Vergleich zu 0,76 bei einer nichtschwangeren Kontrollgruppe, wobei der Kohlenhydratanteil mit 63 bzw. 17 % berechnet wurde. Im Vergleich dazu führten sie den gleichen Versuch mit einer Tracermethode durch, die einen Anteil von 23 % Kohlenhydraten am Energieverbrauch für die schwangere Gruppe bzw. 20 % für die Kontrollgruppe ergab. In anderen Studien sind diese Unterschiede im RQ allerdings weit weniger ausgeprägt oder auch gar nicht vorhanden. Butte et al.⁷⁶ wiesen in einer 24h-Messung einen RQ von 0,84 im dritten Trimenon im Vergleich zu 0,80 sechs Monate post partum nach, was 56 bzw. 47 % Kohlenhydraten entsprach. Die Absolutwerte des Gasaustausches waren in der Schwangerschaft höher mit 0,245 l/min Sauerstoffaufnahme in der Schwangerschaft im Vergleich zu 0,191 l/min bei der postpartalen Messung und 0,208 bzw. 0,153 l/min

Kohlendioxid. Bei Spaaij blieb der basale RQ mit 0,88 im Verlauf der Schwangerschaft konstant und zeigte lediglich einen geringeren postprandialen Anstieg.⁵⁸

1.6 Bioelektrische Impedanzanalyse in der Schwangerschaft

Das Prinzip, aus Widerstandsmessungen Rückschlüsse auf das Körperwasser zu ziehen, wurde 1969 von Hoffer entwickelt.⁷⁷ Hierbei sind nicht die direkt bestimmten Größen interessant, sondern die Werte, die mit ihnen korrelieren wie das Körperwasser (TBW), die Fettmasse (FM) und die Magermasse (LBM). Genaue Formeln und Normwerte müssen daher durch Referenzmessungen für verschiedene Kollektive jeweils neu bestimmt werden. Mit diesen ist es eine einfache, sichere, schnelle und transportable Prozedur, die noninvasiv gut reproduzierbare Aussagen über die Körperzusammensetzung trifft. Die Validität für gesunde Probanden zeigte Lukaski schon 1985 im Vergleich mit Densitometrie, Deuterium-Dilutions-Messungen (DDS) und Ganzkörperkaliummessungen (TBK).⁷⁸ Der Variationskoeffizient für an einem Tag wiederholte Messungen liegt bei 1 - 2 %, für innerhalb einer Woche wiederholte Messungen bei 2 - 3,5 %.⁷⁹

In der Schwangerschaft sind Messungen der Körperzusammensetzung mit gleich welcher Methode schwieriger, weil sich die Körperproportionen verändern, es zu Elektrolytverschiebungen kommt und weil fetale und mütterliche Beiträge an der Gewebzusammensetzung nicht unterschieden werden können. Bei der BIA wird aus methodischen Gründen transzelluläres Wasser in Körperhöhlen nicht erfasst, wie beispielsweise Liquor, Aszites, Ergüsse oder Wasser im gastrointestinalen Lumen. Ähnliches gilt für den schwangeren Uterus, der zu einer Gewichtsveränderung bei nur geringfügiger Widerstandsänderung führt. Da dies im Normalfall auf Fettgewebe zutrifft, wird die Fettmasse bei BIA-Messungen in der Schwangerschaft tendenziell überschätzt.⁸⁰ Der Einfluss der veränderten Körperproportionen hält sich in Grenzen, da der Torso nur etwa 10 % zur Impedanz beiträgt, obwohl er mehr als 50 % der Körpermasse ausmacht, was an seinem großen Durchmesser und seiner geringen Länge im Vergleich zu den Extremitäten liegt.⁷⁹

Eine longitudinale Studie an Schwangeren mit BIA-Messungen bei 50 kHz hat ergeben, dass die Resistance kontinuierlich abnahm von 585 Ω in der Frühschwangerschaft auf 515 Ω im letzten Trimenon. Zwei Monate post partum war sie wieder zu den ursprünglichen Werten zurückgekehrt.⁸¹ Bei Lukaski et al.⁸² war ein ähnliches Absinken

der Resistance von 594 Ω präkonzeptionell auf 521 Ω im letzten Trimenon nachweisbar, was gleichbedeutend mit einem Anstieg des TBW ist. In dieser Studie fand auch ein Vergleich mit der Deuterium-Dilutions-Methode statt, die ebenfalls das TBW bestimmt. Ein einfaches Modell für Nichtschwangere, das nur Größe, Gewicht und Resistance einbezog führte zu einer Unterschätzung der Veränderungen des TBW, wohingegen unter Berücksichtigung weiterer Faktoren wie Reactance, Hämatokrit und abdominaler Umfang eine gute Korrelation mit der DDS-Messung erreicht wurde. Das TBW stieg um 7,2 l bei einer Gesamtzunahme von 14,3 kg. Damit waren etwa 50 % der Gewichtszunahme Wasser. Einen Vergleich von Dilutionsmethoden mit Impedanzmessungen bei mehr als einer Frequenz führten van Loan et al. durch.⁸³ Es konnte eine gute Korrelation der Impedanzmessungen, die in einem Bereich von 1 kHz bis 1,35 MHz durchgeführt wurden, mit den Dilutionsmessungen von Deuterium bzw. Natriumbromid zur Bestimmung des TBW bzw. des ECW nachgewiesen werden. Wie in den anderen Studien sank hier ebenfalls die Resistance im Verlauf der Schwangerschaft. Von der präkonzeptionellen Messung bis zur 36. SSW konnte eine Zunahme des TBW von 6,7 l nachgewiesen werden, was bei einem Anstieg des Gewichts von 11,3 kg etwa 60 % der Gewichtszunahme ausmachte.

1.7 Kontinuierliche subkutane Glucosebestimmungen in der Schwangerschaft

Über einen Sensor im subkutanen interstitiellen Gewebe werden beim sogenannten CGMS die dortigen Glucosekonzentrationen gemessen, die mit etwa fünfminütiger Verzögerung den Plasmawerten folgen.⁸⁴ Für eine exakte Umrechnung auf die Plasmakonzentrationen ist zusätzlich mindestens viermal täglich eine Kalibrierungsmessung mit einem Handmessgerät notwendig. Dass diese Methode für mindestens 48 h zuverlässige Werte im Vergleich zu Glucosebestimmungen im Plasma liefert, haben Nyback-Nakell et al. gezeigt⁸⁵ und auch die Reproduzierbarkeit der Werte wurde durch gleichzeitige Verwendung zweier Sensoren nachgewiesen, deren Messungen mit einem Koeffizienten von $r = 0,84$ korrelierten.⁸⁶

Bezüglich der Verwendung in der Schwangerschaft bestand bei Einführung dieser Geräte die Befürchtung, dass die erhöhte Insulinresistenz den Glucosetransport vom Interstitium in die Zellen abschwächt und damit für ein verfälschtes Verhältnis zwischen interstitieller und plasmatischer Glucose sorgt. Kerssen et al. haben aber nachgewiesen, dass das CGMS auch bei schwangeren Diabetikerinnen akkurate

Messwerte liefert mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,94$ im Vergleich zu Messungen mit Handmessgeräten.⁸⁷

Der große Vorteil der kontinuierlichen Messungen liegt darin, dass hiermit hyperglykämische Episoden oder nächtliche Hypoglykämien aufgezeigt werden können, die durch intermittierende Messungen nicht erfasst werden. So führte in einer Pilotstudie mit sechs schwangeren Typ-1-Diabetikerinnen und zwei insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen eine Therapieanpassung nach dreitägiger CGMS-Messung zu einer Verminderung der täglichen hyperglykämischen Zeitspanne von 152 auf 89 Minuten, zu einer Verringerung der hypoglykämischen Ereignisse und zu einem Absinken des durchschnittlichen Blutzuckers.⁸⁸

Das fetale Outcome bei Verwendung des CGMS ist ebenso gut wie bei Erstellen von Blutzuckertagesprofilen mit Handmessgeräten. Die Perzentilen der Geburtsgewichte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen beiden Methoden.⁸⁹

2 Ziel der Arbeit

Während zahlreiche Untersuchungen zur Höhe des Energiebedarfs Schwangerer existieren, gibt es nur wenige Studien, die dessen optimale Zusammensetzung untersuchen. Daher scheint es notwendig, die Auswirkungen verschiedener Nahrungsbestandteile genauer zu untersuchen. Dem Kohlenhydratstoffwechsel kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu, da es durch dessen Entgleisen zum Gestationsdiabetes und damit zu vielfältigen Komplikationen für Mutter und Kind kommen kann.

Folgende Fragestellungen sollen in dieser Studie überprüft werden:

- Haben Änderungen der Zusammensetzung der Ernährung Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel zur Folge?
- Lassen sich Veränderungen durch indirekte Kalorimetrie und bioelektrische Impedanzanalyse nachweisen?
- Führt ein geringerer Anteil an Kohlenhydraten zu verbesserten Blutzuckerwerten?

Kalorimetrie und BIA bieten sich als Testverfahren an, da es sich bei beiden um relativ leicht durchzuführende und nichtinvasive Untersuchungen handelt. Sie sind wenig belastend und aus diesen Gründen für Schwangere ideal.

Wäre es der Fall, dass sich durch indirekte Kalorimetrie, BIA und Blutzuckermessungen kurzfristige Änderungen aufgrund des Kohlenhydratanteils der Nahrung ergeben und nachweisen lassen, könnten sie als objektive Kontrollparameter für gegebene Ernährungsempfehlungen an die Schwangeren dienen, da erfahrungsgemäß manche Patientinnen Probleme haben, Empfehlungen im Rahmen der GDM-Therapie in die Tat umzusetzen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie sollte Zusammenhänge zwischen Kohlenhydratanteil in der Nahrung und Stoffwechselforgängen in der Schwangerschaft untersuchen. Als Vergleich dienten Untersuchungen nach jeweils einer Woche kohlenhydratarmer bzw. kohlenhydratreicher Ernährung. Um den Einfluss interindividueller Unterschiede möglichst gering zu halten, wurde die Form der Cross-over-Studie gewählt, wobei jede Teilnehmerin in randomisierter Reihenfolge beide Ernährungsformen durchlief. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.

Vor dem Beginn der Diät, welcher durchschnittlich in der 30. SSW erfolgte, wurden zunächst ein oGTT, eine indirekte Kalorimetrie und eine bioelektrische Impedanzanalyse durchgeführt sowie diverse Blutparameter bestimmt.

Um die Zusammensetzung der Nahrung unter kohlenhydratarmer bzw. -reicher Diät erfassen zu können, führten die Probandinnen in beiden Wochen ein Ernährungsprotokoll. An den jeweils letzten zwei Tagen der Ernährungsumstellung wurden kontinuierlich Glucosekonzentrationen mithilfe eines Messgerätes mit subkutanem Sensor erfasst sowie sieben manuelle Messungen täglich von den Schwangeren durchgeführt, um die Blutzuckerwerte vor und nach den Hauptmahlzeiten sowie spätabends zu erfassen. Die Probandinnen erschienen am jeweils letzten Tag der Diät in der Klinik, wo wiederum oGTT, Kalorimetrie, BIA und Bestimmung der Blutparameter durchgeführt wurden.

3.2 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen erfolgte über Zeitungsannoncen in Tageszeitungen sowie über die Diabetes-Sprechstunde der Schwangerenberatung der Klinik für Geburtsmedizin am Campus Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin. Einige Probandinnen erfuhren anderweitig von der Studie.

Es nahmen 52 Frauen an der Studie teil, die alle nach umfassender Aufklärung über Ziele und Aufbau der Studie ihre Einverständniserklärung schriftlich abgaben.

Zu den Einschlusskriterien zählten ein Mindestalter von 18 Jahren sowie ein unauffälliger Schwangerschaftsverlauf vor Eintritt in die Studie. Frühestmöglicher Studienbeginn war die 24. Schwangerschaftswoche. Um einen problemlosen

Studienablauf zu gewährleisten, waren außerdem gute deutsche oder englische Sprachkenntnisse Voraussetzung.

Als Ausschlusskriterien galten eine Mehrlingsgravidität, ein schon vor der Schwangerschaft bestehender Diabetes mellitus vom Typ 1 oder 2 sowie regelmäßiger Alkoholkonsum oder ein Nikotinabusus von mehr als 10 Zigaretten pro Tag.

Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Probandinnen eine pauschale Aufwandsentschädigung aus Mitteln der Forschungsförderung der Charité.

3.3 Studienablauf

Der Ablauf der Studie lässt sich für jede Teilnehmerin in drei Abschnitte unterteilen, wovon der erste aus den Untersuchungen zu Studienbeginn und der damit verbundenen Ernährungsberatung bestand.

Im Anschluss daran sollten die Probandinnen eine Woche lang der in der Ernährungsberatung gegebenen Ernährungsempfehlung kohlenhydratarmer bzw. -reicher Nahrung folgen mit 35 bzw. 55 % Kohlenhydraten. Am Ende der entsprechenden Woche wurden die Auswirkungen der Ernährung mithilfe verschiedener Parameter erfasst.

Der dritte Abschnitt verlief analog zum vorhergehenden mit dem Unterschied, dass nun die jeweils andere Diät befolgt werden sollte. Eine Übersicht über den Studienverlauf zeigt Abbildung 1.

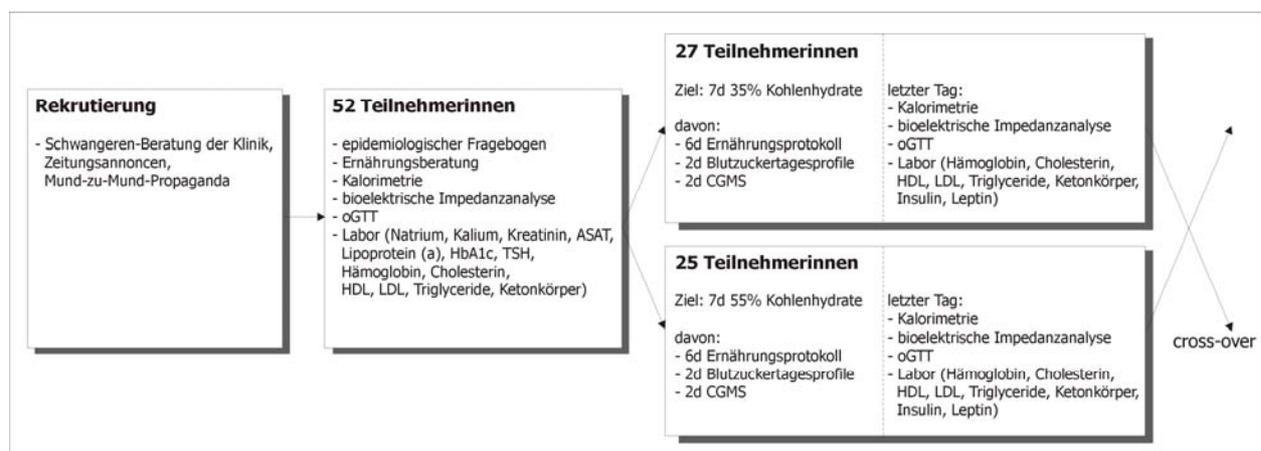


Abb. 1: Studienverlauf

3.3.1 Untersuchungen und weitere Prozeduren bei Studienbeginn

Vor Beginn der Untersuchungen wurden zunächst über einen Fragebogen epidemiologische Daten erfasst wie Geburtsdatum, Nationalität, Vorerkrankungen und

eine eventuelle Medikation, sowie das Gewicht vor der Schwangerschaft. Das aktuelle Gewicht wurde mit einer digitalen Waage auf 100 g genau bestimmt, die Größe zentimetergenau. Außerdem interessierten Gravidität, Parität und Schwangerschaftswoche.

3.3.1.1 Ernährungsberatung

Um den gewünschten Kohlenhydratanteil in der Nahrung bei gleich bleibender Gesamtenergiemenge in die Realität umsetzen zu können, bekam jede Probandin zu Beginn der Studie eine ausführliche Beratung über 60 - 90 Minuten zu den verschiedenen Arten der Ernährung, zur Zusammensetzung von Nahrungsmitteln und deren Gehalt an Makronährstoffen und zum Umgang mit Broteinheiten. Vor Beginn der zweiten Studienwoche fand zur Auffrischung erneut ein Gespräch statt, das meist ca. 20 Minuten dauerte. Für die kohlenhydratarme Woche wurden fett- und eiweißhaltige Nahrungsmittel wie Käse, Fisch, Fleisch und Quark empfohlen, für die kohlenhydratreiche Reis, Kartoffeln, Nudeln und Brot. Es wurde auch auf die praktische Umsetzung und die Vereinbarkeit mit den normalen Ernährungsgewohnheiten eingegangen.

Für die Berechnung der benötigten Energiemenge wurde das Gewicht vor der Schwangerschaft zugrunde gelegt. Dieses wurde mit 30 kcal/ kg KG multipliziert, da der tägliche Energiebedarf in der Schwangerschaft etwa 30 kcal pro kg Körpergewicht beträgt. Für den Fall, dass eine Probandin vor Beginn der Schwangerschaft ein Gewicht hatte, das um mehr als 20 % über dem Körpersollgewicht lag, wurde die täglich benötigte Energiemenge durch Multiplikation des Gewichtes mit 25 kcal/ kg KG bestimmt. Das Körpersollgewicht berechnete sich dabei aus der Differenz der Körpergröße in cm und 100.

Um für die Probandinnen eine relativ einfache Quantifizierung der in der Nahrung enthaltenen Kohlenhydrate zu ermöglichen, wurde auf die in der Diabetesbehandlung gebräuchlichen Broteinheiten BE zurückgegriffen. 1 BE entspricht einer Menge von 12 g verdaulichen Kohlenhydraten. Da 1 g an Kohlenhydraten ca. 4 kcal enthält, hat 1 BE etwa 50 kcal. Auf diese Weise wurde den Schwangeren, die in der kohlenhydratarmen Woche etwa 35 % und in der kohlenhydratreichen Woche etwa 55 % Kohlenhydrate zu sich nehmen sollten, für jede Woche die entsprechende BE-Menge errechnet.

So ergaben sich beispielsweise für eine Probandin mit einer Größe von 1,70 m und

einem Gewicht von 73 kg vor der Schwangerschaft ein Gesamtenergiebedarf von 2190 kcal ($73 \text{ kg} \cdot 30 \text{ kcal/kg}$). Für die kohlenhydratarme Woche erhielt sie eine Empfehlung von 15 BE ($2190 \text{ kcal} \cdot 35 \% / 50 \text{ kcal/BE}$) und für die kohlenhydratreiche 24 BE ($2190 \text{ kcal} \cdot 55 \% / 50 \text{ kcal/BE}$).

3.3.1.2 Indirekte Kalorimetrie

Über die Messung des Gasaustausches konnten indirekt die freigewordene Wärmemenge und damit die verbrannte Energiemenge berechnet werden. Um vergleichbare Werte zu erzielen, kamen die Probandinnen morgens nüchtern in die Klinik, wo die Messungen am liegenden Probanden, bei normaler Körper- und Raumtemperatur und ohne körperliche oder geistige Anstrengungen vorgenommen wurden. Die dabei gemessenen Werte für Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidproduktion sind ein Maß für den auf 24 Stunden hochgerechneten Ruhe-Energieumsatz.

Die Teilnehmerinnen mussten für einen Zeitraum von ca. 30 min ruhig liegen, während dessen über eine gut abgedichtete Haube mithilfe des Gerätes Deltatrac II von Datex Ohmeda ein konstanter Luftstrom von 40 l/min erzeugt wurde, in dem sowohl die zugeführte wie auch die abgeleitete Luft kontinuierlich auf Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt untersucht wurde. Außerdem musste die Menge der Stickstoffausscheidung bekannt sein, die aus einem 24h-Sammelurin berechnet wurde, den die Probandinnen zuvor gesammelt hatten. Mit diesen Daten errechnete das Gerät den Ruheumsatz in kcal/d sowie den Anteil an Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten, den diese am Ruheumsatz hatten. Zusätzlich gab es den respiratorischen Quotienten RQ sowie den npRQ an. Diese werden aus dem Verhältnis von Kohlendioxid-Abgabe und Sauerstoffaufnahme gebildet - einmal mit und einmal ohne Berücksichtigung der Proteinoxidation - und treffen somit ebenfalls eine Aussage über die verstoffwechselten Nährstoffe.

Das technische Prinzip der indirekten Kalorimetrie sowie die Berechnungsgrundlagen für den Ruheumsatz und den RQ sind in Kapitel 3.4 dargestellt.

3.3.1.3 Bioelektrische Impedanzanalyse

Auch bei der Bestimmung der bioelektrischen Impedanz, das heißt des Widerstandes des Körpergewebes gegen Wechselstrom sind die Voraussetzungen für valide und reproduzierbare Messungen eine Untersuchung in nüchternem Zustand, ruhiges Liegen

und keine direkt vorausgegangene körperliche Anstrengung, da ein gefüllter und aktiver Verdauungstrakt bzw. körperliche Aktivität zu Veränderungen der Werte von bis zu 8 % führen können.⁹⁰ Luft- und Hauttemperatur, Haltung der Extremitäten sowie Elektrodenposition beeinflussen die Messung. Außerdem ist für korrekte Berechnungen die genaue Bestimmung von Größe und Gewicht Grundvoraussetzung. So führt ein Fehler von 2,5 cm bei der Größenbestimmung zu einer Über- bzw. Unterschätzung des TBW um etwa 1 l und ein Fehler von 1 kg bei der Gewichtsbestimmung zu einer Verfälschung des TBW um 0,2 l, was wiederum die Berechnung der LBM um 0,7 kg verändern würde.⁹¹ Die Körpergröße wurde daher an der stehenden Probandin zentimetergenau bestimmt und das Gewicht mit einer digitalen Waage auf 100 g genau. Die Probandinnen lagen mit leicht abgespreizten Extremitäten auf einer Liege. Insgesamt wurden vier Gelelektroden auf vorher gereinigten und entfetteten Hautarealen befestigt - zwei an der Hand und zwei am ipsilateralen Fuß. Die Elektroden sollten nicht direkt über knöchernen Bereichen liegen, da dadurch der Aufbau des Wechselstromfeldes beeinträchtigt werden könnte wie auch durch verdrehte oder verknotete Messkabel. Deshalb wurden die proximalen Elektroden über den tastbaren Vertiefungen des Hand- bzw. des Fußgelenkspaltes angebracht und die distalen Elektroden zwischen dem 2. und 3. Finger- bzw. Zehengrundgelenk. Auf frei hängende Kabel wurde geachtet.

Die eigentliche Untersuchung mit dem Gerät BIA 2000-M von Data Input dauerte weniger als eine Minute. Dabei wurden über die distalen Elektroden Wechselströme von 800 μ A der Frequenzen 1, 5, 50 und 100 kHz appliziert und über die proximalen Elektroden die Widerstände gemessen. Zusätzlich wurde das Gewicht auf einer geeichten Waage bestimmt, um einen aktuellen Wert für die Auswertung zu haben.

Das Programm Nutri, das zum Gerät BIA 2000-M gehört, errechnete dann mithilfe von Alter, Größe und Gewicht aus Resistance, Reactance, Phasenwinkel und dem festgestellten Hand- und Fußwiderstand der Elektroden das Ganzkörperwasser TBW sowie extra- und intrazelluläres Wasser ECW bzw. ICW, die Magermasse LBM, die Körperzellmasse BCM, das extrazelluläres Volumen ECM und die Körperfettmasse FM. So kann man Aussagen über die Anteile an Wasser, Muskeln und Fett an der Körperzusammensetzung machen.

Die physikalischen Grundlagen der bioelektrischen Impedanzanalyse sind ausführlich in Kapitel 3.5 dargestellt.

3.3.1.4 *Orales Glucosetoleranztest*

Um eventuelle Beeinträchtigungen des Kohlenhydratstoffwechsels beurteilen zu können, wurde ein oGTT durchgeführt. Für diesen Blutzuckerbelastungstest erfolgte morgens in nüchternem Zustand zuerst eine kapilläre Blutabnahme zur Blutzuckerbestimmung. Danach mussten die Teilnehmerinnen 75 g einer standardisierten Glucoselösung trinken. Nach einer und nach zwei Stunden wurden die Blutzuckerbestimmungen aus kapillärem Vollblut mit der Hexokinase-Methode wiederholt. Zur Beurteilung wurden die damals in den Kliniken verwendeten Grenzwerte von O'Sullivan^{15,92} herangezogen, die für Nüchtern-, 1h- und 2h-Wert 5,0, 9,2 und 8,1 mmol/l bzw. 90, 165 und 145 mg/dl sind. Sind alle drei Werte im Normbereich, kann man von einem normalen Kohlenhydratstoffwechsel ausgehen. Wenn einer der Werte erhöht ist, spricht man von einer IGT, einer gestörten Glucosetoleranz - liegen zwei oder mehr der Messungen über den Grenzwerten von einem Gestationsdiabetes.

3.3.1.5 *Laboruntersuchungen*

Zu Studienbeginn wurden einmalig die Elektrolyte Natrium und Kalium im Serum bestimmt, außerdem Kreatinin, ASAT, Lipoprotein (a), der HbA1c-Wert und das TSH. Werte, die sowohl am Anfang als auch nach der jeweiligen Woche der Ernährungsumstellung gemessen wurden, waren Hämoglobin, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride und Ketonkörper.

3.3.2 *Untersuchungen während und nach einwöchiger Ernährungsumstellung*

Jede der beiden Ernährungsempfehlungen sollte eine Woche lang eingehalten werden, woraufhin die Probandinnen jeweils am letzten Tag nochmals untersucht wurden.

3.3.2.1 *Ernährungsprotokoll*

Um die tatsächlich aufgenommenen Mengen und Arten an Makronährstoffen auswerten zu können, erhielt jede Probandin ein vorgefertigtes Formular, um über sechs Tage ihre Ernährung zu Hause zu dokumentieren und alle aufgenommenen Nahrungsmittel und deren Menge einzutragen. Dafür erhielt sie eine grammgenaue digitale Küchenwaage und eine Einweisung in die Art der Protokollführung. Nach zwei Tagen erfolgte eine telefonische Rücksprache, sodass eventuell auftretende Probleme und Unsicherheiten bezüglich der Ernährung oder deren Dokumentation geklärt werden konnten. Die ausgefüllten Protokolle wurden in die Ernährungssoftware Prodi von Nutri-Science

eingetragen, mit der auf Grundlage der Inhaltsstoffprofile des Bundeslebensmittelschlüssels und der Nährwerttabellen von Souci, Fachmann, Kraut die Gesamtenergieaufnahme und die Anteile der Kohlenhydrate, Eiweiße und Fette daran errechnet wurden.

3.3.2.2 Indirekte Kalorimetrie, bioelektrische Impedanzanalyse und oraler Glucosetoleranztest

Diese Untersuchungen wurden ebenso wie im Kapitel 3.3.1 beschrieben erneut durchgeführt.

3.3.2.3 Bestimmungen der Glucosewerte

Um ausführliche Werte für die Glucosekonzentration zu erhalten, die den gesamten Tagesverlauf abdecken, erhielt jede Probandin an den letzten beiden Tagen der jeweiligen Woche einen subkutanen Sensor Minimed der Firma Medtronic, der kontinuierlich, das heißt alle fünf Minuten einen Wert bestimmte und diesen speicherte. Beim Besuch am letzten Tag der Woche wurde das Gerät wieder entfernt und die Daten aus dem Gerät ausgelesen.

Zusätzlich zu diesen subkutan gemessenen Werten bekam jede Probandin für die letzten zwei Tage ein Accu-Chek-Gerät der Firma Roche, um damit zehnmal täglich den Glucosewert im Kapillarblut zu bestimmen - 30 Minuten vor sowie 60 und 120 Minuten nach den drei Hauptmahlzeiten, außerdem abends um 22.00 Uhr.

3.3.2.4 Laboruntersuchungen

Wie bereits erwähnt wurden Hämoglobin, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride und Ketonkörper erneut bestimmt. Zusätzlich fand nach der jeweiligen Ernährungsumstellung auch eine Bestimmung von Insulin- und Leptinspiegel statt.

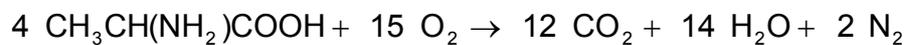
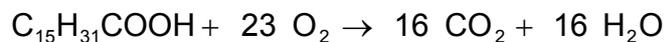
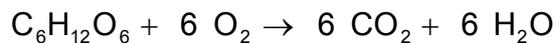
3.4 Theoretische Grundlagen der indirekten Kalorimetrie

Bei der indirekten Kalorimetrie werden über Sensoren unter Berücksichtigung der Luftfeuchtigkeit der Gehalt an Sauerstoff und Kohlendioxid in zu- und abgeführter Luft bestimmt. Aus diesen Werten lassen sich direkt der Verbrauch an Sauerstoff in l/min und die Abatmung von Kohlendioxid, ebenfalls in l/min, errechnen. Indirekt kann man daraus auf Menge und Art des Substratumsatzes, also den Ruheumsatz REE in kcal/d und den Anteil an verbrannten Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen rückschließen. Dabei handelt es sich um eine Betrachtung des Netto-Umsatzes - die Bestimmung von

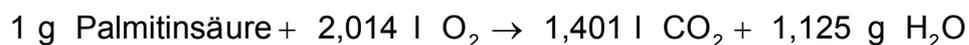
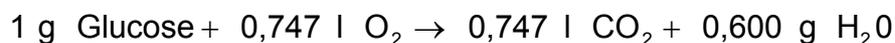
Absolutwerten wäre lediglich mit Tracern möglich.

Die Berechnungen basieren auf der Annahme, dass der gesamte aufgenommene Sauerstoff für die Substratoxidation genutzt wird und dass das gesamte produzierte Kohlendioxid abgeatmet wird. Da die Sauerstoffreserven im Körper gering sind, ist der Sauerstoffverbrauch sofort beurteilbar. Bei Kohlendioxid spiegeln sich Veränderungen verzögert wider, da der Körper über wirksame Puffer verfügt. Aus diesem Grund sollte eine Messung ca. 30 min dauern, um zuverlässige Werte zu erheben. Für Stickstoff bzw. Proteine sind die Speicher im Körper noch größer, sodass hier die Erfassung der Stickstoffausscheidung im Urin, der der Hauptausscheidungsweg ist, über einen Zeitraum von 24 Stunden erfolgen muss.

Für die Herleitung der Formeln soll hier erst einmal die vereinfachte Annahme gelten, die Nahrung bestünde nur aus Glucose, Palmitinsäure und Alanin, die jeweils typische Vertreter bzw. Bestandteile der Kohlenhydrate, Fette und Proteine sind. Die chemischen Formeln für die komplette Oxidation dieser Stoffe lauten wie folgt:



Unter Berücksichtigung der molaren Massen (180 g/mol für Glucose, 256 g/mol für Palmitinsäure, 89 g/mol für Alanin, 18 g/mol für Wasser) und des molaren Normalvolumens für Gase von 22,414 l/mol kann man diese Formeln auf jeweils 1 g Substrat umrechnen.



Da Alanin 15,7 % Stickstoff enthält und die verbrauchte Stickstoffmenge entscheidend ist, muss man die letzte Gleichung noch einmal umformen.



Die Gesamtmenge an Sauerstoff, die für die Substratoxidation pro Tag verwendet wird, errechnet sich aus der Summe des Bedarfs für die Oxidation der einzelnen Substratarten. Sie lässt sich also aus obigen Gleichungen berechnen. Ebenso verhält es sich mit der Menge an produziertem Kohlendioxid.

$$\dot{V}\text{O}_2 \left[\frac{\text{l}}{\text{d}} \right] = 0,747 \frac{\text{l}}{\text{g}} * m_{\text{Glucose}} + 2,014 \frac{\text{l}}{\text{g}} * m_{\text{Palmitat}} + 6,013 \frac{\text{l}}{\text{g}} * m_{\text{Stickstoff}}$$

$$\dot{V}\text{CO}_2 \left[\frac{\text{l}}{\text{d}} \right] = 0,747 \frac{\text{l}}{\text{g}} * m_{\text{Glucose}} + 1,401 \frac{\text{l}}{\text{g}} * m_{\text{Palmitat}} + 4,815 \frac{\text{l}}{\text{g}} * m_{\text{Stickstoff}}$$

Durch Einsetzen dieser beiden Gleichungen ineinander, kann man diese nun nach den gesuchten Werten, nämlich der pro Tag verbrannten Menge an Glucose bzw. Palmitinsäure, umstellen. Bei dem zweiten Gleichungspaar handelt es sich lediglich um eine Umformung der Einheiten, damit die Werte des Kalorimeters, die in ml/min und nicht in l/d ausgegeben werden, direkt eingesetzt werden können.

$$m_{\text{Glucose}} \left[\frac{\text{g}}{\text{d}} \right] = 4,398 \frac{\text{g}}{\text{l}} * \dot{V}\text{CO}_2 - 3,058 \frac{\text{g}}{\text{l}} * \dot{V}\text{O}_2 - 2,780 * m_{\text{Stickstoff}}$$

$$m_{\text{Palmitat}} \left[\frac{\text{g}}{\text{d}} \right] = 1,631 \frac{\text{g}}{\text{l}} * \dot{V}\text{O}_2 - 1,631 \frac{\text{g}}{\text{l}} * \dot{V}\text{CO}_2 - 1,954 * m_{\text{Stickstoff}}$$

$$m_{\text{Glucose}} \left[\frac{\text{g}}{\text{d}} \right] = 6,333 \frac{\text{g} * \text{min}}{\text{d} * \text{ml}} * \dot{V}\text{CO}_2 - 4,404 \frac{\text{g} * \text{min}}{\text{d} * \text{ml}} * \dot{V}\text{O}_2 - 2,780 * m_{\text{Stickstoff}}$$

$$m_{\text{Palmitat}} \left[\frac{\text{g}}{\text{d}} \right] = 2,349 \frac{\text{g} * \text{min}}{\text{d} * \text{ml}} * \dot{V}\text{O}_2 - 2,349 \frac{\text{g} * \text{min}}{\text{d} * \text{ml}} * \dot{V}\text{CO}_2 - 1,954 * m_{\text{Stickstoff}}$$

Bei den Nahrungsmitteln, die der Mensch täglich aufnimmt, handelt es sich um Gemische aus verschiedenen Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen. Proteine werden nicht vollständig oxidiert, stattdessen wird Stickstoff in Form von Harnstoff und Harnsäure über den Urin ausgeschieden. Außerdem finden zusätzlich zur reinen Substratverbrennung zur sofortigen Energiebereitstellung andere Stoffwechselforgänge

wie Glycogen-Speicherung, Gluconeogenese, Lipolyse und Lipogenese statt. Aus diesen Gründen weichen die vom Gerät Deltatrac II verwendeten Gleichungen leicht von den oben theoretisch hergeleiteten ab. Die Menge der verstoffwechselten Proteine berechnet Deltatrac II über die Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Stickstoffs, indem es davon ausgeht, dass Proteine durchschnittlich zu 16 % aus Stickstoff bestehen.

$$m_{\text{KH}} \left[\frac{\text{g}}{\text{d}} \right] = 5,926 \frac{\text{g} \cdot \text{min}}{\text{d} \cdot \text{ml}} \cdot \dot{V}\text{CO}_2 - 4,189 \frac{\text{g} \cdot \text{min}}{\text{d} \cdot \text{ml}} \cdot \dot{V}\text{O}_2 - 2,539 \cdot m_{\text{Stickstoff}}$$

$$m_{\text{Fette}} \left[\frac{\text{g}}{\text{d}} \right] = 2,432 \frac{\text{g} \cdot \text{min}}{\text{d} \cdot \text{ml}} \cdot \dot{V}\text{O}_2 - 2,432 \frac{\text{g} \cdot \text{min}}{\text{d} \cdot \text{ml}} \cdot \dot{V}\text{CO}_2 - 1,943 \cdot m_{\text{Stickstoff}}$$

$$m_{\text{Proteine}} \left[\frac{\text{g}}{\text{d}} \right] = 6,25 \cdot m_{\text{Stickstoff}}$$

Aus der Masse an verbrannten Substraten und dem jeweiligen biologischen Brennwert (4,18 kcal/g für Kohlenhydrate, 9,46 kcal/g für Fette und 4,32 kcal/g für Proteine) errechnet die Software dann den Ruheumsatz in kcal/d. Durch Einsetzen obiger Formeln in die Gleichung für den Ruheumsatz erhält man eine neue Gleichung, die nur die Variablen Sauerstoffverbrauch, Kohlendioxidverbrauch und Stickstoffausscheidung enthält, also die Variablen, die durch die Kalorimetrie bestimmt werden.

$$\text{REE} \left[\frac{\text{kcal}}{\text{d}} \right] = 4,18 \frac{\text{kcal}}{\text{g}} \cdot m_{\text{KH}} + 9,46 \frac{\text{kcal}}{\text{g}} \cdot m_{\text{Fette}} + 4,32 \frac{\text{kcal}}{\text{g}} \cdot m_{\text{Proteine}}$$

$$\text{REE} \left[\frac{\text{kcal}}{\text{d}} \right] = 5,50 \frac{\text{min} \cdot \text{kcal}}{\text{ml} \cdot \text{d}} \cdot \dot{V}\text{O}_2 + 1,76 \frac{\text{min} \cdot \text{kcal}}{\text{ml} \cdot \text{d}} \cdot \dot{V}\text{CO}_2 - 1,99 \frac{\text{kcal}}{\text{g}} \cdot m_{\text{Stickstoff}}$$

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Beurteilung des Substratumsatzes ist der Respiratorische Quotient RQ. Er stellt das Verhältnis von abgeatmetem Kohlendioxid zu verbrauchtem Sauerstoff dar.

Da Proteine nur einen kleinen Teil zur Energiebereitstellung beitragen, werden sie oft aus dem Respiratorischen Quotienten herausgerechnet, indem man von den Gasvolumina die für die Proteinoxidation benötigten Mengen abzieht. So erhält man den npRQ, der allein das Verhältnis von Kohlenhydrat- zu Fettoxidation wiedergibt.

Reine Kohlenhydratoxidation hätte einen RQ von 1,0, reine Fettoxidation ca. 0,7.

$$RQ = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2}$$

$$npRQ = \frac{\dot{V}CO_2 - 4,890 \frac{l}{g} * m_{\text{Stickstoff}}}{\dot{V}O_2 - 6,040 \frac{l}{g} * m_{\text{Stickstoff}}} = \frac{1,44 \frac{l * \text{min}}{d * \text{ml}} \dot{V}CO_2 - 4,890 \frac{l}{g} * m_{\text{Stickstoff}}}{1,44 \frac{l * \text{min}}{d * \text{ml}} \dot{V}O_2 - 6,040 \frac{l}{g} * m_{\text{Stickstoff}}}$$

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Kalorimetrie anhand von Sauerstoffverbrauch, Kohlendioxidproduktion und Höhe der Stickstoffausscheidung folgende Parameter berechnet: Menge und prozentualen Anteil von Makronährstoffen am Substratumsatz, Ruheumsatz und Respiratorischen Quotienten.

3.5 Theoretische Grundlagen der bioelektrischen Impedanzanalyse

Die Messung bioelektrischer Widerstände im menschlichen Körper dient dazu, Informationen über dessen Zusammensetzung zu erhalten. Mit steigendem technischen Stand der Geräte kann man zunehmend genauere Aussagen über die Körperzusammensetzung machen und den Körper in verschiedene Kompartimente einteilen. Einen Überblick über die verschiedenen Kompartiment-Modelle und Messmethoden, mit denen man sie untersuchen kann, gibt Abbildung 2.

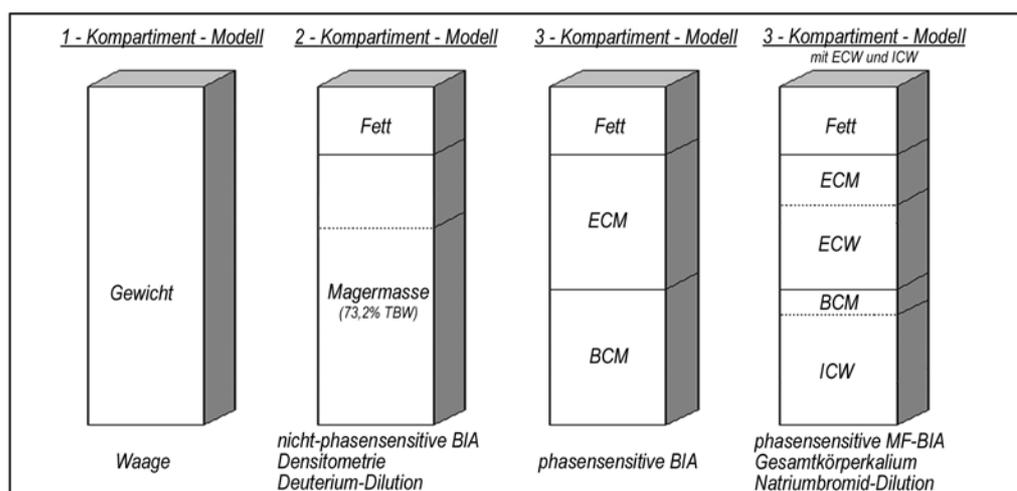


Abb. 2: schematische Darstellung der Kompartiment-Modelle mit Messmethoden (nach BIA-Kompendium, Data-Input⁸⁰)

3.5.1 nicht phasensensitive BIA

Die Grundidee jeder Impedanzmessung geht von der Annahme aus, dass es sich bei dem von Strom durchflossenen Objekt um einen Zylinder mit der Länge l und dem Querschnitt A handelt, wie in Abbildung 3 dargestellt ist.

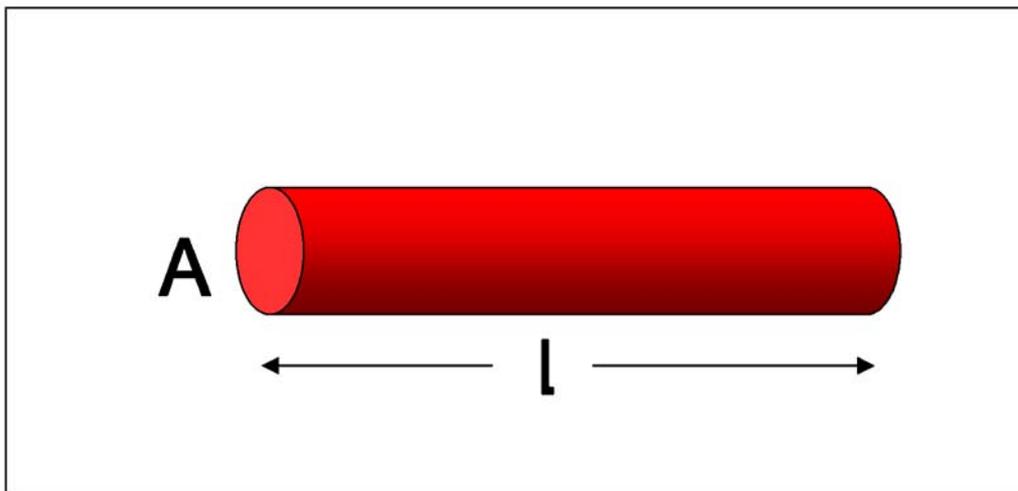


Abb. 3: Geometrie des Zylinders

Für diesen gilt, dass der Wechselstromwiderstand bzw. die Impedanz Z umso größer ist, desto länger der Leiter und desto kleiner sein Querschnitt ist. Z verhält sich also proportional zu l und umgekehrt proportional zu A .

$$Z \sim \frac{l}{A} \quad \text{bzw.} \quad A \sim \frac{l}{Z}$$

Da sich das Volumen eines Zylinders aus dem Produkt von Länge und Querschnitt berechnet, kann man bei Kombination dieser Formeln folgenden Zusammenhang erkennen:

$$V = A \cdot l \quad \text{und} \quad V \sim \frac{l^2}{Z}$$

Selbstverständlich ist der Mensch kein zylindrischer Körper mit einheitlichem Querschnitt. Dennoch besteht die gleiche empirische Relation im menschlichen Körper, wobei es sich bei V um das Volumen an Wasser handelt, welches Elektrolyte enthält und daher Strom durch den Körper leitet. Die genaue Länge des Leitungsweges ist schwer zu bestimmen. Man kann sich den Körper aber aus einer Aneinanderreihung von verschiedenen Zylindern vorstellen, wie in Abbildung 4 deutlich wird - deren Länge

steht dann wiederum in einem proportionalen Verhältnis zur Körpergröße.

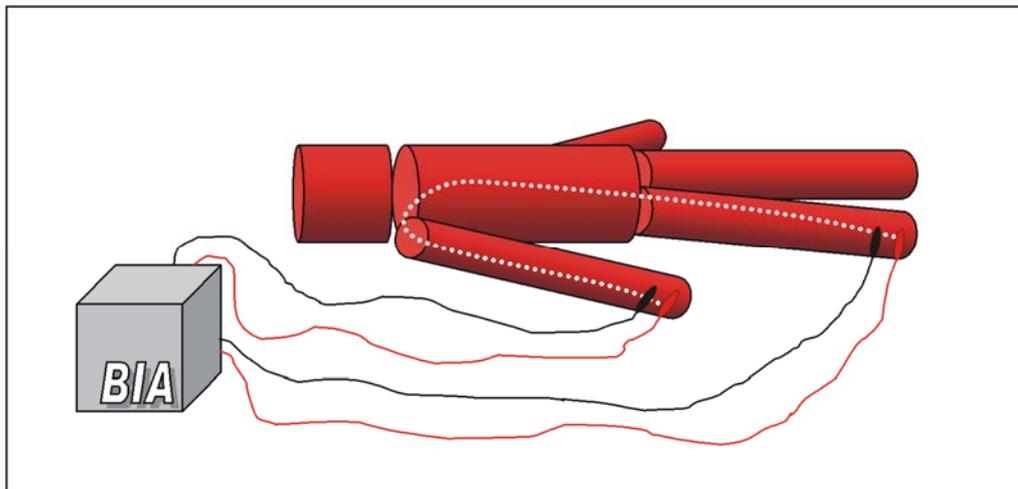


Abb. 4: Schematische Darstellung des Stromflusses bei der BIA

Es ergibt sich folgende Formel als Grundlage für die Berechnung des Körperwassers. Die genauen Koeffizienten für bestimmte Populationen müssen durch Messung an vielen Probanden bestimmt werden. Das Programm Nutri nutzt modifizierte Formeln nach Kushner et al.⁹³

$$\text{TBW} \sim \frac{\text{Größe}^2}{Z}$$

Aus dem Gesamtkörperwasser kann man auch die Magermasse LBM errechnen, da diese einen sehr konstanten Hydratationsfaktor von 73,2 % hat. Bei der Differenz zwischen Körpergewicht und LBM handelt es sich um die Fettmasse FM.

$$\text{LBM} = \frac{\text{TBW}}{0,732} \quad \text{und} \quad \text{Gewicht} = \text{LBM} + \text{FM}$$

Die nicht phasensensitive BIA kann also die Anteile von Fett- und Magermasse am Gesamtkörpergewicht bestimmen.

3.5.2 phasensensitive BIA

Jede stoffwechselaktive Zelle hat an ihrer Zellmembran eine elektrische Potentialdifferenz von 50 - 100 mV, wodurch sie sich in einem Wechselstromfeld, das bei BIA-Messungen entsteht, wie ein Kondensator verhält. Kondensatoren wiederum führen in einem Wechselstromfeld dazu, dass das Strommaximum dem Spannungsmaximum vorseilt. Diese Verschiebung wird in Grad angegeben und als

Phasenwinkel α bezeichnet. Er ist ein Maß für die Zellmasse des Körpers - reines elektrolythaltiges Wasser hätte einen Phasenwinkel von 0° , da keine Kondensatoren vorliegen - eine reine Zellmasse hätte einen Phasenwinkel von 90° . Fettzellen gehen in diesen Parameter nicht ein, da sie als Speicherzellen kaum stoffwechselaktiv sind und nur ein minimales Membranpotential besitzen. Normale Werte für den Phasenwinkel bei gesunden Probanden bewegen sich im Bereich von ca. $5 - 9^\circ$.

Durch die Messung des Phasenwinkels zusätzlich zur Impedanz kann man deren beide Komponenten berechnen. Der Gesamtwiderstand eines leitenden Materials gegen Wechselstrom, die Impedanz, setzt sich zusammen aus der Resistance R, die als reiner ohmscher Widerstand gegen das Körperwasser entsteht, und aus der Reactance X_c , die als kapazitiver Widerstand durch die Kondensatoreigenschaften der Körperzellen entsteht. Grafisch ist dieser Zusammenhang in Abbildung 5 veranschaulicht.

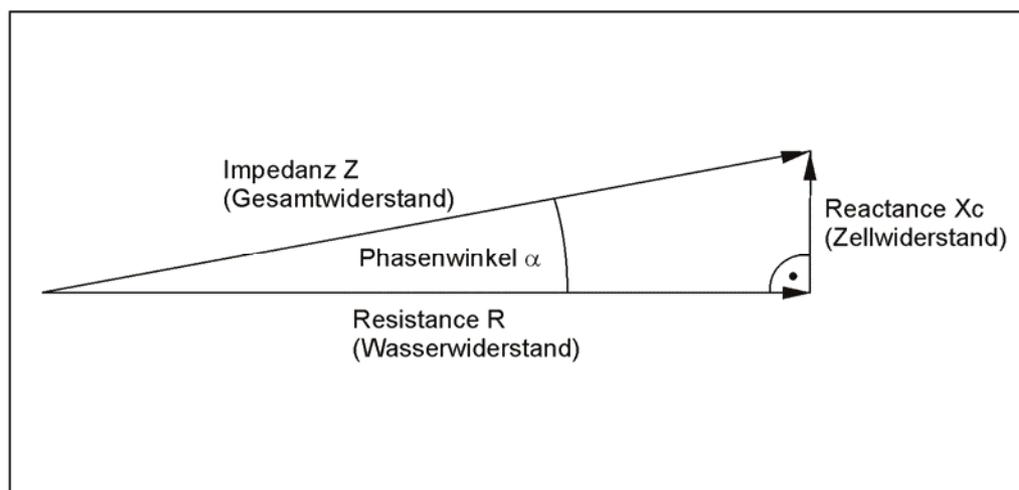


Abb. 5: Zusammensetzung der Impedanz

Da es sich um ein rechtwinkliges Dreieck handelt, gilt folgender Zusammenhang:

$$R^2 + X_c^2 = Z^2 \quad \text{bzw.} \quad Z = \sqrt{R^2 + X_c^2}$$

Normalwerte für die Resistance bewegen sich im Bereich zwischen 380 und 580Ω , die Reactance beträgt normalerweise $10 - 12\%$ der Resistance. Da die Resistance ein Maß für das Gesamtkörperwasser und die Reactance ein Maß für die Körperzellmasse ist, ist durch die phasensensitive BIA eine Bestimmung der Zellmasse BCM zusätzlich zur Bestimmung von Körperwasser und Magermasse möglich. Die Differenz aus LBM und BCM ist dann die extrazelluläre Masse ECM. Der Quotient ECM/BCM dient als

wichtiger Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes - da bei Gesunden die Zellmasse zumindest etwas größer sein sollte als die extrazelluläre Masse, ist der ECM/BCM-Index normalerweise kleiner gleich 1.

3.5.3 *phasensensitive Mehrfrequenz-Messungen*

Bei der phasensensitiven Einfrequenz-BIA bleibt die Frage offen, in welchem Maße sich das Körperwasser auf das zelluläre und das extrazelluläre Volumen verteilt. Antwort darauf kann die phasensensitive Mehrfrequenz-Analyse geben.

Niedrige Frequenzen wie 1 bzw. 5 kHz breiten sich nur im extrazellulären Raum aus, da sie die Zellmembranen nicht oder nur kaum überwinden können, und haben dadurch praktisch keinen Reactance-Anteil. Mit diesen Werten kann selektiv das extrazelluläre Wasser berechnet werden.

Mit steigender Frequenz steigt auch der Phasenwinkel und damit die Reactance, da Wellen höherer Frequenz und damit kürzerer Wellenlänge sich zunehmend auch im intrazellulären Bereich ausbreiten. Das Maximum liegt bei 50 kHz, danach nimmt die Reactance wieder ab. Auf diese Weise kann das Gesamtkörperwasser berechnet werden und aus der Differenz das intrazelluläre Wasser.

Die Mehrfrequenz-Messungen ermöglichen somit differenzierte Betrachtungen des intra- und extrazellulären Raumes. Die Formeln von Nutri basieren auf Gleichungen von Segal et al.⁹⁴

3.6 Theoretische Grundlagen der kontinuierlichen subkutanen Glucosebestimmung

Die subkutane Bestimmung von Glucose basiert auf elektrochemischen Messungen. Der Sensor des Minimed-Geräts wird mit einer Stechhilfe ins subkutane Gewebe eingebracht und ist über ein Verbindungskabel mit einem Gerät verbunden, das der Proband am Körper trägt. Eine Platinelektrode misst die entstehende Potentialdifferenz, die durch die Reaktion der Glucose-Oxidase im Sensor mit der subkutanen Glucose entsteht. Werte im Bereich zwischen 2,2 und 22,2 mmol/l bzw. 40 und 400 mg/dl kann sie erkennen. Alle zehn Sekunden erhält der Monitor ein Signal des Sensors, das jeweils über fünf Minuten gemittelt und gespeichert wird. Somit ergeben sich 288 Messungen am Tag. Nach maximal 72 Stunden sollte der Sensor entfernt werden und die Daten des Monitors werden über die Basisstation auf einen Computer übertragen. Mit der zum Gerät gehörigen Software kann dieser die Daten analysieren und anhand

von mindestens vier Kalibrierungsmessungen, die der Proband täglich durchführen und abspeichern musste, die Glucosekonzentrationen errechnen und eine Regression über jeweils 24 Stunden durchführen.

3.7 Statistische Methoden und grafische Darstellung

3.7.1 Randomisierung

Bei Studienbeginn wurde anhand einer balancierten blockweisen Randomisierungsliste entschieden, ob die Probandin sich zuerst kohlenhydratarm oder zuerst kohlenhydratreich ernähren sollte. Dadurch, dass zwei Probandinnen noch zu Beginn der Studie, aber schon nach der Randomisierung, aus persönlichen Gründen wieder aus der Studie ausschieden und nicht in die Auswertung eingingen, besteht die Gruppe, die sich zuerst KH-arm ernähren sollte aus 27 und die Gruppe, die sich zuerst KH-reich ernähren sollte, aus 25 Probandinnen.

3.7.2 Statistische Auswertung

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine Cross-over-Studie, das heißt jede Probandin fungiert als ihre eigene Kontrolle.

Bei 52 Studienteilnehmerinnen ist nicht von einer Gaußschen Verteilung auszugehen. Aus diesem Grunde werden keine t-Tests sondern nichtparametrische Tests durchgeführt - Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben und Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert kleiner gleich 0,05 gewählt.

Zur Auswertung einer Cross-over-Studie gehört zum Ersten der Treatmenteffekt, der klärt, ob es zwischen kohlenhydratarmer und -reicher Woche Unterschiede in den untersuchten Parametern gibt. Da es sich um verbundene Stichproben handelt, kommt der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Dabei werden die Differenzen der Wertepaare zwischen KH-armer und KH-reicher Woche $X_{KH-reich} - X_{KH-arm}$ nach ihren Absolutbeträgen in Ränge sortiert und anschließend eine Rangsumme für die positiven Differenzen und eine Rangsumme für die negativen Differenzen gebildet. Unter Annahme der Null-Hypothese, dass sich die Werte beider Wochen nicht unterscheiden, wären die Rangsummen gleich bzw. ähnlich. Eine Signifikanz würde bedeuten, dass sich abgesehen von der Irrtumswahrscheinlichkeit p Unterschiede durch die verschiedenen Ernährungsarten zeigen.

Es gäbe auch die Möglichkeit, den Treatmenteffekt unter Berücksichtigung der Gruppenaufteilung auszuwerten. Dabei müssten mit einem Test für unverbundene

Stichproben die Differenzen $x_{2.Woche} - x_{1.Woche}$ zwischen den Gruppen, die zuerst kohlenhydratarm bzw. -reich gegessen haben, verglichen werden. Der Übersichtlichkeit und des Umfangs halber soll dieser Test hier aber nicht zusätzlich angewendet werden. Der Periodeneffekt untersucht die Frage, ob sich die Probandinnen, die zuerst die kohlenhydratarme bzw. -reiche Ernährung umgesetzt haben, in ihren Ergebnissen unterscheiden aufgrund der Tatsache, dass sich Werte von der ersten zur zweiten Woche unabhängig von der Ernährungsart erhöht oder erniedrigt haben. Dafür werden die Differenzen zwischen den Studienwochen $x_{KH-reich} - x_{KH-arm}$ gebildet und nach Gruppen sortiert mit einem nichtparametrischen Test für unverbundene Stichproben wie Mann-Whitney-U gegenübergestellt. Wäre kein Periodeneffekt vorhanden, müssten die Differenzen in beiden Gruppen etwa gleich sein, der Unterschied zwischen beiden Gruppen also nicht signifikant. Wäre dieser Test signifikant, spräche das dafür, dass der entsprechende Parameter in der zweiten Studienwoche durchschnittlich höher oder tiefer war als in der ersten. Da es sich bei unseren Probandinnen um Schwangere handelte, wäre es möglich, dass einzelne Werte durch das Fortschreiten der Schwangerschaft beeinflusst wurden.

Für den Carry-over-Effekt betrachtet man die Mittelwerte eines Parameters beider Wochen und vergleicht wiederum die Gruppen, die zuerst kohlenhydratarm bzw. -reich gegessen haben. Mit den Werten $(x_{KH-arm} + x_{KH-reich})/2$ führt man einen nichtparametrischen unverbundenen Test durch. Eine Signifikanz würde aussagen, dass in einer der Gruppen der Parameter durchschnittlich höher war als in der anderen. Da man von einer guten Randomisierung ausgeht, bei der es keine Unterschiede in den Gruppen zu Beginn der Studie gibt, müssten etwaige Unterschiede durch die Reihenfolge der Ernährungsformen bedingt sein.

Hat man mehr als zwei unverbundene Variablen, wie es im Kapitel 4.5 bei der Betrachtung der Ergebnisse im Hinblick auf die GDM-Klassifikation der Fall ist, benötigt man den Kruskal-Wallis-Test. Ähnlich wie der Mann-Whitney-U-Test ordnet er jedem Wert einen Rangplatz zu und vergleicht für die verschiedenen Gruppen die Rangsummen. Unter der Annahme der Nullhypothese, dass alle Werte aus der gleichen Grundgesamtheit stammen und sich daher kaum unterscheiden, müssten die Rangsummen der Gruppen vergleichbar sein. Ist dies nicht der Fall, ist der Test signifikant.

Für die Untersuchung auf Korrelationen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient

gewählt, da er für nicht normalverteilte Daten geeignet ist. Um ihn ermitteln zu können, werden die einzelnen Werte beider zu untersuchender Variablen nach Rängen sortiert und für jedes Wertepaar eine Rangdifferenz bzw. das Quadrat daraus bestimmt, mit deren Hilfe dann der Koeffizient als solcher berechnet wird. Ob er signifikant ist oder nicht, hängt auch von der Fallzahl ab. Je geringer diese ist, desto näher muss der Korrelationskoeffizient an 1 bzw. -1 liegen, um als signifikant zu gelten.

3.7.3 Grafische und tabellarische Darstellungen

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt größtenteils mit Hilfe von Boxplots. Dabei umfasst die Box selber den Bereich von der 25. bis zur 75. Perzentile und enthält einen Querbalken, der den Median, also die 50. Perzentile, darstellt. Die von der Box ausgehenden Linien gehen bis zum niedrigsten bzw. bis zum höchsten Wert ohne Berücksichtigung von Ausreißern und Extremwerten. Ausreißer sind dabei Werte, die mehr als 1,5 aber nicht weiter als 3 Boxenlängen vom unteren oder oberen Rand der Box entfernt sind - sie werden durch Kreise dargestellt. Mit Sternen werden die Extremwerte gekennzeichnet, die sich mehr als 3 Boxlängen vom Rand entfernt befinden. Signifikante Unterschiede werden mit einem Stern oberhalb eines Verbindungsbalkens über den entsprechenden Boxplots gekennzeichnet.

Wurde zusätzlich zu den Messungen nach KH-ärmer und -reicher Ernährung eine Messung zu Studienbeginn durchgeführt und im Boxplot aufgeführt, so sind Signifikanzen zwischen dieser und einer der Messungen nach Ernährungsumstellung durch Balken mit Sternen unter den entsprechenden Boxplots eingezeichnet.

In den tabellarischen Darstellungen werden die Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median mit Minimum und Maximum in Klammern angegeben. Signifikanzen werden entweder als p-Werte in einer separaten Spalte aufgeführt oder wie bei der tabellarischen Auflistung der Korrelationskoeffizienten durch Sterne an den einzelnen Werten gekennzeichnet.

4 Ergebnisse

4.1 Ermittlung der Compliance

Die Studienteilnehmerinnen hatten bei der Ernährungsberatung Vorgaben für die Menge an täglichen Broteinheiten für beide Wochen erhalten, damit eine prozentual kohlenhydratarme bzw. -reiche Ernährung erreicht wird.

Zur Überprüfung der Compliance wurde sowohl der Unterschied des Kohlenhydratanteils beider Wochen betrachtet als auch der Unterschied zwischen beiden Wochen in der absoluten Menge der aufgenommenen Energie, da diese Differenzen einen eventuellen Effekt des Kohlenhydratanteils überdecken oder verfälschen könnten.

Die Vorgaben wurden als eingehalten gewertet, wenn eine Schwangere laut Ernährungsprotokoll mindestens 10 % Unterschied im Kohlenhydratanteil zwischen beiden Woche erreicht hatte und gleichzeitig nicht mehr als 300 kcal/d Unterschied in der aufgenommenen Gesamtenergiemenge. Zu dieser Gruppe, die im Folgenden als Kerngruppe bezeichnet wird, gehörten 16 Probandinnen. Die Zusammenhänge sind in Abbildung 6 grafisch dargestellt, wobei die Kerngruppe grün hervorgehoben ist.

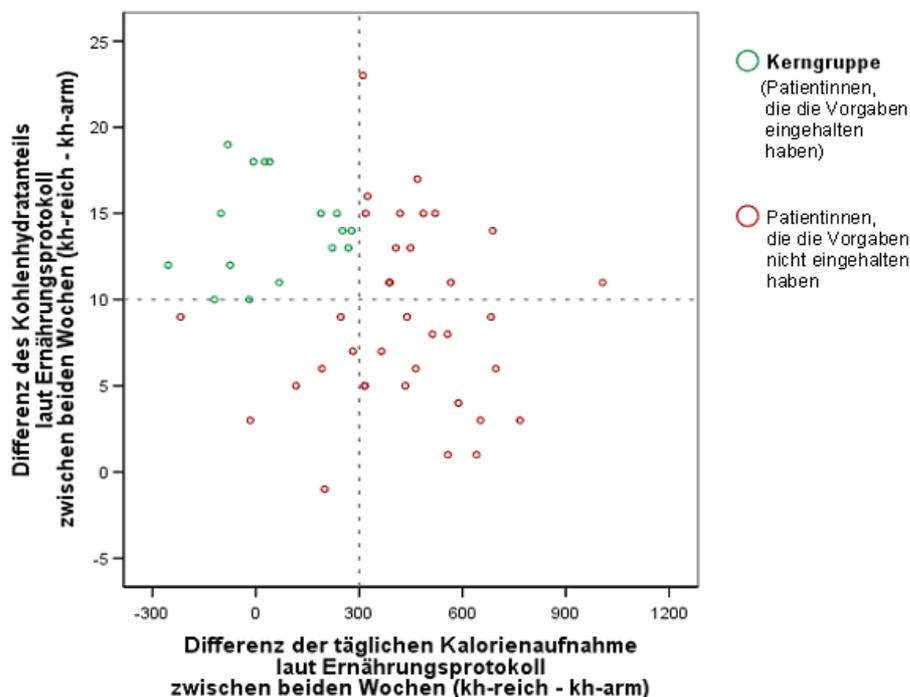


Abb. 6: Darstellung der Kerngruppe

Im Folgenden werden die Ergebnisse einerseits für die Kerngruppe ausgewertet, um beurteilen zu können, wie sich ein tatsächlicher Unterschied im Kohlenhydratanteil in der Nahrung auswirkt und andererseits für alle Probandinnen, um die Auswirkungen der Empfehlung als solcher darzustellen.

4.2 Epidemiologische Parameter

Insgesamt wurden 54 Probandinnen für die Studie rekrutiert. Zwei von ihnen entschlossen sich noch während der Untersuchungen zu Studienbeginn, die Studie aus persönlichen Gründen abubrechen. Sie gehen nicht in die Auswertung ein. 52 Teilnehmerinnen im Alter von 19 bis 42 Jahren haben die Studie vollendet. Ihre epidemiologischen Daten sowie die der Kerngruppe sind in folgender Tabelle zusammengefasst. In der Kerngruppe gab es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, die sich zuerst kohlenhydratarm bzw. -reich ernähren sollten; im Gesamtkollektiv hatte letztere mit $31,8 \pm 4,8$ a ein etwas höheres Durchschnittsalter als die andere Gruppe mit $29,0 \pm 5,7$ a ($p = 0,044$).

Parameter	Kerngruppe (n = 16)	alle (n = 52)
Alter (a)	$29,6 \pm 5,6$	$30,3 \pm 5,4$
Größe (cm)	$164,8 \pm 5,6$	$165,6 \pm 6,4$
Gewicht vor SS (kg)	$63,7 \pm 10,7$	$64,7 \pm 11,8$
BMI (kg/m^2)	$23,5 \pm 4,1$	$23,6 \pm 4,3$
SSW bei Studienbeginn	$30,3 \pm 3,0$	$30,0 \pm 3,1$
Gravidität	2 (1-5)	2 (1-5)
Parität	0 (0-3)	0 (0-3)

Tab. 2: epidemiologische Parameter der Probandinnen

Bei 43 Studienteilnehmerinnen (82,7 %) handelte es sich um Personen deutscher Nationalität. Außerdem waren drei Türkinnen und zwei Russinnen vertreten und jeweils eine Probandin aus Polen, dem arabischen Raum, Ex-Jugoslawien und Nordamerika. Insgesamt war es mit 40 % für den größten Teil der Probandinnen die erste Schwangerschaft und für 33 % die zweite. Dritt-, Viert- und Fünftgravidas waren siebenmal, sechsmal bzw. einmal vertreten. 64 % der Frauen waren Erstgebärende und 31 % Zweitgebärende - nur zwei Frauen hatten schon zwei und eine Frau bereits drei Kinder geboren.

4.3 Vergleich kohlenhydratarmer mit kohlenhydratreicher Ernährung

4.3.1 Ernährungsprotokoll

Um zu erfassen, ob und inwieweit die Probandinnen die gegebenen Ernährungsempfehlungen eingehalten hatten, wurden die Ernährungsprotokolle ausgewertet.

Wie in Abbildung 7 dargestellt unterschieden sich in der Kerngruppe zwischen beiden Wochen weder die tägliche Gesamtkalorienaufnahme mit 1918 ± 397 kcal/d in der KH-armen bzw. 1975 ± 381 kcal/d in der KH-reichen Woche noch die Kalorienzahl pro Kilogramm Körpergewicht mit $26,6 \pm 5,8$ kcal/ (d*kg) bzw. $27,5 \pm 6,5$ kcal/ (d*kg). Im Gesamtkollektiv lagen beide Werte in der KH-reichen Woche deutlich höher als in der KH-armen. Durchschnittlich konsumierten die 52 Probandinnen in der KH-armen Woche 1808 ± 382 kcal/d im Vergleich zu 2137 ± 351 kcal/d in der KH-reichen ($p = 0,000$). Bezogen auf ihr jeweiliges Körpergewicht waren das $24,3 \pm 4,5$ kcal/ (d*kg) in der KH-armen und $29,0 \pm 5,4$ kcal/ (d*kg) in der KH-reichen Woche ($p = 0,000$).

Für die Quantifizierung der aufgenommenen Kohlenhydratmenge wurde die Menge an Broteinheiten ausgewertet, die die Probandinnen gegessen hatten. Sowohl in der Kerngruppe ($13,4 \pm 2,8$ BE vs. $20,0 \pm 3,4$ BE, $p = 0,000$) als auch im Gesamtkollektiv ($13,2 \pm 2,7$ BE vs. $20,9 \pm 3,2$ BE, $p = 0,000$) war diese in der KH-armen Woche deutlich niedriger als in der KH-reichen, wie Abbildung 8 zu entnehmen ist.

In Abbildung 9 sind die täglich konsumierten Absolutmengen aller drei Makronährstoffe dargestellt. Dabei wird deutlich, dass in der Kerngruppe die KH-reiche Ernährung zu einem höheren Kohlenhydratkonsum bei gesunkener Fett- und Proteinaufnahme geführt hat. (173 ± 85 g/d vs. 245 ± 42 g/d KH, $p = 0,000$; 93 ± 29 g/d vs. 73 ± 25 g/d Fette, $p = 0,000$; 93 ± 19 g/d vs. 78 ± 15 g/d Proteine, $p = 0,002$) Im Gesamtkollektiv hingegen waren Fett- und Proteinkonsum in beiden Wochen ähnlich. (169 ± 34 g/d vs. 256 ± 38 g/d KH, $p = 0,000$; 84 ± 25 g/d vs. 83 ± 23 g/d Fette; 88 ± 25 g/d vs. 85 ± 20 g/d Proteine)

In der prozentualen Betrachtung, die Abbildung 10 widerspiegelt, zeigten sich sowohl in der Kerngruppe als auch im Gesamtkollektiv deutliche Unterschiede in allen Anteilen der Makronährstoffe zwischen KH-armer und -reicher Woche. In der Kerngruppe bestanden 37 ± 6 % bzw. 51 ± 6 % der aufgenommenen Gesamtenergiemenge aus Kohlenhydraten, 43 ± 6 % bzw. 33 ± 6 % aus Fetten und 20 ± 3 % bzw. 16 ± 2 % aus

Proteinen. Im Gesamtkollektiv waren die Anteile ähnlich - $39 \pm 6 \%$ bzw. $49 \pm 6 \%$ der Energie wurden als Kohlenhydrate aufgenommen, $41 \pm 6 \%$ bzw. $34 \pm 7 \%$ als Fette und $20 \pm 5 \%$ bzw. $17 \pm 3 \%$ als Proteine.

Um eine Aussage über den Faktor zwischen Nahrungsmenge und Ruheumsatz zu treffen, wurde der Quotient aus der Kalorienaufnahme laut Ernährungsprotokoll und dem mit der Kalorimetrie bestimmten Ruheumsatz gebildet. Der Quotient betrug für die Kerngruppe $0,96 \pm 0,19$ in der KH-armen Woche bzw. $1,01 \pm 0,25$ KH-reichen. Für das Gesamtkollektiv war er $0,92 \pm 0,27$ bzw. $1,05 \pm 0,18$ ($p = 0,000$). Eine grafische Auftragung von Kalorienaufnahme und Ruheumsatz ist in Abbildung 11 erfolgt, wobei die gestrichelten Linien die Funktion $y = x$ darstellen.

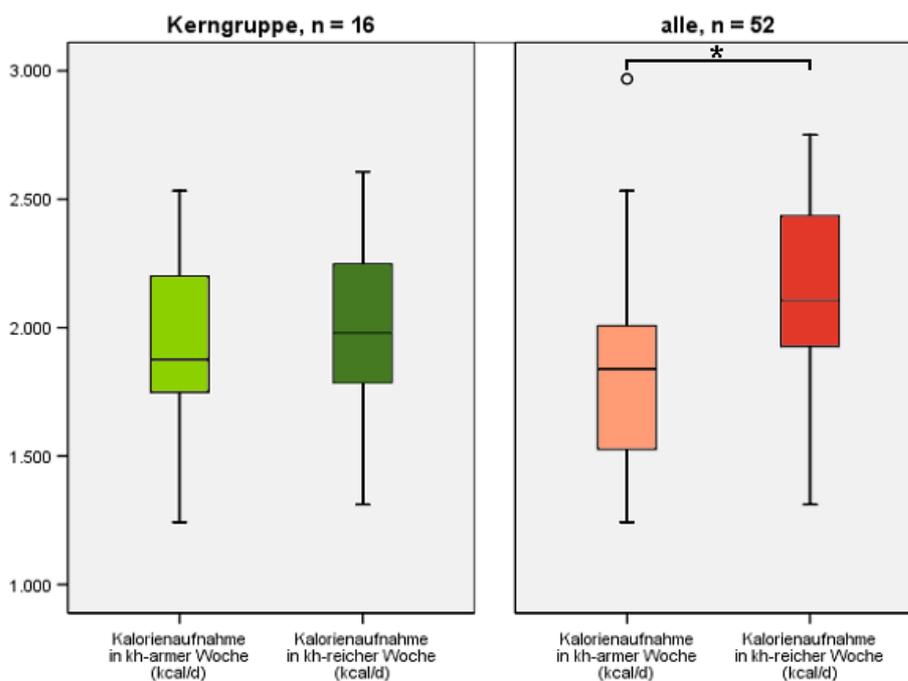


Abb. 7: aufgenommene Kalorienmenge in beiden Wochen

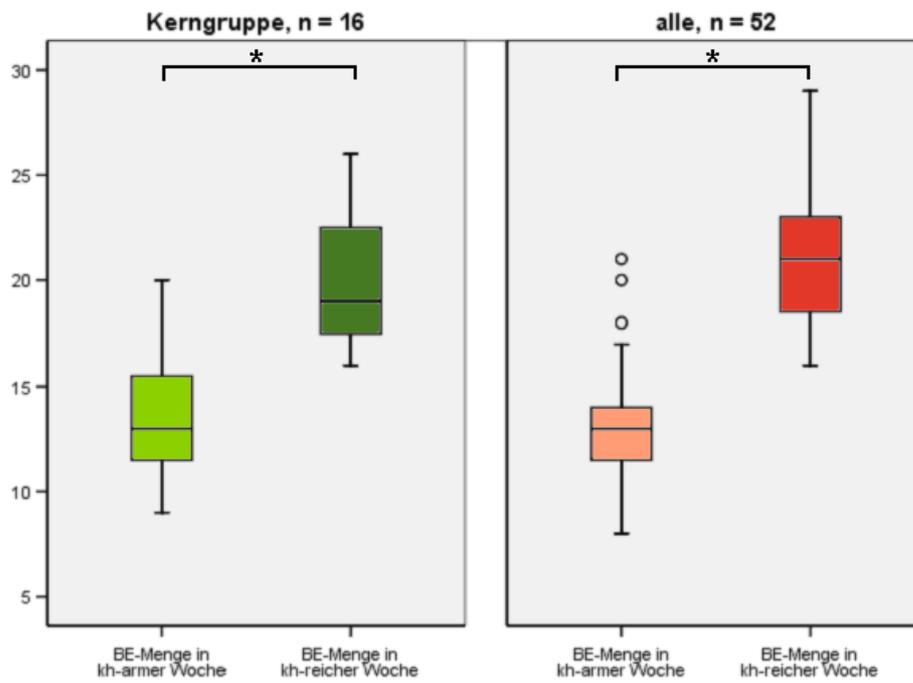


Abb. 8: aufgenommene BE-Menge in beiden Wochen

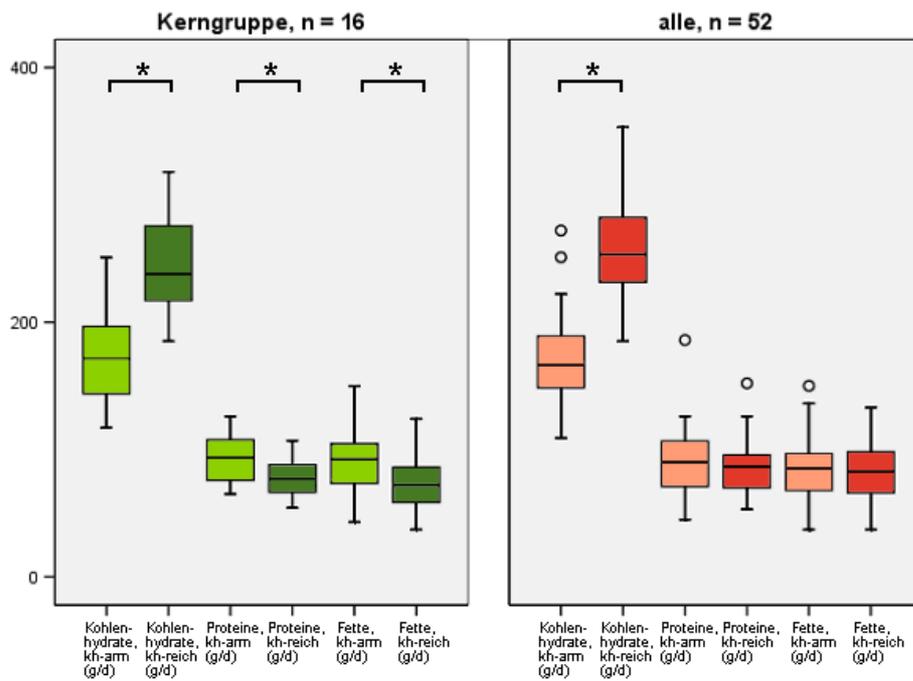


Abb. 9: aufgenommene Menge an Makronährstoffen in beiden Wochen

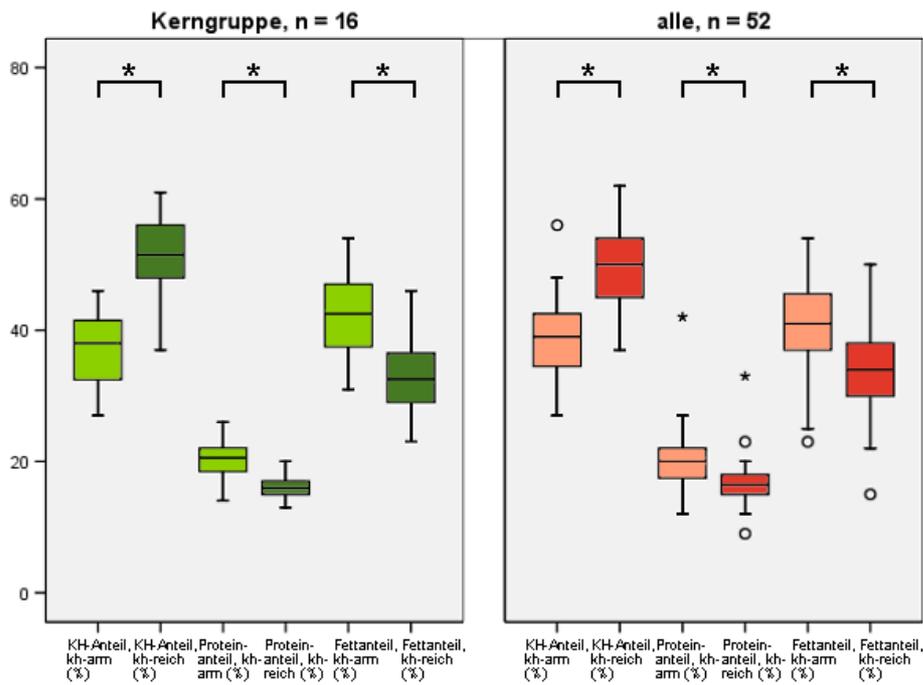


Abb. 10: prozentuale Aufnahme an Makronährstoffen in beiden Wochen

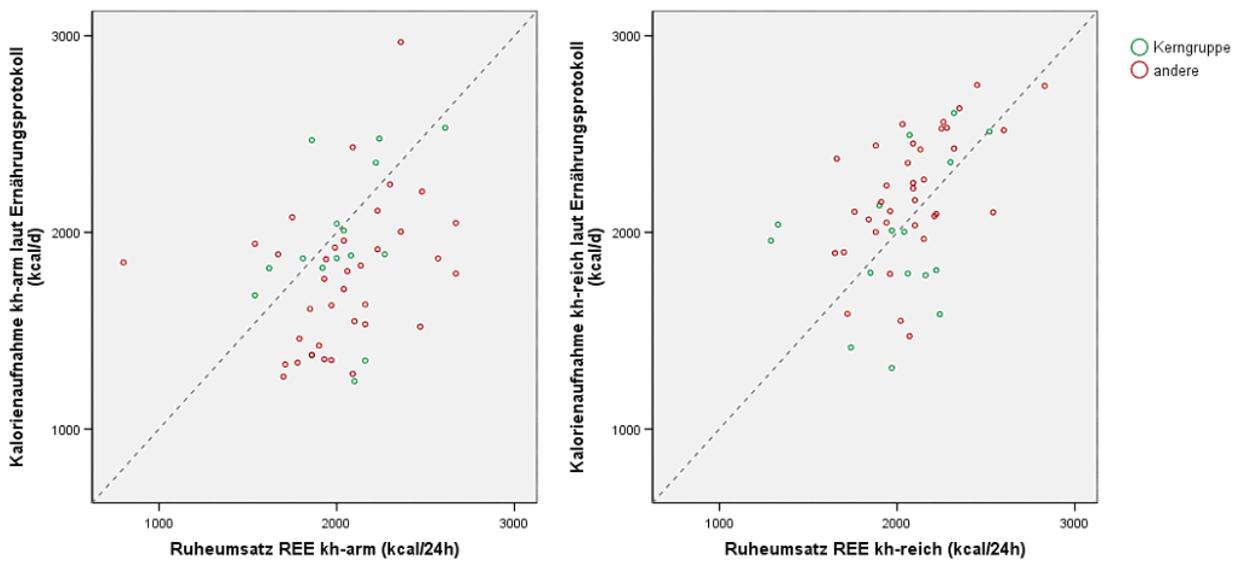


Abb. 11: Zusammenhang zwischen Kalorienaufnahme und Ruheumsatz

4.3.2 Indirekte Kalorimetrie

Durch die Kalorimetrie wurden der Ruheumsatz bestimmt und die Anteile, die die Makronährstoffe am Energieumsatz im Ruhezustand haben. Diese Untersuchung wurde dreimal im Verlauf der Studie durchgeführt. Zusätzlich zu den Ergebnissen der KH-armen und -reichen Woche sind die Messungen zu Studienbeginn zum Vergleich in die Diagramme mit eingetragen.

Die ursprüngliche Messung zu Studienbeginn diente auch dazu, etwaige Unterschiede zwischen den randomisierten Gruppen aufzuzeigen, die sich zuerst KH-arm bzw. -reich ernähren sollten. In der Kerngruppe gab es hier keine Signifikanzen für die Messergebnisse der Kalorimetrie, wohingegen im Gesamtkollektiv in der Gruppe, die sich zuerst KH-arm ernähren sollte, die aufgenommene Sauerstoffmenge (292 ± 40 ml/min vs. 308 ± 36 ml/min, $p = 0,043$), die Stickstoffausscheidung ($5,6 \pm 1,5$ g/d vs. $6,5 \pm 1,6$, $p = 0,033$), der Ruheumsatz (2003 ± 265 kcal/d vs. 2106 ± 237 kcal/d, $p = 0,050$) und der absolute Proteinverbrauch (35 ± 9 g/d vs. 41 ± 10 g/d, $p = 0,033$) niedriger waren als in der Gruppe, die sich zuerst KH-reich ernähren sollte.

Zwischen KH-armer und -reicher Woche gab es in der Kerngruppe keine Unterschiede bezüglich der aufgenommenen Sauerstoff- und der abgegebenen Kohlendioxidmenge mit 297 ± 38 ml/min bzw. 291 ± 50 ml/min O₂ und 230 ± 30 ml/min bzw. 233 ± 34 ml/min CO₂. Wie Abbildung 12 zu entnehmen ist, war im Gesamtkollektiv die Kohlendioxidabgabe in der KH-armen Woche signifikant niedriger als in der KH-reichen. (299 ± 49 ml/min bzw. 300 ± 44 ml/min O₂; 226 ± 36 ml/min bzw. 239 ± 29 ml/min CO₂, $p = 0,000$)

Für die weiteren Berechnungen notwendig war außerdem die Erfassung der Stickstoffausscheidung über einen gesamten Tag, um die Menge an verstoffwechselten Proteinen bestimmen zu können. Die Messergebnisse aus 24h-Urin werden in Abbildung 13 gezeigt. Sowohl in der Kerngruppe ($8,0 \pm 2,2$ g/d bzw. $6,5 \pm 1,6$ g/d, $p = 0,003$) als auch im Gesamtkollektiv ($7,6 \pm 2,2$ g/d bzw. $6,8 \pm 1,7$ g/d, $p = 0,003$) war die Stickstoffausscheidung in der KH-armen Woche deutlich höher als in der KH-reichen. Des Weiteren gab es auch im Vergleich zur ursprünglichen Messung signifikante Unterschiede.

Aus den gemessenen Werten wurde der Ruheumsatz über 24 Stunden hochgerechnet. Er war bei allen Messungen sehr ähnlich. In der Kerngruppe betrug er 2021 ± 261

kcal/d in der KH-armen Woche und 1999 ± 333 kcal/d in der KH-reichen. Im Gesamtkollektiv lagen die Werte bei 2029 ± 326 kcal/d bzw. 2057 ± 289 kcal/d.

Ein Wert, der das Verhältnis zwischen abgeatmetem Kohlendioxid und aufgenommenem Sauerstoff beschreibt, ist der respiratorische Quotient. Er war in der KH-reichen Woche signifikant höher als in der KH-armen - in der Kerngruppe mit $0,81 \pm 0,05$ im Vergleich zu $0,77 \pm 0,03$ ($p = 0,031$), im Gesamtkollektiv mit $0,80 \pm 0,04$ im Vergleich zu $0,75 \pm 0,06$ ($p = 0,000$). Sehr ähnliche Werte von $0,81 \pm 0,06$ bzw. $0,77 \pm 0,03$ für die Kerngruppe ($p = 0,033$) und $0,80 \pm 0,05$ bzw. $0,75 \pm 0,04$ für das Gesamtkollektiv ($p = 0,000$) lieferte der npRQ, der nur Kohlenhydrat- und Fettoxidation berücksichtigt. In Abbildung 14 sieht man außerdem, dass es im Gesamtkollektiv zusätzlich signifikante Unterschiede zwischen den RQ- bzw. npRQ-Messungen zu Studienbeginn im Vergleich zu denen nach KH-armer Kost gab.

Die absoluten Mengen der für den Energieumsatz in Ruhe verstoffwechselten Makronährstoffe sind in Abbildung 15 dargestellt, deren prozentualen Anteile am Ruheumsatz in Abbildung 16. In der Kerngruppe waren die Unterschiede in Kohlenhydratmenge und -anteil sowie in Proteinmenge und -anteil signifikant. Es wurden in der KH-armen Woche 94 ± 47 g/d bzw. 19 ± 10 % KH verbrannt, 149 ± 30 g/d bzw. 70 ± 11 % Fette und 51 ± 14 g/d bzw. 11 ± 3 % Proteine; in der KH-reichen 144 ± 64 g/d ($p = 0,023$) bzw. 32 ± 18 % ($p = 0,023$) KH, 129 ± 49 g/d bzw. 59 ± 19 % Fette und 42 ± 10 g/d ($p = 0,006$) bzw. 9 ± 3 % ($p = 0,024$) Proteine. Im Gesamtkollektiv wiesen alle Werte signifikante Veränderungen auf. Hier wurden in der KH-armen Woche 83 ± 54 g/d bzw. 17 ± 11 % KH verbrannt, 156 ± 42 g/d bzw. 72 ± 12 % Fette und 48 ± 14 g/d bzw. 11 ± 4 % Proteine und in der KH-reichen 141 ± 56 g/d ($p = 0,000$) bzw. 30 ± 14 % ($p = 0,000$) KH, 136 ± 44 g/d ($p = 0,003$) bzw. 61 ± 15 % ($p = 0,001$) Fette und 43 ± 11 g/d ($p = 0,003$) bzw. 9 ± 3 % ($p = 0,003$) Proteine. Signifikante Unterschiede zwischen Ergebnissen in der ursprünglichen Messung und Ergebnissen nach Ernährungsumstellung sind den Abbildungen zu entnehmen.

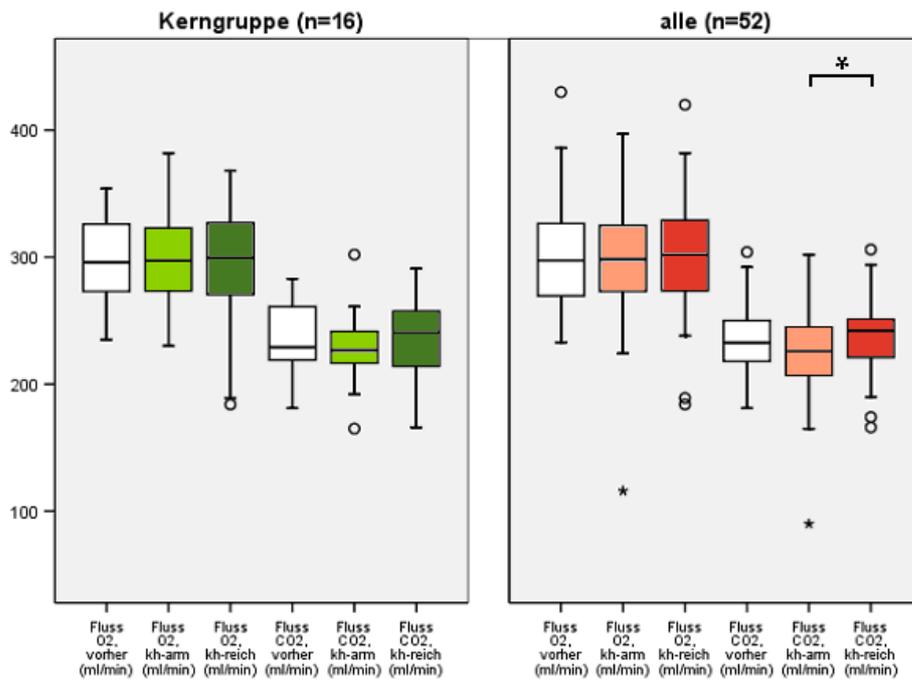


Abb. 12: gemessene Sauerstoffaufnahme bzw. Kohlendioxidabgabe

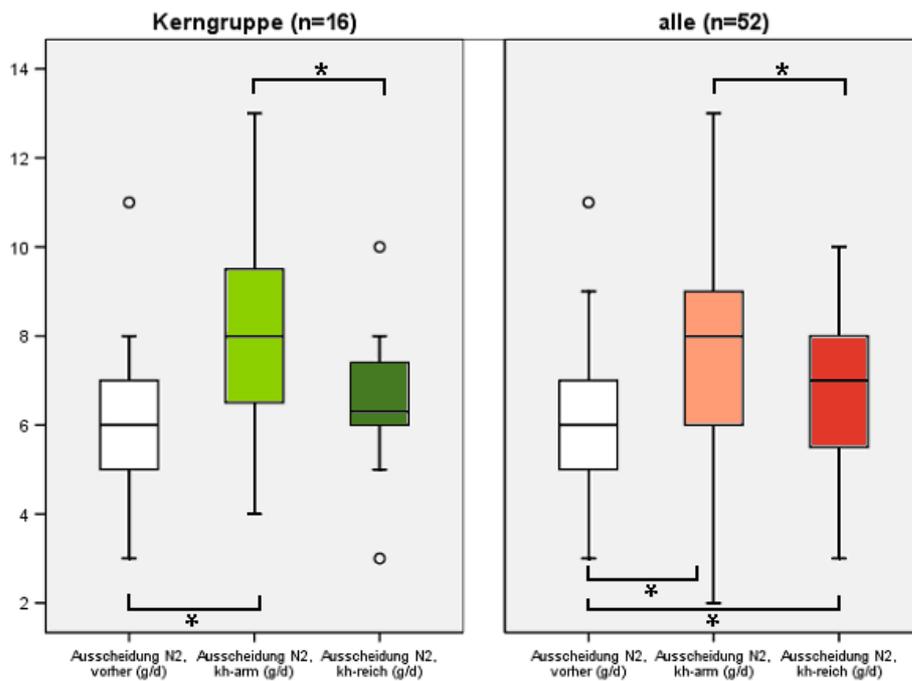


Abb. 13: Stickstoffausscheidung im 24h-Urin

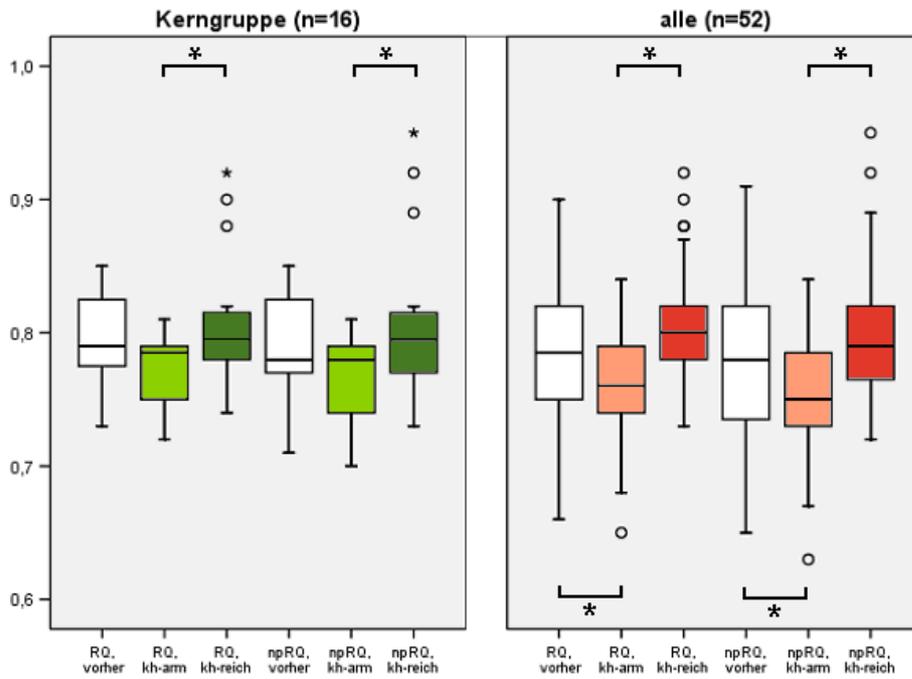


Abb. 14: Respiratorischer Quotient

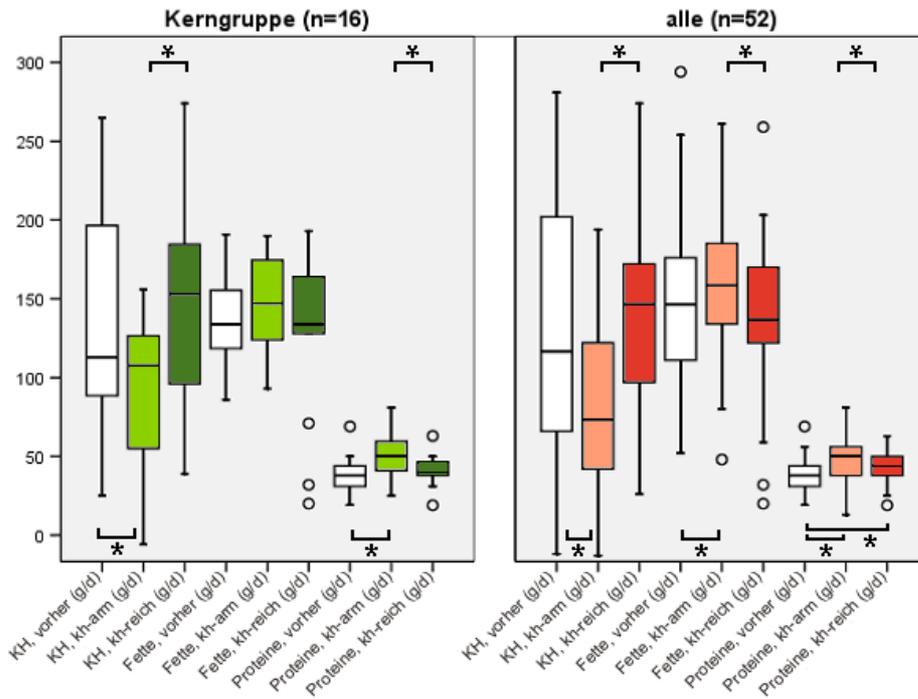


Abb. 15: absolute Mengen verstoffwechselter Makronährstoffe

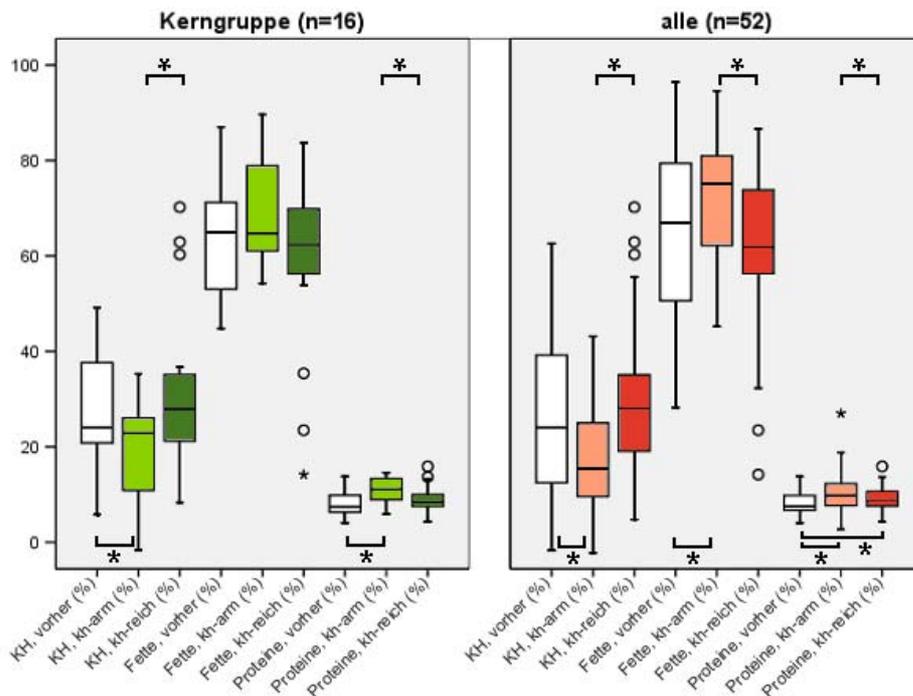


Abb. 16: prozentuale Anteile verstoffwechselter Makronährstoffe

In Tabelle 3 erfolgt eine direkte Gegenüberstellung der absoluten und prozentualen Anteile der Makronährstoffe im Ernährungsprotokoll bzw. bei der Kalorimetrie. Dabei wird deutlich, dass im Nüchternstoffwechsel, der von der Kalorimetrie betrachtet wird, weniger Kohlenhydrate verbrannt als aufgenommen werden, hingegen mehr Fette. Gut die Hälfte der aufgenommenen Proteine wird verstoffwechselt.

	Kerngruppe (n = 16)				Gesamtkollektiv (n = 52)			
	kohlenhydratarmer		kohlenhydratreich		kohlenhydratarmer		kohlenhydratreich	
	Protokoll	Kalorimetrie	Protokoll	Kalorimetrie	Protokoll	Kalorimetrie	Protokoll	Kalorimetrie
KH (g/d)	173	94	245	144	169	83	256	141
Fette (g/d)	93	149	73	129	84	156	83	136
Proteine (g/d)	93	51	78	42	88	48	85	43
KH (%)	37	19	51	32	39	17	49	30
Fette (%)	43	70	33	59	41	72	34	61
Proteine (%)	20	11	16	9	20	11	17	9
RQ	-	0,77	-	0,81	-	0,75	-	0,80

Tab. 3: Gegenüberstellung von Ernährungsprotokoll und Kalorimetrie

4.3.3 Bioelektrische Impedanzanalyse

Auch die BIA zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wurde sowohl zu Studienbeginn als auch nach der jeweiligen Ernährungsumstellung durchgeführt. Beim Vergleich der beiden randomisierten Gruppen in der ursprünglichen Messung zeigten sich für die Kerngruppe keine signifikanten Unterschiede - im Gesamtkollektiv unterschieden sich die Gruppen, die sich zuerst KH-arm bzw. -reich ernähren sollten, in den prozentualen Anteilen an Wasser ($52,0 \pm 4,4$ % vs. $49,7 \pm 4,4$ %, $p = 0,049$), Fettmasse ($28,9 \pm 6,0$ % vs. $32,1 \pm 5,9$ %, $p = 0,047$) und Magermasse ($71,1 \pm 6,0$ % vs. $67,9 \pm 5,9$ %, $p = 0,047$).

Durch das BIA-Gerät bestimmt wurden die Resistance als Maß für das Gesamtkörperwasser sowie die Reactance und der Phasenwinkel als Maße für den Zellwiderstand bzw. die Zellmasse des Körpers. Alle diese Werte wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen KH-armer und -reicher Ernährung auf, wie man in den Abbildungen 17 und 18 sehen kann. In der Kerngruppe betragen die Werte für die Resistance bei 1, 5, 50 bzw. 100 kHz 494 ± 66 Ω , 553 ± 56 Ω , 483 ± 52 Ω bzw. 454 ± 52 Ω nach der KH-armen Woche und 513 ± 70 Ω , 555 ± 54 Ω , 485 ± 45 Ω bzw. 458 ± 43 Ω nach der KH-reichen. Die Reactance lag für 5, 50 bzw. 100 kHz bei 39 ± 15 Ω , 52 ± 7 Ω bzw. 44 ± 7 Ω nach der KH-armen und bei 34 ± 6 Ω , 52 ± 8 bzw. 45 ± 7 Ω nach der KH-reichen Woche. Der Phasenwinkel war durchschnittlich $6,1 \pm 0,7$ ° bzw. $6,1 \pm 0,6$ °. Für das Gesamtkollektiv waren die Werte für die Resistance 511 ± 80 Ω , 551 ± 82 Ω , 482 ± 73 Ω bzw. 455 ± 70 Ω nach KH-armer Ernährung und 517 ± 75 Ω , 565 ± 68 Ω , 490 ± 58 Ω bzw. 468 ± 70 nach KH-reicher. Die Reactance betrug 37 ± 12 Ω , 50 ± 9 Ω bzw. 44 ± 9 Ω nach der KH-armen Woche und 36 ± 11 Ω , 51 ± 9 Ω bzw. 44 ± 8 Ω nach der KH-reichen. Der Phasenwinkel wurde hier mit $6,0 \pm 0,6$ ° bzw. $5,9 \pm 0,6$ ° gemessen. Aus den Abbildungen ist ersichtlich, dass insbesondere bei den Resistance-Werten im Gesamtkollektiv Vergleiche mit der Messung zu Studienbeginn durchaus signifikante Unterschiede aufzeigen.

Aus dem separat bestimmten Gewicht und den gemessenen Werten berechnete die Software die Körperzusammensetzung mit absoluten und prozentualen Anteilen von Wasser, Fettmasse und Magermasse am Gesamtkörpergewicht. Diese Daten sind in den Abbildungen 22 und 23 aufgezeigt. Das Gewicht unterschied sich in der Kerngruppe zwischen den Messungen nach KH-armer bzw. -reicher Ernährung nicht

($73,9 \pm 11,2$ kg vs. $73,7 \pm 10,7$ kg), im Gesamtkollektiv war der Unterschied signifikant ($75,4 \pm 12,2$ kg vs. $75,6 \pm 12,0$, $p = 0,019$). Die anderen Parameter wiesen weder in der Kerngruppe noch im Gesamtkollektiv signifikante Unterschiede nach den verschiedenen Ernährungsformen auf. Die Kerngruppe hatte durchschnittlich einen Wassergehalt von $38,4 \pm 4,0$ l bzw. $52,4 \pm 4,5$ % nach KH-armer Ernährung, eine Magermasse von $52,4 \pm 5,5$ kg bzw. $71,6 \pm 6,1$ % und eine Fettmasse von $21,5 \pm 7,4$ kg bzw. $28,4 \pm 6,1$ %. Nach KH-reicher Ernährung lag der Wassergehalt bei $38,2 \pm 3,4$ l bzw. $52,4 \pm 5,0$ %, die Magermasse bei $52,2 \pm 4,7$ kg bzw. $71,6 \pm 6,9$ % und die Fettmasse bei $21,5 \pm 7,8$ kg bzw. $28,4 \pm 6,9$ %. Im Gesamtkollektiv waren die Werte nach KH-armer Ernährung $38,9 \pm 5,0$ l bzw. $52,2 \pm 5,0$ % für den Wassergehalt, $53,1 \pm 6,8$ kg bzw. $71,4 \pm 6,8$ % für die Magermasse und $22,0 \pm 8,1$ kg bzw. $28,6 \pm 6,8$ % für die Fettmasse; nach KH-reicher Ernährung $38,4 \pm 4,1$ l bzw. $51,5 \pm 4,4$ % für den Wassergehalt, $52,4 \pm 5,6$ kg bzw. $70,4 \pm 6,1$ % für die Magermasse und $22,9 \pm 8,0$ kg bzw. $29,6 \pm 6,1$ % für die Fettmasse. Analog zu den Signifikanzen bei Resistance und Reactance traten auch bei den daraus berechneten Werten der Körperzusammensetzung signifikante Unterschiede zwischen der Messung zu Studienbeginn und den anderen beiden Messungen auf.

Der Quotient, der aus den beiden Anteilen der Magermasse, nämlich extrazelluläre Masse und Zellmasse, gebildet wird, unterschied sich nicht zwischen den beiden Ernährungsformen. Er betrug in der Kerngruppe $0,91 \pm 0,12$ nach KH-armer bzw. $0,91 \pm 0,11$ nach KH-reicher Kost, im Gesamtkollektiv $0,94 \pm 0,10$ bzw. $0,95 \pm 0,11$.

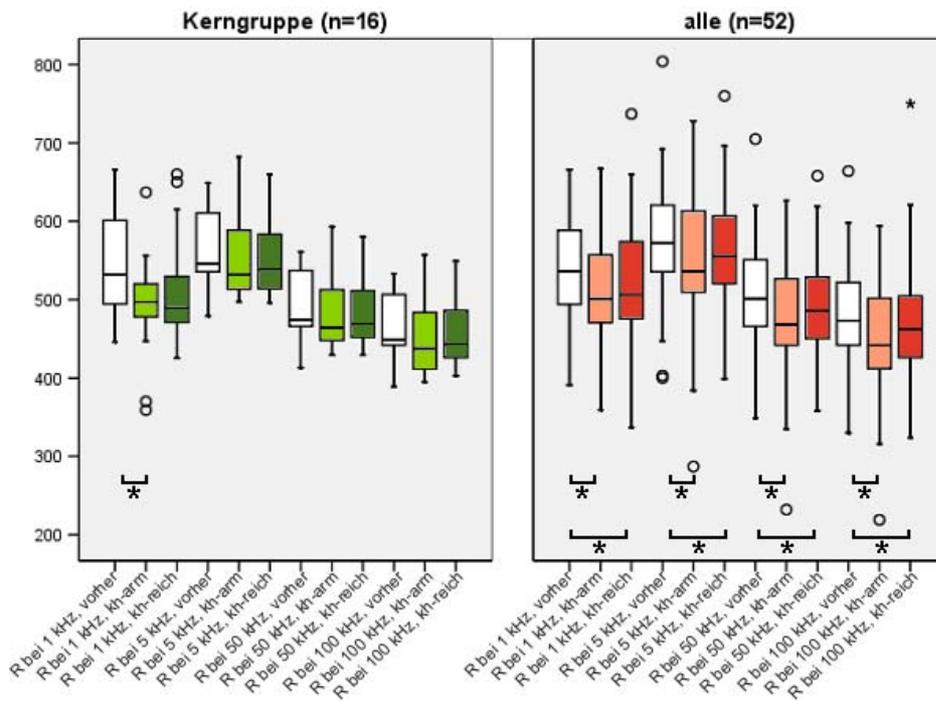


Abb. 17: Resistancemessungen bei 1, 5, 50 und 100 kHz (alle Werte in Ω)

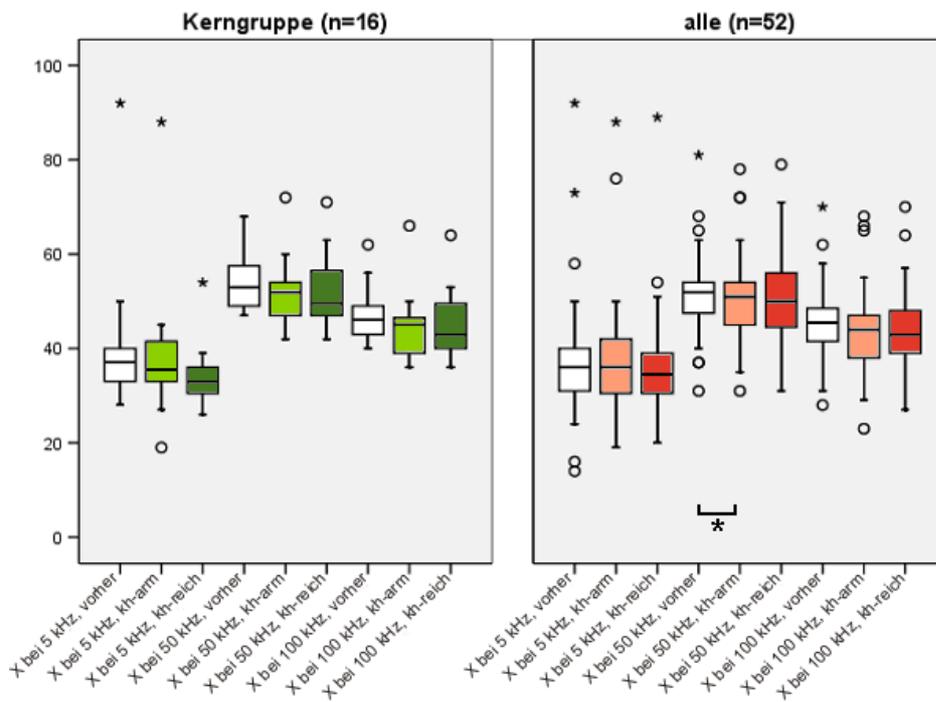


Abb. 18: Reactancemessungen bei 5, 50 und 100 kHz (alle Werte in Ω)

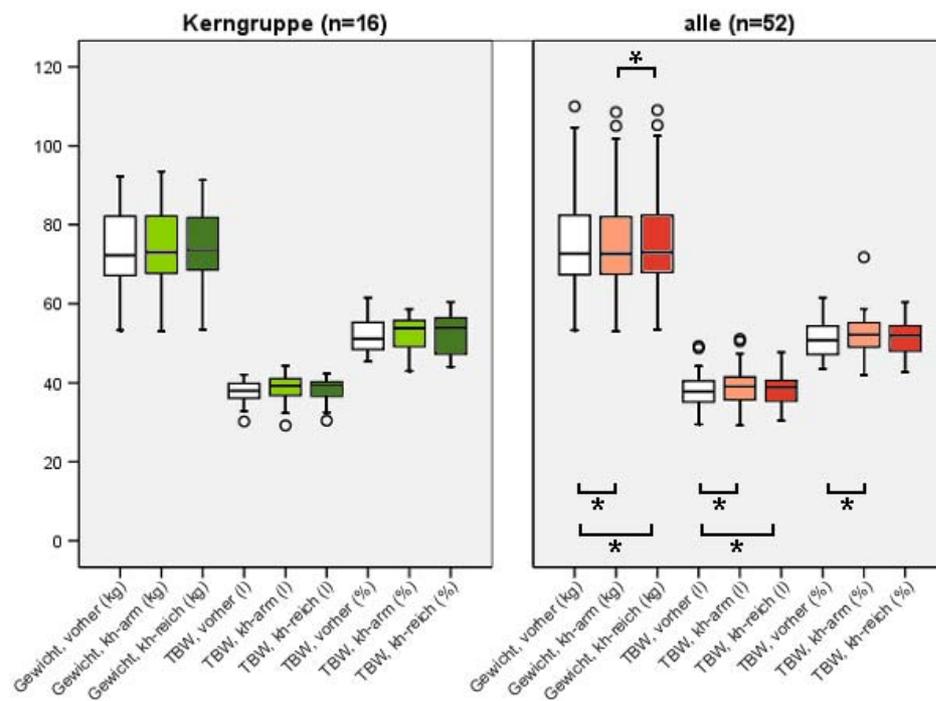


Abb. 19: Gewicht, Absolutwert und prozentualer Anteil des Körperwassers am Gewicht

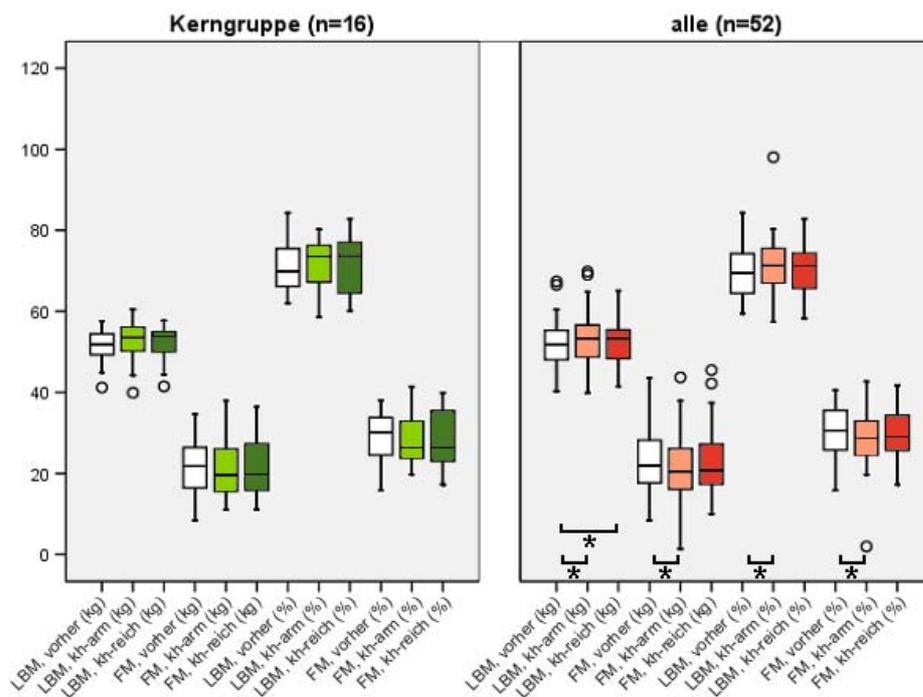


Abb. 20: Absolutwerte und prozentuale Anteile von Mager- und Fettmasse am Gewicht

4.3.4 Bestimmungen der Glucosewerte

Die Messungen der Glucosekonzentrationen während beider Ernährungswochen wurden einerseits durch Blutzuckertagesprofile mit Handmessgeräten und andererseits kontinuierlich mit einem CGMS-Gerät durchgeführt. Für die Werte des BZTP, das über zwei aufeinanderfolgende Tage geführt wurde, wurde ein Mittelwert gebildet und außerdem die Anzahl an erhöhten Werten insgesamt bestimmt. Als solche galten Nüchternwerte ≥ 90 mg/dl bzw. postprandiale Werte ≥ 120 mg/dl. Bei der CGMS-Messung wurde über die AUC, also die Fläche unter der Glucosekurve, ebenfalls ein Mittelwert errechnet und außerdem die Zeiträume pro Tag, in denen der Glucosewert ≤ 50 mg/dl bzw. ≥ 140 mg/dl war.

Die AUC für das CGMS ist in Abbildung 21 dargestellt, die Mittelwerte für beide Messmethoden sind aus Abbildung 22 ersichtlich. Sie waren in der KH-armen Woche deutlich geringer als in der KH-reichen, sowohl in der Kerngruppe als auch im Gesamtkollektiv. Die Kerngruppe hatte im BZTP in der KH-armen Woche einen Mittelwert von 92 ± 12 mg/dl bzw. in der KH-reichen 97 ± 7 mg/dl ($p = 0,030$). Mit CGMS lagen die Werte bei 88 ± 9 mg/dl bzw. 95 ± 8 mg/dl ($p = 0,005$), die AUC betrug 2115 ± 227 h*mg/dl bzw. 2276 ± 197 h*mg/dl ($p = 0,005$). Das Gesamtkollektiv wies im BZTP Blutzuckermittelwerte von 91 ± 11 mg/dl in der KH-armen bzw. 97 ± 11 mg/dl in der KH-reichen Woche auf ($p = 0,000$), mit CGMS 87 ± 9 mg/dl bzw. 92 ± 9 mg/dl ($p = 0,000$), wobei die AUC bei 2099 ± 227 h*mg/dl bzw. 2216 ± 228 h*mg/dl lag ($p = 0,000$).

Die Zeitspannen, in denen sich der Blutzucker in niedrigen bzw. hohen Bereichen befand, unterschieden sich in der Kerngruppe zwar nicht signifikant voneinander, Tendenzen waren aber zu erkennen. In der KH-armen Woche war der Blutzucker 30 ± 60 min/d unter 50 mg/dl im Vergleich zu 10 ± 19 min/d in der KH-reichen Woche. Hohe Werte von über 140 mg/dl traten in der KH-armen Woche in 17 ± 44 min/d auf, in der KH-reichen in 35 ± 55 min/d. Ähnlich sah es im Gesamtkollektiv aus - der Unterschied des Zeitraums im hohen Bereich war hier signifikant, wobei insgesamt eine größere Streubreite der Werte herrschte. Unter 50 mg/dl war der BZ 40 ± 65 min/d in der KH-armen Woche im Vergleich zu 31 ± 46 min/d in der KH-reichen, über 140 mg/dl 23 ± 52 min/d bei KH-armer Ernährung bzw. 41 ± 87 min/d bei KH-reicher ($p = 0,008$).

Bei Betrachtung der Anzahl der erhöhten Werte im BZTP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Wochen. Sowohl in der Kerngruppe als

auch im Gesamtkollektiv waren in der KH-armen Woche 0 bis 8 Werte erhöht bei einem Median von 1, in der KH-reichen Woche 0 bis 6, ebenfalls bei einem Median von 1.

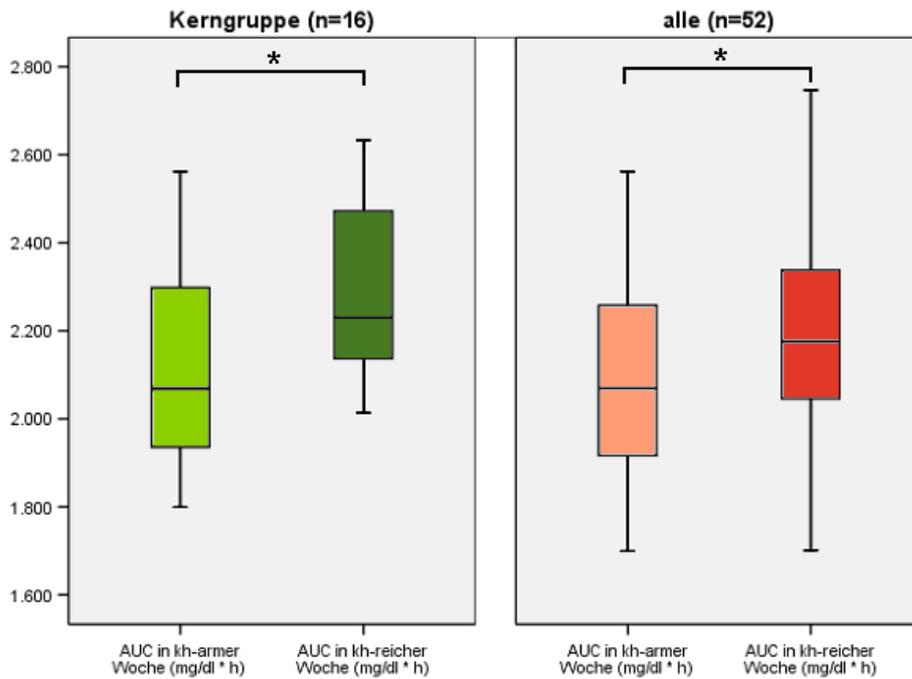


Abb. 21: AUC für die kontinuierliche subkutane Messung (CGMS)

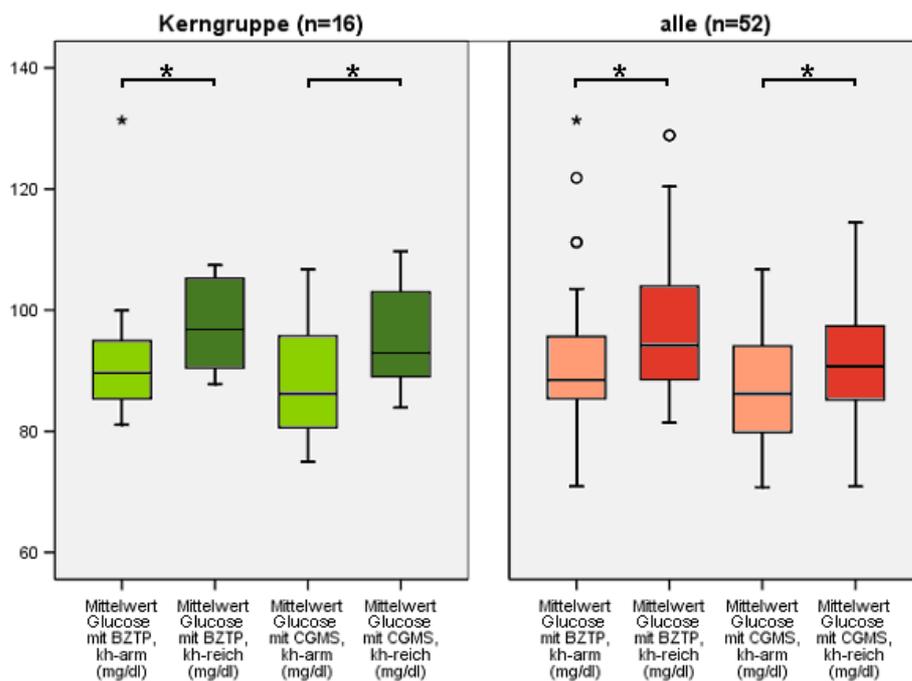


Abb. 22: Glucosemittelwerte für BZTP und CGMS

4.3.5 Laboruntersuchungen

Zu Studienbeginn und nach den jeweiligen Wochen der Ernährungsumstellung wurden verschiedene Blutwerte bestimmt. Die genauen Werte sind aus den Tabellen 4 und 5 ersichtlich. Zusätzlich zu P_{ab} , dem Signifikanzniveau beim Vergleich der kohlenhydratarmer und -reicher Woche, sind Tabelle 5 die p-Werte aus dem Vergleich der Werte vom Studienbeginn mit denen nach KH-armer Ernährung P_{0a} bzw. mit denen nach KH-reicher Ernährung P_{0b} zu entnehmen.

Zwischen den Gruppen, die sich zuerst KH-arm bzw. KH-reich ernähren sollten, fielen bei den ursprünglichen Messungen in der Kerngruppe signifikante Unterschiede für Cholesterin (228 ± 24 mg/dl vs. 288 ± 40 mg/dl, $p = 0,003$), LDL (119 ± 17 mg/dl vs. 171 ± 32 mg/dl, $p = 0,003$) und Triglyceride (143 ± 52 mg/dl vs. 234 ± 70 mg/dl, $p = 0,042$) auf und im Gesamtkollektiv für Cholesterin (233 ± 44 mg/dl vs. 262 ± 51 mg/dl, $p = 0,040$).

Kohlenhydratarmer bzw. -reiche Ernährung führte in der Kerngruppe zu keinen signifikanten Veränderungen der Laborwerte. Im Gesamtkollektiv war dies ähnlich - nur der Leptinwert war in der KH-reichen Woche deutlich höher als in der KH-armen.

Kerngruppe (n = 16)							alle (n = 52)						
Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Kreatinin (mg/dl)	ASAT (U/l)	LP (a) (mg/dl)	HbA1c (%)	TSH (mU/l)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Kreatinin (mg/dl)	ASAT (U/l)	LP (a) (mg/dl)	HbA1c (%)	TSH (mU/l)
137 ± 2	3,8 $\pm 0,3$	0,5 $\pm 0,1$	8 ± 1	39,0 $\pm 33,3$	5,2 $\pm 0,3$	1,1 $\pm 0,8$	137 ± 2	3,8 $\pm 0,2$	0,5 $\pm 0,1$	9 ± 2	25,1 $\pm 24,4$	5,1 $\pm 0,4$	1,1 $\pm 0,7$

Tab. 4: Laboruntersuchungen, die nur zu Beginn der Studie stattfanden

Parameter	Kerngruppe (n = 16)						alle (n = 52)					
	vorher	KH-arm	KH-reich	P_{ab}	P_{0a}	P_{0b}	vorher	KH-arm	KH-reich	P_{ab}	P_{0a}	P_{0b}
Hb (g/dl)	11,4 $\pm 0,6$	11,2 $\pm 0,7$	10,5 $\pm 2,5$	NS	NS	0,011	11,6 $\pm 0,7$	11,6 $\pm 0,8$	11,5 $\pm 1,6$	NS	NS	NS
Cholesterin (mg/dl)	254 ± 43	252 ± 38	247 ± 40	NS	NS	NS	245 ± 48	246 ± 46	242 ± 45	NS	NS	NS
HDL (mg/dl)	76 ± 12	69 ± 19	74 ± 13	NS	NS	NS	76 ± 14	72 ± 16	74 ± 15	NS	0,030	0,029
LDL (mg/dl)	141 ± 36	139 ± 32	136 ± 33	NS	NS	NS	134 ± 41	136 ± 38	132 ± 37	NS	NS	NS
TG (mg/dl)	183 ± 75	191 ± 97	189 ± 88	NS	NS	NS	176 ± 71	177 ± 79	179 ± 69	NS	NS	NS
Ketonkörper (mg/dl)	0,1 $\pm 0,1$	0,0 $\pm 0,1$	0,0 $\pm 0,1$	NS	NS	NS	0,1 $\pm 0,1$	0,0 $\pm 0,1$	0,0 $\pm 0,1$	NS	NS	0,006
Insulin (mU/l)		8,8 $\pm 6,1$	7,1 $\pm 3,0$	NS				9,4 $\pm 9,2$	8,4 $\pm 4,8$	NS		
Leptin (ng/ml)		28,0 $\pm 14,3$	29,3 $\pm 14,0$	NS				25,5 $\pm 13,1$	28,6 $\pm 11,5$	0,002		

Tab. 5: Vergleich der Laborparameter nach KH-armer und -reicher Ernährung

4.3.6 Untersuchungen auf Perioden- und Carry-over-Effekte

Für alle zwischen kohlenhydratarmer und -reicher Woche verglichenen Werte erfolgte auch eine Untersuchung hinsichtlich eventueller Perioden- oder Carry-over-Effekte. Signifikante Ergebnisse sind für die Kerngruppe in Tabelle 6 und für das Gesamtkollektiv in Tabelle 7 aufgeführt.

Bei den Ernährungsparametern wurden keinerlei Effekte nachgewiesen.

Bei der Überprüfung auf Perioden- oder Carry-over-Effekte für die Kalorimetriedaten waren in der Kerngruppe keine Signifikanzen nachweisbar. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs zeigte sich hingegen für die abgegebene Kohlendioxidmenge und für den prozentualen Anteil der Fette am Ruheumsatz ein Periodeneffekt. Das bedeutet, dass über den zeitlichen Verlauf der Studie unabhängig von KH-armer oder -reicher Ernährung die abgegebene Menge an Kohlendioxid tendenziell anstieg. Der Fettanteil am Ruheumsatz fiel von der ersten zur zweiten Untersuchungswoche hin ab.

Für die Kerngruppe wurden auch bei der BIA keine Perioden- oder Carry-over-Effekte nachgewiesen. Im Gesamtkollektiv erkennt man hingegen, dass die Gewichtsentwicklung einem Periodeneffekt unterlag. Von der ersten zur zweiten Untersuchungswoche stieg das Gewicht in beiden Untergruppen unabhängig von der Ernährungsreihenfolge an.

Bei den Glucosewerten zeigten sich keine Signifikanzen.

In der Auswertung der Laborparameter konnten in der Kerngruppe für LDL und Triglyceride Periodeneffekte nachgewiesen werden. LDL fiel von der ersten zur zweiten Woche hin ab, die Triglyceride nahmen zu. Ein Carry-over-Effekt trat beim Gesamtcholesterin und bei den Triglyceriden auf - beide Werte waren in der zweiten Gruppe durchschnittlich höher, was sich mit den Ergebnissen zu Studienbeginn deckt. Im Gesamtkollektiv zeigten sich ebenfalls ein Periodeneffekt für LDL und ein Carry-over-Effekt für Triglyceride. Ein Vergleich mit den Triglyceridwerten zu Studienbeginn (160 ± 68 mg/dl vs. 193 ± 71 mg/dl) deutet darauf hin, dass schon zu jenem Zeitpunkt ein Unterschied bestand, auch wenn dieser nicht signifikant war.

Parameter	Gruppe 1 (erst KH-arm) n = 9		Gruppe 2 (erst KH-reich) n = 7		Periodeneffekt (KH-reich - KH-arm)		P	Carry-over-Effekt (KH-arm + KH-reich)/2		P
	1. Woche	2. Woche	1. Woche	2. Woche	Gruppe 1	Gruppe 2		Gruppe 1	Gruppe 2	
Ernährungsprotokoll - keine Signifikanzen										
Kalorimetrie - keine Signifikanzen										
BIA - keine Signifikanzen										
Glucosebestimmungen - keine Signifikanzen										
Laboruntersuchungen										
Chol. (mg/dl)	234 ± 22	226 ± 27	275 ± 38	275 ± 43	-8 ± 13	0 ± 10	NS	230 ± 24	275 ± 40	0,042
LDL (mg/dl)	127 ± 20	117 ± 19	160 ± 34	156 ± 39	-9 ± 9	4 ± 8	0,008	122 ± 19	158 ± 36	NS
TG (mg/dl)	133 ± 44	142 ± 49	250 ± 93	266 ± 96	9 ± 13	-17 ± 18	0,005	137 ± 46	258 ± 94	0,003

Tab. 6: signifikante Perioden- bzw. Carry-over-Effekte in der Kerngruppe

Parameter	Gruppe 1 (erst KH-arm) n = 27		Gruppe 2 (erst KH-reich) n = 25		Periodeneffekt (KH-reich - KH-arm)		P	Carry-over-Effekt (KH-arm + KH-reich)/2		P
	1. Woche	2. Woche	1. Woche	2. Woche	Gruppe 1	Gruppe 2		Gruppe 1	Gruppe 2	
Ernährungsprotokoll - keine Signifikanzen										
Kalorimetrie										
V _{CO2} /t (ml/min)	220 ± 28	233 ± 29	245 ± 28	236 ± 42	13 ± 14	9 ± 34	0,028	226 ± 28	240 ± 31	NS
Fette (%)	72 ± 13	58 ± 16	66 ± 13	72 ± 12	-14 ± 19	-5 ± 13	0,047	65 ± 11	70 ± 11	NS
BIA										
Gewicht (kg)	73,7 ± 13,4	74,1 ± 13,3	77,2 ± 10,5	77,3 ± 10,7	0,4 ± 0,6	0,0 ± 1,0	0,025	73,9 ± 13,4	77,3 ± 10,6	NS
Glucosebestimmungen - keine Signifikanzen										
Laboruntersuchungen										
LDL (mg/dl)	131 ± 33	122 ± 29	146 ± 44	145 ± 46	-7 ± 12	1 ± 11	0,017	125 ± 30	145 ± 44	NS
TG (mg/dl)	149 ± 70	160 ± 63	198 ± 72	203 ± 78	11 ± 24	-6 ± 35	NS	155 ± 65	201 ± 73	0,010

Tab. 7: signifikante Perioden- bzw. Carry-over-Effekte im Gesamtkollektiv

4.4 Korrelationen zwischen Ernährung und anderen untersuchten Parametern

In den vorangegangenen Kapiteln wurden Werte zwischen kohlenhydratarmer und -reicher Woche verglichen. Um Aussagen über den Einfluss der Ernährung auf die jeweiligen Messergebnisse machen zu können, werden in diesem Kapitel eventuelle Korrelationen zwischen der Ernährung auf der einen Seite und Werten von Kalorimetrie, BIA, BZ und Labor auf der anderen Seite untersucht. Dafür wurden Spearman-

Korrelationskoeffizienten bestimmt, die Tabelle 8 für die Kerngruppe bzw. Tabelle 9 für das Gesamtkollektiv zu entnehmen sind. Werte mit Signifikanzniveaus von $p \leq 0,05$ sind mit einem Stern gekennzeichnet und Werte mit einem Niveau von $p \leq 0,01$ mit zwei Sternen.

Der prozentuale Kohlenhydratanteil in der Nahrung, der als Zielwert in den Ernährungsempfehlungen gedient hatte, wies keine Korrelationen mit Werten aus Kalorimetrie, BIA oder Blutzuckerwerten auf. Lediglich in der Kerngruppe nach KH-reicher Ernährung zeigte sich eine negative Korrelation mit dem Hb-Wert und im Gesamtkollektiv nach KH-reicher Ernährung eine positive mit dem LDL-Wert.

Die absolute Menge an aufgenommenen Kohlenhydraten - ob als g/d oder als BE-Menge ausgedrückt, korrelierte mit der LBM und damit auch mit dem TBW, aus dem die LBM errechnet wird - wobei in der Kerngruppe die Signifikanz knapp verfehlt wurde. Vor allem im Gesamtkollektiv zeigten sich außerdem signifikante Korrelationen der absoluten KH-Menge mit den Kalorimetriedaten O_2 -Volumenfluss, CO_2 -Volumenfluss und REE sowohl nach KH-armer als auch nach KH-reicher Ernährung. Für den RQ war dies nicht der Fall. Die Kalorimetrie trifft auch eine Aussage über die verstoffwechselte Menge an Kohlenhydraten im Rahmen des Ruheumsatzes. Eine signifikante Korrelation zwischen aufgenommener und verstoffwechselter KH-Menge trat im Gesamtkollektiv nach KH-armer Ernährung auf. Die gleiche Tendenz war auch in der Kerngruppe nachweisbar. Die BZ-Mittelwerte korrelierten nicht mit der aufgenommenen Menge an Kohlenhydraten, aber die Zeiten, in denen der Blutzucker ≥ 140 mg/dl betrug. Dies wurde vor allem in der kohlenhydratreichen Woche mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s = 0,54$ für die Kerngruppe deutlich, wobei der Wert im Gesamtkollektiv mit $r_s = 0,27$ die Signifikanz knapp verfehlte. Unter den Laborparametern wiesen in der Kerngruppe Cholesterin und Triglyceride nach KH-reicher Kost signifikante Korrelationen mit der absoluten KH-Menge auf. Für die Triglyceride galt dies ebenfalls im Gesamtkollektiv - der Wert für Cholesterin war nicht signifikant, zeigte aber die gleiche Tendenz. Im Gesamtkollektiv korrelierte auch der Insulinspiegel mit der KH-Menge, in der KH-armen Woche zusätzlich der Leptinspiegel.

Die Gesamtkalorienmenge unabhängig von den Anteilen der Makronährstoffe korrelierte mit vielen Kalorimetrie- und BIA-Werten. Besonders im Gesamtkollektiv war eine hohe Kalorienaufnahme verbunden mit hoher LBM oder FM und hohen Werten für O_2 -Volumenfluss, CO_2 -Volumenfluss und REE. Von der aufgenommenen

Kalorienmenge unbeeinflusst blieb der Blutzucker. Die auf das Körpergewicht bezogene Kalorienaufnahme korrelierte negativ mit der LBM im Gesamtkollektiv bzw. mit der FM in der Kerngruppe sowie ebenfalls negativ mit dem Insulin- und dem Leptinspiegel.

Im Gesamtkollektiv korrelierten fast alle Ernährungsparameter signifikant positiv oder negativ mit dem Körpergewicht, während in der Kerngruppe ähnliche Tendenzen, aber keine signifikanten Korrelationen erkennbar waren.

	nach kohlenhydratarmer Woche					nach kohlenhydratreicher Woche				
Ernährung	kcal/d	kcal/ (d*kg)	KH (g/d)	KH (%)	BE	kcal/d	kcal/ (d*kg)	KH (g/d)	KH (%)	BE
Kalorimetrie										
Fluss O ₂	0,46	-0,30	0,22	0,08	0,27	0,34	-0,20	0,32	-0,16	0,34
Fluss CO ₂	0,49	-0,29	0,18	-0,02	0,24	0,38	-0,20	0,43	-0,05	0,45
REE	0,44	-0,32	0,19	-0,08	0,24	0,36	-0,20	0,35	-0,13	0,37
RQ	0,28	0,23	0,29	-0,08	0,24	0,26	0,45	0,20	-0,12	0,26
npRQ	0,27	0,18	0,24	-0,09	0,21	0,26	0,43	0,19	-0,11	0,25
KH (g/d)	0,46	0,15	0,36	-0,08	0,34	0,47	0,48	0,37	-0,21	0,42
KH (%)	0,30	0,23	0,27	-0,09	0,24	0,36	0,50*	0,25	-0,25	0,29
BIA										
Gewicht (kg)	0,42	-0,40	0,35	0,15	0,43	0,11	-0,49	0,20	0,05	0,19
TBW (l)	0,61*	-0,20	0,46	0,12	0,53*	0,25	-0,26	0,41	0,04	0,43
TBW (%)	-0,12	0,49	-0,10	-0,10	-0,17	0,04	0,55*	-0,08	-0,22	-0,04
LBM (kg)	0,61*	-0,20	0,46	0,12	0,53*	0,25	-0,26	0,41	0,04	0,43
FM (kg)	0,27	-0,50*	0,20	0,10	0,27	0,05	-0,52*	0,15	0,11	0,11
LBM (%)	-0,15	0,46	-0,10	-0,07	-0,17	0,02	0,51*	-0,09	-0,18	-0,04
FM (%)	0,15	-0,46	0,10	0,07	0,17	-0,02	-0,51*	0,09	0,18	0,04
α	-0,02	-0,11	-0,21	-0,30	-0,19	0,08	0,06	-0,18	-0,37	-0,17
Bestimmungen der Glucosewerte										
MW BZTP	0,27	0,02	0,00	-0,28	-0,02	0,40	-0,15	0,35	0,10	0,40
MW CGMS	0,40	-0,12	0,35	0,13	0,35	0,25	-0,24	0,18	-0,04	0,22
t ≤ 50 mg/dl	-0,17	0,03	-0,26	-0,02	-0,26	0,08	0,31	0,00	0,05	0,00
t ≥ 140 mg/dl	0,15	0,00	0,17	0,09	0,17	0,39	0,10	0,47	0,15	0,54*
Laboruntersuchungen										
Hb	0,27	0,17	-0,08	-0,45	-0,05	0,09	0,05	-0,11	-0,54*	-0,11
Cholesterin	0,25	0,22	0,38	0,16	0,27	0,38	0,24	0,66**	0,37	0,64**
HDL	0,13	0,07	0,21	0,03	0,27	0,17	0,39	0,08	-0,15	0,10
LDL	0,11	0,11	0,33	0,28	0,22	0,13	0,16	0,45	0,43	0,40
TG	0,27	-0,29	0,33	0,26	0,32	0,20	-0,22	0,52*	0,33	0,50*
Insulin	-0,02	-0,59*	-0,07	0,32	0,02	-0,04	-0,51*	0,02	0,10	0,01
Leptin	0,34	-0,31	0,31	0,12	0,35	-0,11	-0,53*	0,03	0,11	0,02

Tab. 8: Korrelationskoeffizienten in der Kerngruppe

	nach kohlenhydratarmer Woche					nach kohlenhydratreicher Woche				
Ernährung	kcal/d	kcal/ (d*kg)	KH (g/d)	KH (%)	BE	kcal/d	kcal/ (d*kg)	KH (g/d)	KH (%)	BE
Kalorimetrie										
Fluss O ₂	0,36**	-0,16	0,31*	-0,01	0,37**	0,51**	-0,27	0,40**	-0,17	0,40**
Fluss CO ₂	0,43**	-0,12	0,36**	-0,03	0,41**	0,51**	-0,21	0,46**	-0,09	0,45**
REE	0,37**	-0,16	0,31*	-0,02	0,37**	0,52**	-0,26	0,42**	-0,15	0,42**
RQ	0,29*	0,21	0,27	0,01	0,23	-0,13	0,28*	-0,04	0,10	-0,06
npRQ	0,30*	0,18	0,32*	0,02	0,26	-0,14	0,28*	-0,04	0,11	-0,06
KH (g/d)	0,27	0,15	0,31*	-0,01	0,26	0,01	0,24	0,11	0,06	0,09
KH (%)	0,20	0,16	0,24	-0,02	0,18	-0,11	0,29*	-0,03	0,07	-0,05
BIA										
Gewicht (kg)	0,55**	-0,20	0,56**	-0,03	0,63**	0,43**	-0,51**	0,38**	-0,08	0,38**
TBW (l)	0,49**	-0,14	0,48**	0,01	0,49**	0,47**	-0,35*	0,49**	-0,05	0,49**
TBW (%)	-0,28*	0,27	-0,35*	-0,01	-0,42**	-0,21	0,51**	-0,15	0,03	-0,16
LBM (kg)	0,49**	-0,14	0,48**	0,01	0,49**	0,47**	-0,35*	0,49**	-0,05	0,48**
FM (kg)	0,42**	-0,25	0,46**	-0,01	0,53**	0,34*	-0,53**	0,27	-0,07	0,27
LBM (%)	-0,28*	0,27	-0,35*	-0,01	-0,42**	-0,22	0,51**	-0,16	0,03	-0,17
FM (%)	0,28*	-0,27	0,35*	0,01	0,42**	0,22	-0,51**	0,16	-0,03	0,17
α	-0,13	0,01	-0,26	-0,14	-0,30*	-0,25	0,15	-0,28*	-0,04	-0,28*
Bestimmungen der Glucosewerte										
MW BZTP	-0,01	-0,14	0,05	-0,02	0,01	0,20	-0,11	0,11	-0,18	0,10
MW CGMS	0,15	-0,10	0,27	0,07	0,23	0,16	-0,12	0,14	-0,11	0,15
t ≤ 50 mg/dl	-0,07	0,04	-0,13	0,13	-0,10	0,09	0,03	0,04	-0,02	0,06
t ≥ 140 mg/dl	0,13	-0,01	0,24	0,11	0,21	0,23	0,02	0,26	0,01	0,27
Laboruntersuchungen										
Hb	0,14	0,05	0,01	-0,02	0,11	0,15	-0,01	0,02	-0,24	0,02
Cholesterin	-0,11	0,12	-0,16	-0,01	-0,16	-0,02	0,18	0,24	0,24	0,21
HDL	0,13	0,22	0,04	-0,01	-0,16	0,11	0,25	0,06	-0,01	0,05
LDL	-0,20	0,09	-0,18	0,06	-0,17	-0,16	0,16	0,13	0,29*	0,08
TG	0,07	-0,14	0,10	0,01	0,06	0,10	-0,10	0,31*	0,09	0,30*
Insulin	0,08	-0,32*	0,17	0,07	0,21	0,18	-0,33*	0,29*	0,14	0,30*
Leptin	0,26	-0,21	0,32*	-0,01	0,32*	0,05	-0,45**	0,06	-0,05	0,07

Tab. 9: Korrelationskoeffizienten im Gesamtkollektiv

4.5 Vergleich normalen Kohlenhydratstoffwechsels mit Gestationsdiabetes

Auch wenn die Unterscheidung der Probandinnen nach der Klassifikation ihres Kohlenhydrathaushalts nicht primäres Ziel der Studie war, so sind die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie eng mit dem Thema Gestationsdiabetes verknüpft. Daher sollte an dieser Stelle untersucht werden, inwieweit sich Probandinnen mit normalem Kohlenhydratstoffwechsel, mit IGT bzw. mit GDM in ihren Werten unterscheiden. Es wurde nur das Gesamtkollektiv betrachtet, da eine weitere Unterteilung der Kerngruppe durch die geringe Fallzahl pro Gruppe wenig sinnvoll gewesen wäre. Eine Zuordnung zur IGT- bzw. GDM-Gruppe ergab sich, wenn mindestens einer der drei im Verlauf der Studie durchgeführten oGTTs die entsprechenden Grenzwerte nach O'Sullivan erreichte. So wurden 9 Probandinnen mit IGT (17 %) diagnostiziert, 18 mit GDM (35 %) und 25 hatten normale Werte (48 %).

In Tabelle 10 sind die wichtigsten Parameter der Untersuchungen für jede der Gruppen in KH-armen und in KH-reichen Woche dargestellt. Vergleiche zwischen beiden Wochen wurden für jede Gruppe noch einmal einzeln durchgeführt, wobei die Signifikanzen den jeweiligen Spalten mit den P_{ab} -Werten zu entnehmen sind. Es ergaben sich ähnliche Ergebnisse, wie sie in den vorhergehenden Kapiteln beschrieben wurden. Die deutlichen Unterschiede in der Ernährungszusammensetzung, die Ziel der Studie waren, spiegelten sich in der Kalorimetrie wider, wohingegen es bei der BIA in keiner Gruppe signifikante Unterschiede zwischen KH-armen und -reichen Woche gab. Die Blutzucker-Mittelwerte waren in der KH-reichen Woche höher als in der KH-armen. Für Leptin gab es nur bei der Gruppe mit normalem KH-Haushalt einen deutlich höheren Wert in der KH-reichen Woche als in der KH-armen, wobei bei IGT und GDM kein signifikanter Unterschied nachweisbar war.

Der Vergleich der einzelnen Werte zwischen den drei Gruppen wurde mit einem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dessen Ergebnis ist als P_{GDM} einmal für die kohlenhydratarme und einmal für die kohlenhydratreiche Woche der Tabelle zu entnehmen. Betrachtet man die epidemiologischen Daten, für die nur ein P_{GDM} bestimmt werden musste, sieht man, dass sich die drei Gruppen hinsichtlich ihres Alters nicht unterschieden, wohl aber im Hinblick auf den BMI vor der Schwangerschaft. Der der Probandinnen mit IGT war höher als der der Normalgruppe, und der der Probandinnen mit GDM höher als der der IGT-Gruppe. In der Art und

Zusammensetzung der Ernährung gab es keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die Kalorimetrie führte in der KH-reichen Woche zu signifikant verschiedenen Werten für O₂-Volumenfluss, CO₂-Volumenfluss und REE - Ähnliches, wenn auch nicht signifikant, war ebenfalls für die KH-arme Woche zu sehen. Eine unterschiedliche Körperzusammensetzung spiegelten die BIA-Messungen wider. Bei ähnlicher Magermasse hatten IGT- und GDM-Gruppe eine höhere Fettmasse als gesunde Probandinnen, wobei die der GDM-Gruppe noch höher war als die der IGT-Gruppe. Die Blutzuckermittelwerte unterschieden sich in beiden Wochen deutlich zwischen den Gruppen, wobei die Normalgruppe die niedrigsten und die GDM-Gruppe die höchsten hatte. Bei der Zeit, die der BZ ≤ 50 mg/dl war, fiel für die IGT-Gruppe in der KH-armen Woche ein extrem niedriger und in der KH-reichen Woche ein extrem hoher Wert im Vergleich zu den anderen Gruppen auf, wodurch ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen in der KH-reichen Woche mit dem Kruskal-Wallis-Test entstand. Ein direkter Vergleich von Normal- und GDM-Gruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen. Die Zeit, in der der BZ ≥ 140 mg/dl war, stieg hingegen in beiden Wochen von Normal-, über IGT- zu GDM-Gruppe signifikant an. Ähnliches galt für Triglyceride und Leptinspiegel, auch wenn der Unterschied bei Leptin in der KH-reichen Woche nicht signifikant war. Abnehmende Werte von Normal-, über IGT- zu GDM-Gruppe fanden sich für HDL.

Parameter	normal n = 25		P _{ab}	IGT n = 9		P _{ab}	GDM n = 18		P _{ab}	P _{GDM} , KH- arm	P _{GDM} , KH- reich
	KH-arm	KH-reich		KH-arm	KH-reich		KH-arm	KH-reich			
Epidemiologie (Alter in a, BMI in kg/m ²)											
Alter	30 ± 5			30 ± 7			31 ± 5			NS	
BMI vor SS	21,8 ± 3,0			23,3 ± 3,6			26,3 ± 5,0			0,010	
Ernährung											
BE-Menge	13 ± 2	21 ± 3	0,000	13 ± 3	20 ± 3	0,008	14 ± 3	21 ± 3	0,000	NS	NS
kcal/d	1836 ± 338	2156 ± 305	0,000	1669 ± 285	1994 ± 326	0,011	1867 ± 457	2176 ± 421	0,002	NS	NS
kcal/(d * kg)	26 ± 5	31 ± 4	0,000	23 ± 3	27 ± 5	0,011	23 ± 4	27 ± 6	0,001	NS	NS
KH (g/d)	164 ± 27	257 ± 38	0,000	167 ± 35	243 ± 32	0,008	179 ± 41	261 ± 41	0,000	NS	NS
Fette (g/d)	88 ± 26	85 ± 23	NS	75 ± 22	75 ± 25	NS	84 ± 24	82 ± 24	NS	NS	NS
Proteine (g/d)	89 ± 17	82 ± 18	0,042	78 ± 18	80 ± 16	NS	96 ± 32	92 ± 24	NS	NS	NS
KH (%)	38 ± 5	49 ± 6	0,000	41 ± 8	50 ± 7	0,013	39 ± 5	49 ± 5	0,000	NS	NS
Fette (%)	42 ± 7	35 ± 7	0,000	40 ± 8	33 ± 7	0,027	40 ± 4	33 ± 5	0,000	NS	NS
Proteine (%)	20 ± 6	16 ± 4	0,000	19 ± 5	16 ± 2	NS	21 ± 4	17 ± 2	0,001	NS	NS

Parameter	normal n = 25		P _{ab}	IGT n = 9		P _{ab}	GDM n = 18		P _{ab}	P _{GDM} , KH- arm	P _{GDM} , KH-reich
	KH-arm	KH-reich		KH-arm	KH-reich		KH-arm	KH-reich			
Kalorimetrie (Volumenflüsse in ml/min)											
Fluss O ₂	292 ± 36	287 ± 38	NS	288 ± 29	286 ± 31	NS	316 ± 65	327 ± 46	NS	NS	0,015
Fluss CO ₂	223 ± 26	229 ± 24	NS	215 ± 26	229 ± 21	0,028	239 ± 49	257 ± 32	0,012	NS	0,024
N ₂ (g/d)	7,9 ± 2,2	7,0 ± 1,7	0,020	7,0 ± 2,4	6,3 ± 2,3	NS	7,7 ± 2,2	6,8 ± 1,5	NS	NS	NS
REE (kcal/d)	1979 ± 240	1969 ± 246	NS	1947 ± 202	1962 ± 198	NS	2146 ± 440	2238 ± 303	NS	NS	0,013
RQ	0,77 ± 0,04	0,81 ± 0,05	0,005	0,75 ± 0,04	0,80 ± 0,04	0,013	0,74 ± 0,08	0,79 ± 0,03	0,011	NS	NS
npRQ	0,76 ± 0,05	0,80 ± 0,06	0,008	0,74 ± 0,04	0,80 ± 0,05	0,013	0,75 ± 0,03	0,79 ± 0,03	0,012	NS	NS
KH (g/d)	95 ± 54	139 ± 57	0,016	65 ± 49	141 ± 70	0,025	78 ± 56	134 ± 54	0,014	NS	NS
Fette (g/d)	144 ± 39	127 ± 44	NS	159 ± 25	127 ± 38	0,012	170 ± 50	158 ± 41	NS	NS	NS
Proteine (g/d)	50 ± 14	44 ± 10	0,015	44 ± 15	40 ± 14	NS	49 ± 14	43 ± 9	NS	NS	NS
KH (%)	21 ± 12	31 ± 16	0,020	14 ± 11	31 ± 15	0,025	15 ± 10	26 ± 11	0,015	NS	NS
Fette (%)	68 ± 13	59 ± 18	NS	76 ± 9	61 ± 14	0,017	74 ± 12	66 ± 11	NS	NS	NS
Proteine (%)	11 ± 3	10 ± 3	NS	10 ± 4	9 ± 3	NS	10 ± 5	8 ± 1	0,047	NS	NS
BIA											
TBW (l)	38,1 ± 3,3	38,0 ± 2,9	NS	37,5 ± 4,5	37,0 ± 3,9	NS	41,0 ± 6,1	39,9 ± 5,1	NS	NS	NS
TBW (%)	53,8 ± 3,7	53,6 ± 3,7	NS	51,2 ± 3,2	50,5 ± 3,5	NS	50,4 ± 6,4	49,0 ± 4,2	NS	0,011	0,007
LBM (kg)	52,0 ± 4,6	52,0 ± 3,9	NS	51,2 ± 6,1	50,6 ± 5,4	NS	56,1 ± 8,4	54,5 ± 7,0	NS	NS	NS
FM (kg)	19,1 ± 5,6	19,4 ± 5,7	NS	22,5 ± 6,4	23,2 ± 6,8	NS	26,2 ± 9,9	27,8 ± 8,6	NS	0,022	0,015
LBM (%)	73,6 ± 5,0	73,2 ± 5,0	NS	70,0 ± 4,4	69,1 ± 4,7	NS	68,9 ± 8,8	66,9 ± 5,8	NS	0,011	0,007
FM (%)	26,4 ± 5,0	26,8 ± 5,0	NS	30,0 ± 4,4	30,9 ± 4,7	NS	31,1 ± 8,8	33,1 ± 5,8	NS	0,011	0,007
α (°)	5,9 ± 0,6	5,9 ± 0,6	NS	6,2 ± 0,7	6,3 ± 0,5	NS	6,0 ± 0,6	5,8 ± 0,5	NS	NS	NS
Bestimmungen der Glucosewerte (BZ-Mittelwerte in mg/dl, Zeitwerte bei CGMS in min/d)											
MW BZTP	87 ± 7	91 ± 7	0,001	90 ± 6	93 ± 5	NS	98 ± 12	104 ± 11	0,018	0,000	0,000
MW CGMS	82 ± 7	88 ± 8	0,001	88 ± 5	91 ± 6	NS	94 ± 9	98 ± 9	0,010	0,000	0,001
t ≤ 50 mg/dl	47 ± 73	23 ± 40	NS	4 ± 8	76 ± 59	0,018	44 ± 67	19 ± 34	NS	NS	0,018
t ≥ 140 mg/dl	1 ± 4	5 ± 9	0,011	3 ± 5	30 ± 53	NS	52 ± 70	77 ± 111	NS	0,000	0,003
Laboruntersuchungen (Ketonkörper in mg/dl)											
Hb (g/dl)	11,4 ± 0,8	11,4 ± 0,8	NS	11,6 ± 0,9	10,6 ± 3,8	NS	11,7 ± 0,8	11,8 ± 0,8	NS	NS	NS
Chol. (mg/dl)	248 ± 48	243 ± 46	NS	250 ± 36	248 ± 32	NS	244 ± 53	240 ± 53	NS	NS	NS
HDL (mg/dl)	79 ± 19	82 ± 14	NS	76 ± 7	78 ± 9	NS	63 ± 10	62 ± 11	NS	0,000	0,000
LDL (mg/dl)	140 ± 40	134 ± 37	NS	140 ± 34	133 ± 32	NS	133 ± 44	133 ± 44	NS	NS	NS
TG (mg/dl)	129 ± 44	138 ± 42	NS	172 ± 56	189 ± 58	NS	241 ± 80	229 ± 72	NS	0,000	0,000
Ketonkörper	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,1	NS	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	NS	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,1	NS	NS	NS
Insulin (mU/l)	8,6 ± 7,3	8,8 ± 6,8	NS	6,7 ± 1,4	7,6 ± 1,4	NS	12,0 ± 12,8	8,2 ± 1,9	NS	NS	NS
Leptin (ng/ml)	19,8 ± 10,3	24,3 ± 11,5	0,000	28,6 ± 10,4	31,3 ± 10,2	NS	31,5 ± 15,0	32,4 ± 11,4	NS	0,021	NS

Tab. 10: ausgewählte Parameter in KH-ärmer bzw. -reicher Woche im Gesamtkollektiv, aufgesplittet nach GDM-Klassifikation

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Die Studienteilnehmerinnen wurden über Zeitungsannoncen und über die Diabetes-Sprechstunde der Schwangerenberatung am Virchow-Klinikum der Charité für diese Studie gewonnen. Im Hinblick auf die Nationalitäten ist der Anteil Deutscher am Studienkollektiv mit fast 83 % höher als es beim normalen Klientel der Klinik zu erwarten wäre. Als Hauptursachen dafür sind die für die Studienteilnahme notwendigen deutschen oder englischen Sprachkenntnisse zu sehen sowie die Rekrutierung über Annoncen in deutschsprachigen Tageszeitungen.

Im Rahmen der Studie wurde bei 35 % der Teilnehmerinnen ein GDM diagnostiziert, womit die Gestationsdiabetikerinnen einen überdurchschnittlich hohen Anteil am Studienkollektiv stellen im Vergleich zum Bevölkerungsquerschnitt.

64 % der Probandinnen waren Erstgebärende, 31 % bekamen ihr zweites Kind. Mit einem Durchschnittsalter von 30 Jahren entsprechen die Studienteilnehmerinnen diesbezüglich dem deutschen Durchschnitt.⁹⁵

5.2 Ernährungsprotokoll

Zur genauen Erhebung der Nahrungsmittelmengen wurde die Ernährung der Probandinnen mit Hilfe eines Protokolls erfasst. Dieses ergab durchschnittliche Gesamtenergieaufnahmen zwischen 1918 und 2137 kcal/d, was einem Faktor zwischen Ruheumsatz und Nahrungsmenge von 0,92 bis 1,05 entspricht. Der Gesamtenergiebedarf beträgt laut 24h-Kalorimetriemessungen gegen Ende der Schwangerschaft das 1,3-fache des Ruheumsatzes.⁷⁶ Für diese Diskrepanz gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. Einerseits ist ein gewisses Underreporting denkbar. Ginge man davon aus, dass nur etwa 80 % der tatsächlich konsumierten Menge notiert werden⁵⁵, käme man mit einer Nahrungsaufnahme von 2660 kcal/d einem Gesamtenergieumsatz von 2750⁹⁶ bzw. 2900 kcal/d⁹⁷, wie er in Studien mit der DLW-Methode für Schwangere im dritten Trimenon bestimmt wurde, relativ nahe. Da wir dem Underreporting durch das Abwiegen aller Nahrungsmittel entgegenzuwirken versucht haben, wäre auch eine tatsächliche Nahrungsreduktion durch die Beobachtungssituation möglich. Des Weiteren käme eine über den Beobachtungszeitraum hinaus so niedrige Nahrungsaufnahme in Frage, da zu diesem

Zeitpunkt der Schwangerschaft die Energieaufnahme den Energiebedarf oft nicht vollständig deckt, wie sich in Kopp-Hoolihans Studie⁹⁶ mit 2750 kcal/d TEE im Vergleich zu 2230 kcal/d EI zeigt.

Über die Auswirkungen des Kohlenhydratanteils der Nahrung in der Schwangerschaft gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse. Major et al. beobachteten deutlich niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte und einen geringeren Insulinbedarf bei Gestationsdiabetikerinnen, die sich mit weniger als 42 % Kohlenhydraten ernährten verglichen mit GDM-Patientinnen, die mehr als 45 % Kohlenhydrate zu sich nahmen.⁶⁸ Da ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen Blutzucker und Outcome besteht^{30,98}, sollte die vorliegende Studie untersuchen, ob Majors Erkenntnisse auf die Gesamtheit Schwangerer übertragbar und ähnliche Beeinflussungen des Stoffwechsels zu beobachten sind. Der von uns vorgegebene prozentuale Kohlenhydratanteil von 35 bzw. 55 % wurde sowohl in der Kerngruppe als auch im Gesamtkollektiv in etwa eingehalten. Bei Betrachtung der Absolutmenge von jeweils ca. 13 bzw. 20 BE zeigt sich ebenfalls eine Befolgung der Empfehlungen. Der eigentliche Unterschied zwischen Kerngruppe und Gesamtkollektiv wird beim Blick auf die weiteren Makronährstoffe deutlich. Während die Probandinnen der Kerngruppe in der kohlenhydratreichen Woche vermehrt Kohlenhydrate anstelle von Proteinen und Fetten zu sich nahmen, wurden im Gesamtkollektiv mehr Kohlenhydrate zusätzlich zu einer unveränderten Menge an Proteinen und Fetten konsumiert. Es wird deutlich, dass die Empfehlung bestimmter BE-Mengen, die zu den gewünschten Anteilen führen sollte, unterschiedliches Verhalten zur Folge hatte.

5.3 Indirekte Kalorimetrie

Um den Ruheumsatz einer Person bestimmen zu können, ist die indirekte Kalorimetrie eine zuverlässige Methode, besonders im Vergleich zu reinen Berechnungen wie beispielsweise den Harris-Benedict-Gleichungen⁹⁹, die relativ ungenau sind.¹⁰⁰ Der Ruheumsatz unserer Probandinnen lag bei ca. 2000 kcal/d und wurde nicht durch Nahrungsmenge oder -zusammensetzung beeinflusst.

Die Berechnung der Oxidationsraten der verschiedenen Nährstoffe durch die Kalorimetrie liefert unter Standardbedingungen, wo Lipogenese und Gluconeogenese minimal sind, zuverlässige Werte. Falsche Berechnungen entstünden vor allem, wenn zusätzlich zu den Makronährstoffen größere Mengen weiterer Substrate wie

beispielsweise Ethanol konsumiert würden, was bei Schwangeren nicht zu erwarten ist.¹⁰¹ Zu beachten ist hingegen, dass bei ihnen mütterlicher und kindlicher Stoffwechsel zwangsläufig gemeinsam betrachtet werden. Die Berechnungen ergeben daher kumulative Werte für beide, die durch maternale Gluconeogenese und fetale Lipogenese zusätzlich verfälscht werden könnten. Lipogenese führt durch eine Erhöhung des RQ zur Vortäuschung einer verstärkten Kohlenhydratoxidation, wohingegen für die Gluconeogenese aus Aminosäuren Kohlendioxid verbraucht wird, was zu einem niedrigeren RQ führt. Andere Substrate für die Gluconeogenese wie Lactat, Pyruvat und Glycerol erfordern keinen Gasaustausch und beeinflussen somit den RQ nicht.¹⁰² Forsum et al.⁹⁷ halten eine Überschätzung des RQ durch die fetale Lipogenese für unwahrscheinlich - sie errechnen bei einer Fettspeicherung von 4 kg über 40 Gestationswochen eine Beeinflussung des RQ um 0,01 bis 0,02. Im Kontrast dazu beschreibt eine Studie zum Vergleich indirekter Kalorimetrie mit einer Tracermethode eine deutliche Überschätzung der Kohlenhydratoxidation durch Kalorimetrie.⁷⁵ Während die Tracermethode bei Schwangeren im dritten Trimenon Glucose-Oxidationsraten von 23 % im Vergleich zu 20 % bei Nichtschwangeren zeigte, ergaben die Kalorimetriemessungen 63 bzw. 17% bei einem Anstieg des RQ von 0,75 auf 0,89 im Verlaufe der Schwangerschaft. Unsere Kalorimetrieergebnisse hingegen kommen zu ähnlichen Kohlenhydratanteilen wie die Tracermethode. Mit 19 % Anteil der Kohlenhydrate am Nüchternstoffwechsel in der Kerngruppe bzw. 17 % im Gesamtkollektiv lagen die Werte der kohlenhydratarmen Woche unter und mit 32 bzw. 30 % Kohlenhydraten in der kohlenhydratreichen Woche über den zitierten 23%. Diese Ergebnisse sprechen für eine korrekte Einschätzung der Kohlenhydrat-Oxidationsraten. Auch die Gluconeogenese aus Aminosäuren ist zu vernachlässigen. Sowohl die Werte für den RQ als auch für den npRQ betragen durchschnittlich 0,77 in der Kerngruppe bzw. 0,75 im Gesamtkollektiv in der KH-armen und 0,81 bzw. 0,80 in der KH-reichen Woche. Eine Differenzierung zwischen RQ und npRQ erscheint für unsere Studienteilnehmerinnen unnötig, da sich beide durch den eher geringen Anteil der Proteine an der Nahrung und den noch geringeren Anteil an der Oxidation sehr ähnlich verhalten.

Eine 24h-Kalorimetriemessung, die neben dem Ruheumsatz auch die postprandialen Phasen beinhaltet, kam auf einen 56-prozentigen Anteil der Kohlenhydrate am Energieumsatz und einen RQ von 0,84 in der Spätschwangerschaft bzw. einen 47-

prozentigen Anteil mit einem RQ von 0,80 sechs Monate post partum.⁷⁶ Diese Zahlen sprechen ebenfalls für die Nutzbarkeit der Kalorimetrie in der Schwangerschaft. Dass in jedem Fall eine Unterscheidung von postabsorptivem bzw. postprandialem Stoffwechsel nötig ist, wird deutlich, wenn man unsere Daten, die den Nüchternstoffwechsel darstellen, im Vergleich dazu betrachtet. Stellt man das Weiteren Ernährungsprotokoll und Kalorimetrieergebnisse unserer Studie gegenüber, ist erkennbar, dass postabsorptiv weit weniger Kohlenhydrate verbrannt werden als aufgenommen, auf der anderen Seite eindeutig mehr Fette. Das führt zu dem Schluss, dass aufgenommene Kohlenhydrate, die nicht sofort gebraucht werden, zunächst als Fette gespeichert werden, um dann bei Bedarf abgerufen zu werden. Dass nur gut die Hälfte aufgenommener Proteine verstoffwechselt wird, deutet dagegen auf deren Nutzung zur körpereigenen Proteinbiosynthese hin.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich außerdem, dass die alltägliche Ernährung der Studienteilnehmerinnen eher der Nahrungszusammensetzung in der kohlenhydratreichen Woche ähnelt - deren Kalorimetrieergebnisse unterscheiden sich kaum von denen zu Studienbeginn.

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass die Kalorimetrie eine geeignete Methode zur Untersuchung der Stoffwechsellage in der Schwangerschaft ist. Die Art der Ernährung spiegelt sich in den Oxidationsraten der Makronährstoffe ebenso wie im RQ bzw. npRQ und in der Stickstoffausscheidung wider. Quantitative Rückschlüsse aus den in nüchternem Zustand bestimmten Oxidationsraten auf die Nahrungszusammensetzung sind hingegen nur bedingt möglich, da postprandial Umbau- und Speichervorgänge stattfinden.

5.4 Bioelektrische Impedanzanalyse

Der Vergleich mit einer longitudinalen Studie, die Referenzwerte für 50 kHz-Messungen in der Schwangerschaft erarbeitet hat¹⁰³, zeigt, dass die von uns gemessenen Werte für Schwangere im dritten Trimenon plausibel sind. Die Resistance-Werte unserer Studienteilnehmerinnen lagen bei dieser Frequenz mit ca. 485 Ω erwartungsgemäß niedriger als bei Nichtschwangeren, was den erhöhten Wassergehalt widerspiegelt. Die Reactancewerte lagen bei ca. 51 Ω , was höher als bei Nichtschwangeren ist und die erhöhte Zellmasse anzeigt. Signifikante Unterschiede zwischen kohlenhydratarmer und -reicher Woche traten nicht auf - hingegen fällt auf, dass sich im Gesamtkollektiv die

Resistancewerte und damit auch die daraus errechneten Parameter bei Studienbeginn von denen nach beiden Studienwochen unterscheiden. Eine mögliche Erklärung dafür wäre ein Absinken im Rahmen des normalen Verlaufs während einer Schwangerschaft von 580 Ω bei 50 kHz in der 14. SSW auf 490 Ω in der 37. SSW.¹⁰³ Des Weiteren könnten Umwelteinflüsse wie beispielsweise wärmeres oder kälteres Wetter, das die Hauttemperatur und das Schwitzen beeinflusst, die Ursache sein. Da die Untersuchungen für die einzelne Probandin in den meisten Fällen innerhalb von zwei bis drei Wochen abgeschlossen waren und nicht alle Teilnehmerinnen gleichzeitig die Studie durchliefen, sondern über etwa ein halbes Jahr verteilt, können die Unterschiede dadurch allerdings nur zum Teil erklärt werden.

Aus den gemessenen Resistancewerten berechnet das BIA-Gerät das Körperwasser, woraus wiederum unter der Annahme, dass ca. 73 % der fettfreien Masse Wasser sind, die LBM berechnet wird und aus deren Differenz zum Körpergewicht dann die Fettmasse. Problematisch in der Schwangerschaft ist vor allem der variable Hydratationsfaktor, der laut Kopp-Hoolihan statt 0,73 im Extremfall Werte bis zu 0,90 annehmen kann.¹⁰⁴ Untersuchungen wie BIA und Dilutionsmethoden, die aus dem Körperwasser auf LBM und daraus auf FM schließen, würden unter diesen Voraussetzungen bei der Verwendung nicht korrigierter Hydratationsfaktoren die fettfreie Masse über- und die Fettmasse unterschätzen. Auf der anderen Seite überschätzen Methoden wie die Densitometrie, mit der BIA-Ergebnisse häufig verglichen werden, in der Schwangerschaft den Fettanteil, da die fettfreie Masse normalerweise eine Dichte von 1,100 g/cm³ hat und Wasser von 0,993 g/cm³ - bei einem höheren Wassergehalt sinkt die Dichte der LBM auf Werte von 1,089 g/cm³ in der 30. SSW und liegt somit näher an der Fettmasse von 0,900 g/cm³.¹⁰⁵ Diese Zusammenhänge sind zum besseren Verständnis in Abbildung 29 grafisch dargestellt.

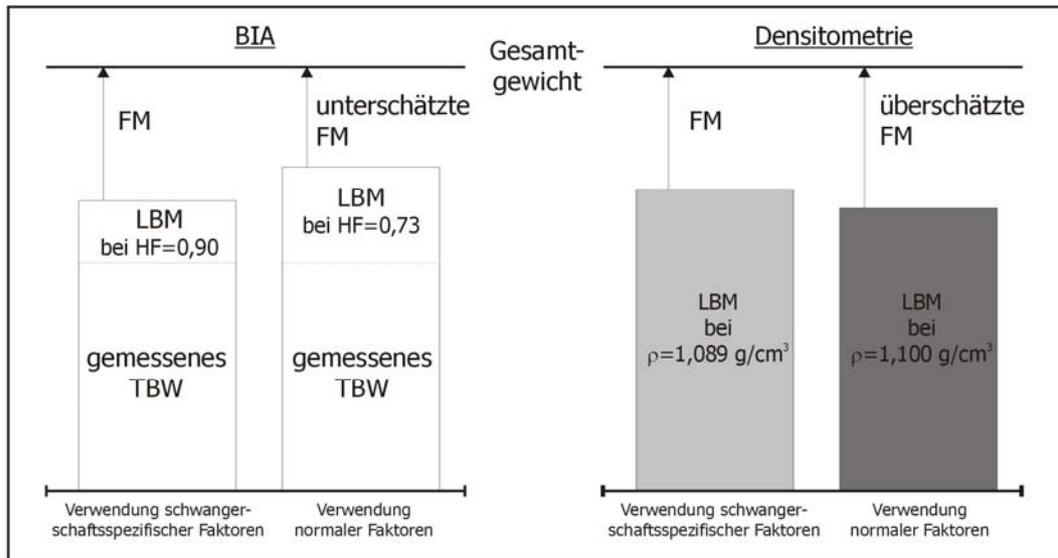


Abb. 23: Berechnung der Körperzusammensetzung Schwangerer durch BIA bzw. Densitometrie

Zumindest für den Fall, dass keine generalisierten Ödeme vorliegen, was bei unseren Studienteilnehmerinnen vom klinischen Aspekt nicht der Fall war, gehen andere Studien indessen von wesentlich geringeren Änderungen am Hydratationsfaktor aus und halten die BIA mit ihren standardisierten Formeln daher für eine angebrachte Untersuchungsmethode in der Schwangerschaft. Bei Lof et al.¹⁰⁶ war der HF 0,747 in der 32. SSW im Vergleich zu 0,722 in der nichtschwangeren Kontrollgruppe, und auch in Kopp-Hoolihans Studie¹⁰⁴ lag der gemessene HF bei 0,740, wobei beide Studien DDS und Densitometrie zu dessen Ermittlung anwandten. Berechnungen aus diesen beiden Studien mit 38,1 kg TBW und 51,0 kg LBM in der 32. SSW bzw. 39,1 kg TBW und 52,8 kg LBM in der 36. SSW stimmen sehr gut mit unseren Werten von durchschnittlich etwa 38,5 kg TBW und 52,5 kg LBM überein.

Abgesehen vom Hydratationsfaktor unterscheiden sich Schwangere von der Population, anhand derer die BIA-Gleichungen bestimmt wurden, durch ihre Körperproportionen. Die Zunahme des Bauchumfanges hat dabei allerdings nur geringen Einfluss auf die gemessenen Parameter, da der Torso ohnehin durch seinen großen Durchmesser bei geringer Länge nur 10 % der Impedanz verursacht, obwohl er über 50 % der Körpermasse ausmacht.⁷⁹ Der schwangere Uterus führt nur zu minimalen Widerstandsänderungen, da sein Inhalt abgeschirmt ist und nicht erfasst wird ähnlich wie Aszites oder Wasser im gastrointestinalen Lumen.⁸⁰ Das hat zur Folge, dass über die Resistancemessungen die mütterliche Körperzusammensetzung hinsichtlich TBW

und LBM wie oben beschrieben korrekt bestimmt werden kann. Bei der Berechnung der Fettmasse ist hingegen zu beachten, dass sie aus der Differenz des Körpergewichts und der LBM gebildet wird und daher auch das Gewicht des schwangeren Uterus enthält und überschätzt wird. Larciprete et al. beschreiben einen Fehler von 6% bei der Berechnung der Fettmasse Schwangerer.¹⁰³

Bezüglich der Anwendbarkeit der BIA in der Schwangerschaft kommen wir analog zu einem Review von McCarthy¹⁰⁷, der unter anderem die gute Korrelation von BIA mit DDS und Densitometrie betont, zu dem Schluss, dass die Abweichungen bei Schwangeren im Vergleich zu anderen Methoden so gering sind, dass BIA bei gesunden Schwangeren genutzt werden kann und mit Ausnahme der Fettmasse zuverlässige Ergebnisse liefert.

Im Vergleich zwischen kohlenhydratarmer und -reicher Woche wird deutlich, dass die gemessenen und berechneten Parameter sowohl in der Kerngruppe als auch im Gesamtkollektiv fast identisch waren. Dies bestätigt einerseits die gute Reproduzierbarkeit der Messungen und zeigt andererseits, dass eine kurzfristige Ernährungsumstellung keinen Einfluss auf die BIA hat.

5.5 Bestimmungen der Glucosewerte

Im klinischen Alltag interessieren die Glucosewerte Schwangerer vor allem bei Diagnostik und Therapie von Gestationsdiabetes. Trotz Ernährungsberatung können sie dabei nicht immer völlig normalisiert werden. In einer Studie von Bühling et al.¹⁰⁸ erhielten die Gestationsdiabetikerinnen die Empfehlung, etwa 50 % der Energie als Kohlenhydrate zu sich zu nehmen und dabei komplexe Kohlenhydrate zu bevorzugen, wobei die Kontrollgruppe ihre normale Ernährung beibehalten sollte. Der postprandiale Peak lag bei den GDM-Patientinnen bei 130 mg/dl nach 74 min im Gegensatz zur Kontrollgruppe, bei der er bei 120 mg/dl lag und erst nach 82 min eintrat. Auch wenn die Unterschiede eher geringfügig ausfallen, zeigen sie dennoch, dass weitere Ansätze wünschenswert wären, die Stoffwechsellage zu verbessern.

Unsere Studie hat dazu die Auswirkungen des Kohlenhydratanteils der Nahrung untersucht. Dabei wurde die Glucosekonzentration durch Blutzuckertagesprofile mit Handmessgeräten untersucht und ebenfalls durch kontinuierliche Glucosebestimmungen mit einem Gerät der Firma Medtronic Minimed. Der Mittelwert des BZTP wurde durch die kohlenhydratarme Ernährung in der Kerngruppe positiv

beeinflusst - er lag bei 92 mg/dl im Vergleich zu 97 mg/dl in der kohlenhydratreichen Woche. Und auch im Gesamtkollektiv, das in der kohlenhydratarmeren Woche neben dem geringeren Kohlenhydratanteil außerdem eine geringere Kalorienzufuhr hatte, lag er bei 91 mg/dl verglichen mit 97 mg/dl. Nachteile durch den geringeren Kohlenhydratgehalt sind nicht zu befürchten, da erhöhte Raten an SGA-Kindern erst bei BZTP-Mittelwerten unter 87 mg/dl auftreten.²¹ Nur eine Probandin aus dem Gesamtkollektiv hatte mit 71 mg/dl in der kohlenhydratarmeren Woche einen niedrigeren Wert. Dass die Mittelwerte, die mit Hilfe der CGMS gemessen wurden, jeweils etwas niedriger lagen als die durch BZTP bestimmten, erklärt sich dadurch, dass bei der kontinuierlichen Messung nicht nur die prä- und postprandialen Werte in die Berechnung einfließen, sondern auch die Zeiträume zwischen den Mahlzeiten und die gesamte Nacht, wo der Blutzucker relativ niedrig ist.

Diese kontinuierliche Glucosebestimmung ist der entscheidende Vorteil der CGMS-Methode. Einerseits kann man dadurch genauer zwischen gesunden Schwangeren und Gestationsdiabetikerinnen unterscheiden. Bei der Auswertung herkömmlicher Blutzuckertagesprofile würden theoretisch 17 % der Gesunden eine Insulintherapie erhalten, wenn sie vorher mit GDM diagnostiziert worden wären.⁸⁹ Ihre BZTP bei alltäglicher Ernährung ähneln also denen von insulinbedürftigen GDM-Patientinnen, wobei ihre Reaktionen auf die hohe Glucosemenge bei einem oGTT völlig normal sind. Des Weiteren werden durch die kontinuierliche Messung postprandiale Hyperglykämien entdeckt, die durch intermittierende Messungen übersehen werden. Im direkten Vergleich konnten bis zu 5,5 h/d zusätzlich als hyperglykämische Phasen identifiziert werden, die durch eine Therapieoptimierung im Anschluss beseitigt werden konnten.¹⁰⁹ Die Autoren dieser Studie schlussfolgern, dass die „Makrosomie trotz gut eingestellten Diabetes“, die oft als Grund für den Zweifel an der Notwendigkeit einer GDM-Therapie genannt wird, eventuell eine Makrosomie aufgrund unbemerkter Hyperglykämie ist.

Auch in unserer Studie zeigte sich die Überlegenheit des CGMS. Während die Anzahl der erhöhten Werte im BZTP durch die geringen absoluten Zahlen keine Unterschiede zwischen kohlenhydratarmer und -reicher Ernährung aufzeigen konnte, waren bei der Analyse der kontinuierlichen Glucosemessung kürzere Verweilzeiten in Glucosebereichen von 140 mg/dl oder höher in der kohlenhydratarmeren Woche im Vergleich zur kohlenhydratreichen Woche erkennbar. Im Gesamtkollektiv erreichte

dieser Unterschied auch Signifikanz. Eine derartige Verringerung hyperglykämischer Phasen ist wünschenswert, wobei sichergestellt sein muss, dass dadurch nicht auf der anderen Seite des Spektrums verlängerte Zeiten im hypoglykämischen Bereich entstehen. Um dies zu gewährleisten, haben wir die Verweilzeiten in Glucosebereichen von 50 mg/dl oder tiefer verglichen, wobei es weder in der Kerngruppe noch im Gesamtkollektiv signifikante Unterschiede gab. Die kohlenhydratarme Ernährung ist also in der Lage, die Glucosekonzentration zu verringern, ohne dass diese in hypoglykämische, den Fetus eventuell gefährdende Bereiche absinkt.

5.6 Laboruntersuchungen

Die zu Studienbeginn durchgeführten Laboruntersuchungen dienten in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Teilnehmerinnen keine schwerwiegenden Krankheiten hatten. Durch Natrium, Kalium und Kreatinin konnte die Nierenfunktion abgeschätzt werden, durch ASAT die Leberfunktion. Diese Werte lagen bei unseren Probandinnen in den normalen Referenzbereichen, ebenso wie TSH, welches ein Maß für die Schilddrüsenfunktion ist. Auch glykiertes Hämoglobin und Insulin lagen im Normalbereich, was für unsere Studie besonders relevant war. HbA1c ist zwar als Screeningparameter für Gestationsdiabetes nicht sensitiv genug, liefert jedoch eine gute Einschätzung des durchschnittlichen Blutzuckers der letzten Wochen.¹¹⁰ Dauerhaft erhöhte Glucosewerte führen zu hohen HbA1c-Werten, die damit ein Zeichen für eine schon länger bestehende diabetische Stoffwechsellage gewesen wären, was bei den Studienteilnehmerinnen jedoch nicht der Fall war.

Hämoglobin wurde sowohl bei Studienbeginn als auch nach der jeweiligen Ernährungsumstellung bestimmt wurde. Es lag mit Werten um 11 g/dl für die Spätschwangerschaft im erwarteten Rahmen.¹¹¹

Dass die Lipidparameter im Vergleich zu Referenzbereichen für Nichtschwangere erhöht waren, stellt ebenfalls eine normale Entwicklung während der Schwangerschaft dar. So haben Sattar et. al.¹¹² eine Verdopplung des Lipoproteins (a) zwischen 10. und 35. SSW beobachtet, und auch Cholesterin, HDL, LDL und Triglyceride steigen in der Schwangerschaft signifikant an.¹¹³ Unterschiede zwischen kohlenhydratarmer und -reicher Ernährung gab es nicht, allerdings war HDL sowohl in der kohlenhydratarmen als auch in der kohlenhydratreichen Woche signifikant niedriger als zu Studienbeginn. Dennoch war der Unterschied nur geringfügig, sodass man darüber spekulieren kann,

ob er durch eine Veränderung der Ernährung durch die Studiensituation entstanden oder doch zufällig bedingt war.

Bei Leptin zeigten sich ebenso wie bei den Lipidparametern relativ hohe Werte. Auch dies ist auf die Schwangerschaft zurückzuführen. In einer Studie von Highman et. al stieg Leptin von 25,4 ng/ml vor Beginn der Schwangerschaft auf 38,4 ng/ml in der 36. SSW an.¹¹⁴ Leptin ist ein Hormon, das vor allem im Fettgewebe produziert wird und unter anderem für das Sättigungsgefühl und die Regulation von Energieumsatz und Körpergewicht verantwortlich ist. Da die Fettmasse in der zitierten Studie in viel geringerem Maße zunahm, schlussfolgerten die Autoren, dass Schwangerschaft ein leptinresistenter Zustand sei. Das wiederum würde die Fettakkumulation begünstigen. In unserer Studie lag der durchschnittliche Leptinwert etwa bei 28 ng/ml und damit etwas niedriger als in der oben erwähnten Studie. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass es sich bei der zitierten Studie vorrangig um übergewichtige Probandinnen mit erhöhter Fettmasse handelte. In der kohlenhydratreichen Woche war Leptin höher als in der kohlenhydratarmen - im Gesamtkollektiv war dieser Unterschied auch signifikant. Da sich die durch BIA bestimmte Körperzusammensetzung nicht änderte, kann die Fettmasse allerdings nicht der einzige Faktor sein, der den Leptinspiegel beeinflusst. Welche Faktoren genau dies tun, ist durch den kurzen Zeitrahmen der Studie hier nicht zu klären, ebenso wenig wie die Relevanz, die diese Veränderungen haben könnten.

Die Ketonkörper wurden bestimmt um sicherzustellen, dass die Ernährungsumstellung nicht versehentlich zu einer Ketonämie führt, die dem Kind eventuell schaden könnte.⁶⁶ Bei keiner unserer Probandinnen war dies der Fall. Während in beiden Wochen bei etwa 80 % der Studienteilnehmerinnen keine Ketonkörper nachweisbar waren, betrug der Maximalwert in der kohlenhydratarmen Woche 0,4 mg/dl und in der kohlenhydratreichen Woche 0,3 mg/dl.

5.7 Studiendesign

Das Cross-over-Design wurde für diese Studie gewählt, da es den Vorteil hat, dass jede Probandin an beiden Studienabschnitten teilnimmt und ihre Werte miteinander verglichen werden können. Somit fallen interindividuelle Unterschiede weniger stark ins Gewicht. Zu beachten ist dabei, dass sich einerseits durch das zeitliche Voranschreiten Werte verändern können, was als Periodeneffekt bezeichnet wird, und dass

andererseits der erste Studienarm den zweiten beeinflussen kann, was den Carry-over-Effekt darstellt. Eine Auswertung des fetalen Outcomes in Abhängigkeit von der Ernährung ist nicht möglich, da jede Schwangere beide Ernährungsformen durchlaufen hat. Um Periodeneffekte, die im Verlauf einer Schwangerschaft sicher auftreten würden, möglichst zu minimieren, wurde der Studienablauf bewusst kurz gewählt und auf eine Wash-out-Periode zwischen beiden Wochen verzichtet. Eine randomisierter Beginn im kohlenhydratarmen bzw. -reichen Arm der Studie sowie die Untersuchungen zu Studienbeginn sollten Carry-over-Effekte vermeiden bzw. aufdecken.

Periodeneffekte zeigten sich vor allem bei den Laborwerten. Während ein Ansteigen der Triglyceride typisch für die Schwangerschaft ist, wäre dies auch für LDL zu erwarten gewesen.¹¹⁵ In unserer Studie nahm LDL von der ersten zur zweiten Woche leicht ab. Es wäre möglich, dass eine insgesamt bewusstere Ernährung und ein verändertes Ernährungsverhalten, verglichen mit dem Zeitraum vor der Studie, zu diesen Veränderungen geführt haben. Allerdings gibt es aus jenem Zeitraum kein Ernährungsprotokoll, um eine solche Annahme zu überprüfen. Da es sich lediglich um einen Zwei-Wochen-Zeitraum handelte und zwischen beiden Untersuchungen nur eine Woche lag, wäre es auch möglich, dass die eher geringfügigen Veränderungen zufällig entstanden sind. Ähnliches gilt für die Veränderungen im Gesamtkollektiv bezüglich des Gewichts sowie des CO₂-Volumenflusses und des prozentualen Fettanteils bei der Kalorimetrie.

Die vor Studienbeginn bestimmten Laborwerte machen deutlich, dass die statistisch vorhandenen Carry-over-Effekte bei Cholesterin und Triglyceriden im Grunde keine sind, sondern dass diese Unterschiede zwischen beiden Gruppen schon zu Beginn vorhanden waren und nicht durch die Ernährung hervorgerufen wurden.

5.8 Korrelationen zwischen Ernährung und anderen untersuchten Parametern

Um eine Aussage darüber zu treffen, welche der beiden untersuchten Ernährungsformen günstiger für die Schwangeren und ihre Kinder war, müssen die bisher betrachteten Punkte im Zusammenhang gesehen werden. Für eine quantitative Auswertung wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen Ernährungsparametern und Parametern der anderen Untersuchungen berechnet.

Während eine höhere prozentuale Kohlenhydrataufnahme im Gesamtkollektiv mit höheren LDL-Werten verbunden war, korrelierte die absolute Kohlenhydrataufnahme

mit Triglycerid- und Insulinwerten bzw. in der Kerngruppe mit Triglycerid- und Cholesterinwerten. Auch andere Studien haben eine Verschlechterung der Lipidparameter bei Ernährung mit relativ hohen Kohlenhydratanteilen beobachtet. So beobachteten Reaven et al.⁶⁷ in einer Studie an Typ-2-Diabetikern bei einem Vergleich von 40 und 60 % Kohlenhydratanteil an der Nahrung unter kohlenhydratarmer Ernährung niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte sowie geringere Triglycerid- und Insulinlevel. Zusätzlich verglichen sie die Auswirkungen verschiedener Kohlenhydratarten bei einer Ernährung mit 50 % Kohlenhydraten, 30 % Fetten und 20 % Proteinen. Die Gruppe, die 16 % der Kalorienzahl als Saccharose zu sich nahm, hatte höhere Glucose-, Triglycerid- und VLDL-Werte als die Gruppe, bei der nur 2 % der Kalorien Saccharose waren und die restlichen Kohlenhydrate komplex. Entscheidend ist also nicht nur die Menge sondern auch die Art der Kohlenhydrate. Ein Maß dafür ist der glykämische Index GI, der definiert ist als die AUC des Blutzuckers nach Aufnahme der Menge eines Nahrungsmittels, die 50 g Kohlenhydrate enthält, verglichen mit der AUC, die durch 50 g reine Glucose generiert würde. Eine Studie von Wolever et al.¹¹⁶ an IGT-Patienten hat ergeben, dass sich eine Verringerung des Kohlenhydratanteils um 10 % gleichermaßen positiv auswirkt wie eine Verringerung des durchschnittlichen GI von 61 auf 53 Einheiten, wobei der GI von Glucose definitionsgemäß 100 war. Beide Diäten konnten nach vier Wochen sowohl die mittleren Plasmaglukosewerte um 5 mg/dl bzw. 0,3 mmol/l als auch die postprandialen Spitzen senken. Bei uns zeigten sich ähnliche Verbesserungen der durchschnittlichen Glucosewerte. Des Weiteren war eine erhöhte absolute Kohlenhydratmenge mit längeren hyperglykämischen Phasen verbunden, was in der kohlenhydratreichen Woche deutlicher wurde als in der kohlenhydratarmen.

Die Menge der aufgenommenen Kohlenhydrate korrelierte außerdem signifikant positiv oder negativ mit den meisten BIA- und mit vielen Kalorimetrieparametern. Dies ist weniger im Sinne einer Beeinflussung der Körperzusammensetzung durch die Ernährung zu verstehen als vielmehr einer Beeinflussung der Ernährungsparameter durch die Körperzusammensetzung. Mit steigendem Körpergewicht, was wiederum eine höhere absolute und relative Fettmasse sowie einen erhöhten Sauerstoff- und Kohlendioxidumsatz bedeutet, ist eine höhere Kalorien- und BE-Aufnahme verbunden. Die auf das Körpergewicht bezogene Kalorienmenge korreliert hingegen negativ mit dem Gewicht, da Übergewicht vor allem zusätzliche Fettmasse bedeutet, die metabolisch wenig aktiv ist im Gegensatz zur stoffwechselaktiven Magermasse, deren

Menge sich kaum verändert. Aus diesem Zusammenhang lässt sich auch erklären, warum Insulin negativ mit der relativen Kalorienaufnahme korreliert. Eine geringe Kalorienmenge pro Kilogramm Körpergewicht deutet auf ein hohes absolutes Gewicht hin, das auch andere Studien mit hohen Insulinwerten bzw. einer hohen AUC der Insulinantwort während eines oGTT in Verbindung bringen.¹¹⁷ Dass Leptin sich ähnlich verhält, könnte damit zusammenhängen, dass es unter anderem durch Insulin reguliert wird.¹¹⁸

5.9 Vergleich normalen Kohlenhydratstoffwechsels mit Gestationsdiabetes

Die Klassifizierung in Gesunde, IGT- und GDM-Probandinnen erfolgte anhand der oGTT-Ergebnisse. Dabei wurden Frauen mit zwei oder mehr erhöhten Werten bei mindestens einem der drei Tests als GDM-Patientinnen eingestuft, ein erhöhter Wert in mindestens einem der Tests führte zur Diagnose IGT, während die restlichen Teilnehmerinnen keine erhöhten Werte und damit auch keine Glucosetoleranzstörung hatten. Nach Ablauf der zweiwöchigen Studie wurden die Probandinnen, die mit IGT oder GDM diagnostiziert worden waren, nach den Kriterien der ADA¹¹⁹ therapiert.

Im Vergleich der drei Gruppen wurde deutlich, dass die GDM-Patientinnen ein höheres Körpergewicht hatten als die Probandinnen der IGT-Gruppe, welche wiederum mehr wogen als die Gesunden. Obwohl alle drei Gruppen die Ernährungsempfehlungen ähnlich gut eingehalten hatten, zeigten sich bei den Glucose- und Laborwerten Unterschiede. Die Glucoseintoleranz bedingte eine längere Verweildauer in hyperglykämischen Bereichen, wobei auch die kohlenhydratarme Diät die Durchschnittswerte der GDM-Gruppe nicht gänzlich auf Werte der Gesunden senken konnte. Sie bot aber mit mittleren Glucosewerten von 98 mg/dl gegenüber 104 mg/dl in der kohlenhydratreichen Woche deutliche Vorteile, da mit steigendem Blutzuckermittelwert auch die Rate an LGA-Kindern zunimmt. GDM-Patientinnen mit gut eingestellten Glucosewerten zwischen 87 und 104 mg/dl tragen kein erhöhtes Risiko, ein makrosomes Kind zu gebären. Währenddessen ist bei Gestationsdiabetikerinnen mit mittleren Blutzuckerwerten über 104 mg/dl das Risiko verdoppelt im Vergleich zu gesunden Schwangeren mit ebenso hohen Werten bzw. vierfach erhöht im Vergleich zu den Gesunden und GDM-Patientinnen mit mittleren Werten.²¹ In unserer Studie hatten in der kohlenhydratarmen Woche lediglich 17 % der Gestationsdiabetikerinnen derart erhöhte Blutzuckermittelwerte verglichen mit 56 % in der kohlenhydratreichen Woche.

Warum in der IGT-Gruppe die hypoglykämische Zeit in der kohlenhydratarmen Woche dermaßen kürzer war als in der kohlenhydratreichen und den Ergebnissen der anderen beiden Gruppen entgegenstand, ist unklar. In diesen unterscheidet sich die Verweildauer in niedrigen Glucosebereichen nicht wesentlich voneinander. Die Leptinwerte lagen in der GDM-Gruppe höher als bei den Gesunden, was vermutlich an der größeren Fettmasse liegt, in der das Leptin produziert wird. Dabei fällt auf, dass bei den Gesunden der Leptinspiegel durch die Ernährung beeinflussbar war, während es sowohl in der IGT- als auch in der GDM-Gruppe diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen kohlenhydratarmer und -reicher Ernährung gab. Während sich die meisten Lipidparameter bei den Gestationsdiabetikerinnen nicht von denen der Gesunden unterschieden, war HDL bei ihnen niedriger und die Triglyceridwerte lagen deutlich höher. Dies deckt sich mit anderen Studien, die einerseits hohe Triglyceridwerte in der Frühschwangerschaft als Risikofaktor für die Entwicklung von GDM beschreiben¹²⁰ als auch höhere Triglyceridwerte im letzten Trimenon im Vergleich zu gesunden Schwangeren beobachtet haben.¹²¹ Beeinflussen ließen sich die Lipidparameter durch die Ernährungsform nicht.

Eine Studie zur Ernährung von Gestationsdiabetikerinnen zeigt, dass eine Reduktion der ursprünglichen Kalorienzufuhr um ein Drittel, was einer täglichen Aufnahme von ca. 1600 - 1800 kcal/d entspricht, zu einer Verbesserung der Blutzuckerwerte um 22 % führt, ohne eine Ketonämie auszulösen.¹²² Jovanovic-Peterson und Peterson sehen einen Hauptansatzpunkt in der Therapie des GDM in der Empfehlung von täglich 30 kcal/kg für Normalgewichtige bzw. 24 kcal/kg für Übergewichtige bei 40 % Kohlenhydraten.¹²³ Es konnte gezeigt werden, dass der postprandiale Peak des Blutzuckers direkt mit dem Kohlenhydratgehalt der Nahrung korreliert mit einem Koeffizienten von bis zu 0,95.¹²⁴ Um unter 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l zu bleiben, mussten Werte unter 45, 55 bzw. 50 % eingehalten werden für Frühstück, Mittagessen bzw. Abendbrot - um 120 mg/dl bzw. 6,7 mmol/l zu erreichen, waren 33, 45 bzw. 40 % Kohlenhydrate nötig. Ein durchschnittlicher Wert von 40 % scheint somit optimal zu sein.

Diese Ergebnisse und die bereits zitierte Studie von Major⁶⁸ führten dazu, dass die ADA seit einigen Jahren für Gestationsdiabetikerinnen eine Ernährung mit 40 % Kohlenhydraten empfiehlt.¹⁴ Im Gegensatz dazu rät sie Typ-2-Diabetikern weiterhin, 45 - 65 % Kohlenhydrate zu sich zu nehmen und eine Absolutmenge von 130 g/d nicht zu

unterschreiten¹²⁵, wobei es auch für Übergewichtige und Typ-2-Diabetiker Studien gäbe, die nach einjähriger Diät verbesserte Lipidparameter und Blutzuckerwerte bei kohlenhydratarmer Diät nachweisen.^{126,127} Die weitverbreitete Skepsis gegenüber „low carb“ scheint häufig in dessen Gleichsetzung mit der Atkins-Diät begründet zu sein, die eine Kohlenhydratmenge von 30 g oder weniger pro Tag propagiert. Dies ist jedoch nicht Ziel einer moderaten Kohlenhydratrestriktion - vielmehr soll eine Beschränkung des mit reduziertem Fettkonsum oft einhergehenden starken Anstieges des Kohlenhydratverzehrs erreicht werden, da Fette das Sättigungsgefühl verstärken, während kurzkettige Kohlenhydrate zu Blutzuckerschwankungen führen, die wiederum Heißhungerattacken mit zusätzlicher Nahrungsaufnahme auslösen und die Insulinresistenz verstärken.¹²⁸ Eine treffendere Bezeichnung für den in unserer Studie erreichten 40-prozentigen Anteil von Kohlenhydraten an der Gesamtenergieaufnahme könnte demnach „moderate carb“ sein - eine niedrig normale Menge, die zu keinerlei Einschränkungen, aber diversen Verbesserungen führt. Dass dabei eine Unterschreitung der von der ADA empfohlenen Mindestmenge von 130 g/d kaum zu befürchten ist, zeigt unsere Studie, in der die Probandinnen durchschnittlich 170 g/d in der kohlenhydratarmen bzw. 250 g/d in der kohlenhydratreichen Woche zu sich nahmen. Lediglich fünf Teilnehmerinnen lagen in der kohlenhydratarmen Woche darunter mit einem Minimalwert von 109 g/d, wobei bei keiner von ihnen Ketonkörper nachweisbar waren. Eine Ernährung mit moderaten Kohlenhydratmengen von 40 % erscheint folglich bei Gestationsdiabetikerinnen sowohl vorteilhaft als auch sicher.

Da sich diese Studie für die einzelne Probandin lediglich über einen zweiwöchigen Zeitraum erstreckte und jeweils beide Ernährungsformen durchlaufen wurden, kann von unserer Seite keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Verbesserungen der kohlenhydratarmen Woche auch dauerhaft nachweisbar wären bzw. ob die Probandinnen die vorteilhafte Ernährung beibehalten hätten. Für langfristige Ergebnisse ist das Maß der Compliance ausschlaggebend, da nicht eingehaltene Ernährungsempfehlungen jedweder Art auch nicht zu Verbesserungen führen können.¹²⁹ Obwohl 86 % der Gestationsdiabetikerinnen besorgt über die mögliche Entstehung eines Typ-2-Diabetes sind, schaffen es viele von ihnen nicht, ihren Lebensstil dauerhaft den Empfehlungen zu verstärkter körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung anzupassen.¹³⁰ In einer Studie von Linne et al. hatten 15 Jahre nach der Geburt ihres ersten Kindes 35 % der Gestationsdiabetikerinnen einen Typ-2-

Diabetes entwickelt.¹³¹ Während sie 15 kg zugenommen hatten, hatte die gesunde Vergleichsgruppe ebenso wie die Gesamtheit ehemaliger GDM-Patientinnen durchschnittlich 8 kg zugenommen. Das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, scheint bei Gestationsdiabetikerinnen allerdings nicht in gleichem Maße beeinflussbar zu sein wie bei Gesunden. Während in der Kontrollgruppe Stillen die Inzidenz von Typ-2-Diabetes für einen Zeitraum von 15 Jahren deutlich senken konnte, veränderte sich das Risiko für GDM-Patientinnen, welches ohnehin fünfmal höher lag, durch das Stillen nicht.¹³² Für Aussagen über langfristige Effekte einer kohlenhydratarmen Ernährung sind weitere Studien notwendig.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte, inwieweit eine Veränderung der Makronährstoffanteile in der Ernährung Schwangerer zu Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels sowie zu Veränderungen der Parameter der indirekten Kalorimetrie und der bioelektrischen Impedanzanalyse führt.

An der prospektiv angelegten Studie nahmen 52 Probandinnen teil, die nacheinander beide Studienarme mit kohlenhydratarmer bzw. kohlenhydratreicher Ernährung durchliefen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Ernährung mit moderaten Kohlenhydratmengen von 40 % zu niedrigeren mittleren Glucosewerten und einer kürzeren Verweildauer in hyperglykämischen Bereichen bei Schwangeren im dritten Trimenon führt. Relevant erscheint dies vor allem für Frauen mit Gestationsdiabetes, da sie bei schlechter Blutzuckereinstellung ein erhöhtes Risiko für ein makrosomes Kind tragen. Während in der kohlenhydratreichen Woche 56 % der Gestationsdiabetikerinnen Blutzuckermittelwerte über 104 mg/dl aufwiesen, was einer anderen Studie zufolge²¹ ein vierfach erhöhtes Makrosomierisiko für das Kind bedeutet, waren es unter der kohlenhydratärmeren Ernährung nur 17 %.

Aus dem Vergleich der Kalorimetriemessungen und Ernährungsprotokolle von Kerngruppe und Gesamtkollektiv konnte geschlossen werden, dass die alltägliche Ernährung außerhalb der Studie eher reich an Kohlenhydraten zu sein scheint und dass die Aufforderung, den prozentualen Kohlenhydratanteil zu verringern, bei Frauen mit höherer absoluter Kalorienzufuhr gleichzeitig zu einer Kalorienreduzierung führt. Der Ruheumsatz konnte durch die Kalorimetrie zuverlässig individuell bestimmt werden und war nicht von der Ernährung abhängig. Die durch die Kalorimetrie errechneten Oxidationsraten der Makronährstoffe spiegelten hingegen die Makronährstoffanteile der Ernährung wider. Eine Ernährung mit 39 % Kohlenhydraten und 41 % Fetten führte zu Oxidationsraten von 17 bzw. 72 %, während 49 % Kohlenhydrate und 34 % Fette Oxidationsraten von 30 bzw. 61 % zur Folge hatten. Die Differenzen zwischen Ernährungsprotokoll und Kalorimetrie sind dabei auf die Tatsache zurückzuführen, dass postprandial Umbau- und Speichervorgänge ablaufen, die Kalorimetrie aber in nüchternem Zustand erfolgt. Quantitative Rückschlüsse von Oxidationsraten auf Ernährungszusammensetzung sind daher nur eingeschränkt möglich.

Während die bioelektrische Impedanzanalyse wertvolle Informationen über den

Ernährungszustand und die Körperzusammensetzung bei Schwangeren geben konnte, war sie für den Nachweis kurzfristiger Änderungen der Nahrungszusammensetzung nicht geeignet. Unabhängig von der Art der Ernährung ergaben sich ein Gesamtkörperwasser von ca. 38,5 kg und eine Magermasse von ca. 52,5 kg. Die im Vergleich zu Nichtschwangeren leicht erniedrigten Resistancewerte von ca. 485 Ω wiesen auf den höheren Wassergehalt Schwangerer hin und die etwas höheren Reactancewerte von ca. 51 Ω auf die erhöhte Zellmasse.

Die Ernährung mit geringerem Kohlenhydratanteil hat sich als vorteilhaft erwiesen und kann Schwangeren sowie insbesondere Gestationsdiabetikerinnen empfohlen werden, wobei komplexe Kohlenhydrate den kurzen Zuckern und ungesättigte Fettsäuren den gesättigten vorzuziehen sind. Der Gesamtenergiebedarf sollte grundsätzlich unter Berücksichtigung von Ruheumsatz und körperlicher Aktivität evaluiert werden. Da eine quantitative Bestimmung der körperlichen Aktivität durch den hohen Aufwand nicht generell durchführbar ist, ist eine Abschätzung durch Messung des Ruheumsatzes und Zugrundelegung eines Aktivitätsniveaus⁷⁶ von ca. 1,3 möglich. Neben der Ermittlung des Kalorienbedarfs ist die Berechnung der Menge an Broteinheiten empfehlenswert, da diese anders als prozentuale Anteile direkt von den Patientinnen kontrollierbar sind. Da es bei einigen Probandinnen zur leichten Kalorienreduktion kam, sollte bei Verdacht auf Malnutrition großzügig eine Kontrolle der Ketonkörper durchgeführt werden.

Der Überzeugung und Motivation der Schwangeren ist besondere Bedeutung beizumessen, da nur ein grundlegendes Verständnis der Stoffwechselforgänge und der Konsequenzen zu einer selbst motivierten und dauerhaften Ernährungsumstellung führen kann. Diese wiederum erscheint in der Schwangerschaft umso wichtiger angesichts der Erkenntnis, dass die perinatale Ernährungssituation noch im Erwachsenenalter die Regulation des Körpergewichts sowie die Disposition zu Übergewicht und Typ-2-Diabetes beeinflusst.¹³³

Literaturverzeichnis

1. King H: Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998, 21 Suppl 2:B9-13
2. Bennewitz HG: De diabete mellito, graviditatis symptomate Thesis, University of Berlin, 1828
3. Somville T: [Diabetes and pregnancy]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1990, 194:51-57
4. Catalano PM: Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1994, 37:25-38
5. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G: Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997, 20:1470-1475
6. Sivan E, Homko CJ, Whittaker PG, Reece EA, Chen X, Boden G: Free fatty acids and insulin resistance during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:2338-2342
7. Herrera E, Gomez-Coronado D, Lasuncion MA: Lipid metabolism in pregnancy. *Biol Neonate* 1987, 51:70-77
8. Buchanan TA: Glucose metabolism during pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1991, 27:432-441
9. Kalkhoff RK, Kandaraki E, Morrow PG, Mitchell TH, Kelber S, Borkowf HI: Relationship between neonatal birth weight and maternal plasma amino acid profiles in lean and obese nondiabetic women and in type I diabetic pregnant women. *Metabolism* 1988, 37:234-239
10. Herrera E, Amusquivar E: Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 2000, 16:202-210
11. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:903-916
12. Beard RW, Hoet JJ: Is gestational diabetes a clinical entity? *Diabetologia* 1982, 23:307-312
13. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. *Frauenarzt* 2001, 42:891ff
14. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004, 27 Suppl 1:S88-90
15. O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* 1964, 13:278-285
16. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 144:768-773
17. Weiss PA, Haeusler M, Kainer F, Purstner P, Haas J: Toward universal criteria for gestational diabetes: relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178:830-835
18. Catalano PM, Tyzbit ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993, 264:E60-67
19. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J: Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003, 133:1674S-1683S

20. Catalano PM, Roman NM, Tyzbit ED, Merritt AO, Driscoll P, Amini SB: Weight gain in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993, 81:523-528
21. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M: Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161:646-653
22. Cheney C, Shragg P, Hollingsworth D: Demonstration of heterogeneity in gestational diabetes by a 400-kcal breakfast meal tolerance test. *Obstet Gynecol* 1985, 65:17-23
23. Ryan EA, Enns L: Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67:341-347
24. Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, Sims EA: Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179:156-165
25. O'Sullivan JB: Body weight and subsequent diabetes mellitus. *Jama* 1982, 248:949-952
26. Hanna FW, Peters JR: Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002, 19:351-358
27. Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA: Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179:1038-1042
28. Uvena-Celebrezze J, Catalano PM: The infant of the woman with gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000, 43:127-139
29. Van Assche FA: Symmetric and asymmetric fetal macrosomia in relation to long-term consequences. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177:1563-1564
30. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holzappel S, Biringier A, et al.: Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173:146-156
31. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R: The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 157:758-763
32. Schafer-Graf UM, Dupak J, Vogel M, Dudenhausen JW, Kjos SL, Buchanan TA, Vetter K: Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value. *J Perinat Med* 1998, 26:27-36
33. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE: Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998, 21 Suppl 2:B142-149
34. Plagemann A: Perinatal nutrition and hormone-dependent programming of food intake. *Horm Res* 2006, 65 Suppl 3:83-89
35. Jarrett RJ: Gestational diabetes: a non-entity? *Bmj* 1993, 306:37-38
36. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005, 352:2477-2486
37. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985, 727:1-113
38. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM: Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192:989-997
39. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV: Gestational diabetes and

- perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973, 116:901-904
40. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH: Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980, 3:458-464
 41. Coustan DR, Lewis SB: Insulin therapy for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1978, 51:306-310
 42. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K: Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *Jama* 1996, 275:1165-1170
 43. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM: Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161:415-419
 44. Bung P, Artal R: Gestational diabetes and exercise: a survey. *Semin Perinatol* 1996, 20:328-333
 45. Bung P, Bung C, Artal R, Khodiguian N, Fallenstein F, Spatling L: Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus--results of a randomized prospective longitudinal study. *J Perinat Med* 1993, 21:125-137
 46. Reece EA, Coustan DR, Sherwin RS, Tuck S, Bates S, O'Connor T, Tamborlane WV: Does intensive glycemic control in diabetic pregnancies result in normalization of other metabolic fuels? *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165:126-130
 47. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985, 724:1-206
 48. Hytten FE, Leitch I: *The physiology of human pregnancy*, Oxford Blackwell, 1971
 49. Durnin JV: Energy requirements of pregnancy. An integrated study in five countries: background and methods. *Lancet* 1987, 2:895-896
 50. Durnin JV, McKillop FM, Grant S, Fitzgerald G: Energy requirements of pregnancy in Scotland. *Lancet* 1987, 2:897-900
 51. van Raaij JM, Vermaat-Miedema SH, Schonk CM, Peek ME, Hautvast JG: Energy requirements of pregnancy in The Netherlands. *Lancet* 1987, 2:953-955
 52. Thongprasert K, Tanphaichitre V, Valyasevi A, Kittigool J, Durnin JV: Energy requirements of pregnancy in rural Thailand. *Lancet* 1987, 2:1010-1012
 53. Lawrence M, Lawrence F, Coward WA, Cole TJ, Whitehead RG: Energy requirements of pregnancy in The Gambia. *Lancet* 1987, 2:1072-1076
 54. Tuazon MA, van Raaij JM, Hautvast JG, Barba CV: Energy requirements of pregnancy in the Philippines. *Lancet* 1987, 2:1129-1131
 55. Schoeller DA: How accurate is self-reported dietary energy intake? *Nutr Rev* 1990, 48:373-379
 56. Golay A, Schutz Y, Meyer HU, Thiebaud D, Curchod B, Maeder E, Felber JP, Jequier E: Glucose-induced thermogenesis in nondiabetic and diabetic obese subjects. *Diabetes* 1982, 31:1023-1028
 57. Illingworth PJ, Jung RT, Howie PW, Isles TE: Reduction in postprandial energy expenditure during pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987, 294:1573-1576
 58. Spaaij CJ, van Raaij JM, Van der Heijden LJ, Schouten FJ, Drijvers JJ, De Groot LC, Boekholt HA, Hautvast JG: No substantial reduction of the thermic effect of a meal during pregnancy in well-nourished Dutch women. *Br J Nutr* 1994, 71:335-344
 59. Bronstein MN, Mak RP, King JC: The thermic effect of food in normal-weight and overweight pregnant women. *Br J Nutr* 1995, 74:261-275

60. de Groot LC, Boekholt HA, Spaaij CK, van Raaij JM, Drijvers JJ, van der Heijden LJ, van der Heide D, Hautvast JG: Energy balances of healthy Dutch women before and during pregnancy: limited scope for metabolic adaptations in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1994, 59:827-832
61. van Raaij JM, Schonk CM, Vermaat-Miedema SH, Peek ME, Hautvast JG: Energy cost of physical activity throughout pregnancy and the first year postpartum in Dutch women with sedentary lifestyles. *Am J Clin Nutr* 1990, 52:234-239
62. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C: Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest* 1986, 78:1568-1578
63. Forsum E, Sadurskis A, Wager J: Resting metabolic rate and body composition of healthy Swedish women during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1988, 47:942-947
64. Durnin JV: Energy requirements of pregnancy: an integration of the longitudinal data from the five-country study. *Lancet* 1987, 2:1131-1133
65. van Raaij JM: Energy requirements of pregnancy for healthy Dutch women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995, 61:7-13
66. Churchill JA, Berendes HW, Nemore J: Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. A report from the Collaborative Sdy of Cerebral Palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1969, 105:257-268
67. Reaven GM: Effect of dietary carbohydrate on the metabolism of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nutr Rev* 1986, 44:65-73
68. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA: The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998, 91:600-604
69. Romon M, Nuttens MC, Vambergue A, Verier-Mine O, Biaisque S, Lemaire C, Fontaine P, Salomez JL, Beuscart R: Higher carbohydrate intake is associated with decreased incidence of newborn macrosomia in women with gestational diabetes. *J Am Diet Assoc* 2001, 101:897-902
70. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS: Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004, 79:479-486
71. Wang Y, Storlien LH, Jenkins AB, Tapsell LC, Jin Y, Pan JF, Shao YF, Calvert GD, Moses RG, Shi HL, Zhu XX: Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Care* 2000, 23:460-464
72. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB: Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006, 29:2223-2230
73. da Rocha EE, Alves VG, Silva MH, Chiesa CA, da Fonseca RB: Can measured resting energy expenditure be estimated by formulae in daily clinical nutrition practice? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005, 8:319-328
74. Webb P: Energy expenditure and fat-free mass in men and women. *Am J Clin Nutr* 1981, 34:1816-1826
75. Assel B, Rossi K, Kalhan S: Glucose metabolism during fasting through human pregnancy: comparison of tracer method with respiratory calorimetry. *Am J Physiol* 1993, 265:E351-356
76. Butte NF, Hopkinson JM, Mehta N, Moon JK, Smith EO: Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1999, 69:299-307
77. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC: Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969, 27:531-534

78. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI: Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985, 41:810-817
79. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C: Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004, 23:1226-1243
80. Data-Input: *Das BIA-Kompendium*. 2003
81. Ghezzi F, Franchi M, Balestreri D, Lischetti B, Mele MC, Alberico S, Bolis P: Bioelectrical impedance analysis during pregnancy and neonatal birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001, 98:171-176
82. Lukaski HC, Siders WA, Nielsen EJ, Hall CB: Total body water in pregnancy: assessment by using bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr* 1994, 59:578-585
83. Van Loan MD, Kopp LE, King JC, Wong WW, Mayclin PL: Fluid changes during pregnancy: use of bioimpedance spectroscopy. *J Appl Physiol* 1995, 78:1037-1042
84. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P: A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001, 24:2030-2034
85. Nyback-Nakell A, von Heijne M, Adamson U, Lins PE, Landstedt-Hallin L: Accuracy of continuous nocturnal glucose screening after 48 and 72 hours in type 2 diabetes patients on combined oral and insulin therapy. *Diabetes Metab* 2004, 30:517-521
86. Metzger M, Leibowitz G, Wainstein J, Glaser B, Raz I: Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care* 2002, 25:1185-1191
87. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH: The Continuous Glucose Monitoring System during pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus: accuracy assessment. *Diabetes Technol Ther* 2004, 6:645-651
88. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Kaplan B, Phillip M, Hod M: Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies--a pilot study. *Diabet Med* 2003, 20:558-562
89. Buhling KJ, Kurzidim B, Wolf C, Wohlfarth K, Mahmoudi M, Wascher C, Siebert G, Dudenhausen JW: Introductory experience with the continuous glucose monitoring system (CGMS; Medtronic Minimed) in detecting hyperglycemia by comparing the self-monitoring of blood glucose (SMBG) in non-pregnant women and in pregnant women with impaired glucose tolerance and gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004, 112:556-560
90. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, Lillenthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, A MWJS, Pichard C: Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004, 23:1430-1453
91. Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L: Is the impedance index (ht^2/R) significant in predicting total body water? *Am J Clin Nutr* 1992, 56:835-839
92. O'Sullivan JB: Establishing criteria for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1980, 3:437-439
93. Kushner RF, Schoeller DA: Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986, 44:417-424
94. Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN, Jr., Wang J: Estimation

- of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement. *Am J Clin Nutr* 1991, 54:26-29
95. Statistisches-Bundesamt-Deutschland: Durchschnittliches Alter der Mütter bei der Geburt ihrer lebendgeborenen Kinder. 2004
 96. Kopp-Hoolihan LE, van Loan MD, Wong WW, King JC: Longitudinal assessment of energy balance in well-nourished, pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1999, 69:697-704
 97. Forsum E, Kabir N, Sadurskis A, Westerterp K: Total energy expenditure of healthy Swedish women during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1992, 56:334-342
 98. Coustan DR, Carpenter MW: The diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998, 21 Suppl 2:B5-8
 99. Harris JA, Benedict FG: A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1918, 4:370-373
 100. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C: Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2005, 105:775-789
 101. Schutz Y: On problems of calculating energy expenditure and substrate utilization from respiratory exchange data. *Z Ernährungswiss* 1997, 36:255-262
 102. Ferrannini E: The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 1988, 37:287-301
 103. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Altomare F, Sorge R, Casalino B, De Lorenzo A, Arduini D: Body composition during normal pregnancy: reference ranges. *Acta Diabetol* 2003, 40 Suppl 1:S225-232
 104. Kopp-Hoolihan LE, van Loan MD, Wong WW, King JC: Fat mass deposition during pregnancy using a four-component model. *J Appl Physiol* 1999, 87:196-202
 105. Catalano PM, Wong WW, Drago NM, Amini SB: Estimating body composition in late gestation: a new hydration constant for body density and total body water. *Am J Physiol* 1995, 268:E153-158
 106. Lof M, Forsum E: Hydration of fat-free mass in healthy women with special reference to the effect of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004, 80:960-965
 107. McCarthy EA, Strauss BJ, Walker SP, Permezel M: Determination of maternal body composition in pregnancy and its relevance to perinatal outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2004, 59:731-742; quiz 745-736
 108. Buhling KJ, Winkel T, Wolf C, Kurzdin B, Mahmoudi M, Wohlfarth K, Wascher C, Schink T, Dudenhausen JW: Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population evaluated by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Perinat Med* 2005, 33:125-131
 109. Jovanovic L: The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2000, 2 Suppl 1:S67-71
 110. Reece EA, Assimakopoulos E, Hagay Z, DeGennaro N, Zheng XZ, Hobbins JC: Assessment of carbohydrate tolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1991, 46:1-14
 111. Onwukeme KE, Uguru VE: Haematological values in pregnancy in Jos. *West Afr J Med* 1990, 9:70-75
 112. Sattar N, Clark P, Greer IA, Shepherd J, Packard CJ: Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Atherosclerosis* 2000, 148:407-411

113. Piechota W, Staszewski A: Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992, 45:27-35
114. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM: Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178:1010-1015
115. Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT, Juonala M, Heiskanen N, Lyyra-Laitinen T, Viikari JS, Vanninen E, Heinonen S: Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ J* 2006, 70:768-772
116. Wolever TM, Mehling C: Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2003, 77:612-621
117. Landon MB, Osei K, Platt M, O'Dorisio T, Samuels P, Gabbe SG: The differential effects of body fat distribution on insulin and glucose metabolism during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171:875-884
118. Utriainen T, Malmstrom R, Makimattila S, Yki-Jarvinen H: Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h in normal subjects. *Diabetes* 1996, 45:1364-1366
119. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000, 23 Suppl 1:S77-79
120. Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, Luthy DA: Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005, 70:134-142
121. Koukkou E, Watts GF, Lowy C: Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol* 1996, 49:634-637
122. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T, Bonet B: Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *J Am Coll Nutr* 1991, 10:649-667
123. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM: Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr* 1990, 9:320-325
124. Peterson CM, Jovanovic-Peterson L: Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes. *Diabetes* 1991, 40 Suppl 2:172-174
125. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care* 2006, 29 Suppl 1:S4-42
126. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams M, Gracely EJ, Samaha FF: The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004, 140:778-785
127. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, Brinkley L, Chen YD, Grundy SM, Huet BA, et al.: Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Jama* 1994, 271:1421-1428
128. Arora SK, McFarlane SI: The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab (Lond)* 2005, 2:16
129. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003, 348:2082-2090

130. Stage E, Ronneby H, Damm P: Lifestyle change after gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004, 63:67-72
131. Linne Y, Barkeling B, Rossner S: Natural course of gestational diabetes mellitus: long term follow up of women in the SPAWN study. *Bjog* 2002, 109:1227-1231
132. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB: Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *Jama* 2005, 294:2601-2610
133. Plagemann A: Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav* 2005, 86:661-668

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Kai Bühling für die intensive Betreuung meiner Arbeit danken. Ohne seine stets umgehende und konstruktive Kritik und seine Fähigkeit, mich konsequent voranzutreiben, wäre die Vollendung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ebenso herzlicher Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Christiane Wolf, die es verstand, mich immer wieder von Neuem zu Motivieren.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik, die mich in irgendeiner Weise bei dieser Arbeit unterstützt haben, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Joachim Dudenhausen für seine Anregungen sowie Frau Ursula Stein für ihre geduldigen Erläuterungen bezüglich der labortechnischen Untersuchungen.

Theresa Reuther und Franziska Hermann danke ich für ihre Ausdauer und Konzentration beim Redigieren der Arbeit.

Herzlichen Dank an Anne Schwarz und all die anderen Menschen in meiner Umgebung, die mir durch ihr Interesse an meiner Arbeit immer wieder die Relevanz meines Themas vor Augen geführt haben.

Besonderer Dank gilt meiner Familie für ihr unerschütterliches Vertrauen in mich. Im Speziellen danke ich meiner Mutter und meiner Tante für ihre Unterstützung meines Studiums, meinem Mann für seine grenzenlose Geduld und Maren und Linda für Ihre Fähigkeit, mich all die Arbeit vergessen zu lassen.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung an Eides statt

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertationsschrift von mir selbständig und ohne Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Es wurden keine außer den angegebenen Hilfsmitteln und Literaturquellen verwendet.

Berlin, den

Katrin Brandt