

**Aus der Universitätsklinik
für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV
Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin**

**Untersuchung zum Körperfettanteil Neugeborener
von Müttern mit Gestationsdiabetes mellitus sowie
Neugeborener von Müttern ohne Nachweis eines
Gestationsdiabetes mellitus**

**Eine prospektive, nicht-interventionelle,
klinische Studie unter Verwendung der
Air Displacement Plethysmography**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Lena Svenja Balles,
geb. Storz**

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. R. Franz

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Neu

Meinem Ehemann,
meinen Eltern und
meinen Schwestern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
Abkürzungsverzeichnis.....	XII
1. Einleitung.....	1
1.1. Gestationsdiabetes mellitus	1
1.1.1. Definition.....	1
1.1.2. Pathophysiologie	1
1.1.3. Epidemiologie	2
1.1.4. Folgen für die Mutter.....	2
1.1.5. Folgen für das Kind.....	3
1.1.6. Screening und Diagnostik.....	5
1.1.7. Therapie und Zielwerte	6
1.1.8. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter	7
1.2. Körperzusammensetzung von Neugeborenen	8
1.2.1. Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung	8
1.2.2. Air Displacement Plethysmography	9
1.3. Fragestellungen	9
2. Methoden	10
2.1. Ethik und Registrierung	10
2.2. Design, Fallzahl und Zielparameter.....	10
2.3. Neugeborene	11
2.3.1. Rekrutierung	11
2.3.2. Studienpopulation	11
2.3.3. Einschlusskriterien Referenzgruppe	11
2.3.4. Einschlusskriterien Studiengruppe A	12

2.3.5.	Einschlusskriterien Studiengruppe B	12
2.3.6.	Ausschlusskriterien	12
2.4.	Studienablauf und Datenerhebung.....	12
2.4.1.	Studienablauf.....	12
2.4.2.	Fragebogen	13
2.4.3.	Durchführung der Messung	13
2.4.3.1.	Vorbereitung der Neugeborenen.....	13
2.4.3.2.	Kalibrierung des PEA POD®.....	13
2.4.3.3.	Messung des Körpergewichts	14
2.4.3.4.	Messung des Körpervolumens.....	14
2.4.3.5.	Messung der Körperlänge	15
2.4.3.6.	Abgebrochene Messungen	15
2.5.	Methode	15
2.5.1.	Physikalische Grundlagen zur Messung der Körperzusammensetzung mit dem PEA POD®	15
2.5.2.	Bestandteile des PEA POD®.....	16
2.5.2.1.	Software	16
2.5.3.	Ermittlung der einzelnen Messgrößen	16
2.5.3.1.	Messung des Körpergewichts in Gramm durch den PEA POD®.....	16
2.5.3.2.	Messung des Körpervolumens in Litern durch den PEA POD®.....	17
2.5.4.	Kalibrierung des PEA POD®	17
2.5.5.	Sicherheit des Neugeborenen im PEA POD®.....	19
2.5.6.	Das Ulmer Stadiometer zur Messung der Körperlänge in Zentimetern	19

2.5.7. Berechnung des Standard Deviation Scores für das Geburtsgewicht und Einteilung der Neugeborenen anhand ihres Geburtsgewichts	19
2.5.8. Messung des Blutzuckers bei Neugeborenen	20
2.5.9. Erhebung der Daten der mütterlichen Blutzucker-Selbstmessung während der Schwangerschaft.....	20
2.5.10. Berechnung der Area under the Curve der Werte des 75-g oralen Glukose-Toleranz-Testes	21
2.6. Statistische Auswertung und Aufbewahrung	21
3. Ergebnisse.....	22
3.1. Einteilung der Studienteilnehmer in Gruppen.....	22
3.2. Demographische und klinische Daten der Referenzgruppe bei Geburt.....	25
3.2.1. Häufigkeitsverteilung des Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht	26
3.2.2. Schwangerschaftsbedingungen in der Referenzgruppe	26
3.3. Demographische und klinische Daten der Mütter der Neugeborenen in der Referenzgruppe.....	27
3.3.1. Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei Müttern der Referenzgruppe	28
3.4. Demographische und klinische Daten der Studiengruppen A und B ...	28
3.5. Demographische und klinische Daten der Mütter der Neugeborenen in den Studiengruppen A und B.....	31
3.5.1. Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei Müttern der Studiengruppe A (n=40).....	32
3.5.2. Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei Müttern der Studiengruppen B (n=49).....	33
3.5.3. Behandlung der Mütter der Studiengruppen A und B	35
3.6. Vergleich des Körperfettanteils in den drei Gruppen	35

3.6.1. Ergebnisse der Messung der Körperzusammensetzung in der Referenzgruppe	35
3.6.2. Ergebnisse der Messung der Körperzusammensetzung in Studiengruppe A	36
3.6.3. Ergebnisse der Messung der Körperzusammensetzung in Studiengruppe B	37
3.6.4. Unterschiede im Geburtsgewicht-SDS und Körperfettanteil zwischen Referenzgruppe und Studiengruppen.....	37
3.6.5. Korrelation von Gestationsalter mit Geburtsgewicht-SDS bzw. Körperfettanteil.....	39
3.6.5.1. Referenzgruppe: Korrelation von Gestationsalter mit Geburtsgewicht-SDS bzw. Körperfettanteil.....	40
3.6.5.2. Studiengruppe A: Korrelation von Gestationsalter mit Geburtsgewicht-SDS bzw. Körperfettanteil.....	42
3.6.5.3. Studiengruppe B: Korrelation von Gestationsalter mit Geburtsgewicht-SDS bzw. Körperfettanteil.....	44
3.7. Area under the Curve der Ergebnisse des 75-g oGTT	45
3.7.1. Studiengruppe A: Korrelation von AUC_75-g oGTT mit dem Geburtsgewicht-SDS der Neugeborenen	46
3.7.2. Studiengruppe A: Korrelation zwischen der AUC des 75-g oGTT mit der Anzahl der Hypoglykämien der Neugeborenen	47
3.7.3. Studiengruppe A: Korrelation von AUC_75-g oGTT mit Körperfettanteil der Neugeborenen	48
3.8. Auswertung der Blutzuckerselbstmessung der Mütter während der Schwangerschaft	49
3.8.1. Assoziation der mütterlichen postprandialen Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft mit dem postnatalen Blutglukosespiegel der Neugeborenen	49

3.8.2.	Assoziation der mütterlichen Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft mit dem Geburtsgewicht, dem Geburtsgewicht-SDS und dem Körperfettanteil der Neugeborenen	50
3.9.	Hypoglykämien in den Studiengruppen A und B	51
3.9.1.	Studiengruppe A: Assoziation von Geburtsgewicht, Geburtsgewicht-SDS und Körperfettanteil mit dem Auftreten von postnatalen Hypoglykämien bei den Neugeborenen	51
3.9.2.	Studiengruppe B: Assoziation von Geburtsgewicht, Geburtsgewicht-SDS und Körperfettanteil mit dem Auftreten von postnatalen Hypoglykämien bei den Neugeborenen	52
4.	Diskussion	54
4.1.	Diskussion der in dieser Arbeit durchgeführten Analysen	55
4.1.1.	Assoziation eines maternalen GDM mit dem Körperfettanteil von Neugeborenen	55
4.1.2.	Zusammenhang der AUC für den 75-g oGTT und der neonatalen Körperzusammensetzung	60
4.1.3.	Assoziation der maternalen BZ-Einstellung während der Schwangerschaft mit dem Geburtsgewicht, dem Geburtsgewicht-SDS und dem Körperfettanteil	61
4.1.4.	Assoziation der Körperzusammensetzung mit der Entwicklung postnataler Hypoglykämien	65
4.2.	Methodenkritik	66
4.2.1.	Validierung der Methode	68
4.3.	Studienplanung	72
4.3.1.	Einschlusskriterien	72
4.3.2.	Fallzahlplanung	72
4.3.3.	Weitere Faktoren, die den Körperfettanteil von Neugeborenen beeinflussen	73
4.4.	Studienablauf	74

4.4.1. Erhebung der einzelnen Parameter	74
4.5. Schlussfolgerung.....	75
5. Zusammenfassung	77
6. Literaturverzeichnis	78
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	85
8. Danksagung.....	86
9. Anhang.....	87
9.1. Votum der Ethikkommission vom 05.05.2014	87
9.2. Elterninformationsschreiben	88
9.3. Elterneinwilligung	92
9.4. Fragebogen.....	93

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung in Gruppen.....	24
Abb. 2: Häufigkeitsverteilung Standard Deviation Score des Geburtsgewichts in der Referenzgruppe	26
Abb. 3: Boxplot Geburtsgewicht-SDS Referenz- vs. Studiengruppe A bzw. vs. Studiengruppe B.....	38
Abb. 4: Boxplot Körperfettanteil Referenz- vs. Studiengruppe A bzw. vs. Studiengruppe B.....	39
Abb. 5: Referenzgruppe Gestationsalter (SSW) vs. SDS Geburtsgewicht	40
Abb. 6: Referenzgruppe Gestationsalter (SSW) vs. Körperfettanteil (%)	41
Abb. 7: Studiengruppe A Gestationsalter (SSW) vs. SDS Geburtsgewicht	42
Abb. 8: Studiengruppe A Gestationsalter (SSW) vs. Körperfettanteil (%)	43
Abb. 9: Studiengruppe B Gestationsalter (SSW) vs. SDS Geburtsgewicht	44
Abb. 10: Studiengruppe B Gestationsalter (SSW) vs. Körperfettanteil (%)	45
Abb. 11: Streudiagramm AUC 75-g oGTT vs. SDS Geburtsgewicht in Studiengruppe A.....	46
Abb. 12: Streudiagramm AUC 75-g oGTT vs. Anzahl Hypoglykämien der Neugeborenen in Studiengruppe A	47
Abb. 13: Streudiagramm AUC 75-g oGTT vs. Körperfettanteil (%) in Studiengruppe A.....	48

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Grenzwerte im venösen Plasma 75-g oGTT nach IADPSG Konsensus Empfehlungen [2]	6
Tab. 2: Blutglukose-Einstellungsziele nach Selbstmessungen [2].....	7
Tab. 3: Biometrische Daten Neugeborene Referenzgruppe (normalverteilt)	25
Tab. 4: Biometrische Daten Neugeborene Referenzgruppe (nicht normalverteilt)	25
Tab. 5: Demographische und klinische Daten der Mütter der Referenzgruppe	27
Tab. 6: Durchführung 50-g Glukose-Screeningtest und 75-g oGTT Referenzgruppe.....	28
Tab. 7: Biometrische Daten der Neugeborenen in der Studiengruppe A (normalverteilt)	29
Tab. 8: Biometrische Daten der Neugeborenen in der Studiengruppe A (nicht normalverteilt).....	29
Tab. 9: Biometrische Daten der Neugeborenen in der Studiengruppe B (normalverteilt)	30
Tab. 10: Biometrische Daten der Neugeborenen in der Studiengruppe B (nicht normalverteilt).....	30
Tab. 11: Demographische und klinische Daten der Mütter der Studiengruppe A	31
Tab. 12: Demographische und klinische Daten der Mütter der Studiengruppe B	32
Tab. 13: Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei Müttern der Studiengruppe A.....	33
Tab. 14: Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei den Müttern der Studiengruppe B.....	34
Tab. 15: Behandlung der Mütter der Studiengruppen A und B.....	35
Tab. 16: Ergebnisse der Körperzusammensetzung in der Referenzgruppe.....	36
Tab. 17: Ergebnisse der Körperzusammensetzung in Studiengruppe A	36
Tab. 18: Ergebnisse der Körperzusammensetzung in Studiengruppe B	37

Tab. 19: Geburtsgewicht, Geburtsgewicht-SDS und Körperfettanteil der Neugeborenen, von deren Müttern die Ergebnisse der BZ-Selbstmessung während der Schwangerschaft vorlagen	50
Tab. 20: Studiengruppe A: Klinische Daten der Subgruppen mit 0 Hypoglykämien vs. ≥ 1 Hypoglykämien	52
Tab. 21: Studiengruppe B: Klinische Daten der Subgruppen mit 0 Hypoglykämien vs. ≥ 1 Hypoglykämien	53

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP	Air Displacement Plethysmography (Luftverdrängungsplethysmographie)
APGAR	Punkteschema zur Einschätzung des klinischen Zustandes von Neugeborenen in den ersten zehn Minuten nach der Entbindung
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B	Body (Körper)
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasseindex)
BM	Body Mass (Körpermasse)
BF	Body Fat (Körperfett)
BF%	Body Fat Percentage (Körperfett in Prozent, Körperfettanteil)
BIA	Bioelektrische Impedanz-Analyse
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
D	Density (Dichte)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
dl	Deziliter
F	Fat (Fett)
FFM	Fat Free Mass (Fettfreie Masse)
FM	Fat Mass (Fettmasse)
g	Gramm
GA	Gestationsalter

GCT	Glucose Challenge Test (50-g Glukose Screening-Test)
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GG	Geburtsgewicht
h	Stunde
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome [4] (Hyperglykämie und ungünstige Folgen in der Schwangerschaft)
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (Internationaler Verband der Diabetes und Schwangerschaft-Studiengruppen)
I.E.	Internationale Einheiten
ICD	International Statistical Classification of Disease and of Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation von Krankheit und verwandten Gesundheitsproblemen)
IGF	insulin-like growth factors (Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LBM	Lean Body Mass (Fettfreie Körpermasse)
LGA	Large for gestational age (schwer für das Gestationsalter)
M	Mass (Masse, Gewicht)
MW	Mittelwert
mg	Milligramm
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young (Diabetesform, die auf unterschiedlichen genetischen Mutationen beruht und typischerweise bei jungen Erwachsenen <25 Jahre auftritt. [1])
n	Anzahl
NG	Neugeborene(s)

oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
P25	25. Perzentile
P75	75. Perzentile
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDS	Standard Deviation Score (Schema zur Darstellung eines Abstands, den ein Wert vom Mittelwert hat)
SDS _{GG}	Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht
SSW	Schwangerschaftswochen
Tab.	Tabelle
TOBEC	Total body electrical conductivity (Elektrische Ganzkörper-Leitfähigkeit)
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
UFK	Universitätsfrauenklinik Tübingen
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
V	Volume (Volumen)

1. Einleitung

1.1. Gestationsdiabetes mellitus

1.1.1. Definition

Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10: 024.4G) ist nach der AWMF-Leitlinie 057/088 der Deutschen Diabetes-Gesellschaft definiert als eine „Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Die Diagnose ist bereits mit einem erhöhten Glukosewert möglich.“ [2]

Den diagnostischen Grenzwerten liegt eine internationale Konsensbildung durch Experten der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups zugrunde. [3]

Diese Konsensbildung beruht auf Ergebnissen der HAPO-Studie [4], in der mütterliche und neonatale klinisch relevante Endpunkte von maternalen Hyperglykämien während der Schwangerschaft untersucht wurden.

1.1.2. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des GDM besteht aus mehreren verschiedenen Mechanismen, die im Einzelnen und in ihrer Wechselwirkung noch nicht vollständig geklärt sind. [5]

Sie entspricht größtenteils der Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) und hängt ebenfalls auf der Basis genetischer Prädisposition von Faktoren wie Übergewicht, Ernährung und Bewegung ab. [2]

Außerdem spielen zwei Arten der Insulinresistenz eine wichtige Rolle.

Bei der ersten Form tritt gegen Ende der Schwangerschaft eine zunehmende physiologische Insulinresistenz auf, die auf schwangerschaftsinduzierte Faktoren wie zum Beispiel Plazenta-Wachstumshormone zurückgeführt wird. Die zweite

1. Einleitung

Form der Insulinresistenz ist chronischer Art und existiert bereits vor der Schwangerschaft. Sie wird von den physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft verstärkt.

Es ist zu vermuten, dass Frauen mit GDM eine Kombination aus chronischer und erworbener Insulinresistenz aufweisen und deshalb insgesamt insulinresistenter sind als Frauen ohne GDM. [5]

Der GDM entwickelt sich nach Kampmann et al. dann unter anderem deshalb, weil die Schwangere nicht mehr in der Lage ist, eine angemessene Menge Insulin zu produzieren, um die Insulinresistenz auszugleichen. [6]

Auch eine Dysfunktion der β -Zellen des Pankreas spielt wahrscheinlich eine Rolle für die mangelnde Kompensation der Insulinresistenz. [5]

1.1.3. Epidemiologie

Die Angaben zur Häufigkeit von GDM in Deutschland und weltweit sind sehr unterschiedlich und von mehreren Einflussfaktoren wie z.B. dem Zeitpunkt der Untersuchung, den vorgeschalteten Screeningverfahren oder den diagnostischen Grenzwerten abhängig.

Eine Untersuchung des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) aus dem Jahr 2010 ergab eine relative Häufigkeit von 3,7% für GDM in Deutschland mit steigender Tendenz. [2]

In Deutschland ist in den Mutterschafts-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) seit 2012 ein zweistufiges Screeningverfahren auf GDM verankert. Eine Untersuchung von Melchior et al. zwischen Juli 2014 und Dezember 2015 ergab eine 1-Jahres-Prävalenz von 12,2% für GDM bei gesetzlich versicherten Schwangeren in Deutschland. [7]

Die Prävalenz von Hyperglykämien in der Schwangerschaft (GDM und Typ 2 Diabetes mellitus) wird weltweit auf 14,8% und europaweit auf 12,6% geschätzt. [8]

1.1.4. Folgen für die Mutter

GDM kann eine Reihe von akuten und langfristigen Folgen für die Mutter haben. Im Vergleich zu Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz können Frauen mit GDM vermehrt unter Harnwegs- und anderen Infektionen leiden und neigen eher

1. Einleitung

dazu, eine Präeklampsie zu entwickeln. [9] Außerdem tritt häufiger ein schwangerschaftsinduzierter Hypertonus auf. Aufgrund von fetaler Makrosomie kann es während der Geburt vermehrt zu Schulterdystokie kommen und es wird auch häufiger eine Vakuumextraktion oder ein Kaiserschnitt durchgeführt. [10]

Zu den möglichen Langzeitfolgen für die Mutter zählt vor allem die Entwicklung eines T2DM. [9] Die Angaben über den Anteil der Frauen, die im Verlauf einen T2DM oder eine gestörte Glukosetoleranz entwickeln, variieren stark.

Lobner et al. veröffentlichten 2006 die Ergebnisse einer prospektiven Studie aus Deutschland, in der die Frauen mit GDM zu bestimmten Zeitpunkten nach der Schwangerschaft einen oralen Glukosetoleranztest erhielten. Das kumulative Diabetes-Risiko betrug 52,7% nach acht Jahren. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes zählen die Behandlung des GDM mit Insulin, ein BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ und mehr als zwei vorausgegangene Schwangerschaften. [11]

1.1.5. Folgen für das Kind

Ein Gestationsdiabetes mellitus der Mutter kann eine Vielzahl verschiedener Folgen für das Kind haben, wobei diese Arbeit sich auf die Auswirkungen auf den Metabolismus des Kindes konzentriert.

In den 1950er Jahren publizierte der Däne Jørgen Pedersen eine Hypothese, die ein mögliches Erklärungsmodell für den Zusammenhang zwischen mütterlicher Hyperglykämie (wie diese z.B. beim GDM auftritt) und fetaler Makrosomie bietet. Pedersen geht davon aus, dass maternale Hyperglykämie während der Schwangerschaft über die Plazenta zu fetaler Hyperglykämie führt. Infolge dessen wird das Pankreas des Fetus stimuliert und es kommt zu einem 'fetalen Hyperinsulinismus', woraufhin der Fetus vermehrt Glukose verwertet. (Zitiert in: [12, 13])

Dieser Abbau von Glukose und die Fettsäurebiosynthese führen zu vermehrtem Aufbau von Fettgewebe und dadurch zu fetaler Makrosomie.

Die Pedersen-Hypothese wird gestützt von Studienergebnissen, die zeigen, dass fetale Makrosomie statistisch signifikant mit der Höhe von Gesamt-Insulin, freiem Insulin und C-Peptid in der Nabelschnur korrelierte. [14] Die Ergebnisse der HAPO-Studie zeigten zudem eine höhere Inzidenz von Makrosomie (GG >90 . Perzentile) und von C-Peptid-Werten aus der Nabelschnur >90 . Perzentile mit

1. Einleitung

dem Anstieg der mütterlichen Glukosewerte im 75-g oGTT. Diese Studie zielte darauf ab, zu erkennen, ob mütterliche hohe BZ-Werte, die jedoch noch nicht den Kriterien eines pathologischen 75-g oGTT entsprachen, auch negative Auswirkungen auf die Neugeborenen hatten. [15]

Ein wichtiger, wenn vermutlich auch nicht der einzige [12], Mechanismus für die metabolischen Auswirkungen eines GDM auf den Fetus ist die maternale Hyperglykämie, die durch Übertritt von Glukose über die Plazenta, wie von Pedersen vermutet [13], eine höhere fetale Insulinausschüttung auslöst. Das Hormon Insulin selbst hat neben seiner Funktion in der Glukohomöostase auch Auswirkungen auf den Auf- bzw. Abbau von Fettgewebe. Erhöhte fetale Insulinspiegel führen zu gesteigerter Lipogenese und Hemmung der Lipolyse, was in einem Aufbau von Fettgewebe resultiert. Aus diesem Grund kann es bei Kindern diabetischer Mütter häufiger zu fetaler Makrosomie mit einem Geburtsgewicht >90. Perzentile kommen. [9]

Hinzu kommt, dass Insulin im gesamten fetalen Wachstum neben insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors, IGF) eine wichtige Rolle als Wachstumsfaktor spielt. [16]

Neben den Auswirkungen auf das Wachstum des Feten hat ein mütterlicher GDM noch eine Vielzahl weiterer Folgen, die hier kurz genannt werden sollen.

Bei NG von Müttern mit GDM ist die Fehlbildungsrate (Diabetische Embryopathie) im Gegensatz zu NG von Müttern mit präkonzeptionell existierendem T1DM oder T2DM nicht erhöht, da die Glukosetoleranzstörung bei GDM in der Regel erst nach der Organogenese des Feten auftritt. Bei unbehandeltem GDM ist das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod erhöht. [17]

Die quantitativ bedeutsamste akute Folge eines maternalen GDM für das Kind sind postnatale Hypoglykämien [2], die sich durch die fetal gesteigerte Insulinsekretion und das plötzliche Ende der Glukosezufuhr über die Plazenta erklären lassen.

1. Einleitung

Weitere, wenn auch deutlich seltenere, Folgen können respiratorische Anpassungsstörungen beziehungsweise ein Atemnotsyndrom oder eine Hyperbilirubinämie sein. [17]

Langfristig haben Kinder diabetischer Mütter ein höheres Risiko für Stoffwechselstörungen, Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen. [9, 18, 19] Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass Kinder mit einem hohen Körperfettanteil bei Geburt ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Atopischen Dermatitis haben. [20]

Der Zusammenhang zwischen maternalem GDM und kindlichem Übergewicht bei Geburt ist komplex und wird sowohl von genetischen Faktoren als auch von den mütterlichen Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten beeinflusst. [2]

1.1.6. Screening und Diagnostik

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfehlen ein zweistufiges Vorgehen mit einem 50-g Glukose-Screeningtest (Glucose Challenge Test, GCT) und einem 75-g oralen Glukosetoleranz-Test (75-g oGTT).

Jede Schwangere soll zwischen der 25. und 28. SSW (24+0 – 27+6/7 SSW) einen GCT erhalten. Das Screening fällt positiv auf, sobald der Blutglukose-Grenzwert von 135 mg/dl erreicht oder überschritten wird. In diesem Fall sollte ebenfalls zwischen 25. und 28. SSW ein 75-g oGTT als Bestätigungstest erfolgen. Falls das Zeitfenster überschritten wird, kann der Test noch bis 32+0 SSW durchgeführt werden.

Der 75-g oGTT ist der „Goldstandard“ in der GDM-Diagnostik und muss im Gegensatz zum GCT unter standardisierten Bedingungen morgens nüchtern durchgeführt werden. Hierzu wird direkt vor Testbeginn die Blutglukose der Schwangeren gemessen. Dann soll sie 300ml Wasser, in dem 75g Glukose gelöst sind, trinken.

Im Abstand von einer und zwei Stunden nach Trinken der Lösung wird erneut die Blutglukosekonzentration gemessen.

1. Einleitung

Die Diagnose GDM kann gestellt werden, sobald einer der Grenzwerte, die von der IADPSG festgelegt wurden (siehe Tabelle 1), erreicht oder überschritten wird. [2]

Tab. 1: Grenzwerte im venösen Plasma 75-g oGTT nach IADPSG Konsensus Empfehlungen [2]

	Grenzwerte IADPSG venöses Plasma (mg/dl)
nüchtern	92
nach 1 Stunde	180
nach 2 Stunden	153

Nachdem eine GDM-Diagnose gestellt wurde, sollte sich der behandelnde Arzt die Zeit nehmen und die Schwangere über die Diagnose, mögliche Therapieformen und –ziele, sowie die Blutglukose-Selbstkontrolle informieren. [2]

1.1.7. Therapie und Zielwerte

Die therapeutischen Maßnahmen bestehen aus einem Stufenmodell mit zwei Maßnahmen: medizinische Ernährungstherapie und Insulintherapie.

Nach der Diagnosestellung erhält jede Schwangere eine Ernährungsberatung, in der sie über den empfohlenen Nährstoffbedarf und die Therapieziele informiert wird. Therapieziel ist es, unter Vermeidung von Ketosen und Hypoglykämien, Norm-nahe Blutglukosewerte zu erreichen, die empfohlene Gewichtszunahme für die Schwangerschaft nicht zu überschreiten und ein normales Wachstum des Feten anzustreben. Außerdem soll die Schwangere dazu angeregt werden, sich körperlich zu bewegen und Sport zu treiben. [2]

Die Schwangere wird aufgefordert, ihre Blutzuckerkonzentration zu bestimmten Tageszeiten mit einem Selbstmessgerät zu messen und zu dokumentieren.

Die Zielwerte laut AWMF-Leitlinie für die Therapie des GDM sind in Tabelle 2 dargestellt.

1. Einleitung

Tab. 2: Blutglukose-Einstellungsziele nach Selbstmessungen [2]

Zeitpunkt	Plasma-Äquivalent (mg/dl)
nüchtern, präprandial	65-95
1 h postprandial	<140
2 h postprandial	<120

Können die Blutglukose-Einstellungsziele nicht erreicht werden, soll innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Basistherapie mit Ernährungsumstellung und körperlicher Bewegung unter Berücksichtigung weiterer Parameter, z.B. des fetalen Abdominalumfangs, die Indikation zur Insulintherapie gestellt werden. Bei nüchtern-Blutglukosewerten >110 mg/dl sollte die Indikation sofort gestellt werden. [2]

Es wird eine Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip empfohlen, bei der die Schwangere ein- bis zweimal täglich subkutane Injektionen mit Verzögerungsinsulin und zu den Mahlzeiten mit Humaninsulin durchführt. Als Anhaltspunkt gilt eine Dosis von 0,4-0,7 I.E./kg KG/Tag, wobei beachtet werden muss, dass der Insulinbedarf gegen Ende der Schwangerschaft aufgrund der zunehmenden Insulinresistenz bis auf das Doppelte ansteigen kann. Auch hier gelten die Blutglukose-Zielwerte, die in Tabelle 2 aufgeführt sind. Können diese nicht erreicht werden, muss ggf. die Insulindosis angepasst werden. [9]

1.1.8. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter

In der AWMF-Leitlinie 024/006 wird eine besondere Betreuung für Neugeborene diabetischer Mütter empfohlen, die bei der Wahl des Geburtsortes beginnt.

So sollen Schwangere mit diabetischer Stoffwechsellage in einem Krankenhaus entbinden, in dem sowohl eine neonatologische Überwachung als auch eine intravenöse Glukosebehandlung des NG ohne Verlegung in ein anderes Haus möglich sind. Ist die Mutter schon vor der Schwangerschaft an einem Diabetes erkrankt oder während der Schwangerschaft mit Insulin behandelt worden, so sollte die Entbindung in einem Perinatalzentrum Level I oder II stattfinden. [21]

1. Einleitung

Nach der Geburt sollte das Kind innerhalb von 30 min an die Brust angelegt werden oder Frühfütterung erhalten, da dies die kindliche Blutglukosekonzentration stabilisiert und die Hypoglykämie-Rate signifikant senkt. [22]

Eine Blutglukosebestimmung 2-3h postpartum ist obligat und sollte noch im Kreißsaal erfolgen, ebenso wie die Suche nach Hypoglykämie-verdächtigen Symptomen. Dazu gehören Trinkschwäche, Blässe, Hypothermie, Hypotonie, Zittern und Krampfanfälle. Bei Blutzuckerwerten >45 mg/dl sollen weitere Messungen präprandial nach sechs, zwölf und 24 Stunden durchgeführt werden, sowie eine klinische Überwachung auf Hypoglykämie-Symptome durch eine Pflegeperson erfolgen. Liegt der Wert bei ≤ 45 mg/dl, so sollte das Neugeborene rasch gefüttert und die Neonatologie informiert werden. Bei Werten unter 30 mg/dl sollte eine sofortige Verlegung dorthin erfolgen und Glukose intravenös verabreicht werden.

Grundsätzlich sollte das Stillen konsequent gefördert werden. [21]

1.2. Körperzusammensetzung von Neugeborenen

1.2.1. Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung

Es existieren verschiedene Methoden zur Bestimmung der menschlichen Körperzusammensetzung. Die Verfahren unterscheiden sich in ihren Vor- und Nachteilen, wie z.B. in ihrer Verfügbarkeit oder der Anwendungsmöglichkeit vor allem bei Kindern unterschiedlicher Altersstufen.

Ein weit verbreitetes und gut verfügbares Mittel zur Abschätzung des Körperfettanteils ist die Erhebung anthropometrischer Daten wie dem Körpergewicht und insbesondere der Hautfaltendicke. Des Weiteren existieren Formeln (z.B. von Deierlein et al [23] oder Catalano et al [24]) zur Berechnung des Körperfetts (g) mithilfe von Bestimmung der Hautfaltendicke an vorgegebenen Körperstellen (z.B. Trizeps, Oberschenkel, subskapular). Technisch aufwändigere Verfahren sind Dilutionsmethoden, die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die Messung der elektrischen Gesamtkörperleitfähigkeit (TOBEC), die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und die Air Displacement Plethysmography (ADP), die auch Body Plethysmography genannt wird.

1. Einleitung

1.2.2. Air Displacement Plethysmography

Da in dieser Studie die Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels Air Displacement Plethysmography erfolgte, soll die Methode an dieser Stelle näher beschrieben werden. Die Methode beruht auf dem 2-Kompartimente-Modell, bei dem der Körper in die Kompartimente Fettmasse und fettfreie Masse eingeteilt wird. Bei der ADP erfolgt die Bestimmung des Körperfetts und der fettfreien Masse mittels Messung des Körpergewichts und Volumenbestimmung durch Luftverdrängung durch den menschlichen Körper in einer Messkammer. Aus Körpergewicht und –volumen wird die Dichte errechnet und mithilfe spezieller Formeln und festgesetzter Dichtewerte für Fett und fettfreie Masse die absolute und relative Masse von Körperfett und fettfreier Substanz bestimmt. Für Neugeborene und Säuglinge zwischen 1 und 8kg existiert der sogenannte PEA POD®, ein Gerät zur Bestimmung der Körperzusammensetzung nach dem 2-Kompartimente-Modell. Der Aufbau und die Funktionsweise des Geräts sowie die Bestimmung der Körperzusammensetzung werden weiter unten näher beschrieben.

1.3. Fragestellungen

1. Haben Neugeborene von Müttern mit der Diagnose Gestationsdiabetes mellitus oder einer anderen diabetischen Stoffwechsellage einen höheren Körperfettanteil als Neugeborene von Müttern ohne Nachweis eines GDM?
2. Wirkt sich die Anzahl der mütterlichen Hyperglykämien während der Schwangerschaft mit einem BZ ≥ 140 mg/dl 1h postprandial auf den Geburtsgewicht-SDS, den Körperfettanteil oder die Anzahl der Hypoglykämien der Neugeborenen in den ersten 24h nach der Geburt aus?
3. Gibt es eine Assoziation zwischen der Area under the Curve für den 75-g oGTT der diabetischen Mütter mit dem Geburtsgewicht-SDS, dem Körperfettanteil und der Anzahl der Hypoglykämien < 45 mg/dl der Neugeborenen?
4. Unterscheiden sich diejenigen Neugeborenen von Müttern mit GDM, bei denen innerhalb von 24h postnatal keine Hypoglykämie < 45 mg/dl gemessen wurde, bezüglich GG, SDS_{GG} oder BF% signifikant von denjenigen Neugeborenen von Müttern mit GDM, bei denen innerhalb von 24h postnatal ≥ 1 Hypoglykämie < 45 mg/dl festgestellt wurde?

2. Methoden

2.1. Ethik und Registrierung

Am 27.03.2014 wurde der Ethikantrag in der Version 2.0 mit dem Titel „Untersuchung zur fetalen Programmierung bei Neugeborenen von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes bzw. von Müttern mit überdurchschnittlicher Gewichtszunahme in der Schwangerschaft oder vorbestehendem Übergewicht, sowie bei Neugeborenen gesunder Mütter“ und dem Kurztitel „GDM_NEO_01“ gestellt.

Am 05.05.2014 erteilte die Ethikkommission ihr Votum und gab die Zustimmung zur Durchführung der Studie mit der Projektnummer 034/2014BO1 (siehe Anhang).

Die Eltern der Neugeborenen wurden mündlich und schriftlich mit der „Elterninformation GDM_NEO_01 – Version 2.0 vom 27.03.2014“ (siehe Anhang) über die Studie aufgeklärt und unterschrieben als Voraussetzung zur Studienteilnahme die „Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und Erklärung zum Datenschutz GDM_Neo_01 (Einwilligungserklärung V2.0 vom 27.03.2014)“ (siehe Anhang).

2.2. Design, Fallzahl und Zielparameter

Das Studiendesign war eine prospektive Beobachtungsstudie, in der nach Rekrutierung der Studienteilnehmer die Messung des Körperfettanteils der Neugeborenen erfolgte. Die Zuteilung in die Referenzgruppe oder in eine der Studiengruppen erfolgte anhand der mütterlichen 75-g oGTT-Werte und der Diagnosen der behandelnden Frauenärzte, die auch im Geburtsbericht dokumentiert waren.

Da diese Dissertation eine hypothesengenerierende Arbeit ist und es zu Beginn der Messungen noch kein deutsches Vergleichskollektiv gab, wurde keine klassische Fallzahlberechnung durchgeführt. Der Zeitraum für die Messungen des Körperfettanteils der Neugeborenen war auf ein Jahr angesetzt. Erfahrungswerte aus vorangegangenen Studien ließen darauf schließen, dass ca. 10-20% der Eltern von Neugeborenen einer Studienteilnahme zustimmen würden. Ziel war es

2. Methoden

deshalb, ca. 10-20% der ca. 2700 Neugeborenen, die jährlich in der UFK Tübingen zur Welt kommen, zu rekrutieren.

Die Zielparameter waren das Körpergewicht (BM) in g, das Körperfett (FM) in g und die fettfreie Körpermasse (LBM) in g, sowie der Körperfettanteil (BF%) in % und der Anteil der fettfreien Körpermasse (LBM) in %. Ein weiterer Zielparameter war die Anzahl n der nachgewiesenen Hypoglykämien mit kapillären Blutzuckerwerten $<45\text{mg/dl}$ der Neugeborenen von Müttern mit GDM oder einer anderen diabetischen Stoffwechsellage.

2.3. Neugeborene

2.3.1. Rekrutierung

Die Eltern wurden während der Schwangerschaft oder nach der Geburt auf der Wöchnerinnenstation der UFK mit einem Flyer über die Studie informiert. Wenn Interesse bestand, erfolgte eine Aufklärung durch einen Mitarbeiter des PEA POD®-Teams und die Eltern wurden mit einer ausführlichen schriftlichen Elterninformation über die Ziele, den Ablauf und die Risiken der Studie informiert. Nach schriftlicher elterlicher Einwilligungserklärung zur Teilnahme des Kindes an der Studie wurde das Neugeborene in die Studie eingeschlossen.

2.3.2. Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste gesunde NG mit einem Gestationsalter $\geq 36+0/7$ SSW, die zum Zeitpunkt der Messung nicht älter als 96h waren. Die NG kamen alle in der Universitätsfrauenklinik Tübingen zur Welt und wurden mit ihren Müttern auf den Wöchnerinnenstationen versorgt.

2.3.3. Einschlusskriterien Referenzgruppe

- Gesunde NG von Müttern ohne oder mit unauffälligem 75-g oGTT während der Schwangerschaft

2.3.4. Einschlusskriterien Studiengruppe A

- Gesunde NG von Müttern mit pathologischen Werten im 75-g oGTT während der Schwangerschaft

2.3.5. Einschlusskriterien Studiengruppe B

Voraussetzung für den Einschluss in die Studiengruppe B war das Zutreffen einer der drei folgenden Kriterien:

- Teilnehmer der Studiengruppe A
- Gesunde NG von Müttern, bei denen kein 75-g oGTT durchgeführt oder keine pathologischen Blutzucker-Werte gemessen worden waren und die dennoch aus verschiedenen Gründen (z.B. aktuell erhöhte Blutzuckerwerte bei GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft) von ihrem betreuenden Gynäkologen oder Endokrinologen die Diagnose GDM erhalten hatten
- Gesunde NG von Müttern mit präkonzeptionell diabetischer Stoffwechsellaage

2.3.6. Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten Mehrlingsschwangerschaft, Frühgeburt <36 SSW, postnatales Alter der NG zum Messzeitpunkt >96h und fehlende schriftliche Einwilligung der Eltern.

2.4. Studienablauf und Datenerhebung

2.4.1. Studienablauf

Nach Einwilligung der Eltern zur Teilnahme wurden ein Termin für die Messung vereinbart und ein Fragebogen zur Erhebung relevanter Daten des NG und der Mutter (siehe Kapitel 2.4.2.) ausgehändigt, den die Eltern ausgefüllt zur Messung mitbringen sollten. Fehlende Angaben wurden aus den Patientenakten durch die Mitarbeiter des PEA POD®-Teams ergänzt.

Am Messtermin wurde den Eltern der Messablauf am PEA POD®-Gerät noch einmal genau erklärt.

2.4.2. Fragebogen

Auf einem Fragebogen für die Eltern (s. Anhang) wurden unter anderem Geburtsdatum, Körpergröße, Gewicht und Vorerkrankungen der Mutter erfragt, sowie die Ergebnisse des Glukose Challenge Tests und des 75-g oGTT, soweit diese erfolgt waren. Außerdem sollten Geburtsdatum und –uhrzeit des Kindes, Geburtsgewicht und Körperlänge bei Geburt, Uhrzeit der letzten Fütterung vor der Messung und, falls gemessen, die postnatal bestimmten Blutzuckerwerte des Kindes eingetragen werden.

2.4.3. Durchführung der Messung

Die Bestimmung des Körperfettanteils erfolgte mit dem PEA POD® (Infant Body Composition System, COSMED USA, Concord, CA, USA) und einem Ulmer Stadiometer (Busse Design + Engineering, Elchingen, Deutschland). Der PEA POD® ist ein Gerät zur Bestimmung des Körperfettanteils eines Kindes mit einem Körpergewicht zwischen 1kg und 8kg mittels Air Displacement Plethysmography.

2.4.3.1. Vorbereitung der Neugeborenen

Vor der Messung wurde der Proband vorbereitet, indem er unter einer Wärmelampe ausgezogen wurde. Hatte der Proband viele Haare, wurden diese entweder mit einigen Tropfen Baby-Öl geglättet oder mit einer vom Hersteller mitgelieferten Mütze aus Nylon am Kopf angelegt.

2.4.3.2. Kalibrierung des PEA POD®

Vor jeder Messung wurden die Testkammer und die Waage kalibriert. Dazu wurde der Testleiter von der PEA POD®-Software aufgefordert, die Tür der Testkammer zu schließen. Trug der Proband noch eine Nabelklemme am Nabelstumpf, so wurde diese mit in die Testkammer gelegt. Danach erschien am Bildschirm ein Fenster, in das der Probandenname, sowie dessen Geburtsdatum und –uhrzeit, Gestationsalter, Geschlecht und Körperlänge eingetragen wurde. Da die Längenmessung erst nach der Gewichts- und Volumenmessung erfolgte, wurde im Feld für die Körperlänge vorläufig das Ergebnis der Längenmessung nach der Geburt eingetragen. Danach erfolgte das Trieren der Körperwaage.

2. Methoden

Hierzu wurde eine Stoffwindel, sowie im Fall einer Nabelklemme am Nabelstumpf des Probanden, dasselbe Modell der Nabelklemme auf die Waage gelegt.

2.4.3.3. Messung des Körpergewichts

Direkt nach dem Trieren der Waage wurde der Proband von den Eltern oder dem Testleiter auf die Waage gelegt. Die Messung des Körpergewichts dauerte zwischen sechs und 20 Sekunden, wobei die Dauer von der körperlichen Aktivität des Probanden während der Messung abhing. Danach erfolgte die Aufforderung des Programms, den Probanden von der Waage zu nehmen und die Nabelklemme, die beim Trieren auf der Waage lag, wieder darauf zu platzieren. So wurde überprüft, ob das „Leergewicht“ vor der Messung und nach der Messung identisch war, oder ob der Proband z. B. gespuckt oder Urin verloren hatte. In diesem Fall wurde die Waage nochmals tariert und die Messung des Körpergewichts wiederholt. War das „Leergewicht“ vor und nach der Messung identisch, zeigte das Programm das gemessene Körpergewicht in Gramm an.

2.4.3.4. Messung des Körpervolumens

Zur Messung des Körpervolumens wurde der Proband zuerst in die ausziehbare Schale des PEA POD® gelegt und dann in die Testkammer geschoben. Danach wurde die Tür der Messkammer geschlossen. Mit dem Verschließen der Tür begann die zweiminütige Messung des Körpervolumens automatisch. Der Proband wurde während der ganzen Zeit durch das Fenster an der Testkammer beobachtet. Durch einen Balken wurde am Bildschirm der Messfortschritt angezeigt. Nach abgeschlossener Messung öffnete sich die Tür der Testkammer automatisch und der Proband wurde aus der Schale genommen. Danach öffnete sich am Bildschirm ein Fenster, in dem die vor der Messung eingetragenen Probandendaten nochmals korrigiert werden konnten. Es erfolgte eine Dokumentation der Messverhältnisse in Bezug auf das Verhalten des Kindes während der Volumenmessung mit den Kategorien „ruhig“, „unruhig“ und „schreit stark“, sowie „nässt ein“ und „stuhlt ein“.

2.4.3.5. Messung der Körperlänge

Nach der Volumenmessung wurde der Proband auf das Baby-Längenmessgerät gelegt und sein Kopf von den Eltern in der passenden Position gehalten. Ein Bein des Probanden wurde vom Versuchsleiter ausgestreckt und der Messschlitten an die Ferse des Probanden geschoben. Nachdem nochmals die Lage des Probanden kontrolliert und ggf. korrigiert worden war, konnte das Ergebnis der Längenmessung auf der digitalen Anzeige abgelesen werden und am PEA POD®-Bildschirm in das entsprechende Feld für die Probandendaten nachgetragen werden.

Nach der Messung der Körperlänge kleideten die Eltern den Probanden wieder unter der Wärmelampe an.

2.4.3.6. Abgebrochene Messungen

Ein Abbruch der Messung war jederzeit möglich, wenn die Eltern dies wünschten oder die Unruhe des Probanden zu groß war. Dies erfolgte über das Anklicken des entsprechenden Feldes auf dem Steuerbildschirm.

2.5. Methode

Die Inhalte der Kapitel 2.5.1. bis 2.5.5. sind sinngemäß dem Benutzerhandbuch für den PEA POD® [25] entnommen.

2.5.1. Physikalische Grundlagen zur Messung der Körperzusammensetzung mit dem PEA POD®

Die Körperzusammensetzung des Kindes wurde über eine Körperdichtemessung (Densiometrie) mit Hilfe des PEA POD® ermittelt. Als Grundlage für die Körperdichtemessung diente das Zwei-Kompartimente-Modell, das den Körper in zwei Hauptbestandteile teilt: Fettmasse und fettfreie Masse. Zu Letzterer gehören Wasser, Proteine, Glykogen und Mineralien. Für die Körperdichtemessung wurde das Körpergewicht (M_B) und –volumen (V_B) gemessen und die Körperdichte (D_B) mit der Gleichung

2. Methoden

$$D_B = \frac{M_B}{V_B}$$

errechnet. Das thorakale Gasvolumen wurde über Gleichungen abgeschätzt und mit dem Körpervolumen verrechnet. Auch der Oberflächenartefakt (Luftvolumen in unmittelbarer Nähe zur Körperoberfläche des Probanden) wurde in die Volumenbestimmung miteinbezogen.

Aus der ermittelten Körperdichte wurden die relativen Anteile von Körperfett und fettfreier Masse berechnet. Dies geschah mithilfe standardisierter Werte für die Dichte von Körperfett (D_F) und fettfreier Körpermasse (D_{FFM}). Die zur Ermittlung des Fettanteils verwendete Formel lautete:

$$\text{Fettanteil} = \left[\frac{D_F D_{FFM}}{D_B (D_{FFM} - D_F)} - \frac{D_F}{D_{FFM} - D_F} \right] * 100\%$$

2.5.2. Bestandteile des PEA POD®

Der PEA POD® besteht aus einer Hochpräzisionswaage, einer Messkammer und einer im Gerät befindlichen Referenzkammer, sowie einem Computer, auf dem die PEA POD®-Software aufgespielt ist, und einem auf dem Gerät angebrachten Bildschirm. Zwischen der Messkammer und der Referenzkammer, die beide das gleiche Leervolumen besitzen, ist eine Membran aufgespannt, die ausgelenkt werden kann.

2.5.2.1. Software

Auf dem Computer war die Software „PEA POD Version: 3.3.0“ installiert, mit der die Messungen durchgeführt und die Ergebnisse berechnet wurden.

2.5.3. Ermittlung der einzelnen Messgrößen

2.5.3.1. Messung des Körpergewichts in Gramm durch den PEA POD®

Die Messung des Körpergewichts erfolgte auf der im Gerät integrierten Hochpräzisionswaage. Vor und nach der Gewichtsmessung musste die Waage tariert werden, indem die am Neugeborenen befindlichen Gegenstände (Nabelklemme

2. Methoden

oder Armband) auf der Waage platziert wurden. Danach erfolgte die Messung des Körpergewichts in Gramm. Hierzu wurde der Proband für einige Sekunden auf die Waage gelegt, bis die Software das Ende der Messung angab.

2.5.3.2. Messung des Körpervolumens in Litern durch den PEA POD®

Die Messung des Körpervolumens mittels Air Displacement Plethysmography, die in der im PEA POD® befindlichen Messkammer stattfand, basierte auf Luftverdrängung und dem physikalischen Prinzip, das besagt, dass Druck und Volumen sich umgekehrt proportional zueinander verhalten. Dies erlaubte durch direkte Druckmessung einen Rückschluss auf das Volumen. Zwischen der Messkammer und der Referenzkammer, die dasselbe Volumen fassen, ist eine Membran aufgespannt, die durch Auslenkung Druckunterschiede hervorrufen kann. Aus diesen Druckdifferenzen kann auf die relative Volumenänderung geschlossen werden und so das Körpervolumen des Kindes ermittelt werden. Während der Messung wurden über zwei Minuten verteilt mehrere Membranauslenkungen erzeugt und die gemessenen Drücke gemittelt.

Direkt vor der Volumenmessung eines Probanden erfolgte die Messung des Leervolumens der Messkammer (Kalibrierung). Lag der Proband in der Messkammer, wurde das verbleibende Luftvolumen gemessen und nach der Messung vom Leervolumen abgezogen. Unter Berücksichtigung des thorakalen Gasvolumens und des Oberflächenartefaktes wurde aus diesem Wert dann das Körpervolumen des Probanden ermittelt.

Trug der Proband eine Nabelklemme oder ein Armband an sich, so wurden diese Gegenstände zur Kalibrierung in die Kammer gelegt.

2.5.4. Kalibrierung des PEA POD®

Der PEA POD® wurde an jedem Messtag nach Herstelleranweisung kalibriert. Hierzu wurden in der PEA POD®-Software unter dem Menütitel „Qualitätssicherung“ die einzelnen Tests nacheinander angewählt und durchgeführt.

1. **Schritt – Hardware-Analyse:** Die Integrität der Hauptbestandteile des Geräts wurde geprüft. Dazu gehörten auch die Kabelverbindungen und

2. Methoden

Sensoren, der Bildschirm und der elektrische Magnet an der Tür der Testkammer. Erschien als Testergebnis ein „Bestanden“, konnte der nächste Schritt durchgeführt werden.

2. **Schritt – Waage kalibrieren:** Hierzu wurde das vom Hersteller mitgelieferte Kalibriergewicht nach Softwareanweisungen abwechselnd in der Mitte der Waagschale platziert und wieder entfernt. Sobald auch hier das Signal „Bestanden“ angezeigt wurde, konnte der nächste Test durchgeführt werden. Die Kalibrierung der Waage erfolgte alle 14 Tage oder wenn die Position des Geräts verändert wurde.
3. **Schritt – Waage überprüfen:** Dieser Test wurde an jedem Anwendungstag durchgeführt und diente dazu, die Leistung der Waage zu überprüfen. Das Kalibriergewicht wurde nach Anweisung der Software in der Mitte der Waagschale platziert und entfernt. Bei bestandenem Test wurde der nächste Schritt durchgeführt.
4. **Schritt – Autorun:** Die Stabilität des PEA POD® und seines Umfelds wurde überprüft. Es erfolgten nacheinander eine Volumenkalibrierung und sechs Volumenmessungen mithilfe des Standard-Volumenphantoms, das vom Hersteller mitgeliefert wurde. Diese einminütigen Messungen liefen automatisch direkt nacheinander ab. Am Ende jeder Messung wurde das Ergebnis in einer Tabelle und einem Diagramm auf dem Bildschirm angezeigt. Wurde der Test bestanden, konnte der letzte Schritt durchgeführt werden.
5. **Schritt – Volumen:** Dieser Test diente zur Bewertung der Genauigkeit und Präzision der Volumenmessungen. Zuerst erfolgte eine Volumenkalibrierung, daraufhin drei Volumenmessungen mit dem vom Hersteller mitgelieferten Volumenphantom und zuletzt eine weitere Volumenkalibrierung. Zwischen den einzelnen Messungen wurde der Magnet an der Tür zur Testkammer entriegelt und musste in der Folge vom Versuchsleiter wieder geschlossen werden, um die nächste Messung zu starten. Mit bestandenem Test war die tägliche Kalibrierung beendet.

2.5.5. Sicherheit des Neugeborenen im PEA POD®

Am PEA POD® befinden sich mehrere Einrichtungen, um die Sicherheit der Neugeborenen zu gewährleisten. Die NG können während der Messung durch ein Fenster an der Messkammer beobachtet werden.

War die Unruhe des Kindes zu groß, konnte die Messung auf drei Wegen abgebrochen werden:

1. Anklicken der Schaltfläche „Abbrechen“ am Bildschirm.
2. Drücken des entsprechenden Knopfes an der Tür der Messkammer, der den elektromagnetischen Verschluss der Tür entriegelt.
3. Bedienung des Not-Aus Schalters am Gerät, mit dem eine Messung beendet und der PEA POD® ausgeschaltet wird, was automatisch zum Öffnen des Türverschlusses führt.

In der thermoneutralen Kammer selbst wurde konstant eine Temperatur von ca. 32°C aufrechterhalten, was am Bildschirm abzulesen war. Ein Überschreiten der Temperatur führte zum automatischen Abbruch der Messung. Außerdem befand sich in der Messkammer ein CO₂-Sensor, der bei Überschreiten eines Grenzwertes automatisch das Öffnen der Tür auslösen konnte.

2.5.6. Das Ulmer Stadiometer zur Messung der Körperlänge in Zentimetern

Die Körperlänge der Neugeborenen wurde mit einem Baby-Längenmessgerät (Ulmer Stadiometer nach Prof. Heinze, Busse Design + Engineering, Elchingen, Deutschland) ermittelt. Vor jeder Messung wurde das Stadiometer nach Herstelleranweisung [26] kalibriert. Zum Kalibrieren des Geräts wurde der Messschlitten an den rechten Anschlag gefahren. Danach wurde das Kind auf dem Stadiometer positioniert und das Messergebnis von der digitalen Anzeige abgelesen.

2.5.7. Berechnung des Standard Deviation Scores für das Geburtsgewicht und Einteilung der Neugeborenen anhand ihres Geburtsgewichts

Um die Geburtsgewichte der Kinder mit unterschiedlichem Gestationsalter miteinander vergleichbar zu machen, wurde der Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht mithilfe der LMSGrowth Software (Version 2.14;

2. Methoden

<http://www.healthforallchildren.com/?product=lmsgrowth>) berechnet. Referenzpopulation war die British 1990 Growth Reference [27, 28], deren Wachstumsdaten mit Hilfe der *“maximum penalized likelihood”* bearbeitet worden waren. [27] Als Grenzen für die Einteilung der Neugeborenen in hypo-, eu- und hypertroph wurden die 10. und die 90. Perzentile für den Geburtsgewicht-SDS gezogen. Somit entsprach ein $SDS_{GG} < -1,282$ der <10. Perzentile und ein $SDS_{GG} > 1,282$ der >90. Perzentile.

2.5.8. Messung des Blutzuckers bei Neugeborenen

Für diese Studie wurden die basierend auf der Leitlinie der AWMF 024/006 zur „Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter“ [21] klinisch indizierten Blutzucker-Messungen bei den Studienteilnehmern in den Studiengruppen A und B durchgeführt. Die Blutzucker-Messung bei den Neugeborenen wurde von den Pflegekräften der Geburtsstationen mit einem transportablen Blutzucker-Messgerät StatStrip® Glucose (Nova Biomedical Corporation, Waltham, USA) durchgeführt. Die Werte wurden in der Einheit mg/dl in der Patientenakte dokumentiert.

2.5.9. Erhebung der Daten der mütterlichen Blutzucker-Selbstmessung während der Schwangerschaft

Hatten die Mütter die Diagnose GDM von ihrem Frauenarzt erhalten, dann sollten sie ihre Blutzuckerwerte mehrmals täglich (meist morgens nüchtern, sowie 1h nach den drei Hauptmahlzeiten und einmal spätabends) mit einem Handmessgerät messen. Die Werte wurden von den Frauen in einem kleinen Heft dokumentiert. Bei einigen Müttern war es möglich, eine Kopie dieses Heftes anzufertigen.

Als Marker für den allgemeinen Blutzuckerspiegel der Schwangeren wurde der Wert verwendet, der jeweils 1h nach den drei Hauptmahlzeiten gemessen wurde. Als Grenzwert wurde der in der AWMF-Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus“ genannte Wert von 140 mg/dl [2] festgesetzt. Es wurde der Quotient aus der Anzahl der postprandialen BZ-Werte, die ≥ 140 mg/dl betragen und der Gesamtzahl der Blutzuckerbestimmungen, die die Schwangere 1h postprandial durchgeführt hatte, gebildet.

2.5.10. Berechnung der Area under the Curve der Werte des 75-g oralen Glukose-Toleranz-Testes

Das Ergebnis des 75-g oGTTs, den die Mütter beim Frauenarzt durchgeführt hatten, wurde in eine Excel-Tabelle eingetragen und der Flächeninhalt zwischen der Verbindung der drei gemessenen Blutzuckerwerte (nüchtern, 60 Minuten, 120 Minuten) und der x-Achse berechnet. Die Area under the curve wurde in mg/dl*min angegeben.

2.6. Statistische Auswertung und Aufbewahrung

Die erhobenen Daten wurden mit dem PC-Programm „Microsoft Office Excel 2010“ (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwaltet und mit der Analyse- und Statistiksoftware „IBM SPSS Statistics 23.0“ (IBM Corporation, New York, USA) ausgewertet.

Die Merkmale wurden mit Histogrammen und Boxplots auf Normalverteilung geprüft. Konnte von einer Normalverteilung ausgegangen werden, so wurden die Werte als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben. Lag keine Normalverteilung vor, erfolgte die Ermittlung des Medians (P25 - P75). Merkmale, die in einer der Gruppen normalverteilt waren, in den anderen beiden jedoch nicht, wurden in allen drei Gruppen mit Median und Quartilen dargestellt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Zur graphischen Darstellung der Merkmale wurden Histogramme, Boxplots, und Streudiagramme verwendet.

Da die entsprechenden Daten nicht normalverteilt waren, wurde die Korrelation zwischen zwei Merkmalen mit dem Korrelationskoeffizient ρ nach Spearman berechnet. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Ermittlung eines Unterschiedes zwischen den Verteilungen zweier stetiger Merkmale eingesetzt, wenn die Merkmalsausprägungen nicht normalverteilt waren. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Einteilung der Studienteilnehmer in Gruppen

Die Neugeborenen wurden wie in Abbildung 1 gezeigt in eine Referenzgruppe und zwei Studiengruppen (A und B) eingeteilt.

Im Zeitraum vom 15. Juni 2014 bis 13. Juli 2015 wurden an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen 3150 Kinder geboren. Es konnten die Eltern von n=901 NG über die Studie informiert und aufgeklärt werden. N=498 stimmten der Teilnahme zu. Die Eltern von n=403 Neugeborenen lehnten eine Studienteilnahme aus verschiedenen Gründen ab. Als häufigsten Grund gaben die Eltern an, dass es ihnen zu viel Aufwand sei, innerhalb der kurzen Liegezeit auf der Wöchnerinnenstation an einer Studie teilzunehmen.

Aus Zeitgründen konnte bei n=133 NG, für die eine Einwilligung vorlag, keine Messung erfolgen, weil die Mutter mit dem NG beim nächsten möglichen Messzeitpunkt schon entlassen worden war.

Bei n=365 NG fand eine Bestimmung des Körperfettanteils statt. Von diesen Messungen mussten allerdings n=39 aus verschiedenen Gründen von der Auswertung ausgeschlossen werden: Zu Beginn der Studie wurden noch ein Tuch oder ein Schnuller mit in die Messschale gegeben, um es den Kindern angenehmer zu machen. Es stellte sich heraus, dass die Messergebnisse ungenau waren, weshalb die Messungen von da an ohne die zusätzlichen Utensilien stattfanden. Aus diesem Grund mussten 14 NG aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Bei drei NG wurde die Messung wegen zu großer Unruhe des NG abgebrochen und auf Bitte der Eltern nicht wiederholt. Ein Kind wurde ausgeschlossen, weil sich im Nachhinein herausstellte, dass sein Gestationsalter <36 SSW war und ein Kind erfüllte als Mehrling die Einschlusskriterien zur Studie nicht. In n=20 Fällen fand die Messung bei einem Kindesalter von >96h statt, weshalb die Messergebnisse von der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Insgesamt konnten die Messungen von n=326 NG in die Auswertung eingeschlossen werden. In der Referenzgruppe befanden sich n=277 NG, bei deren

3. Ergebnisse

Mütter kein 75-g oGTT durchgeführt wurde oder dessen Ergebnisse die Grenzwerte laut der AWMF-Leitlinie 057/008 Gestationsdiabetes mellitus [2] nicht erreichten oder überschritten.

Da die Diagnosefindung eines GDM durch die behandelnden niedergelassenen Frauenärzte nicht einheitlich erfolgte, wurden zwei Studiengruppen gebildet.

In Studiengruppe A befanden sich n=40 NG, deren Mütter im 75-g oGTT mindestens einen pathologischen Wert im Sinne der AWMF-Leitlinie 057/008 Gestationsdiabetes mellitus erreicht hatten. Darunter befanden sich auch eine Mutter mit vorbestehendem T2DM und eine Mutter, bei der während der Schwangerschaft der Verdacht auf T1DM aufgetreten war.

Zu Studiengruppe B zählten alle NG der Studiengruppe A und n=9 weitere NG, bei deren Müttern ohne Durchführung eines 75-g oGTT (n=4) oder ohne gemäß der AWMF-Leitlinie 057/008 Gestationsdiabetes mellitus pathologische Ergebnisse im 75-g oGTT (n=4) die Diagnose GDM aus anderen Gründen gestellt worden war. Diese Mütter wurden mit Ernährungsumstellung oder Insulin therapiert und der GDM im Geburtsbericht dokumentiert.

Außerdem enthält Studiengruppe B n=1 NG, dessen Mutter einen präkonzeptionellen MODY-Diabetes hatte.

3. Ergebnisse

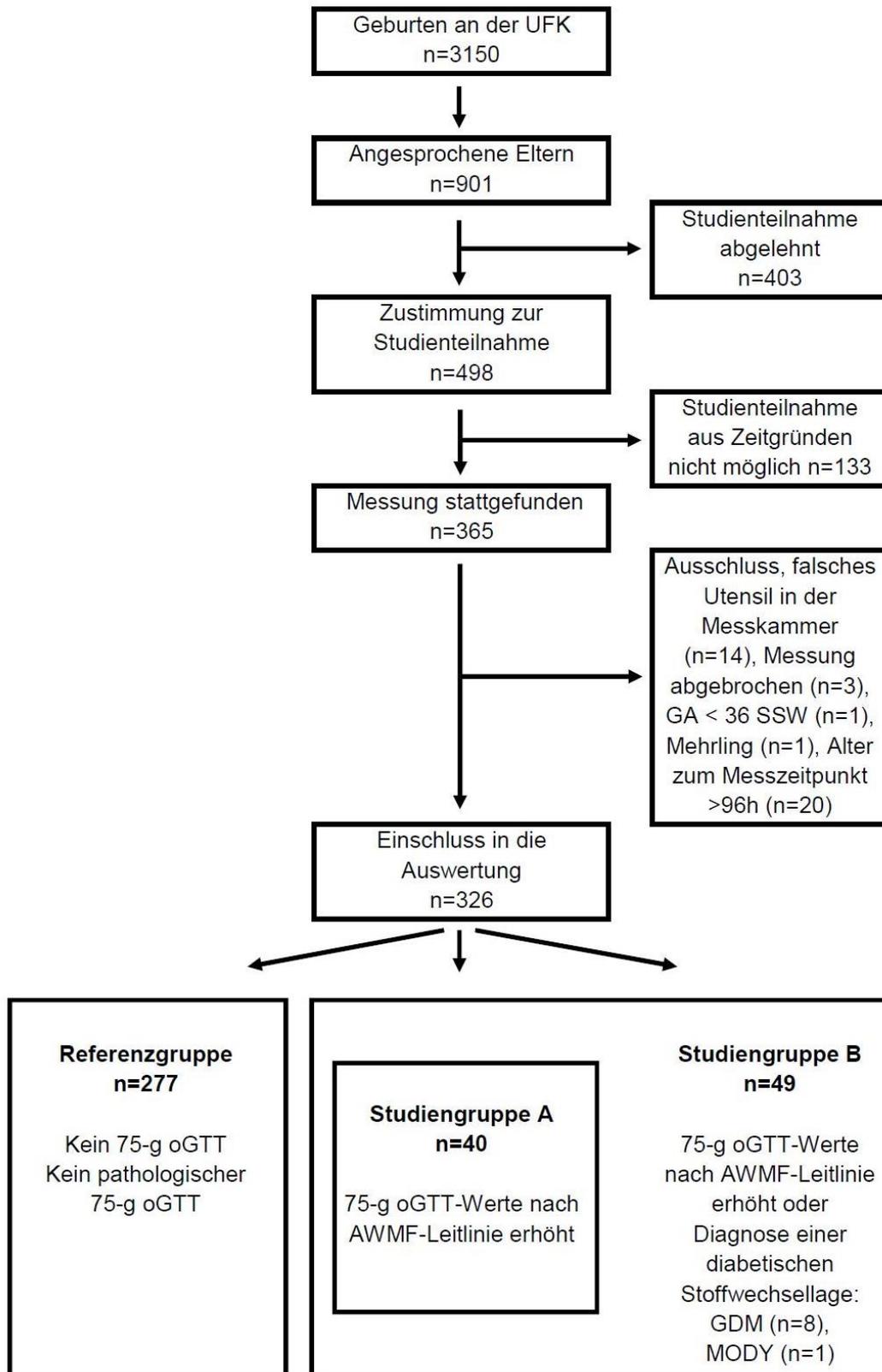


Abb. 1: Einteilung in Gruppen

3. Ergebnisse

3.2. Demographische und klinische Daten der Referenzgruppe bei Geburt

In den Tabellen 3 und 4 sind die demographischen und klinischen Parameter der Referenzgruppe aufgelistet.

Tab. 3: Biometrische Daten Neugeborene Referenzgruppe (normalverteilt)

Abk.: MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, SDS – Standard Deviation Score

	Anzahl	MW±SD
Geschlecht		
männlich [n(%)]	120 (43%)	
weiblich [n(%)]	157 (57%)	
Geburtsgewicht (g)		3375,5±448,4
Geburtsgewicht-SDS		-0,06±0,88
Hypotroph [n(%)]	25 (9%)	
Eutroph [n(%)]	237 (86%)	
Hypertroph [n(%)]	15 (5%)	

Tab. 4: Biometrische Daten Neugeborene Referenzgruppe (nicht normalverteilt)

Abk.: P 25 – 25. Perzentile, P 75 – 75. Perzentile, Min – Minimum, Max – Maximum, SSW – Schwangerschaftswochen, APGAR - Punkteschema zur Einschätzung des klinischen Zustandes von Neugeborenen in den ersten zehn Minuten nach der Entbindung

	Median	P 25	P 75	Min	Max
Gestationsalter (SSW)	39,9	38,9	40,4	36	42,3
Körperlänge (cm)	51	50	52	43	58
Kopfumfang (cm)	35	34	36	31	38
APGAR					
5 Minuten	9	9	10	5	10
10 Minuten	10	9	10	7	10
Nabelarterien-pH	7,25	7,21	7,3	6,99	7,45

3. Ergebnisse

3.2.1. Häufigkeitsverteilung des Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht

In Abbildung 2 ist die Häufigkeitsverteilung des Standard Deviation Scores für das Geburtsgewicht in der Referenzgruppe dargestellt. Die Zahl oberhalb der Balken entspricht der Anzahl der Neugeborenen im jeweiligen Intervall.

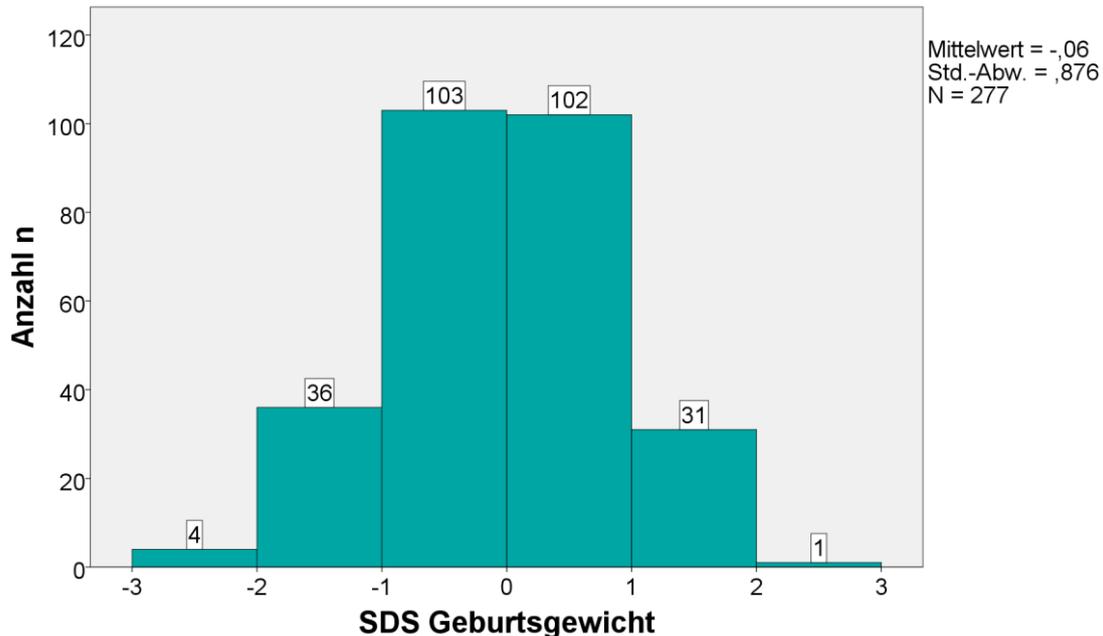


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung Standard Deviation Score des Geburtsgewichts in der Referenzgruppe

3.2.2. Schwangerschaftsbedingungen in der Referenzgruppe

In der Referenzgruppe waren $n=25$ (9,0%) Kinder mit einem $SDS_{GG} < -1,282$ bzw. mit ihrem GG unter der 10. Perzentile und somit hypotroph. Zu den eutrophen Kindern mit einem GG zwischen der 10. Und 90. Perzentile gehörten $n=237$ (86,6%). $N=15$ (5,4%) Neugeborene lagen mit ihrem $SDS_{GG} > 1,282$ bzw. mit ihrem GG über der 90. Perzentile und wurden somit als hypertroph beschrieben. Die Aufnahme der hypo- und hypertrophen NG in die Referenzgruppe erfolgte aufgrund der Tatsache, dass deren Anteil jeweils $<10\%$ war und die Verteilung des Geburtsgewicht-SDS somit einer normalen Verteilung für NG entsprach. Die Vermutung, dass an einer Universitätsklinik der Anteil von Kindern mit niedrigem oder erhöhtem Geburtsgewicht höher sein könnte als in der Normalbevölkerung,

3. Ergebnisse

spiegelte sich in der Referenzgruppe nicht wider. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass das UKT auch das Kreiskrankenhaus für den Landkreis Tübingen und die UFK hier die einzige Geburtsklinik ist.

3.3. Demographische und klinische Daten der Mütter der Neugeborenen in der Referenzgruppe

Die im Fragebogen erhobenen Daten der Mütter sind in Tabelle 5 abgebildet. Bei einer Mutter fehlte die Angabe des Körpergewichts vor der Schwangerschaft, bei vier weiteren Müttern fehlte die Angabe des Körpergewichts bei Geburt des Kindes. Weil alle Merkmale außer dem mütterlichen Alter bei Geburt des Kindes nicht normalverteilt waren, wurde für alle Daten die Darstellung als Median und Quartilen gewählt.

Tab. 5: Demographische und klinische Daten der Mütter der Referenzgruppe

Abk.: P 25 – 25. Perzentile, P 75 – 75. Perzentile, Min – Minimum, Max – Maximum, n – Anzahl

	Median	P 25	P 75	Min	Max
Alter bei Geburt des Kindes (Jahre) n=277	32,5	29,2	36	16,6	48
Körpergewicht vor der Schwangerschaft (kg) n=276	62	57	72	36	114
BMI vor der Schwangerschaft (kg/m²) n=276	22,4	20,5	25,2	16,0	41,6
Gewichtszunahme während Schwangerschaft (kg) n=272	14	11	18	-0,8	38

3. Ergebnisse

3.3.1. Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei Müttern der Referenzgruppe

In Tabelle 6 sind die Angaben der Mütter (n=277) aus dem Fragebogen bezüglich der Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT aufgeführt.

Tab. 6: Durchführung 50-g Glukose-Screeningtest und 75-g oGTT Referenzgruppe

	50-g Glukose-Screeningtest	75-g oGTT
Nicht durchgeführt	n=76	n=192
Test durchgeführt	n=187	n=69
unauffällig	n=170	n=68
auffällig	n=8	n=0
Ergebnis unbekannt	n=9	n=1
Keine Angabe	n=14	n=16

In n=8 der 187 Fälle, in denen der 50-g Glukose-Screeningtest durchgeführt wurde, wurden Werte über dem Grenzwert von ≥ 135 mg/dl gemessen. Der darauf folgende 75-g oGTT war jedoch unauffällig, sodass kein GDM diagnostiziert wurde.

3.4. Demographische und klinische Daten der Studiengruppen A und B

Ähnlich wie in der Referenzgruppe waren auch in den Studiengruppen A und B einige Merkmale nicht normalverteilt, sodass die Darstellung dieser Daten als Median, Quartilen (P25 - P75) und Minimum und Maximum gewählt wurde. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die biometrischen Daten der Neugeborenen in Studiengruppe A.

3. Ergebnisse

Tab. 7: Biometrische Daten der Neugeborenen in der Studiengruppe A (normalverteilt)

Abk.: MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, SDS – Standard Deviation Score

	Anzahl	MW±SD
Geschlecht		
männlich [n(%)]	18 (45%)	
weiblich [n(%)]	22 (55%)	
Geburtsgewicht (g)		3490±503,7
Geburtsgewicht SDS		0,27±0,97
Hypotroph [n(%)]		
	3 (7,5%)	
Eutroph [n(%)]		
	32 (80%)	
Hypertroph [n(%)]		
	5 (12,5%)	

Tab. 8: Biometrische Daten der Neugeborenen in der Studiengruppe A (nicht normalverteilt)

Abk.: P 25 – 25. Perzentile, P 75 – 75. Perzentile, Min – Minimum, Max – Maximum, SSW – Schwangerschaftswochen, APGAR - Punkteschema zur Einschätzung des klinischen Zustandes von Neugeborenen in den ersten zehn Minuten nach der Entbindung

	Median	P 25	P 75	Min	Max
Gestationsalter (SSW)	39,7	38,6	40,3	37	41,3
Körperlänge (cm)	51,5	50	53	40	57
Kopfumfang (cm)	35	34	36,4	32,5	38
APGAR					
5 Minuten	9	9	9,75	5	10
10 Minuten	10	9	10	8	10
Nabelarterien-pH	7,26	7,22	7,29	7,1	7,4

In den Tabellen 9 und 10 sind die biometrischen und klinischen Parameter der Studiengruppe B aufgeführt. Analog zu Studiengruppe A wurden auch normalverteilte Daten als Mittelwert (Standardabweichung) und nicht normalverteilte Daten als Median (P25 - P75) angegeben.

3. Ergebnisse

Tab. 9: Biometrische Daten der Neugeborenen in der Studiengruppe B (normalverteilt)

Abk.: MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, SDS – Standard Deviation Score

	Anzahl n	MW±SD
Geschlecht		
männlich [n(%)]	21 (43%)	
weiblich [n(%)]	28 (57%)	
Geburtsgewicht (g)		3453±495,8
Geburtsgewicht SDS		0,27±1,0
Hypotroph [n(%)]	4 (8%)	
Eutroph [n(%)]	38 (78%)	
Hypertroph [n(%)]	7 (14%)	

Tab. 10: Biometrische Daten der Neugeborenen in der Studiengruppe B (nicht normalverteilt)

Abk.: P 25 – 25. Perzentile, P 75 – 75. Perzentile, Min – Minimum, Max – Maximum, SSW – Schwangerschaftswochen, APGAR - Punkteschema zur Einschätzung des klinischen Zustandes von Neugeborenen in den ersten zehn Minuten nach der Entbindung

	Median	P 25	P 75	Min	Max
Gestationsalter (SSW)	39,6	38,4	40,3	37	41,3
Körperlänge (cm)	51	50	53	40	57
Kopfumfang (cm)	35	34	36	32,5	38
APGAR					
5 Minuten	9	9	10	5	10
10 Minuten	10	9	10	8	10
Nabelarterien-pH	7,26	7,22	7,3	7,1	7,4

3. Ergebnisse

3.5. Demographische und klinische Daten der Mütter der Neugeborenen in den Studiengruppen A und B

In Tabelle 11 und 12 sind die demographischen und klinischen Daten der Mütter der Studiengruppen A (n=40) und B (n=49) als Median und Quartilen dargestellt, da die Merkmale nicht normalverteilt waren.

Falls die jeweiligen Daten nicht von allen Müttern erhoben werden konnten, ist dies mit einer abweichenden Anzahl n vermerkt.

Tab. 11: Demographische und klinische Daten der Mütter der Studiengruppe A

Abk.: SD – Standardabweichung, Min – Minimum, Max – Maximum, n – Anzahl

	Median	P25	P75	Min	Max
Alter bei Geburt des Kindes (Jahre) n=40	33,9	29	38,8	20,9	42
Körpergewicht vor der Schwangerschaft (kg) n=39	75	65	85	48	111
BMI vor der Schwangerschaft (kg/m²) n=39	26,5	23,7	31,7	18,0	42,5
Gewichtszunahme während Schwangerschaft (kg) n=39	12,0	8,0	17,6	1,0	30,6

3. Ergebnisse

Tab. 12: Demographische und klinische Daten der Mütter der Studiengruppe B

Abk.: SD – Standardabweichung, Min – Minimum, Max – Maximum, n – Anzahl

	Median	P25	P75	Min	Max
Alter bei Geburt des Kindes (Jahre) n=49	33,9	29,0	38,6	20,9	42,0
Körpergewicht vor der Schwangerschaft (kg) n=48	75,0	63,5	83,7	47,9	111,0
BMI vor der Schwangerschaft (kg/m²) n=48	26,7	23,7	31,1	18,0	42,5
Gewichtszunahme während Schwangerschaft (kg) n=48	12,3	8,2	17,5	1,0	30,6

3.5.1. Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei Müttern der Studiengruppe A (n=40)

Tabelle 13 zeigt die Angaben, die die Mütter der Studiengruppe A bezüglich der Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT machten.

3. Ergebnisse

Tab. 13: Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei Müttern der Studiengruppe A

	50-g Glukose-Screeningtest	75-g oGTT
Nicht durchgeführt	n=32	n=0
Test durchgeführt	n=8	n=40
unauffällig	n=2	n=0
auffällig	n=4	n=40
Ergebnis nicht bekannt	n=2	n=0
Keine Angabe	n=0	n=0

Bei n=32 Müttern wurde ein 50-g Glukose-Screeningtest nicht durchgeführt, sondern es erfolgte direkt ein 75-g oGTT. Von den n=8 Frauen, die einen 50-g Glukose-Screeningtest erhielten, fielen n=4 mit einem positiven Testergebnis auf. Definitionsgemäß bestätigte sich bei allen im 75-g oGTT die Diagnose GDM. Bei n=2 Müttern, die einen unauffälligen 50-g Glukose-Screeningtest hatten, wurde trotzdem ein 75-g oGTT durchgeführt, welcher pathologische Werte ergab und somit zur Diagnose GDM führte.

N=6 Mütter erfüllten mit ihren Glukosewerten im 75-g oGTT zwar die Diagnosekriterien für einen GDM, die Diagnose selbst wurde jedoch nicht gestellt. Die Gründe hierfür waren nicht in allen Fällen klar eruierbar. Vermutlich hing dies damit zusammen, dass die Blutglukosewerte den Grenzwert für die nüchtern-Blutglukose nach AWMF-Leitlinie nur leicht überschritten hatten. Diese Frauen erhielten folglich auch keine Behandlung, wurden aber aufgrund der Testergebnisse im Rahmen der Studie dennoch in die Studiengruppe A mit den Müttern, die pathologische 75-g oGTT-Werte aufwiesen, aufgenommen.

3.5.2. Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei Müttern der Studiengruppen B (n=49)

Tabelle 14 stellt die Angaben dar, die die Mütter der Studiengruppe B bezüglich des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT machten.

3. Ergebnisse

Tab. 14: Durchführung des 50-g Glukose-Screeningtests und des 75-g oGTT bei den Müttern der Studiengruppe B

	50-g Glukose-Screeningtest	75-g oGTT
Nicht durchgeführt	n=40	n=3
Test durchgeführt	n=9	n=46
unauffällig	n=2	n=4
auffällig	n=4	n=40
Ergebnis unbekannt	n=3	n=2
Keine Angabe	n=0	n=0

Wie in Tabelle 14 gezeigt, war bei n=40 Müttern der 50-g Glukose-Screeningtest nicht durchgeführt worden. Bei den n=9 Frauen, die den Test erhielten, waren die Ergebnisse in n=4 Fällen positiv. Es handelt sich hierbei um dieselben Frauen wie in Studiengruppe A, bei denen die Diagnose GDM dann mit einem 75-g oGTT bestätigt wurde.

In Tabelle 14 spiegelt sich die von der AWMF-Leitlinie 057/008 abweichende Diagnosefindung der Frauenärzte für GDM wider.

Die Studiengruppe B enthält die n=40 Neugeborenen der Studiengruppe A. Außerdem befinden sich darin alle anderen Frauen (n=9), deren Neugeborene in die Studie eingeschlossen wurden und die die Diagnose einer diabetischen Stoffwechsellage ohne Durchführung eines 75-g oGTT erhalten hatten oder ohne, dass dieser pathologische Werte ergeben hatte (siehe Kapitel 3.1).

In n=2 Fällen wurde der Test nach Angaben der Mütter durchgeführt, das Ergebnis war jedoch nicht bekannt. Sie hatten jedoch aus rückwirkend nicht mehr erwerbaren Gründen die Diagnose GDM von ihrem Frauenarzt erhalten. Die Mutter, die schon vor der Schwangerschaft an einem MODY-Diabetes erkrankt war, hatte keinen oGTT durchführen lassen.

3. Ergebnisse

3.5.3. Behandlung der Mütter der Studiengruppen A und B

Die Mütter der Studiengruppen A und B erhielten entweder keine Behandlung, weil die Diagnose GDM trotz pathologischer 75-g oGTT Werte nicht gestellt wurde, eine Behandlung mit Ernährungsumstellung (Diät) oder eine Insulin-Behandlung. Tabelle 15 zeigt die Verteilung der Behandlung in den einzelnen Studiengruppen.

Tab. 15: Behandlung der Mütter der Studiengruppen A und B

	Studiengruppe A	Studiengruppe B
	Anzahl n	Anzahl n
Keine Behandlung	6	6
Diät	20	24
Diät und Insulin	8	10
Insulin	6	9

3.6. Vergleich des Körperfettanteils in den drei Gruppen

3.6.1. Ergebnisse der Messung der Körperzusammensetzung in der Referenzgruppe

Ein Ziel der Studie war es, den Körperfettanteil der Neugeborenen zu ermitteln. In den Tabellen 16, 17 und 18 sind die Messergebnisse (Körpergewicht, Körperfett und fettfreie Masse) sowie die wichtigsten biometrischen Daten der Referenzgruppe sowie der Studiengruppen A und B als Median und Quartilen dargestellt. Diese Darstellung wurde gewählt, da die Merkmale teilweise nicht normalverteilt waren. Auch normalverteilte Daten wurden zur besseren Vergleichbarkeit als Median und Quartilen dargestellt.

In der Referenzgruppe betrug der Körperfettanteil der NG im Median 10,8% (7,7% – 13,4%).

3. Ergebnisse

Tab. 16: Ergebnisse der Körperzusammensetzung in der Referenzgruppe

Abk.: P25 – 25. Perzentile, P75 – 75. Perzentile, SDS_{GG} – Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht, BM – Body Mass (Körpergewicht), BF – Body Fat (Körperfett), LBM – Lean Body Mass (fettfreie Masse), Min – Minimum, Max – Maximum

	Median	P25	P75	Min	Max
Gestationsalter (SSW)	39,86	38,86	40,42	36,0	42,28
Geburtsgewicht (g)	3410	3020	3670	2200	4840
SDS_{GG}	-0,04	-0,62	0,62	-2,25	2,71
BM (g)	3213	2868	3481	2136	4629
BF (%)	10,8	7,7	13,4	1,0	21,9
LBM (%)	89,2	86,6	92,3	78,1	99,0
BF (g)	333	226	443	24	894
LBM (g)	2840	2589	3097	1813	4062

3.6.2. Ergebnisse der Messung der Körperzusammensetzung in Studiengruppe A

Der Körperfettanteil der NG in Studiengruppe A betrug im Median 11,4% (9,5% - 15,1%).

Tab. 17: Ergebnisse der Körperzusammensetzung in Studiengruppe A

Abk.: P25 – 25. Perzentile, P75 – 75. Perzentile, SDS_{GG} – Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht, BM – Body Mass (Körpergewicht), BF – Body Fat (Körperfett), LBM – Lean Body Mass (fettfreie Masse), Min – Minimum, Max – Maximum

	Median	P25	P75	Min	Max
Gestationsalter (SSW)	39,7	38,57	40,28	37,0	41,28
Geburtsgewicht (g)	3520	3183	3780	2470	4740
SDS_{GG}	0,24	-0,29	0,92	-1,84	3,12
BM (g)	3332	3034	3626	2409	4553
BF (%)	11,4	9,5	15,1	5,6	19,8
LBM (%)	88,6	84,9	90,5	80,2	94,4
BF (g)	370	285	548	147	764
LBM (g)	2909	2651	3171	2186	3846

3. Ergebnisse

3.6.3. Ergebnisse der Messung der Körperzusammensetzung in Studiengruppe B

In der Studiengruppe B war der Körperfettanteil der NG im Median 11,3% (9,6% - 15,3%).

Tab. 18: Ergebnisse der Körperzusammensetzung in Studiengruppe B

Abk.: P25 – 25. Perzentile, P75 – 75. Perzentile, SDS_{GG} – Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht, BM – Body Mass (Körpergewicht), BF – Body Fat (Körperfett), LBM – Lean Body Mass (fettfreie Masse), Min – Minimum, Max - Maximum

	Median	P25	P75	Min	Max
Gestationsalter (SSW)	39,57	38,42	40,28	37,0	41,28
Geburtsgewicht (g)	3450	3100	3770	2470	4740
SDS_{GG}	0,25	-0,33	0,9	-1,89	3,12
BM (g)	3296	2947	3623	2409	4553
BF (%)	11,3	9,6	15,3	5,6	19,9
LBM (%)	88,7	84,7	90,4	80,1	94,4
BF (g)	377	285	567	144	764
LBM (g)	2892	2552	3134	2186	3846

3.6.4. Unterschiede im Geburtsgewicht-SDS und Körperfettanteil zwischen Referenzgruppe und Studiengruppen

Zur Gegenüberstellung des Geburtsgewicht-SDS der Studiengruppen A und B und der Referenzgruppe wurde ein Boxplot (Abb. 3) erstellt. Das Merkmal war zwar in allen drei Gruppen normalverteilt, allerdings wurde ein einheitliches Vorgehen bei der Gegenüberstellung von Geburtsgewicht-SDS und Körperfettanteil (nicht normalverteilt) in den drei verschiedenen Gruppen bevorzugt.

Für das Merkmal Geburtsgewicht-SDS ergab der Mann-Whitney-U-Test in der Gegenüberstellung von Referenzgruppe und Studiengruppe A, dass der Unterschied der Verteilungen mit $p=0,049$ statistisch signifikant ist.

Auch zwischen der Studiengruppe B und der Referenzgruppe ergab der Mann-Whitney-U-Test für das Merkmal Geburtsgewicht-SDS einen statistisch signifikanten Unterschied der Verteilungen ($p=0,029$).

3. Ergebnisse

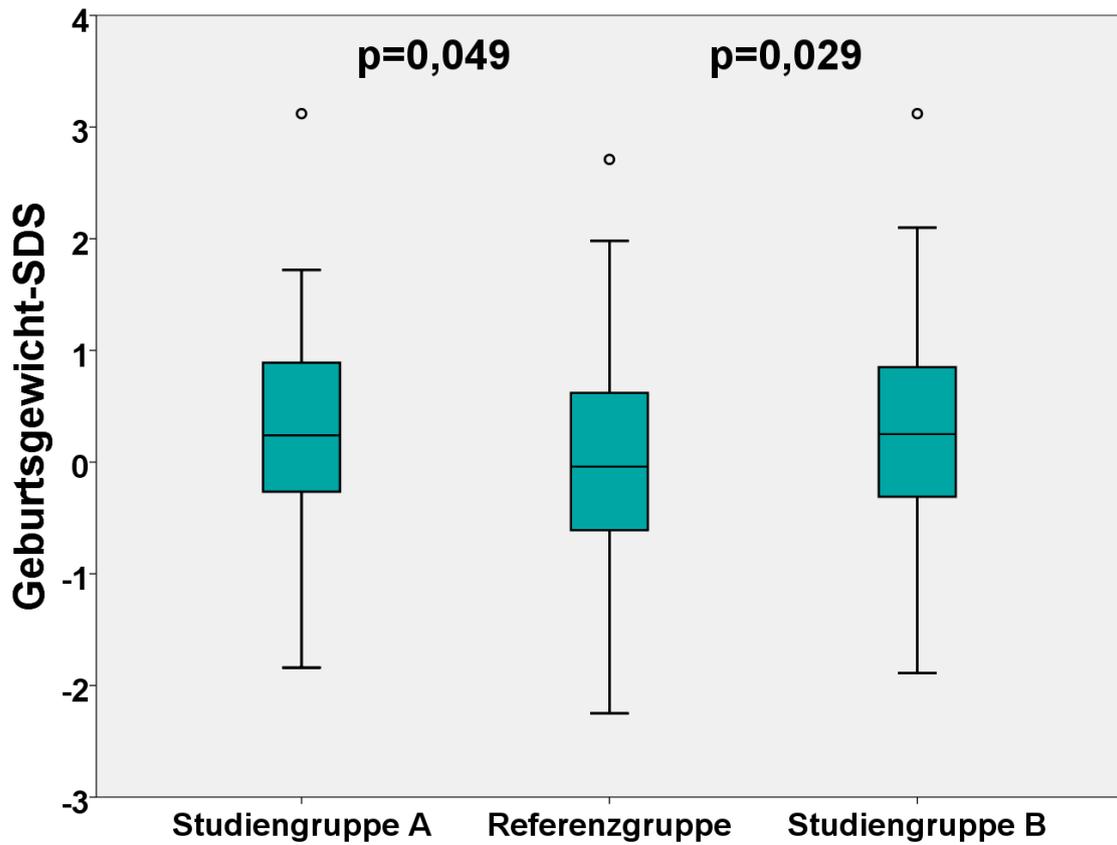


Abb. 3: Boxplot Geburtsgewicht-SDS Referenz- vs. Studiengruppe A bzw. vs. Studiengruppe B

Abbildung 4 zeigt die Boxplots der Studiengruppen A und B und der Referenzgruppe bezüglich des Körperfettanteils. Auch hier wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Das Ergebnis des Rangsummenvergleichs zwischen Studiengruppe A und Referenzgruppe ergab mit $p=0,033$ einen statistisch signifikanten Unterschied der Verteilungen. Auch für die Referenzgruppe und die Studiengruppe B wurde ein statistisch signifikanter Unterschied der Rangsummen ($p=0,014$) ermittelt.

3. Ergebnisse

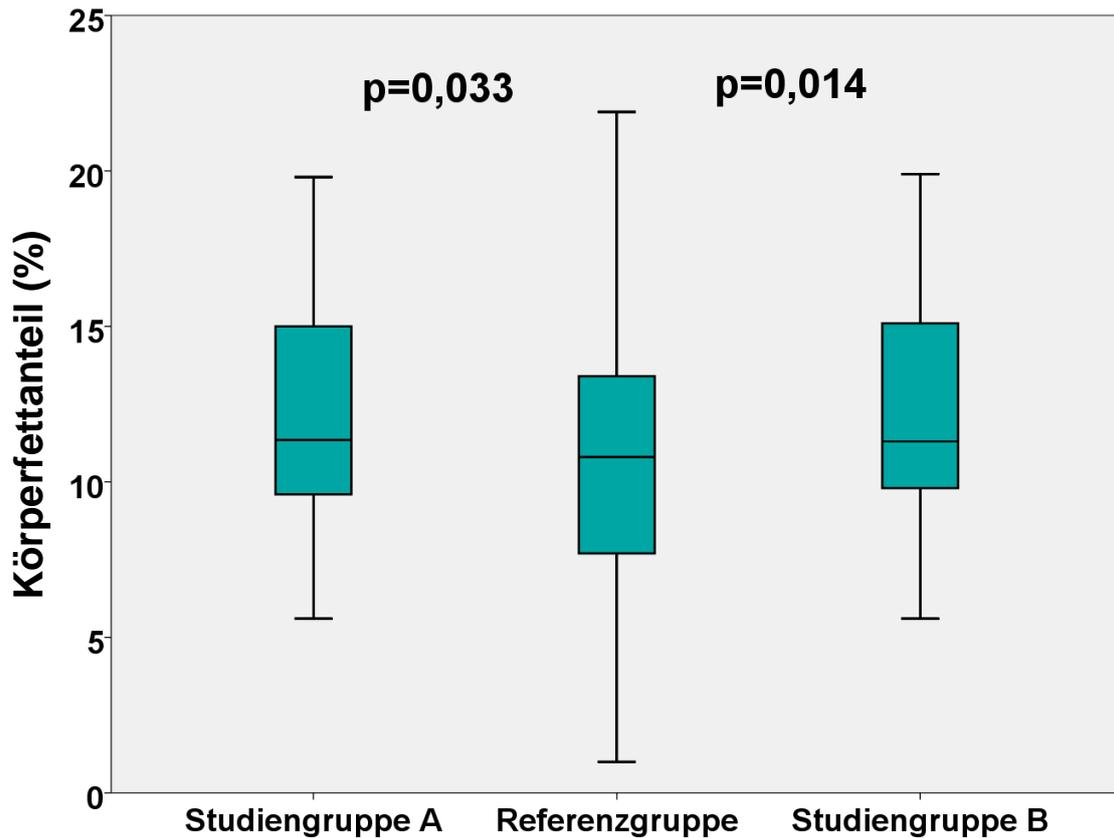


Abb. 4: Boxplot Körperfettanteil Referenz- vs. Studiengruppe A bzw. vs. Studiengruppe B

3.6.5. Korrelation von Gestationsalter mit Geburtsgewicht-SDS bzw. Körperfettanteil

Da der Fetus seine Fettdepots erst im dritten Trimenon der Schwangerschaft progredient aufbaut, wurde geprüft, ob und in welchem Ausmaß das Gestationsalter der Säuglinge mit ihrem Geburtsgewicht-SDS bzw. ihrem Körperfettanteil korrelierte. Hierfür wurden für die drei Gruppen Streudiagramme (Abbildungen 5 bis 13) erstellt. Die Korrelation wurde mit dem Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman berechnet, um eine einheitliche Darstellung zu erreichen, da die Merkmale in den Studiengruppen A und B nicht normalverteilt waren.

3. Ergebnisse

3.6.5.1. Referenzgruppe: Korrelation von Gestationsalter mit Geburtsgewicht-SDS bzw. Körperfettanteil

Abbildung 5 zeigt ein Streudiagramm, das das Gestationsalter (SSW) und den Geburtsgewicht-SDS der NG der Referenzgruppe darstellt.

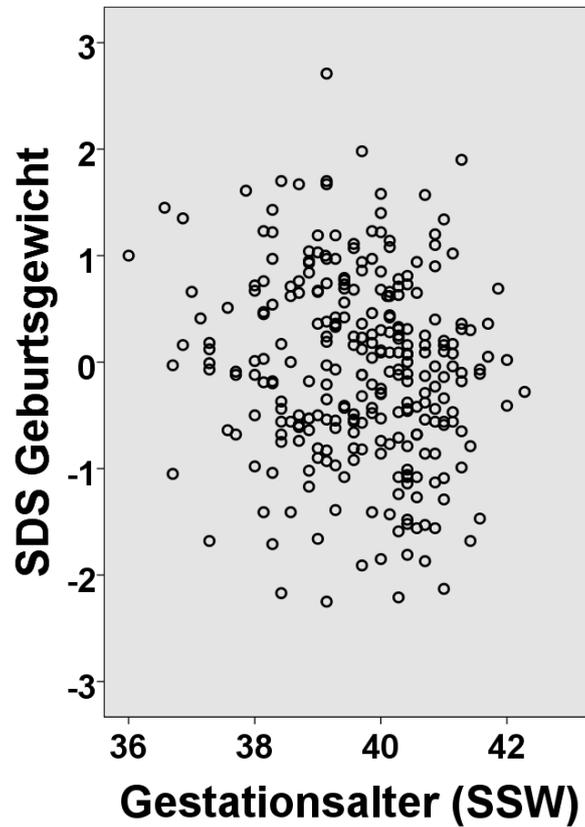


Abb. 5: Referenzgruppe Gestationsalter (SSW) vs. SDS Geburtsgewicht

Zwischen dem Gestationsalter (SSW) und dem Geburtsgewicht-SDS der Referenzgruppe besteht eine geringe, aber statistisch signifikante Korrelation ($\rho = -0,142$ und $p = 0,018$), die im Streudiagramm nicht erkennbar ist und der klinisch keine Bedeutung beigemessen werden kann.

3. Ergebnisse

Abbildung 6 zeigt ein Streudiagramm, in dem das Gestationsalter (SSW) und der Körperfettanteil (%) der NG der Referenzgruppe dargestellt werden.

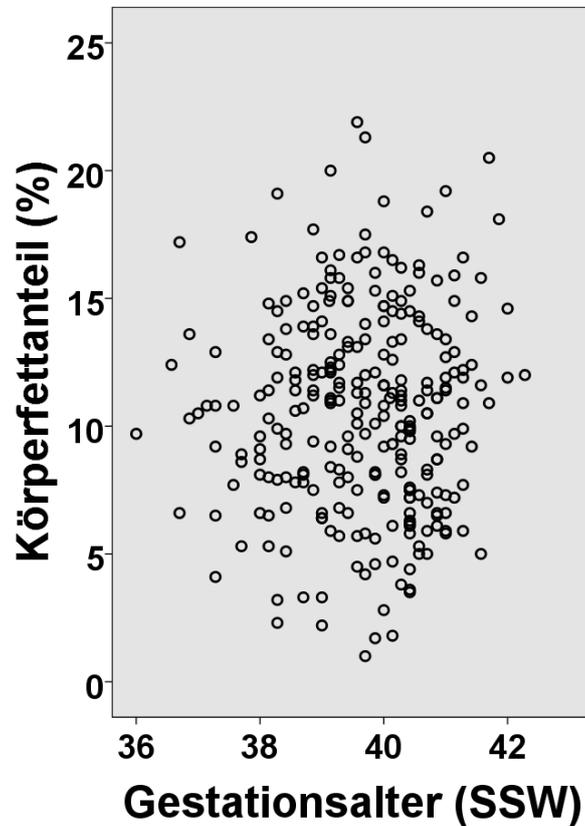


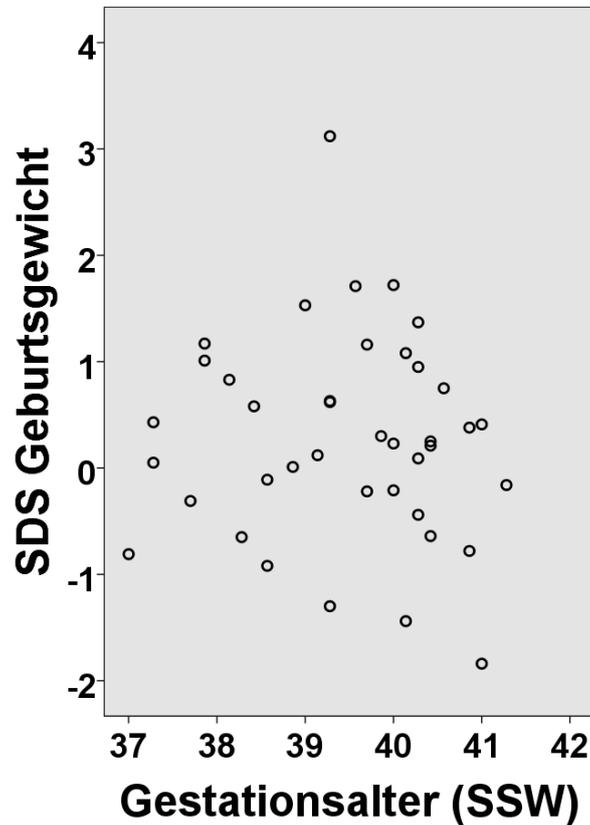
Abb. 6: Referenzgruppe Gestationsalter (SSW) vs. Körperfettanteil (%)

Für das Gestationsalter (SSW) und den Körperfettanteil (%) der Referenzgruppe ($\rho = 0,013$ und $p = 0,834$) besteht keine Korrelation.

3. Ergebnisse

3.6.5.2. Studiengruppe A: Korrelation von Gestationsalter mit Geburtsgewicht-SDS bzw. Körperfettanteil

Abbildung 7 zeigt ein Streudiagramm, das das Gestationsalter (SSW) und den Geburtsgewicht-SDS der NG der Studiengruppe A darstellt.



3. Ergebnisse

Abbildung 8 zeigt ein Streudiagramm, in dem das Gestationsalter (SSW) und der Körperfettanteil (%) der NG der Studiengruppe A dargestellt werden.

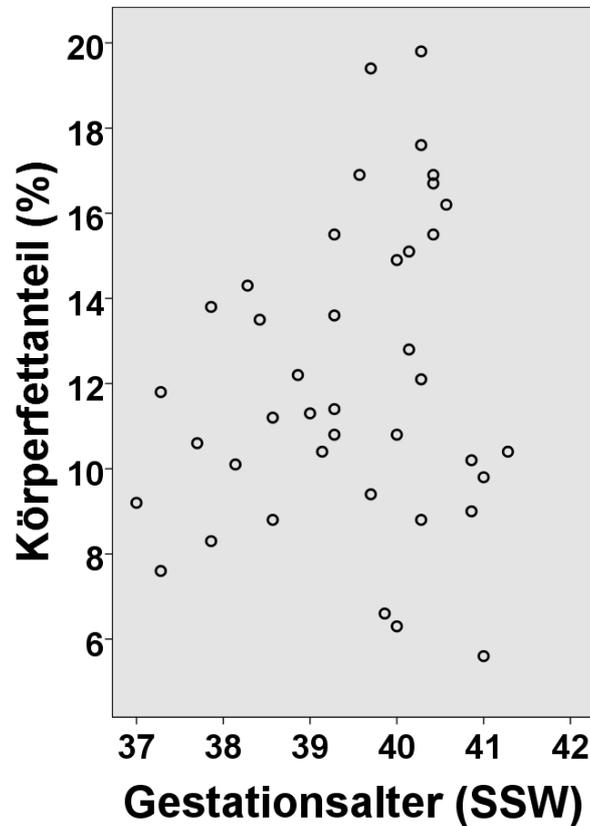


Abb. 8: Studiengruppe A Gestationsalter (SSW) vs. Körperfettanteil (%)

Auch für das Gestationsalter und den Körperfettanteil ergab sich in der Studiengruppe A keine Korrelation ($\rho = 0,138$ und $p = 0,397$).

3. Ergebnisse

3.6.5.3. Studiengruppe B: Korrelation von Gestationsalter mit Geburtsgewicht-SDS bzw. Körperfettanteil

Abbildung 9 zeigt ein Streudiagramm, in dem das Gestationsalter (SSW) und der Geburtsgewicht-SDS der NG der Studiengruppe B zur Darstellung kommen.

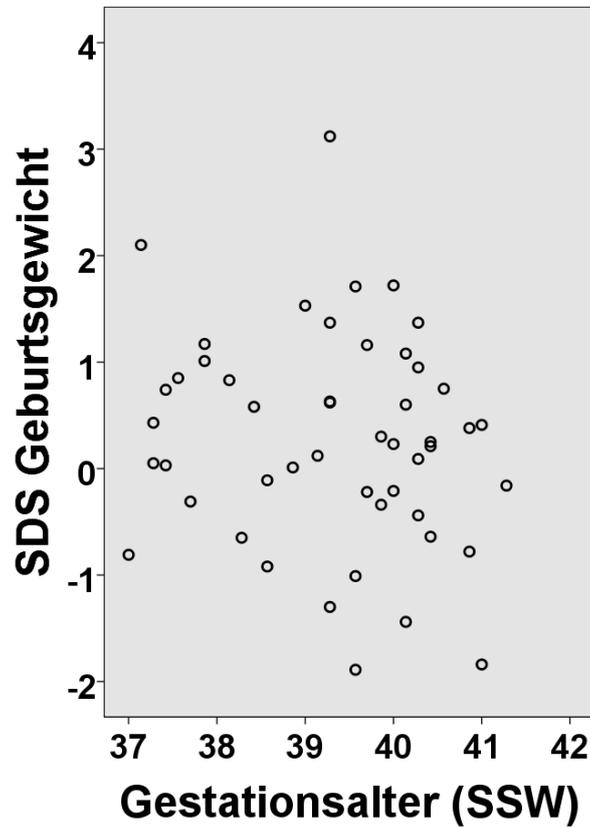


Abb. 9: Studiengruppe B Gestationsalter (SSW) vs. SDS Geburtsgewicht

In Studiengruppe B korreliert das Gestationsalter (SSW) nicht mit dem Geburtsgewicht-SDS ($\rho = -0,147$ und $p = 0,314$).

3. Ergebnisse

Abbildung 10 zeigt ein Streudiagramm, das das Gestationsalter (SSW) und den Körperfettanteil (%) der NG aus Studiengruppe B darstellt.

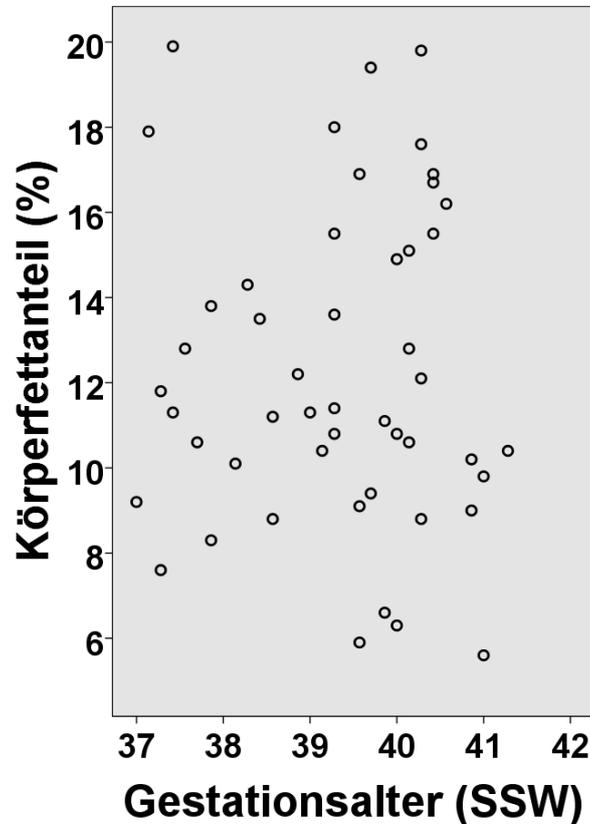


Abb. 10: Studiengruppe B Gestationsalter (SSW) vs. Körperfettanteil (%)

Auch zwischen dem Gestationsalter (SSW) und dem Körperfettanteil der NG konnte keine Korrelation gezeigt werden ($\rho = -0,019$ und $p = 0,898$).

3.7. Area under the Curve der Ergebnisse des 75-g oGTT

In Studiengruppe A wurde bei allen $n=40$ Schwangeren ein 75-g oGTT durchgeführt. Im Folgenden wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen der AUC des 75-g oGTT und dem SDS_{GG} , der Anzahl der kindlichen postnatalen Hypoglykämien (n) und dem Körperfettanteil (%) gab. Es waren nur die Werte für die $\text{AUC}_{75\text{-g oGTT}}$ und den SDS_{GG} normalverteilt, sodass zur einheitlichen Darstellung in allen drei Fällen der Korrelationskoeffizient ρ nach Spearman berechnet wurde.

3. Ergebnisse

3.7.1. Studiengruppe A: Korrelation von AUC_75-g oGTT mit dem Geburtsgewicht-SDS der Neugeborenen

Die Werte der Area under the Curve des 75-g oGTT und der Geburtsgewicht-SDS der NG sind stetige Merkmale.

Um zu prüfen, ob die Ergebnisse des mütterlichen 75-g oGTT (dargestellt als Area under the Curve, AUC_75-g oGTT) mit dem Geburtsgewicht-SDS der NG (SDS_{GG}) assoziiert waren, wurde ein Streudiagramm erstellt (Abbildung 11).

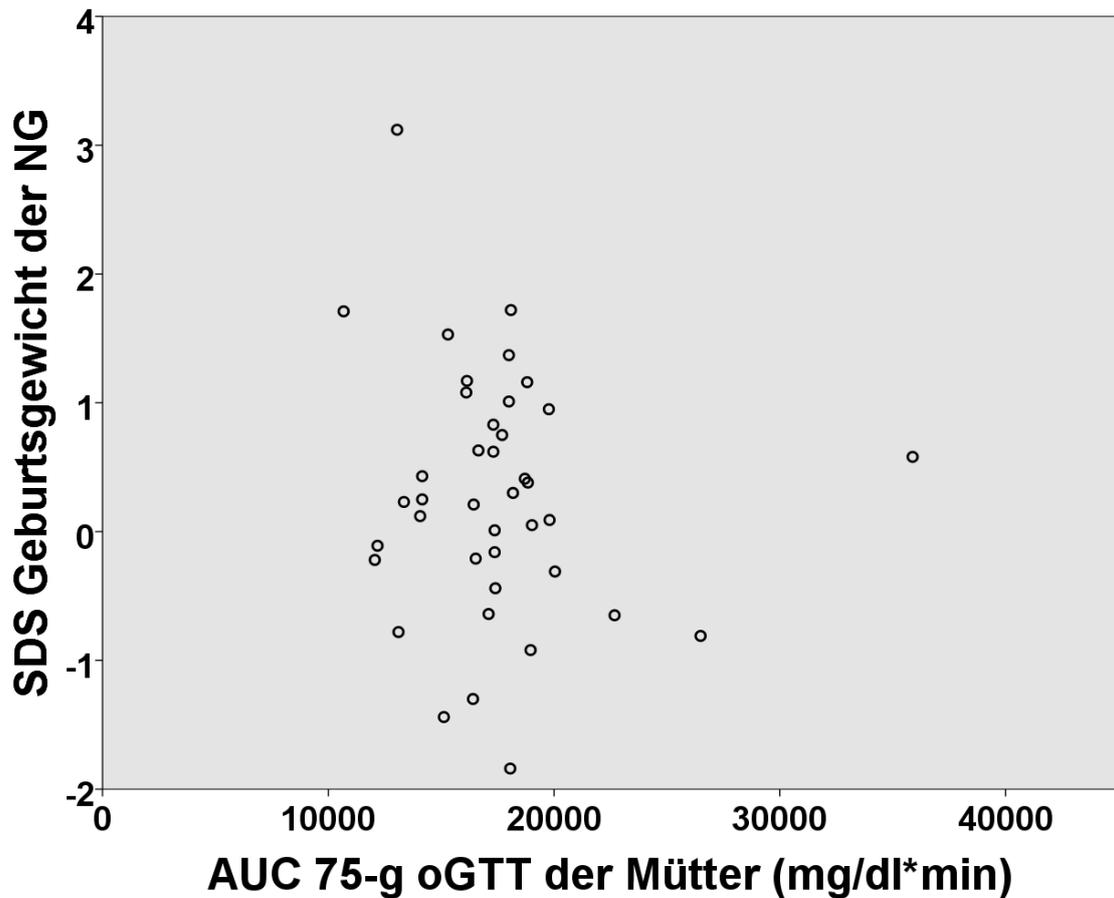


Abb. 11: Streudiagramm AUC 75-g oGTT vs. SDS Geburtsgewicht in Studiengruppe A

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman ergab keine Korrelation der AUC des 75-g oGTT der Mütter mit dem SDS des Geburtsgewichts ($\rho = -0,113$ und $p = 0,487$).

3. Ergebnisse

3.7.2. Studiengruppe A: Korrelation zwischen der AUC des 75-g oGTT mit der Anzahl der Hypoglykämien der Neugeborenen

Um zu prüfen, ob erhöhte mütterliche Werte im 75-g oGTT eine Auswirkung auf den kindlichen Blutzuckerspiegel nach der Geburt hatten, wurde die Korrelation zwischen der AUC des 75-g oGTT und der Anzahl der Hypoglykämien $<45\text{mg/dl}$ berechnet und ein Streudiagramm erstellt (Abbildung 12). Von den $n=40$ NG der Studiengruppe A wurde nur bei $n=35$ Kindern der Blutzucker bestimmt. Dies hing damit zusammen, dass sich in Studiengruppe A auch diejenigen Kinder befanden, deren Mütter zwar erhöhte 75-g oGTT-Werte hatten, die Diagnose GDM aber nicht gestellt wurde und somit postnatal die eigentlich erforderliche routinemäßige Blutzuckerbestimmung bei den NG nicht erfolgte.

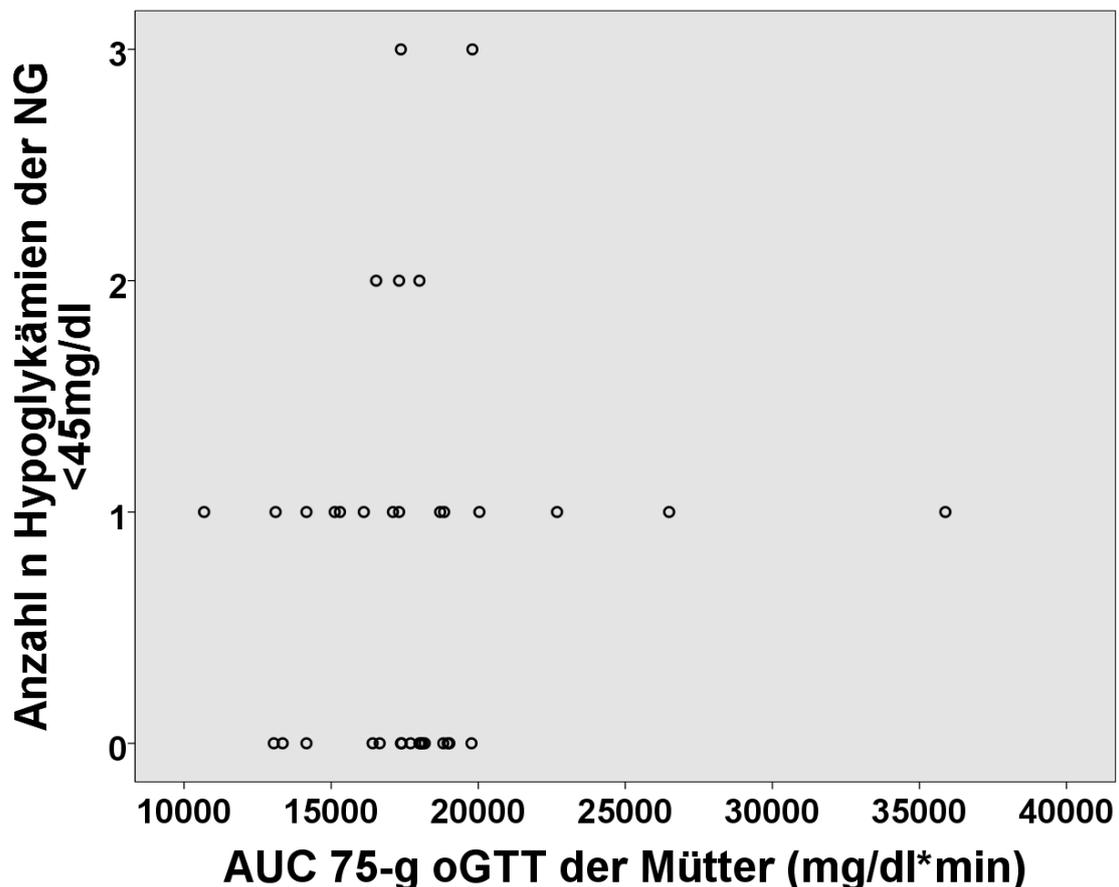


Abb. 12: Streudiagramm AUC 75-g oGTT vs. Anzahl Hypoglykämien der Neugeborenen in Studiengruppe A

3. Ergebnisse

Der Korrelationskoeffizient ρ nach Spearman ergab mit $\rho = 0,011$ und $p = 0,95$ keine Korrelation zwischen der AUC des 75-g oGTT der Mütter und der Anzahl der kindlichen postnatalen Hypoglykämien.

3.7.3. Studiengruppe A: Korrelation von AUC_75-g oGTT mit Körperfettanteil der Neugeborenen

Auch zur Prüfung einer möglichen Korrelation zwischen der AUC des 75-g oGTT und dem Körperfettanteil der NG wurde ein Streudiagramm (Abbildung 13) erstellt und die Korrelation nach Spearman berechnet.

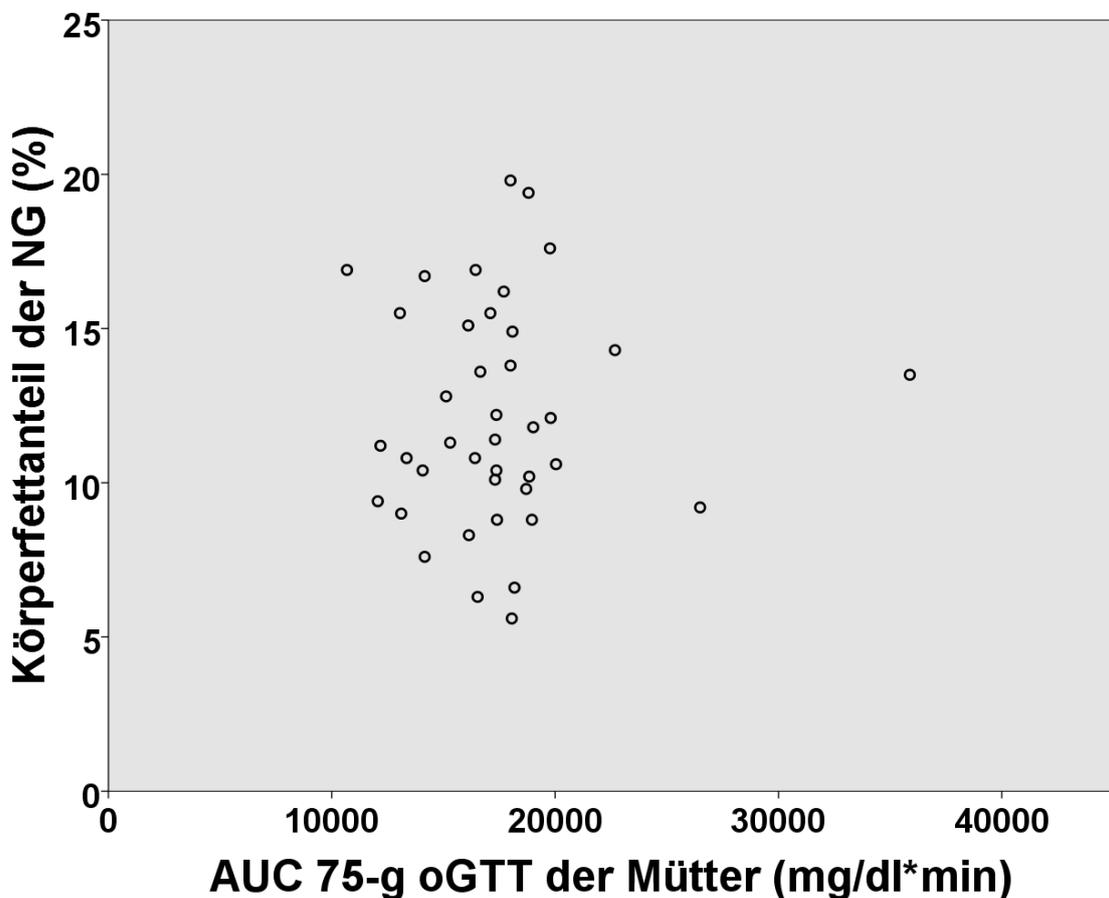


Abb. 13: Streudiagramm AUC 75-g oGTT vs. Körperfettanteil (%) in Studiengruppe A

Der Korrelationskoeffizient $\rho = 0,014$ ($p = 0,934$) zeigt, dass es keine Korrelation zwischen der AUC des 75-g oGTT der Mütter und dem Körperfettanteil der NG gab.

3.8. Auswertung der Blutzuckerselbstmessung der Mütter während der Schwangerschaft

In der Studiengruppe B war es möglich, von n=15 Müttern die Ergebnisse der Blutzuckerselbstmessung auszuwerten. Im Median betrug der Anteil aus den 1h postprandial gemessenen BZ-Werten ≥ 140 mg/dl an der Gesamtzahl der 1h postprandial aufgezeichneten Werte 13%. Das Minimum des Quotienten betrug null, das Maximum 33,7%.

Der Median dieser Quotienten wurde als Grenzwert für eine Einteilung der Frauen in zwei Gruppen festgesetzt. In Gruppe 1 befinden sich jene Frauen, die in weniger als 13% der Blutzucker-Messungen den Grenzwert von 140 mg/dl 1h postprandial erreicht hatten. In Gruppe 2 befinden sich die Frauen, die in mehr als 13% der Messungen den Grenzwert von 140 mg/dl 1h postprandial erreicht oder überschritten hatten.

Mithilfe dieser Dichotomisierung sollte geprüft werden, ob der mütterliche Blutglukosespiegel während der Schwangerschaft eine Auswirkung auf die postnatalen Blutglukosewerte, sowie den Geburtsgewicht-SDS und den Körperfettanteil der NG hatte.

3.8.1. Assoziation der mütterlichen postprandialen Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft mit dem postnatalen Blutglukosespiegel der Neugeborenen

Auch die NG der Mütter, deren Blutglukosewerte aufgezeichnet wurden, wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 enthielt n=8 NG, bei denen keine postnatale Hypoglykämie < 45 mg/dl gemessen wurde. In Gruppe 2 befanden sich n=6 Kinder, die postnatal eine Hypoglykämie < 45 mg/dl hatten, sowie n=1 NG, bei dem drei Hypoglykämien auftraten. Um zu prüfen, ob die mütterliche Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft mit der Anzahl der postnatalen Hypoglykämien (0 oder ≥ 1) assoziiert war, wurde der Fisher's Exact Test (zweiseitig) durchgeführt.

Mit einem $p=0,619$ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen $>13\%$ und $<13\%$ der Blutzucker-Werte ≥ 140 mg/dl in Bezug auf das Auftreten von postnatalen Hypoglykämien gezeigt werden.

3. Ergebnisse

3.8.2. Assoziation der mütterlichen Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft mit dem Geburtsgewicht, dem Geburtsgewicht-SDS und dem Körperfettanteil der Neugeborenen

In Tabelle 19 sind das Geburtsgewicht, der Geburtsgewicht-SDS und der Körperfettanteil der n=15 Kinder abgebildet, deren Mütter Ergebnisse der Blutglukoseselbstmessung während der Schwangerschaft vorgelegt hatten. Gruppe 1 enthält die n=8 NG, deren Mütter weniger als 13% der Blutglukosewerte über ≥ 140 mg/dl gemessen hatten. In Gruppe 2 befinden sich jene Kinder, deren Mütter in mehr als 13% der Messungen Blutglukosewerte ≥ 140 mg/dl erreicht hatten.

Tab. 19: Geburtsgewicht, Geburtsgewicht-SDS und Körperfettanteil der Neugeborenen, von deren Müttern die Ergebnisse der BZ-Selbstmessung während der Schwangerschaft vorlagen

Abk.: SDS – Standard Deviation Score, P25 – 25. Perzentile, P75 – 75. Perzentile, Min – Minimum, Max - Maximum

	Median	P25	P75	Min	Max
Geburtsgewicht (g)					
Gruppe 1 (n=8)	3685	3433	3888	2810	4120
Gruppe 2 (n=7)	3350	2890	3840	2700	4070
Geburtsgewicht-SDS					
Gruppe 1 (n=8)	0,73	-0,16	1,14	-0,44	1,37
Gruppe 2 (n=7)	0,03	-1,01	1,53	-1,3	2,1
Körperfettanteil (%)					
Gruppe 1 (n=8)	12,1	9,1	17,3	6,6	19,4
Gruppe 2 (n=7)	11,3	9,1	12,1	9,0	17,9

Da die Merkmale nicht normalverteilt waren, wurde ein Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung eines signifikanten Unterschieds der Verteilung durchgeführt.

Auf einem Signifikanzniveau von 5% ergab sich für keines der Merkmale ein signifikanter Unterschied in der Verteilung (Geburtsgewicht $p=0,247$, Geburtsgewicht-SDS $p=0,355$, Körperfettanteil $p=0,817$) zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2.

3. Ergebnisse

In diesen n=15 Fällen konnte demnach keine Assoziation der aufgezeichneten mütterlichen postprandialen Blutglukosekonzentration während der Schwangerschaft mit dem Geburtsgewicht, dem Geburtsgewicht-SDS und dem Körperfettanteil der NG gezeigt werden.

3.9. Hypoglykämien in den Studiengruppen A und B

Um zu prüfen, ob das Geburtsgewicht, der Geburtsgewicht-SDS oder der Körperfettanteil der Neugeborenen mit dem Auftreten von postnatalen Hypoglykämien $<45\text{mg/dl}$ assoziiert war, wurde in den Studiengruppen A und B die Anzahl der Hypoglykämien gezählt und auf dieser Basis wurden zwei Gruppen (Anzahl Hypoglykämien $n=0$ vs. Anzahl Hypoglykämien ≥ 1) gebildet. Die beiden Gruppen wurden mithilfe eines Mann-Whitney-U-Tests auf die Unterschiede bezüglich der genannten Merkmale hin untersucht, da die Merkmale nicht normalverteilt waren.

3.9.1. Studiengruppe A: Assoziation von Geburtsgewicht, Geburtsgewicht-SDS und Körperfettanteil mit dem Auftreten von postnatalen Hypoglykämien bei den Neugeborenen

Von den n=40 Neugeborenen der Studiengruppe A wurde bei n=35 eine Bestimmung der Blutglukosekonzentration in den ersten 24h nach der Geburt durchgeführt. Die n=5 Neugeborenen, bei denen keine Blutglukosebestimmung erfolgte, waren die Kinder jener Mütter, bei denen trotz pathologischer Werte im 75-g oGTT die Diagnose GDM nicht gestellt worden war, und die Kinder somit keine postnatale Blutzuckerüberwachung erhielten.

Bei n=17 Neugeborenen war die Blutglukosekonzentration mindestens einmal $<45\text{mg/dl}$. Bei n=18 Kindern wurde keine Hypoglykämie erfasst.

Tabelle 20 zeigt das Geburtsgewicht, den Geburtsgewicht-SDS und den Körperfettanteil für die beiden Gruppen.

3. Ergebnisse

Tab. 20: Studiengruppe A: Klinische Daten der Subgruppen mit 0 Hypoglykämien vs. ≥ 1 Hypoglykämien

Abk.: P25 – 25. Perzentile, P75 – 75. Perzentile, Min – Minimum, Max – Maximum, GG – Geburtsgewicht, SDS_{GG} – Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht

	Median	P25	P75	Min	Max
0 Hypoglykämien					
(n = 18 Neugeborene)					
GG (g)	3555	2940	3933	2700	4740
SDS _{GG}	0,28	-0,56	1,0	-1,84	3,12
Körperfett (%)	12,5	8,8	16,3	5,6	19,8
≥ 1 Hypoglykämien					
(n = 17 Neugeborene)					
GG (g)	3530	3265	3770	2470	4300
SDS _{GG}	0,38	-0,48	0,92	-0,81	1,17
Körperfett (%)	11,3	10,0	14,1	6,3	16,9

Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte weder für das Geburtsgewicht ($p=0,934$), noch für den Geburtsgewicht-SDS ($p=1,0$) oder den Körperfettanteil ($p=0,438$) ein statistisch signifikanter Unterschied in den Verteilungen zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.

3.9.2. Studiengruppe B: Assoziation von Geburtsgewicht, Geburtsgewicht-SDS und Körperfettanteil mit dem Auftreten von postnatalen Hypoglykämien bei den Neugeborenen

In der Studiengruppe B erfolgte bei $n=44$ von $n=49$ Neugeborenen eine postnatale Kontrolle der Blutzuckerkonzentration. Die $n=5$ Kinder, bei denen keine Messungen stattgefunden haben, waren dieselben Kinder wie in Studiengruppe A. Von den $n=44$ NG wurde bei $n=20$ mindestens eine Hypoglykämie $<45\text{mg/dl}$ erfasst.

Tabelle 21 zeigt die Merkmale Geburtsgewicht, Geburtsgewicht-SDS und Körperfett, die in den beiden Gruppen verglichen werden sollten.

3. Ergebnisse

Tab. 21: Studiengruppe B: Klinische Daten der Subgruppen mit 0 Hypoglykämien vs. ≥ 1 Hypoglykämien

Abk.: P25 – 25. Perzentile, P75 – 75. Perzentile, Min – Minimum, Max – Maximum, GG – Geburtsgewicht, SDS_{GG} – Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht

	Median	P25	P75	Min	Max
0 Hypoglykämien					
(n = 24)					
GG (g)	3555	2915	3877	2590	4740
GG-SDS	0,28	-0,42	1,11	-1,89	3,12
Körperfett (%)	12,0	9,3	16,6	5,6	19,8
≥ 1 Hypoglykämien					
(n = 20 Neugeborene)					
GG (g)	3425	3183	3750	2470	4300
GG-SDS	0,4	-0,56	0,85	-1,01	1,71
Körperfett (%)	11,4	9,9	14,2	6,3	19,9

Der Mann-Whitney-U-Test ergab weder für das Geburtsgewicht ($p=0,934$) noch für den Geburtsgewicht-SDS ($p=0,962$) und den Körperfettanteil ($p=0,588$) einen signifikanten Unterschied der Verteilungen.

4. Diskussion

Ein Gestationsdiabetes mellitus kann eine Vielzahl verschiedener Folgen für Mutter und Kind haben. Diese Arbeit konzentrierte sich auf die metabolischen Auswirkungen eines maternalen GDM auf das Kind. Ziel der prospektiven klinischen Studie war es, zu untersuchen, ob Neugeborene von Müttern mit GDM in den ersten 96h nach Geburt einen höheren Körperfettanteil aufweisen als Kinder von Müttern ohne Nachweis eines GDM. Es wurden n=277 Kinder von Müttern ohne GDM in die Referenzgruppe eingeschlossen, n=40 Kinder von Müttern mit GDM in Studiengruppe A sowie n=49 Kinder von Müttern mit GDM in Studiengruppe B. Die Auswertung der erhobenen Daten ergab, dass Kinder von Müttern ohne GDM im Median (P25 – P75) einen BF% von 10,8% (7,7% - 13,4%) hatten. Kinder von Müttern mit GDM wiesen im Median (P25 – P75) einen BF% von 11,4% (9,5% - 15,1%) in Studiengruppe A und 11,3% (9,6 – 15,3%) in Studiengruppe B auf. Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied in den Verteilungen für das Merkmal BF% zwischen Referenzgruppe und Studiengruppe A ($p=0,033$) bzw. Studiengruppe B ($p=0,014$). Im folgenden Kapitel soll diskutiert werden, ob dieser Unterschied auch als relevant betrachtet werden kann.

Zusätzlich wurden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt.

Es sollte untersucht werden, ob die Größe der AUC für den 75-g oGTT mit dem Geburtsgewicht-SDS, der Anzahl der Hypoglykämien (BZ <45mg/dl) oder dem BF% der NG von Müttern mit GDM assoziiert war. Die statistische Auswertung ergab, dass die einzelnen Merkmale nicht mit der AUC_75-g oGTT korrelierten (s. Kapitel 3.6). Dieses Ergebnis soll im folgenden Kapitel diskutiert werden.

Außerdem wurde untersucht, ob die Güte der mütterlichen BZ-Einstellung (gemessen am BZ-Wert 1h postprandial) bei Müttern mit GDM mit der Anzahl der kindlichen postnatalen Hypoglykämien korrelierte und ob sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des GG (g), des SDS_{GG} oder des BF% der NG zeigte, wenn die Mütter bei mehr oder weniger als 13% der erhobenen BZ-Werte eine Hyperglykämie ≥ 140 mg/dl gemessen hatten. Hierauf konnten keine Hinweise gefunden werden (s. Kapitel 3.7). Gründe dafür werden im Folgenden diskutiert.

4. Diskussion

Zuletzt wurde der Frage nachgegangen, ob NG in den Studiengruppen A bzw. B, die in den ersten 24 Lebensstunden mindestens eine Hypoglykämie mit einem BZ <45mg/dl entwickelt hatten, statistisch signifikante Unterschiede in den Verteilungen für das GG (g), den SDS_{GG} oder den BF% aufwiesen im Vergleich zu jenen NG, die im selben Zeitraum keine Hypoglykämie entwickelt hatten. Hintergrund dieser Frage war, zu untersuchen, ob in Zukunft eine Messung des BF% mittels PEA POD® zur Detektion bestimmter Risikogruppen für postnatale Hypoglykämien die regelmäßigen, für die Neugeborenen schmerzhaften, Blutzuckerkontrollen ablösen könnte. Hierauf konnte kein Hinweis gefunden werden. Mögliche Ursachen werden im Folgenden besprochen.

4.1. Diskussion der in dieser Arbeit durchgeführten Analysen

4.1.1. Assoziation eines maternalen GDM mit dem Körperfettanteil von Neugeborenen

Die Auswertung der erhobenen Daten in dieser Studie ergab, dass Kinder von Müttern mit GDM im Median (P25 – P75) einen höheren BF% aufwiesen als Kinder von Müttern ohne GDM (BF% = 11,4% (9,5% - 15,1%) für Studiengruppe A bzw. BF% = 11,3% (9,6 – 15,3%) in Studiengruppe B versus BF% = 10,8% (7,7% - 13,4%) in der Referenzgruppe). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,033 für Studiengruppe A bzw. p=0,014 für Studiengruppe B).

Bisher veröffentlichte Publikationen zu dieser Fragestellung zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Die Vergleichbarkeit ist eingeschränkt, da nur in wenigen dieser Voruntersuchungen zur Bestimmung des Körperfettanteils die Methode der Air Displacement Plethysmography Anwendung fand.

Eine Untersuchung von Catalano et al. aus den USA ergab, dass die NG von Müttern mit GDM zwar einen numerisch höheren, jedoch keinen statistisch signifikant höheren BF% (MW ± SD) im Vergleich zu Kindern von Müttern mit normaler Glukosetoleranz hatten (12.6%±4.6 vs. 10.8%±4.2, p=0.06). Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Messung maximal 48 Stunden alt. In diese Auswertung wurden jedoch nur n=52 NG von Müttern mit normaler Glukosetoleranz und n=37 Kinder von Müttern mit GDM eingeschlossen und der BF% wurde nicht mit ADP,

4. Diskussion

sondern mittels Dual-Röntgen Absorptiometrie bestimmt. [29] Dies schränkt die Vergleichbarkeit mit den in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse ein.

In eine Studie von Au et al. aus Australien wurden n=599 NG eingeschlossenen, von denen n=67 Mütter einen GDM hatten. [30, 31] In dieser Studie wurde der BF% innerhalb der ersten 48 Lebensstunden mittels ADP bestimmt und die Ergebnisse wurden 2013 in zwei verschiedenen Publikationen veröffentlicht. In der Publikation in *Early Human Development* wurden mütterliche und kindliche Faktoren untersucht, die einen Einfluss auf die Körperzusammensetzung der Neugeborenen hatten. Au et al. beschrieben, dass die Variable mütterlicher GDM keine signifikante Einflussgröße in ihrer Untersuchung war. [30] Die im *Diabetes Care* veröffentlichte Publikation verglich die n=67 Kinder von Müttern mit GDM mit den n=532 Kindern von Müttern ohne GDM bezüglich ihres BF% (MW±SD). Der BF% von Kindern von Müttern mit GDM war $7,9\pm 4,5\%$ versus $9,3\pm 4,3\%$ bei Kindern von Müttern ohne GDM. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,151$). Die Autoren führten dies, sowie die Tatsache, dass Kinder von Müttern mit GDM sogar einen niedrigeren BF% hatten, unter anderem auf die leitliniengerechte BZ-Einstellung der Mütter mit GDM zurück. [31]

Im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit haben die NG von Müttern ohne GDM einen ähnlichen BF%. Bezüglich des Körperfettanteils von Neugeborenen diabetischer Mütter gibt es jedoch erhebliche Unterschiede (Zur besseren Vergleichbarkeit werden an dieser Stelle die Ergebnisse für den BF% der vorliegenden Arbeit als MW±SD dargestellt.): MW±SD für BF% $7,9\pm 4,5\%$ bei Au et al. [31] vs. BF% $12,1\pm 3,6\%$ für Studiengruppe A bzw. BF% $12,3\pm 3,7\%$ in Studiengruppe B der vorliegenden Arbeit.

In anderen Studien zeigte sich wie in der vorliegenden Arbeit ein teilweise sogar deutlich höherer BF% bei Kindern von Müttern mit GDM im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne GDM.

Lee et al. publizierten 2012 eine Studie aus den USA, in der der BF% von NG nicht-diabetischer Mütter (n=324) mit NG diabetischer Mütter (n=25) zwischen 24 und 48 Lebensstunden anhand von ADP gemessen und verglichen wurde. Ihre Ergebnisse zeigten einen Unterschied im BF% von NG nicht-diabetischer Mütter

4. Diskussion

(MW±SD 10,2±4,0%) im Vergleich zum BF% von NG diabetischer Mütter (MW±SD 15,4±4,2%), der signifikant war ($p=0,001$). Als Schwäche ihrer Studie nannten Lee et al. jedoch, dass die diabetische Stoffwechsellage der Mütter nicht präzise diagnostiziert wurde und die Gruppe sowohl Mütter mit GDM als auch mit T1DM und T2DM enthielt. [32]

Verglichen mit der vorliegenden Arbeit haben Lee et al. ein ähnlich großes Studienkollektiv und kommen zu ähnlichen Ergebnisse für den BF% von NG nicht-diabetischer Mütter, jedoch ist die Differenz zu den NG diabetischer Mütter den BF% betreffend größer. Da in der Veröffentlichung von Lee et al. keine Aussage zur pränatalen Versorgung der Mütter mit diabetischer Stoffwechsellage gemacht wurde [32], gibt es keine Hinweise darauf, inwiefern diese Differenz im BF% mit einer nicht optimalen Behandlung der Mütter mit diabetischer Stoffwechsellage während der Schwangerschaft zusammenhängen könnte.

Für beide Studien gilt, dass Untersuchungen im Langzeitverlauf nötig sind, um herauszufinden, welche Folgen die Unterschiede in der neonatalen Körperzusammensetzung haben.

Durnwald et al. [33] und Hammami et al. [34] untersuchten in den USA die Auswirkungen einer maternalen diabetischen Stoffwechsellage auf diejenigen NG, die als LGA geboren wurden.

Durnwald et al. schlossen $n=102$ Neugeborene mit einem GG >90 . Perzentile in ihre Studie ein. $N=50$ NG hatten Mütter mit GDM. Der BF% wurde mittels TOBEC (total body electrical conductivity), einem Verfahren, bei dem aufgrund der Unterschiede in der elektrischen Leitfähigkeit von Körperfett und fettfreier Masse die Körperzusammensetzung abgeschätzt werden kann, innerhalb von 48 Stunden nach Geburt bestimmt. Kinder von Müttern mit GDM hatten einen BF% von MW±SD 16,24±3,27%, Kinder von Müttern ohne GDM einen BF% von MW±SD 13,54±4,54%; dieser Unterschied war signifikant ($p=0,002$). [33]

In die Studie von Hammami et al. wurden $n=47$ LGA-Neugeborene eingeschlossen, wovon $n=11$ Mütter mit gestörter Glukosetoleranz hatten. Der Körperfettanteil wurde mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie innerhalb von (MW±SD) 1,8±1,0 Tagen nach Geburt gemessen und war bei NG von Müttern mit gestörter Glukosetoleranz signifikant höher (BF% = 26,4±2,7% vs. 20,4±4,5%, $p<0,001$). [34]

4. Diskussion

Die Ergebnisse bezüglich des BF% in den Studien von Hammami et al. und Durnwald et al. ähneln hinsichtlich des signifikanten Unterschieds der Verteilungen und der Tatsache, dass jeweils die NG der Mütter mit GDM bzw. gestörter Glukosetoleranz den höheren Fettanteil aufwiesen, den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Allerdings limitieren die Beschränkung der Autoren auf LGA-Kinder sowie die unterschiedlichen Messmethoden die Vergleichbarkeit mit der in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse.

Catalano et al. untersuchten in den USA n=195 Kinder von Müttern mit GDM und n=220 Kinder von nicht-diabetischen Müttern innerhalb der ersten 72 Lebensstunden mittels anthropometrischer Daten (Hautfaltendicke) und TOBEC bezüglich ihres Körperfetts. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die Kinder von Müttern mit GDM eine signifikant höhere Hautfaltendicke hatten, sowie eine höhere absolute Fettmasse. [35]

Logan et al. publizierten 2017 ein Systematic Review, in das 35 Studien mit mehr als 24.000 NG eingeschlossen wurden und das sich, ähnlich wie die vorliegende Arbeit, mit mütterlichem Diabetes während der Schwangerschaft und kindlicher Fettverteilung beschäftigte. Die oben genannten Arbeiten von Au et al. [31], Catalano et al. [35], Durnwald et al. [33], Hammami et al. [34] und Lee et al. [32] wurden ebenso in die Auswertung eingeschlossen wie Arbeiten, die die kindliche Hautfaltendicke als abhängiges Merkmal definiert hatten. Die Analyse ergab, dass Kinder von Müttern mit GDM einen höheren Körperfettanteil aufwiesen als Kinder von Müttern ohne GDM. [36]

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit fällt auf, dass der Unterschied in den Verteilungen für den BF% von NG zwischen Referenz- und Studiengruppen ((Median (P25 – P75) BF% 10,8% (7,7% - 13,4%) für die Referenzgruppe und BF% 11,4% (9,5% - 15,1%) in Studiengruppe A ($p=0,033$), bzw. BF% 11,3% (9,6 – 15,3%) in Studiengruppe B ($p=0,014$)) zwar statistisch signifikant, aber absolut betrachtet sehr klein ist. Daraus ergibt sich sowohl die Frage nach möglichen Ursachen als auch nach daraus resultierenden Konsequenzen.

Die Entstehung der individuellen Körperzusammensetzung ist sehr komplex und wird von vielen verschiedenen Faktoren, wie z.B. Ethnie, Geschlecht, familiärer

4. Diskussion

Disposition und maternalen Stoffwechsellage beeinflusst. Feten von Schwangeren mit einer hyperglykämischen Stoffwechsellage sind einer höheren Glukosezufuhr ausgesetzt und sezernieren mehr Insulin als Feten von Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz. Infolgedessen können sie mehr Fettmasse bilden.

Folgt die Mütter, bei denen ein GDM diagnostiziert wurde, einem leitliniengerechten Therapieregime mit dem Ziel, die Blutzuckerwerte im Normbereich zu halten, so könnte dies zur Folge haben, dass ihre Kinder keinen oder nur einen etwas höheren BF% aufweisen als Kinder von Müttern ohne GDM. Obwohl die Güte der maternalen BZ-Einstellung während der Schwangerschaft in dieser Arbeit nicht für alle Mütter der Studiengruppen untersucht werden konnte, ist dies eine mögliche Erklärung für die geringe Differenz im BF% zwischen Referenz- und Studiengruppen.

In Bezug auf die Konsequenzen aus diesem Ergebnis stellt sich die Frage, ob der Unterschied im BF% auch klinische Relevanz besitzt. Um dieser Fragestellung nachzugehen, bedarf es weiterer Messungen des Körperfettanteils im Langzeitverlauf in derselben Kohorte sowie Untersuchungen auf metabolische oder kardiovaskuläre Endpunkte hin.

Weiterhin ist zu beachten, dass sich der Anteil kindlichen Körperfetts an dem im ersten Lebensjahr steigenden Körpergewicht stark verändert. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Arbeiten zur Entwicklung des Körperfettanteils von Säuglingen in den ersten sechs Lebensmonaten gemessen mit ADP publiziert. Fields et al. (USA) zeigten, dass sich der BF% gemessen mit ADP in der Zeit zwischen einem und sechs Lebensmonaten ungefähr verdoppelte. [37] Carberry et al. (Australien) stellten dar, dass sich der BF% zwischen Geburt und 1,5 Lebensmonaten verdoppelte. [38] Roggero et al. (Italien) zeigten in mehreren Messungen zwischen Geburt und dem vierten Lebensmonat, dass der BF% in den ersten vier Lebensmonaten signifikant anstieg, wohingegen sie einen deutlich kleineren Anstieg des BF% zwischen dem vierten und sechsten Lebensmonat feststellten. [39] Basierend auf diesen Ergebnissen, die zeigen, dass der Körperfettanteil eines Säuglings starken Veränderungen unterliegt, ist davon auszugehen, dass die in dieser Arbeit innerhalb vom 96h nach Geburt erhobene geringe

4. Diskussion

Differenz im BF% zwischen Referenz- und Studiengruppen keine klinische Relevanz besitzt.

Insgesamt sind die Ergebnisse der in diesem Kapitel aufgeführten Arbeiten zum BF% von NG in Bezug auf die mütterliche Glukosetoleranz (GDM vs. nicht-diabetische Stoffwechsellage) sehr heterogen. Die Tatsache, dass nur in wenigen der genannten Studien dieselbe Messmethode wie in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kam, erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Des Weiteren müssen Einflussfaktoren wie z.B. Ethnie, sozioökonomischer Status, Genetik, Plazentafunktion und postnatale Fütterung, sowie die Fallzahlen der Studien und das Alter der NG bei der Messung beachtet werden.

Es bedarf weiterer Studien, um zu untersuchen, welche Langzeitfolgen ein höherer BF% bei den Kindern von Müttern mit GDM hat. Außerdem sollte herausgearbeitet werden, ab welchem Cut-off-Wert für den BF% sich das Risiko für die Entwicklung von unter anderem metabolischen oder kardiovaskulären Langzeitfolgen signifikant erhöht.

Weiterhin sind Untersuchungen nötig, um zu prüfen, welchen Einfluss die Güte der mütterlichen BZ-Einstellung auf den BF% von NG hat und welche Methode zur Erfassung der Güte der mütterlichen BZ-Einstellung am besten ist.

4.1.2. Zusammenhang der AUC für den 75-g oGTT und der neonatalen Körperzusammensetzung

Wie in Kapitel 3.7. dargestellt, wurde in dieser Arbeit auch untersucht, ob es in Studiengruppe A (n=40 Mutter-NG-Paare) eine Korrelation zwischen der Höhe der maternalen BZ-Werte im 75-g oGTT (dargestellt als area under the curve, AUC) und dem SDS_{GG}, der Anzahl der kindlichen postnatalen Hypoglykämien und dem BF% gab. Es ergab sich für keine dieser drei Analysen eine statistisch signifikante Korrelation.

Literatur, die einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des maternalen oGTT und der kindlichen Körperzusammensetzung untersucht, ist spärlich. Die meisten Autoren, die diesen Themenkomplex bearbeiten, konzentrieren sich auf

4. Diskussion

die mütterliche BZ-Einstellung nach Diagnose eines GDM und deren Auswirkung auf das Kind (s. Kapitel 4.1.3.).

Durnwald et al. publizierten 2004 eine Studie, in der sie eine mögliche Korrelation zwischen den einzelnen Werten eines 3-h 100-g oralen Glukosetoleranztests und der Fettmasse bzw. des Körperfettanteils (bestimmt mittels TOBEC) von n=50 LGA-Kindern von Müttern mit GDM untersuchten. Ihr Ergebnis war, dass allein der nüchtern-Wert dieses Glukosetoleranztests mit der Fettmasse ($r^2=0,33$; $p=0,0009$) bzw. dem Körperfettanteil korrelierte ($r^2=0,14$; $p=0,02$). [33] Dieses Ergebnis ist nur eingeschränkt mit dem der vorliegenden Arbeit vergleichbar, da bei letzterer die oGTT-Werte nicht einzeln betrachtet wurden, sondern in ihrer Summe als AUC, und des Weiteren die Methode der ADP zur Bestimmung des BF% verwendet wurde.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit könnte unter anderem dadurch zustande gekommen sein, dass der 75-g oGTT nach Leitlinie [2] in den SSW 24+0/7 – 27+6/7 durchgeführt wird und die Schwangeren bei pathologischem Ergebnis einer Therapie mit Diät bzw. Insulin zugeführt werden. Dies hat zum Ziel, die BZ-Werte während des 3. Trimenons – und damit der Phase des fetalen Aufbaus von Fettmasse [40] – in einem festgelegten Zielbereich (s. Kapitel 1.1.7.) zu halten.

4.1.3. Assoziation der maternalen BZ-Einstellung während der Schwangerschaft mit dem Geburtsgewicht, dem Geburtsgewicht-SDS und dem Körperfettanteil

In Studiengruppe B konnte von n=15 Müttern eine Auswertung der Ergebnisse der BZ-Selbstmessung erfolgen. Als Marker für die Güte der maternalen BZ-Einstellung wurde derjenige BZ-Wert verwendet, der jeweils 1h nach einer Mahlzeit gemessen wurde. Als Grenzwert für eine Hyperglykämie wurde leitliniengerecht [2] ein BZ-Wert ≥ 140 mg/dl festgelegt. Mittels eines Quotienten aus erhöhten BZ-Werten und insgesamt erhobenen BZ-Werten wurde eine Dichotomisierung und damit eine Einteilung der 15 Mutter-NG-Paare in zwei Gruppen erzielt. Diese beiden Gruppen wurden dann auf statistisch signifikante Unterschiede in den Verteilungen für die Merkmale GG, SDS_{GG} und BF% untersucht. Für keines der

4. Diskussion

Merkmale konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (s. Kapitel 3.8.2.). Des Weiteren wurden auch aus den Neugeborenen bezüglich der Anzahl der postnatalen Hypoglykämien $<45\text{mg/dl}$ zwei Gruppen gebildet ($n=0$ Hypoglykämien vs. $n\geq 1$ Hypoglykämie). Mit einem Fisher's Exact Test konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen $>13\%$ und $<13\%$ der BZ-Werte $\geq 140\text{mg/dl}$ in Bezug auf die postnatalen Hypoglykämien der NG gezeigt werden ($p=0,619$). Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Untersuchungen diskutiert werden.

In der Literatur lassen sich mehrere Arbeiten finden, die sich mit der Frage auseinandergesetzt haben, welchen Einfluss die mütterliche BZ-Kontrolle während der Schwangerschaft auf das Outcome des Neugeborenen hat. Als Marker für die mütterliche BZ-Einstellung wurden u.a. nüchtern-Glukosewerte [35, 41, 42], prä- vs. postprandial gemessene BZ-Werte [43] oder das Glykohämoglobin $\text{HbA}_{1\text{C}}$ [31] ausgewählt.

De Veciana et al. [43] untersuchten die Fragestellung, ob prä- oder 1h postprandiales BZ-Monitoring bei Schwangeren mit insulinabhängigem GDM (Diagnose bei stark erhöhtem BZ im Glucose-Screeningtest oder pathologischem 3h 100-g oGTT) mit einem signifikanten Unterschied für zuvor festgelegte neonatale Parameter assoziiert war. Die Schwangeren wurden per Zufallsprinzip einer der beiden Gruppen zugeteilt. Die Untersuchung ergab, dass NG von Müttern mit postprandialem BZ-Monitoring während der Schwangerschaft ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht hatten, signifikant seltener large for gestational age waren und signifikant weniger Hypoglykämien aufwiesen.

Wie in der Studie von De Veciana et al. [43] wurden auch in der vorliegenden Arbeit die 1h postprandial gemessenen BZ-Werte als Marker verwendet.

Als Endpunkte bei den Neugeborenen wurde in der vorliegenden Arbeit das GG, der SDS_{GG} , BF% sowie kindliche Hypoglykämien (BZ $<45\text{mg/dl}$) untersucht. In der Literatur wurden u.a. ein GG >90 . Perzentile (Makrosomie) [42], der BF% gemessen mittels TOBEC [41] oder ADP [31] und neonatale Hypoglykämien [43] untersucht.

4. Diskussion

Combs et al. (USA) untersuchten die Beziehung zwischen Makrosomie bei NG (definiert als GG >90. Perzentile) und maternalen posprandialen BZ-Werten im Schwangerschaftsverlauf. Sie teilten eine Kohorte von n=111 Müttern, die schon vor der Schwangerschaft einen Diabetes mellitus vorwiesen, in zwei Gruppen ein (makrosomes vs. nicht makrosomes NG). Die Autoren konnten zeigen, dass sich für die zwischen der 29. und 32. SSW erhobenen postprandialen BZ-Werte der jeweilige Mittelwert \pm SD zwischen den Gruppen signifikant unterschied (BZ $8,1 \pm 0,8$ mmol/l für Mütter von makrosomen NG vs. BZ $7,6 \pm 0,9$ mmol/l für Müttern von nicht makrosomen NG, $p < 0,005$). Für die nüchtern-BZ-Werte sowie für den Anteil von Hyperglykämien >200 mg/dl an allen gemessenen Werten ergab sich kein signifikanter Unterschied. [42]

Combs et al. entdeckten in ihrer Kohorte allerdings auch eine mögliche Assoziation zwischen niedrigen maternalen BZ-Werten während der Schwangerschaft und small for gestational age-Neugeborenen, sodass sie einen möglichen Zielwert für die 1h postprandial gemessene Blutglukose von 130mg/dl vorschlugen. [42]

Uvena-Celebrezze et al. [41] untersuchten bei n=18 Mutter-Kind-Paaren die Beziehung zwischen neonataler Körperzusammensetzung (BF% gemessen mittels TOBEC) und während der Schwangerschaft erhobenen BZ-Werten (nüchtern, präprandial, 2h postprandial). Alle Mütter hatten einen GDM. Ihre Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe der nüchtern erhobenen Blutzuckerwerte und dem Geburtsgewicht, der freien Fettmasse, der Hautfaltendicke und dem Körperfettanteil.

Au et al. [31] verglichen den Körperfettanteil von NG von Müttern mit GDM (n=67) mit dem von Müttern mit normaler Glukosetoleranz (NGT) (n=532) und stellten fest, dass der BF% (gemessen mittels ADP) nicht höher, sondern niedriger war (MW \pm SD für BF%: GDM $7,9 \pm 4,5\%$ vs. NGT $9,3 \pm 4,3\%$, $p=0,151$) und dass kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag. Sie führten dieses Ergebnis auf die maternale Blutzuckereinstellung zurück, da mehr als 90% der Schwangeren mit GDM im dritten Trimenon HbA_{1c}-Werte und postprandial erhobene BZ-Werte im Zielbereich der Studie hatten.

4. Diskussion

Auffallend an dieser Arbeit ist, dass zwar gezeigt wurde, dass NG von Müttern mit und ohne GDM keinen signifikant unterschiedlichen BF% hatten, dass jedoch der konkrete Einfluss der mütterlichen BZ-Einstellung darauf nicht genauer untersucht, bzw. dargestellt wurde.

Diese Arbeit von Au et al. wurde kontrovers diskutiert und von McElduff [44] kommentiert. Der Autor betont, dass die NG von Müttern mit gut kontrolliertem GDM ein niedrigeres GG und einen niedrigeren BF% hatten als die NG von Müttern mit normaler Glukosetoleranz. Er wies auf die Gefahr hin, die auch schon Combs et al. [42] aufgezeigt haben, nämlich dass NG von Müttern mit GDM bei strenger BZ-Kontrolle auch zu Untergewicht neigen können. McElduff betont deshalb, wie wichtig es sei, optimale Therapieziele für einen GDM herauszuarbeiten und in die Therapieentscheidung immer auch ultraschallgesteuert das fetale Wachstum mit einzubeziehen.

Betrachtet man die Kohorte und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, so fällt auf, dass die Anzahl der einbezogenen Mutter-Kind-Paare mit $n=15$ sehr klein ist, vor allem, da durch Dichotomisierung noch kleinere Subgruppen gebildet wurden. Dies könnte zur Folge haben, dass kein statistisch signifikanter Unterschied für die neonatalen Endpunkte detektiert wurde, obwohl möglicherweise ein Unterschied besteht.

Des Weiteren ist auffallend, dass bei den 15 untersuchten Müttern im Median 87% aller postprandial erhobenen BZ-Werte im Zielbereich lagen, was vermutlich Ausdruck einer sehr guten glykämischen Kontrolle ist. Es wäre interessant, Daten zur glykämischen Kontrolle derjenigen Mütter zu untersuchen, deren NG einen höheren BF% hatten. Es war aber leider nicht möglich, die Daten der Blutzuckerselbstmessung von allen Müttern der Studiengruppe A bzw. B zu erheben.

Die Frage bleibt bestehen, ab welchem Grenzwert und mit welcher Methode bestimmt ein GDM einen (negativen) Einfluss auf die Körperzusammensetzung von NG hat. Hierfür bedarf es weiterer Studien und Langzeituntersuchungen.

4.1.4. Assoziation der Körperzusammensetzung mit der Entwicklung postnataler Hypoglykämien

Wie in Kapitel 3.9. beschrieben, wurde im Rahmen dieser Arbeit auch untersucht, ob sich diejenigen NG, die 24h postnatal keine Hypoglykämie (BZ <45mg/dl) entwickelten, bezüglich GG, SDS_{GG} und BF% von denjenigen NG unterschieden, bei denen ≥ 1 Hypoglykämie mit BZ <45mg/dl gemessen wurde.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte weder für Studiengruppe A noch für Studiengruppe B ein statistisch signifikanter Unterschied der Verteilungen nachgewiesen werden (siehe Kapitel 3.9.1 und Kapitel 3.9.2.). Hintergrund dieser Fragestellung war die Tatsache, dass maternale Hyperglykämien zu fetalen Hyperglykämien und infolge dessen zu höherer fetaler Insulinausschüttung sowie Makrosomie führen können (s. auch Pedersen Hypothese, zitiert in [12, 13], Kapitel 1.1.5.).

Aufgrund der höheren fetalen Insulinsekretion können postnatale Hypoglykämien entstehen, wenn das NG den eigenen Blutzuckerhaushalt noch nicht ausreichend regulieren kann.

In der Literatur fanden sich keine Studien, die sich mit der exakt selben Fragestellung beschäftigt haben. Persson et al. publizierten 2013 eine Studie aus Schweden, in der sie unter anderem eine Assoziation zwischen postnataler kindlicher Hypoglykämie und der Körperzusammensetzung untersuchten. [45] In ihre Studie wurden nur LGA-Neugeborene (GG >90. Perzentile) eingeschlossen und nach dem GDM-Status der Mütter in zwei Gruppen eingeteilt. Sie untersuchten somit n=1547 LGA-NG von Müttern mit GDM und n=83493 LGA-NG von Müttern ohne GDM. In beiden Gruppen wurden die NG nochmals mit dem Ponderal Index (PI) in zwei Untergruppen eingeteilt. Der Ponderal Index (auch Rohrer-Index genannt) ähnelt dem Body-Mass-Index (BMI) und wird berechnet als Quotient aus Körpergewicht (kg) und dem Würfel der Körperlänge (m). Zitiert in [46].

Dieser Index diente in der Studie von Persson et al. als Marker für proportionales (P-LGA) bzw. bei einem PI >90. Perzentile für ein dysproportionales (D-LGA) Wachstum des Feten, d.h. das NG wies ein höheres Körpergewicht im Verhältnis

4. Diskussion

zur Körperlänge auf. Persson et al. untersuchten dann die Entwicklung einer neonatalen Hypoglykämie $<2,6\text{mmol/l}$ (ca. 47mg/dl) im Alter von 6h nach Geburt in den beiden Gruppen.

Sie beschrieben, dass in der Gruppe der NG von Müttern mit GDM der Anteil der D-LGA, die eine Hypoglykämie entwickelten, höher war als unter den P-LGA, dass dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant war. [45]

Die Hypothese der Arbeit von Persson et al. ist ähnlich zu der in dieser Arbeit untersuchten Fragestellung nach einer Assoziation zwischen dem BF% von NG von Müttern mit GDM und dem Auftreten von postnatalen Hypoglykämien. Allerdings bleibt die Vergleichbarkeit der von Persson et al. durchgeführten Studie mit der vorliegenden Arbeit eingeschränkt, da Persson et al. die Körperzusammensetzung, bzw. den Körperfettanteil nicht gemessen sondern mittels des Ponderal Index nur abgeschätzt haben und den kindlichen Blutzuckerspiegel nur einmal für jedes Kind bestimmt haben. [45]

Zu der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchung muss kritisch angemerkt werden, dass es sich mit $n=40$ Probanden in Studiengruppe A und $n=49$ Probanden in Studiengruppe B um sehr kleine Kohorten handelt. Es müssten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die vorläufigen Ergebnisse dieser Arbeit anhand einer höheren Fallzahl zu bestätigen oder zu verwerfen.

Stärke dieser Untersuchung war, dass der kindliche BZ-Spiegel nach einem für die Wöchnerinnenstation üblichen Schema gemessen wurde und bei den NG bis zu fünf BZ-Werte innerhalb der ersten 24 Lebensstunden erhoben wurden (0-1h, 1-3h, 3-6h, 6-12h, 12-24h). So konnte der Blutzucker relativ engmaschig untersucht und mittels Fütterung behandelt werden.

4.2. Methodenkritik

In dieser Arbeit wurde die Messung des Körperfettanteils von Neugeborenen mit der Methode der Air Displacement Plethysmography mit dem PEA POD®-Gerät durchgeführt. Stärke dieser Methode ist, dass die Messung nicht invasiv erfolgt, ohne ionisierende Strahlung durchgeführt wird, nur wenige Minuten dauert und für das Kind angenehm und sicher ist. Eine Schwäche der Methode ist jedoch,

4. Diskussion

dass sie zum jetzigen Zeitpunkt noch relativ jung ist und bisher noch keine Normwerte für den mittels Air Displacement Plethysmography gemessenen neonatalen Körperfettanteil existieren.

Recherchen ergaben, dass bis Juni 2017 keine Werte für den Körperfettanteil für ein deutsches Neugeborenen-Kollektiv publiziert wurden, die mit derselben Methode erhoben wurden. Es lagen deshalb weder direkte Vergleichswerte noch Normwerte für unser Patientenkollektiv vor. Ein Vergleich mit weltweit erhobenen Daten ist nur eingeschränkt möglich, da davon auszugehen ist, dass verschiedene Ethnien auch unterschiedliche genetische Veranlagungen für die Körperzusammensetzung haben und dass auch die Ernährung der Schwangeren den BF% des NG beeinflusst.

Hier sind weitere Untersuchungen nötig, um in Zukunft besser aussagen zu können, welche Werte für den BF% von NG normal, niedrig oder hoch sind. Eine Entwicklung von Perzentilenkurven für den BF% gemessen mit Air Displacement Plethysmography wäre anzustreben.

Bisher existieren verschiedene Studien und Perzentilenkurven für die Hautfaldendicke bzw. den BF% gemessen mit anderen Methoden als Air Displacement Plethysmography für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode bis zum 18. Lebensjahr. Schaefer et al. [47], Schwandt et al. [48] und Plachta-Danielzik et al. [49] erhoben Daten für Kinder ab einem Alter von drei Jahren. Das Robert-Koch-Institut erhob in der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie) Daten zur Hautfaldendicke bei Kindern zwischen vier Monaten und 18 Jahren und entwickelte Perzentilenkurven. [50]. Vorteil dieser Studien ist, dass sie die Messungen an Kindern in Deutschland über einen langen Zeitraum durchgeführt haben. Nachteil ist jedoch, dass es Hinweise darauf gibt, dass die angewandten Methoden (Messung der Hautfaldendicke [47, 48, 50] bzw. Bioelektrische Impedanzanalyse [49]) im Vergleich zur ADP ungenau sein könnten [51] und dass die Kinder nicht von ihrer Geburt an verfolgt wurden.

Des Weiteren sind zukünftig wiederholte Messungen des Körperfettanteils mit Air Displacement Plethysmography zu verschiedenen Zeitpunkten in der Kindheit

4. Diskussion

und im Erwachsenenalter nötig, um Langzeitverläufe zu beobachten und zu untersuchen, ob und ab welchem Cut-off der BF% mit bestimmten metabolischen oder kardiovaskulären Risiken assoziiert ist.

4.2.1. Validierung der Methode

Die Methode der Air Displacement Plethysmography zur Bestimmung des Körperfettanteils Neugeborener wurde erst in den vergangenen 20 Jahren entwickelt. Im Jahr 2005 kam mit dem PEA POD® erstmals ein Gerät zur Bestimmung des BF% von Säuglingen auf den Markt. Erste Studien zur Validierung der Methode bei NG und Säuglingen wurden schon ab 2003 publiziert. [52-54]

Die Methode der ADP bei NG wurde mit bisher etablierten Methoden zur Bestimmung des BF% verglichen, zum Beispiel der Dual-Röntgen Absorptiometrie [55, 56] und der Bio-Impedanz-Analyse. [51]

Des Weiteren wurde eine Studie publiziert, in der BF%-Werte einerseits gemessen mittels ADP und andererseits ermittelt über ein 4-Kompartimente-Modell, in das Ergebnisse von Dual-Röntgen-Absorptiometrie, Deuteriumdilution und Messungen des Kaliumgehalts im Körper einbezogen wurden. [57]

Der Tatsache geschuldet, dass die im vorigen Absatz genannten Methoden zur Bestimmung des BF% indirekt und damit anfällig für Fehler sind, entschieden sich Sainz et al. [58] und Frondas-Chauty et al. [59] die Methode der ADP mit einer chemischen Analyse zu vergleichen und nutzten dafür Rindergewebe bzw. Ferkel.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Untersuchungen zur Validierung detailliert dargestellt werden:

Sainz et al. validierten mit 24 Phantomen aus Rindergewebe die ADP gegen eine chemische Analyse (CA). Um die Übereinstimmung der Ergebnisse beider Methoden zu beschreiben, berichteten sie den Mittelwert der Differenzen und die 95%-Grenzen der Übereinstimmung, die als $MW \pm 2SD$ der Differenzen zwischen beiden Methoden angegeben wurden. Der Mittelwert der Differenzen ($\%Fettanteil_{ADP} - \%Fettanteil_{CA}$) betrug $-0,04\%$ (Range: $-1,54\%$ bis $0,81\%$ Fettanteil). Die 95%-Grenzen der Übereinstimmung betragen $-1,22\%$ bis $1,13\%$ Fettanteil. Dies besagt, dass bei 95% der Messungen die Differenz der Ergebnisse weniger als

4. Diskussion

1,22% betragen und dass sich die Populationsmittelwerte für den Fettanteil zwischen beiden Methoden fast nicht unterschieden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson war mit $r > 0,99$ statistisch signifikant ($p < 0,0001$), wobei in diese Berechnung neben der ADP und der chemischen Analyse auch noch die Ergebnisse des hydrostatischen Wiegens (Bei dieser Methode wurde das Gewicht der Phantome unter Wasser gemessen und damit deren Volumen und Dichte bestimmt.) mit einbezogen wurden. [58]

FronDas-Chauty et al. untersuchten 34 Ferkel, die ungefähr der Gewichtsklasse von frühgeborenen und reifgeborenen Kindern entsprachen, zu verschiedenen Zeitpunkten mittels ADP und biochemischer Analyse. Sie berichteten einen $MW \pm SD$ der Differenzen für den Fettanteil von $-0,66 \pm 1,73\%$, der sich signifikant von null unterschied ($p = 0,031$), den Autoren zufolge jedoch wahrscheinlich nicht physiologisch relevant ist. Die 95%-Grenzen der Übereinstimmung wurden nicht in Zahlen angegeben und lassen sich aus dem Bland-Altman-Plot bei ungefähr -4% bis 3% Fettanteil ablesen. Bei der Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Messungen des Fettanteils mittels ADP zeigte sich bei denjenigen Ferkeln, die in der biochemischen Analyse einen niedrigeren Fettanteil ($< 5,4\%$) hatten, ein größerer Variationskoeffizient für den Fettanteil (Median 19,3% mit P25 - P75 13,4% - 29,1%) als bei den Ferkeln, die biochemisch bestimmt einen höheren Fettanteil ($> 10\%$) aufwiesen (Median 4,9% mit P25-P75 3,8%-9,3%). Die Autoren empfehlen deshalb, bei Kindern mit niedrigem BF% wiederholte Messungen durchzuführen. [59]

Wie einleitend beschrieben, gab es mehrere Untersuchungen mit dem Ziel, die ADP gegen bestehende indirekte Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung von Neugeborenen und Säuglingen zu validieren.

Ma et al. untersuchten $n = 53$ NG innerhalb der ersten Lebenswoche mittels ADP sowie mit Deuteriumdilution und beobachteten 95%-Grenzen der Übereinstimmung bei einer BF%-Differenz (ADP-Deuteriumdilution) von -6,84% und 6,81%. Der $MW \pm SD$ der Differenz zwischen den beiden Methoden betrug $-0,07 \pm 3,39\%$ BF% und unterschied sich nicht signifikant von null ($p = 0,89$). Sie stellen des Weiteren dar, dass die Messung des BF% mittels ADP eine hohe Reproduzierbarkeit

4. Diskussion

aufwies und sich das Verhalten der Neugeborenen (ruhig – aktiv – starkes Schreien) nicht auf die Messung auswirkte. Ma et al. bescheinigten der ADP eine hohe Validität und Reliabilität.[54]

Eine weitere Studie zur Validität der ADP, in die n=49 Kinder im Alter von (MW±SD) 8.0±5.4 Wochen eingeschlossen wurden, wurde von Ellis et al. [57] publiziert. Zur Abschätzung des BF% stellten sie der ADP ein 4-Kompartimente-Modell gegenüber, das seinerseits Ergebnisse von Deuteriumdilution, Dual-Röntgen-Absorptiometrie und Messung des Kaliumgehalts im Körper enthält. Ihre Untersuchung ergab in der linearen Regressionsanalyse ein $R^2=0,73$ ($p<0,001$) und im Bland-Altman-Diagramm 95%-Grenzen der Übereinstimmung von -6,8% und 8,1%. Auch Ellis et al. beschrieben das PEA POD-System als reliable und genaue Methode zur Bestimmung des BF% bei Säuglingen. [57]

Fields et al. [55] publizierten eine Arbeit, in der sie den BF% von n=84 sechs Monate alten Säuglingen gemessen mittels ADP und Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Werte für den BF% signifikant korrelierten ($r=0,925$, $p<0,01$). Es gab jedoch auch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Methoden, wobei die Ergebnisse für den BF% gemessen mittels ADP niedriger waren als diejenigen gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (MW±SD BF%_{ADP} 26,7±4,7 vs. BF%_{DXA} 31,1±3,6%, $p<0,001$). Im Bland-Altman-Plot zeigte sich eine statistisch signifikante positive Korrelation für die Differenz BF%_{ADP}-BF%_{DXA} und den Mittelwert des BF% aus den beiden Methoden ($r=0,588$, $p<0,000$). Es wurden keine 95%-Grenzen der Übereinstimmung angegeben. Fields et al. weisen auf die Notwendigkeit weiterer Arbeiten hin, um diese relativ großen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden zu verstehen. [55]

Wrottesley et al. [56] führten eine ähnliche Studie durch und untersuchten eine Kohorte von n=88 südafrikanischen Neugeborenen mittels ADP und Dual-Röntgen-Absorptiometrie. Ihre Ergebnisse bezüglich des BF% zeigten eine signifikante Korrelation der Ergebnisse miteinander ($r=0,63$, $p<0,001$), jedoch auch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Methoden (MW±SD BF%_{ADP} 12,9±4,4% vs. BF%_{DXA} 9,9±4%, $p<0,001$). Im Gegensatz zur Arbeit von Fields et al. [55] waren bei Wrottesley et al. [56] die BF%-Werte gemessen mittels

4. Diskussion

ADP die höheren Werte. Im Bland-Altman-Plot zeigten sich für den BF% gemessen mittels ADP und DXA 95%-Grenzen der Übereinstimmung von -4,2% bis 10,2%. Der Mittelwert der Differenz betrug 3%, eine Standardabweichung wurde nicht angegeben. Ähnlich wie Fields et al. [55] zeigten Wrottesley et al. [56] deutliche Differenzen zwischen den BF%-Ergebnissen bei der Verwendung der beiden Methoden (ADP und DXA). Beide Arbeitsgruppen betonen die Wichtigkeit weiterer Untersuchungen, um die Unterschiede zu minimieren.

Ähnlich wie Ma et al. [54] untersuchten auch Yao et al. [53] die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einer BF%-Bestimmung mittels ADP. Yao et al. untersuchten n=17 Kinder drei Mal innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Die 95%-Grenzen der Übereinstimmung für den BF% lagen bei -2.0% - 1.2% für die Messungen innerhalb eines Tages und -2.2% - 1.7% für die Messungen an den zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Der MW \pm SD der Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden lag für die Tests, die an einem Tag durchgeführt wurden, bei BF% $-0.39\pm 0.81\%$ und für die Tests, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt wurden, bei BF% $-0.27\pm 0.97\%$, wobei beide Ergebnisse sich nicht signifikant von null unterschieden (kein p-Wert angegeben). [53]

Abgesehen von der chemischen Analyse sind alle Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung indirekt und damit einer gewissen Gefahr für falsch hohe oder falsch niedrige Ergebnisse ausgesetzt. Die für diese Arbeit gewählte Methode der ADP findet, wie vorausgehend beschrieben, in der Literatur vor allem auch deshalb breite Akzeptanz, weil sie im Vergleich zu anderen Methoden nicht invasiv, ohne ionisierende Strahlung oder Sedierung und innerhalb kurzer Zeit durchgeführt werden kann. Es muss jedoch beachtet werden, dass es bisher keine Normwerte gibt und der Einfluss von starkem Schreien durch das Neugeborene während der Messung auf die Messergebnisse noch nicht sicher geklärt ist. [60]

4.3. Studienplanung

4.3.1. Einschlusskriterien

In die Auswertung wurden gesunde Einlings-NG mit einem GA ≥ 36 SSW eingeschlossen. Die Einteilung in Studiengruppe A und Studiengruppe B wurde durchgeführt, um die teilweise von den Leitlinien abweichenden Diagnosestellung eines GDM zu berücksichtigen. So enthält Studiengruppe A all jene Kinder, deren Mütter die BZ-Grenzwerte im 75-g oGTT nach Leitlinie [2] überschritten hatten. Allerdings ist zu beachten, dass bei $n=6$ der Mütter in dieser Gruppe die Diagnose GDM trotz erhöhter BZ-Werte nicht gestellt wurde. Dies könnte der Tatsache geschuldet sein, dass teilweise nur einer der drei Werte sehr geringfügig über dem Grenzwert lag. Offenbar kam der betreuende Gynäkologe oder Diabetologe zu dem Schluss, dass keine relevante diabetische Stoffwechsellage vorlag.

Die Ethnie sowie der sozioökonomische Status der Eltern wurden nicht erfasst, weswegen auch keine Auswertungen bezüglich dieser Parameter stattfinden konnte. Dies wäre, nachträglich betrachtet, sinnvoll gewesen, da andere Studien einen Zusammenhang zwischen der ethnischen Zugehörigkeit und der Körperzusammensetzung vermuten lassen. [61]

4.3.2. Fallzahlplanung

Da es zum bearbeiteten Thema keine ähnlichen Studien aus Deutschland gab und unklar war, welche Werte für den BF% von NG in unserem Tübinger Kollektiv zu erwarten waren, wurde keine klassische Fallzahlberechnung durchgeführt. Es wurde der pragmatische Ansatz gewählt, alle Messungen durchzuführen, die innerhalb eines Jahres möglich waren.

Im Vergleich mit anderen Studien, die zu der in dieser Studie bearbeiteten Fragestellung durchgeführt wurden, lag die Größe der Kohorte ungefähr in der Mitte.

Die Anzahl der Mutter-Kind-Paare, die in die Auswertung der BZ-Selbstmessung der Schwangeren mit GDM eingeschlossen werden konnten, ($n=15$) war sehr

4. Diskussion

gering und die Gruppe wurde durch Dichotomisierung nochmals ungefähr halbiert (s. Kapitel 3.8.). Die sehr kleine Fallzahl hätte allenfalls erlaubt, einen sehr großen Unterschied nachzuweisen, der im Studienkollektiv jedoch nicht bestand. Ähnliches gilt für die Auswertung der postnatalen Hypoglykämien der Neugeborenen (s. Kapitel 3.9.). Auch hier könnte ein möglicherweise bestehender Unterschied der Verteilungen durch die geringe Kohortengröße (n= 35 in Studiengruppe A, bzw. n=44 in Studiengruppe B) nicht detektiert worden sein.

4.3.3. Weitere Faktoren, die den Körperfettanteil von Neugeborenen beeinflussen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Assoziation zwischen einem maternalen GDM und dem kindlichen BF% in den ersten 96h nach der Geburt untersucht. Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist es wichtig, zu beachten, dass es neben dem mütterlichen GDM noch eine Vielzahl anderer Faktoren gibt, die mit der Entwicklung der fetalen Körperzusammensetzung assoziiert sind. Weitere wichtige Einflussgrößen für die Planung einer Studie wie der vorliegenden werden im Folgenden besprochen.

Stuebe et al. [62] und Breij et al. [63] zeigten, dass der maternale präkonzeptionelle BMI eine wichtige Rolle für den neonatalen BF% (ermittelt mit ADP) [63], Makrosomie und den neonatalen BF% basierend auf der Messung der Hautfaldendicke [62] spielt.

Josefson et al. [64] stellten in ihrer Untersuchung dar, dass eine erhöhte mütterliche Gewichtszunahme während des ersten Schwangerschaftstrimenons mit einem erhöhten BF% (gemessen mittels ADP) der NG assoziiert war. Au et al. zeigten, dass unter anderem eine erhöhte mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sowie mütterliches Übergewicht mit einem höheren BF% der NG (gemessen mittels ADP) assoziiert war. [30]

In einer Arbeit von Farah et al. [65] wird dargestellt, dass die fetale abdominelle Fettmasse (gemessen mit Ultraschall) signifikant mit den Ergebnissen eines 3h 100-g oGTT korrelierte, dessen Werte jedoch unter den Grenzwerten für einen pathologischen oGTT lagen. Diese Untersuchung gibt Hinweise darauf, dass die mütterlichen Blutzuckerwerte auch unterhalb der Grenzwerte für die Diagnose

4. Diskussion

eines GDM einen Einfluss auf die Ausbildung von fetalem Fettgewebe haben können.

Catalano et al. [12] merken zudem an, dass es bei dem Versuch, die Entwicklung des fetalen Übergewichts zu verstehen, wichtig sei, neben Glukose andere Substrate wie zum Beispiel Triglyceride nicht außer Acht zu lassen.

Neben den hier genannten Faktoren spielen möglicherweise auch Genetik und Epigenetik, fetale Programmierung, Geschlecht, Ethnie, Plazentafunktion und postnatale Ernährung eine Rolle. Vor allem auf der Ebene der Genetik ist eine Erklärung der großen Heterogenität bezüglich des individuellen Metabolismus eines Fetus gut vorstellbar.

Um das komplexe Zusammenspiel all dieser Faktoren, die einen Einfluss auf die Entwicklung der fetalen Körperzusammensetzung haben, besser zu verstehen, sind noch weitere Untersuchungen nötig.

4.4. Studienablauf

4.4.1. Erhebung der einzelnen Parameter

Eine Stärke dieser Arbeit ist, dass die erhobenen mütterlichen Daten bei allen eingeschlossenen Teilnehmern fast komplett sind, denn es fehlen nur sehr vereinzelt Angaben wie z.B. das präkonzeptionelle Gewicht.

Bei den NG in den Studiengruppen A und B wurde leider bei n=5 NG keine Blutzuckermessung durchgeführt, da der GDM der Mutter nicht als solcher diagnostiziert wurde (s. Kapitel 3.9.1. und 3.9.2.).

Zu den BZ-Messungen der NG ist weiterhin anzumerken, dass diese nach einem festen stationsüblichen Schema bis zu fünf Mal innerhalb der ersten 24 Lebensstunden präprandial durchgeführt wurden. Damit ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass in diesem Zeitraum Hypoglykämien auftraten, die klinisch unauffällig waren und nicht erfasst wurden.

Die Güte der BZ-Einstellung der Schwangeren wurde aufgrund des BZ-Werts, der 1h postprandial gemessen wurde, eingeschätzt. Dies hat sich in Studien als sinnvoll erwiesen. [42, 43] Es gilt jedoch zu bedenken, dass auch andere Marker

4. Diskussion

für die BZ-Einstellung, wenn sie im Normalbereich liegen, mit positiven Veränderungen beim NG assoziiert sind, so zum Beispiel der HbA_{1c}-Wert. [31]

Eine Schwäche dieser Studie ist, dass die Zahl der Eltern, die einer Messung zugestimmt hatten, deutlich höher war als die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Messungen: bei n=133 NG konnte aus Zeitgründen keine Messung durchgeführt werden. Die Messungen wurden über ein Jahr verteilt an vier bis fünf Werktagen pro Woche nachmittags durch das PEA POD®-Team durchgeführt. Allerdings war die Liegezeit der Wöchnerinnen mit ihren Neugeborenen an der UFK sehr kurz und die Mütter wurden oft kurzfristig entlassen, noch bevor das PEA POD®-Team davon erfuhr.

4.5. Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es in der eingeschlossenen Studienkohorte zwischen Kindern von Müttern mit bzw. ohne GDM bezüglich des BF% einen statistisch signifikanten, sehr kleinen Unterschied gab, der wahrscheinlich ohne oder von geringer klinischer Relevanz ist.

Wie in Kapitel 4.3.3. aufgeführt, gibt es eine Reihe von Faktoren, die einen Einfluss auf die neonatale Körperzusammensetzung haben.

Dass die Differenz im BF% zwischen Referenz- und Studiengruppen so klein ist, könnte damit zusammenhängen, dass die Therapie des maternalen GDM von hoher Qualität war und die Mütter sich bezüglich ihres individuellen Therapieregimes sehr diszipliniert verhielten und somit eine gute Blutzuckereinstellung erzielt wurde, die wiederum eine ähnliche Fettakquirierung der Fetus wie in der Referenzgruppe zur Folge hatte. Diese These kann im Rahmen dieser Arbeit jedoch weder bestätigt noch widerlegt werden.

Wie in den vorausgegangenen Kapiteln bereits angeklungen, sind weitere Untersuchungen des BF% von NG wichtig, um Normwerte bzw. Perzentilen entwickeln zu können. Außerdem sind einzelne Messungen des BF% innerhalb eines größeren Zeitraums während Kindheit, Jugend und Erwachsenenalter nötig, um Langzeitverläufe zu untersuchen. Dann könnte auch untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem neonatalen Körperfettanteil und einer späteren

4. Diskussion

Adipositas sowie den assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen besteht und wie das Verhältnis zu anderen Faktoren wie z.B. Lebensstil und Ernährung ist.

5. Zusammenfassung

Gestationsdiabetes mellitus ist eine diabetische Stoffwechsellage, die in der Schwangerschaft auftritt und eine Vielzahl möglicher Folgen für Mutter und Kind haben kann. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob sich NG von Müttern mit GDM (Studiengruppen A, bzw. B mit n=40 bzw. n=49 NG) bezüglich des BF% innerhalb der ersten 96h nach Geburt von NG unterscheiden, deren Mütter keinen Nachweis eines GDM (Referenzgruppe, n=277 NG) hatten. Weiterhin wurde untersucht, ob die Ergebnisse des 75-g oGTT der Schwangeren mit GDM eine Assoziation mit dem BF% ihrer Kinder hatten. Außerdem wurde untersucht, ob eine Beziehung zwischen der Rate der mütterlichen Hyperglykämien während der Schwangerschaft und dem neonatalen BF% zu erkennen war. Zuletzt wurde geprüft, ob es bei den NG der Mütter mit GDM einen Unterschied bezüglich des BF% gab, je nachdem, ob bei den Kindern postnatal keine oder ≥ 1 Hypoglykämie $< 45 \text{ mg/dl}$ gemessen wurde.

Als Methode zur Bestimmung des BF% wurde die Air Displacement Plethysmography eingesetzt, die in der Literatur breite Akzeptanz findet und nicht invasiv und ohne ionisierende Strahlung in wenigen Minuten durchgeführt werden kann. Bezüglich der Hauptfragestellung ergab sich ein kleiner aber signifikanter Unterschied für den BF% zwischen Referenz- und Studiengruppen A bzw. B (Median und P25 – P75) Referenzgruppe BF% 10,8% (7,7% - 13,4%), Studiengruppe A BF% 11,4% (9,5% - 15,1%, $p=0,033$), Studiengruppe B BF% 11,3% (9,6% - 15,3%, $p=0,014$).

Es gibt Hinweise darauf, dass die geringe Ausprägung des Unterschiedes unter anderem auf eine gute Kontrolle des mütterlichen GDM zurückzuführen sein könnte. [31]

Es bedarf weiterer Studien, um für den mittels ADP bestimmten BF% geschlechtsspezifische Normwerte für verschiedene Ethnien und Altersstufen während der Kindheit und im Erwachsenenalter zu entwickeln. Mit Hilfe solcher Referenzwerte könnte untersucht werden, ab welchem BF% neonatale Adipositas beginnt, die mit einem Risiko für Folgeerkrankungen assoziiert ist.

6. Literaturverzeichnis

1. McDonald TJ und Ellard S (2013): Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Annals of Clinical Biochemistry* 50: 403-415.
2. Fachgesellschaften AMW (2008 (Überarbeitung von 08/2011; zitiert am 12.07.2017)): S3-Leitlinie: Gestationsdiabetes mellitus (GDM). www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes_2011-abgelaufen.pdf
3. International Association of D, Pregnancy Study Groups Consensus P, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y und Schmidt MI (2010): International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33: 676-682.
4. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS und Sacks DA (2008): Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358: 1991-2002.
5. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA und Zoupas C (2007): Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30 Suppl 2: 251-260.
6. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N und Ovesen P (2015): Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes* 6: 1065-1072.
7. Melchior H, Kurch-Bek D und Mund M (2017): Prävalenz des Gestationsdiabetes. *Dtsch Arztebl International* 114: 412-418.
8. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR und Cho NH (2014): Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 103: 176-185.
9. Müller M (Hrsg.) (2016): *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis*. 8. Auflage, 146-152. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach.
10. Fadl HE, Ostlund IK, Magnuson AF und Hanson US (2010): Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med* 27: 436-441.

6. Literaturverzeichnis

11. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, Bonifacio E und Ziegler AG (2006): Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 55: 792-797.
12. Catalano PM und Hauguel-De Mouzon S (2011): Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 204: 479-487.
13. Pedersen J (1967): The Pregnant Diabetic and Her Newborn: Problems and Management. 128-137. Munksgaard, Copenhagen.
14. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V und Teramo KA (1994): Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 17: 640-648.
15. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS und Sacks DA (2008): Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358: 1991-2002.
16. Gluckman PD (1997): Endocrine and nutritional regulation of prenatal growth. *Acta Paediatr Suppl* 423: 153-157; discussion 158.
17. Schneider H, Schneider KT, Husslein P (Hrsg.) (2016): Die Geburtshilfe. 5. Auflage, 589-611 Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
18. Sparano S, Ahrens W, De Henauw S, Marild S, Molnar D, Moreno LA, Suling M, Tornaritis M, Veidebaum T, Siani A und Russo P (2013): Being macrosomic at birth is an independent predictor of overweight in children: results from the IDEFICS study. *Matern Child Health J* 17: 1373-1381.
19. Kim SY, Sharma AJ und Callaghan WM (2012): Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link? *Curr Opin Obstet Gynecol* 24: 376-381.
20. O'Donovan SM, J OBH, Murray DM, Kenny LC, Khashan AS, Chaoimh CN, Irvine AD und Kiely M (2016): Neonatal adiposity increases the risk of atopic dermatitis during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 137: 108-117.
21. Fachgesellschaften AMW (30.10.1995 (1. Überarbeitung 16.06.2003, 2. Überarbeitung 31.05.2010; zitiert am 12.07.2017)): S2k-Leitlinie: Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-006_S2k_IDA_Betreuung_von_Neugeborenen_diabetischer_Muetter_2010-abgelaufen.pdf

6. Literaturverzeichnis

22. Chertok IR, Raz I, Shoham I, Haddad H und Wiznitzer A (2009): Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *J Hum Nutr Diet* 22: 166-169.
23. Deierlein AL, Thornton J, Hull H, Paley C und Gallagher D (2012): An anthropometric model to estimate neonatal fat mass using air displacement plethysmography. *Nutr Metab (Lond)* 9: 21.
24. Catalano PM, Thomas AJ, Avallone DA und Amini SB (1995): Anthropometric estimation of neonatal body composition. *Am J Obstet Gynecol* 173: 1176-1181.
25. COSMED USA Inc. Concord, CA, USA: Handbuch für PEAPOD®-System zur Analyse der Körperzusammensetzung bei Säuglingen.
26. Busse Design + Engineering GmbH Elchingen, Deutschland: Handbuch Ulmer Stadiometer.
27. Cole TJ, Freeman JV und Preece MA (1998): British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med* 17: 407-429.
28. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PR, White EM und Preece MA (1995): Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 73: 17-24.
29. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon SH und Amini SB (2009): Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 90: 1303-1313.
30. Au CP, Raynes-Greenow CH, Turner RM, Carberry AE und Jeffery H (2013): Fetal and maternal factors associated with neonatal adiposity as measured by air displacement plethysmography: a large cross-sectional study. *Early Hum Dev* 89: 839-843.
31. Au CP, Raynes-Greenow CH, Turner RM, Carberry AE und Jeffery HE (2013): Body composition is normal in term infants born to mothers with well-controlled gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 36: 562-564.
32. Lee W, Riggs T, Koo W, Deter RL, Yeo L und Romero R (2012): The relationship of newborn adiposity to fetal growth outcome based on birth weight or the modified neonatal growth assessment score. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25: 1933-1940.
33. Durnwald C, Huston-Presley L, Amini S und Catalano P (2004): Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with

6. Literaturverzeichnis

- gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels. *Am J Obstet Gynecol* 191: 804-808.
34. Hammami M, Walters JC, Hockman EM und Koo WW (2001): Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates. *J Pediatr* 138: 817-821.
 35. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L und Amini SB (2003): Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 189: 1698-1704.
 36. Logan KM, Gale C, Hyde MJ, Santhakumaran S und Modi N (2017): Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 102: F65-F72.
 37. Fields DA, Krishnan S und Wisniewski AB (2009): Sex differences in body composition early in life. *Gend Med* 6: 369-375.
 38. Carberry AE, Colditz PB und Lingwood BE (2010): Body composition from birth to 4.5 months in infants born to non-obese women. *Pediatr Res* 68: 84-88.
 39. Roggero P, Gianni ML, Orsi A, Piemontese P, Amato O, Liotto N, Morlacchi L, Taroni F, Fields DA, Catalano PM und Mosca F (2010): Quality of growth in exclusively breast-fed infants in the first six months of life: an Italian study. *Pediatr Res* 68: 542-544.
 40. Bernstein IM, Goran MI, Amini SB und Catalano PM (1997): Differential growth of fetal tissues during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 176: 28-32.
 41. Uvena-Celebrezze J, Fung C, Thomas AJ, Hoty A, Huston-Presley L, Amini SB und Catalano PM (2002): Relationship of neonatal body composition to maternal glucose control in women with gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 12: 396-401.
 42. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA und Main EK (1992): Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15: 1251-1257.
 43. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM und Evans AT (1995): Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333: 1237-1241.

6. Literaturverzeichnis

44. McElduff A (2013): Comment on: Au et al. Body composition is normal in term infants born to mothers with well-controlled gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:562-564. *Diabetes Care* 36: e163.
45. Persson M, Fadl H, Hanson U und Pasupathy D (2013): Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 36: 3543-3548.
46. Rohrer F (1921): Der Index der Körperfülle als Mass des Ernährungszustandes. *Münchener Med. Wschr.* 68: 580-582.
47. Schaefer F, Georgi M, Wuhl E und Scharer K (1998): Body mass index and percentage fat mass in healthy German schoolchildren and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 461-469.
48. Schwandt P, von Eckardstein A und Haas GM (2012): Percentiles of percentage body fat in german children and adolescents: an international comparison. *Int J Prev Med* 3: 846-852.
49. Plachta-Danielzik S, Gehrke MI, Kehden B, Kromeyer-Hauschild K, Grillenberger M, Willhoft C, Bösy-Westphal A und Müller MJ (2012): Body fat percentiles for German children and adolescents. *Obes Facts* 5: 77-90.
50. Neuhauser HK SA, Schaffrath-Rosario A, Dortschy R, Kurth BM. (2011): Referenzperzentile für anthropometrische Masszahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS) 2003-2006. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Institute.
51. Lingwood BE, Storm van Leeuwen AM, Carberry AE, Fitzgerald EC, Callaway LK, Colditz PB und Ward LC (2012): Prediction of fat-free mass and percentage of body fat in neonates using bioelectrical impedance analysis and anthropometric measures: validation against the PEA POD. *Br J Nutr* 107: 1545-1552.
52. Orlando A, Dempster P und Aitkens S (2003): A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res* 53: 486-492.
53. Yao M, Nommsen-Rivers L, Dewey K und Orlando A (2003): Preliminary evaluation of a new pediatric air displacement plethysmograph for body composition assessment in infants. *Acta Diabetol* 40 Suppl 1: S55-58.
54. Ma G, Yao M, Liu Y, Lin A, Zou H, Orlando A, Wong WW, Nommsen-Rivers L und Dewey KG (2004): Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants. *Am J Clin Nutr* 79: 653-660.

6. Literaturverzeichnis

55. Fields DA, Demerath EW, Pietrobelli A und Chandler-Laney PC (2012): Body composition at 6 months of life: comparison of air displacement plethysmography and dual-energy X-ray absorptiometry. *Obesity (Silver Spring)* 20: 2302-2306.
56. Wrottesley SV, Pisa PT, Micklesfield LK, Pettifor JM und Norris SA (2016): A comparison of body composition estimates using dual-energy X-ray absorptiometry and air-displacement plethysmography in South African neonates. *Eur J Clin Nutr* 70: 1254-1258.
57. Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, Urlando A, Wong WW und Heird WC (2007): Body-composition assessment in infancy: air-displacement plethysmography compared with a reference 4-compartment model. *Am J Clin Nutr* 85: 90-95.
58. Sainz RD und Urlando A (2003): Evaluation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for body-composition assessment by means of chemical analysis of bovine tissue phantoms. *Am J Clin Nutr* 77: 364-370.
59. Frondas-Chauty A, Louveau I, Le Huerou-Luron I, Roze JC und Darmaun D (2012): Air-displacement plethysmography for determining body composition in neonates: validation using live piglets. *Pediatr Res* 72: 26-31.
60. Demerath EW und Fields DA (2014): Body composition assessment in the infant. *Am J Hum Biol* 26: 291-304.
61. Lampl M, Lee W, Koo W, Frongillo EA, Barker DJ und Romero R (2012): Ethnic differences in the accumulation of fat and lean mass in late gestation. *Am J Hum Biol* 24: 640-647.
62. Stuebe AM, Landon MB, Lai Y, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Sorokin Y, Peaceman AM und Tolosa JE (2012): Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 207: 62.e61-67.
63. Breij LM, Steegers-Theunissen RP, Briceno D und Hokken-Koelega AC (2015): Maternal and Fetal Determinants of Neonatal Body Composition. *Horm Res Paediatr* 84: 388-395.
64. Josefson JL, Simons H, Zeiss DM und Metzger BE (2016): Excessive gestational weight gain in the first trimester among women with normal glucose tolerance and resulting neonatal adiposity. *J Perinatol* 36: 1034-1038.

6. Literaturverzeichnis

65. Farah N, Hogan J, O'Dwyer V, Stuart B, Kennelly M und Turner MJ (2011): Influence of maternal glycemia on intrauterine fetal adiposity distribution after a normal oral glucose tolerance test at 28 weeks gestation. *Exp Diabetes Res* 2011: 951203.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Abteilung Kinderheilkunde IV Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. Axel Franz durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. Cornelia Wiechers und Professor Dr. Axel Franz.

Sämtliche Messungen wurden von mir in Zusammenarbeit mit Romy Weber, Vanessa Avellina und Sara Kirchhof durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte in Rücksprache mit Professor Dr. Axel Franz durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 05.04.2018

(Unterschrift)

8. Danksagung

Professor Dr. med. Christian F. Poets danke ich für die Möglichkeit, diese Studie in der Abteilung für Neonatologie durchführen zu können.

Professor Dr. med. Axel Franz danke ich für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung der Studie, der Auswertung der Daten und der Verfassung der Dissertationsschrift.

Dr. med. Cornelia Wiechers danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und die vielen wertvollen Tipps.

Ich habe mich mit dieser Doktorarbeit von Prof. Franz und Dr. Wiechers stets gut betreut gewusst und bin beiden dankbar für die motivierende und ermutigende Zusammenarbeit, sowie die wertvollen Anregungen und Ratschläge.

Sara Kirchhof, Vanessa Avellina und Romy Weber danke ich für die produktive Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Den Hebammen und Pflegekräften der Wöchnerinnen-Stationen der Universitätsfrauenklinik Tübingen sowie der Stationen Neo 1 und Neo 2 der Neonatologie Tübingen danke ich für die freundliche Zusammenarbeit.

Den Eltern, die sich mit ihren Neugeborenen zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben, danke ich für ihre Bereitschaft und das entgegengebrachte Vertrauen.

Meinem Ehemann, meiner Familie und meinen Freunden danke ich von Herzen für alle Unterstützung und Ermutigung.

9. Anhang

9.1. Votum der Ethikkommission vom 05.05.2014

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. D. Luft
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77661

Telefax: +49 7071 29-5965

E-Mail:

ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Frau

Dr. med. Cornelia Wiechers
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin: Kinderheilkunde IV:
Neonatologie
Calwerstraße 7
72076 Tübingen

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. med. Christian F. Poets

034/2014BO1

unsere Projekt-Nummer

01.04.2014

eingegangen am

05.05.2014

Datum

Untersuchungen zur fetalen Programmierung bei Neugeborenen von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes bzw. von Müttern mit überdurchschnittlicher Gewichtszunahme in der Schwangerschaft oder vorbestehendem Übergewicht, sowie bei Neugeborenen gesunder Mütter.

Hier:

Prüfplan Version 2.0 vom 27.03.2014

Elterninformation und Einwilligungserklärung Version 2.0 vom 27.03.2014

Anschreiben vom 27.03.2014

Sehr geehrte Frau Kollegin,

die Unterlagen zur o.g. Studie hatten den Mitgliedern der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen bereits in der Sitzung am 03.02.2014 zur Beratung vorgelegen. Mit Schreiben vom 05.02.2014 hatte die Kommission Ergänzungen des Prüfplans und des Informationstextes empfohlen. Mit den Ergänzungen im Studienprotokoll und Informationstext/ Einwilligungserklärung wurden die Empfehlungen der Ethik-Kommission berücksichtigt.

Danach bestehen gegen die Durchführung dieser Studie seitens der Kommission keine Bedenken.

Für die Durchführung Ihres Studienvorhabens wünschen wir Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dieter Luft

Vorsitzender der Ethik-Kommission

ALLGEMEINE HINWEISE SEITE 2

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 • 72076 Tübingen
Tel. 07071/29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
UST-ID DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Hartmut Schrader (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Luntz

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 900 501 01 Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE 41 6005 0101 7477 5037 93
BIC (SWIFT-Code): SOLADEST600
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 641 500 20 Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE 79 6415 0020 0000 0141 44
BIC (SWIFT-Code): SOLADES1TUB

9.2. Elterninformationsschreiben



Univ.-Kinderklinik, Neonatologie, Calwerstr. 7, D-72076 Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für Kinder-
und Jugendmedizin

Abt. Kinderheilkunde IV
Neonatologie

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Ch. F. Poets

Oberarzt Prof. Dr. med. A. Franz
D-72076 Tübingen · Calwerstr. 7

E-Mail: axel.franz@med.uni-tuebingen.de
Telefon-Zentrale (+49) 07071 / 29-0
Pforte UFK 29-82681
Sekretariat Neonatologie 29-84742
29-80895
Fax: 29-3969



Tübingen, den 27.03.2014

Elterninformation

über die Teilnahme und die Durchführung der klinischen Studie mit dem Titel

Untersuchungen zur fetalen Programmierung bei Neugeborenen von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes bzw. von Müttern mit überdurchschnittlicher Gewichtszunahme in der Schwangerschaft oder vorbestehendem Übergewicht, sowie bei gesunden reifen Neugeborenen

Liebe Eltern,

wir möchten eine klinische Untersuchung durchführen, deren Ergebnisse helfen sollen, die Auswirkungen eines Schwangerschaftsdiabetes auf die Neugeborenen besser verstehen zu können.

Hintergrund und Ziel der Untersuchung

Als Schwangerschaftsdiabetes, auch Gestationsdiabetes genannt, bezeichnet man eine Störung im Zuckerstoffwechsel, die bei den betroffenen Frauen erstmals in der Schwangerschaft auftritt. Für die Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei Schwangeren gibt es eine Vielzahl von Ursachen, wie blutzuckersteigernde Schwangerschaftshormone oder eine verminderte Empfindlichkeit für Insulin. Daher wird in der Schwangerschaft vermehrt Insulin gebildet, wenn dies jedoch nicht möglich ist, steigt der Blutzuckerspiegel an und es kommt zur Entwicklung eines Gestationsdiabetes.

Die Häufigkeit des Gestationsdiabetes ist in den letzten Jahren weltweit deutlich angestiegen, und da nur 50% der Schwangeren mit Gestationsdiabetes zu einer bestimmten Risikogruppe gehören (Patienten mit Übergewicht, Schwangerschaftszucker in einer vorherigen Schwangerschaft etc.), wird seit März 2012 ein allgemeines Screening mittels oralen Glukosetoleranztests in Deutschland empfohlen. In den USA rechnet man damit, dass bereits jede fünfte Frau in der Schwangerschaft eine Behandlung aufgrund eines Gestationsdiabetes benötigt.

Neben dem erhöhten Risiko, dass die betroffenen Frauen später eine dauerhafte Blutzuckererhöhung im Sinne eines Diabetes bekommen können, gibt es auch Hinweise darauf, dass es zu verschiedenen

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 - 72076 Tübingen
Telefon (07071) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 96156/09402
USt-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Hartmut Schrade
(Vorsitzender)

Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Luntz

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST
Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

Auswirkungen bei den Neugeborenen kommen kann. So sind Kinder diabetischer Mütter meist schwerer, worüber es zu vermehrten Komplikationen unter der Geburt kommen kann. Aber auch die Häufigkeit von Übergewicht oder das Risiko eines Diabetes mellitus im Kindes- oder Erwachsenenalter nimmt zu. Die genauen Ursachen für diese Spätfolgen bei den Kindern sind größtenteils noch völlig unklar und daher ist es wichtig, durch Studien diese Vorgänge besser verstehen zu können.

In dieser Untersuchung soll geprüft werden, wie sich die Blutzucker- und andere Stoffwechselwerte des Neugeborenen nach einem oralen Glukosetoleranztest (Trinken von Zuckerlösung) verändern und ob die Hautfaltendicke bzw. Körperzusammensetzung sowie die körperliche Aktivität, das Essverhalten und das Schlaf-/Wachverhalten sich zwischen Neugeborenen diabetischer Mütter und Neugeborenen von Müttern ohne Diabetes unterscheiden. Darüber hinaus werden wir untersuchen, inwiefern sich das Körpergewicht der Mutter und die Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft auf diese Merkmale auswirken.

Studienablauf

Wenn Sie der Teilnahme an der Studie zustimmen, würden wir gerne pseudonymisiert (das heißt ohne Namensnennung) einen Basisdatensatz von Mutter und Kind erheben und bei Ihrem Kind verschiedene Untersuchungen durchführen, aus denen Sie einzelne oder auch alle zur Teilnahme auswählen können:

1. Basisdaten:

Von der Mutter werden Alter, Körpermaße, Gewichtszunahme in Schwangerschaft, ggf. Daten des Glucosetoleranztests, Schwangerschaftskomplikationen und Erkrankungen in der Familie und von Ihrem Kind Geschlecht, Reifealter bei Geburt, Lebenstag, Körpermaße, APGAR, pH-Wert, Nahrung seit Geburt) erhoben.

2. Messung des Körperfettanteils und der Hautfaltendicke des Kindes:

Die Bestimmung des Körperfettanteils erfolgt mit dem so genannten PeaPod-Gerät ganz schmerzfrei und risikolos und ohne Einsatz von Strahlung. Dabei werden das Gewicht mit Hilfe einer Waage und das Körpervolumen mithilfe der Luftverdrängung in einer Testkammer gemessen. Die Messdauer, in der die Kinder in der angewärmten Testkammer liegen, beträgt lediglich zwei Minuten und die Gesamtdauer der Körperfettzusammensetzungsmessung einschließlich Wiegen und Messen nur ca. 5-7 Minuten. Sie können Ihr Kind während der gesamten Messung begleiten und auch während der Messung in der Testkammer ist das Kind durch ein Untersuchungsfenster überwacht und kann Sie sehen.

Bei der Hautfaltendickenmessung wird mittels eines Messschiebers (Kaliper) die Dicke der Hautfalten an drei verschiedenen Stellen des Körpers (Oberarm, Schulterblatt, Bauch) bestimmt. Diese Messung dauert nur wenige Sekunden und ist nicht schmerzhaft.

3. Ermittlung der körperlichen Aktivität des Kindes

Die Bestimmung der körperlichen Aktivität erfolgt ebenfalls nicht-invasiv mittels eines am Unterschenkel angebrachten Bewegungssensors (Actiwatch2®). Dieser ist 43x23x10mm groß und wiegt lediglich 7g. Die Bewegungsfreiheit der teilnehmenden Neugeborenen wird durch die Größe und das Gewicht des Sensors nicht negativ beeinflusst, so dass die Belastung durch die Messung für das Kind minimal ist.

4. Erhebung des Essverhaltens des Kindes

Um die Nahrungsaufnahme Ihres Kindes während des Beobachtungszeitraums zu erfassen, möchten wir Sie bitten, Ihr Baby vor und nach dem Stillen mit einer Waage, die wir Ihnen zur Verfügung stellen werden, zu wiegen. So können wir den Verzehr gut abschätzen. Dazu werden wir Ihnen auch einen kurzen Protokollbogen aushändigen. Zusätzlich werden wir Sie bitten, einen Fragebogen zum Essverhalten Ihres Kindes auszufüllen. Die genauen Instruktionen dazu erhalten Sie mit dem Fragebogen.

5. Aufzeichnung des Schlaf-/Wachverhaltens des Kindes

Um das Schlaf-/Wachverhalten Ihres Kindes zu messen, werden wir ein sogenanntes Polysomnogramm aufzeichnen. Dabei werden mit Hilfe von am Kopf angebrachten Elektroden (die Sie sicher bereits von Aufzeichnungen der Herzstromkurve (Elektrokardiogramm bzw. „EKG“) kennen) die

9. Anhang

Hirnaktivität, der Muskeltonus und die Augenbewegungen registriert. Zur Speicherung der Signale dient ein kleines, tragbares Gerät, das Sie einfach in der Nähe Ihrer Babies ablegen und auch zuhause einsetzen können. Die Elektroden werden von der/dem Medizinstudierenden, die/der diese Studie betreut, bei Ihnen zu Hause angelegt.

Um Ihr Kind während der Polysomnogramm-Aufzeichnung bestmöglich zu überwachen, wird außerdem in den Zeiten, in denen Sie nicht selbst Ihr Kind im Auge haben, eine Überwachung mittels Pulsoximetrie erfolgen. Diese Überwachung kann selten mit Fehlalarmen verbunden sein – die bedeutungslos sind und Sie nicht verunsichern sollten. Für den extrem unwahrscheinlichen Fall eines echten Alarms werden Ihnen vor der Elektrodenanlage von den Medizinstudierenden die entsprechenden Vorgehensweisen erklärt. Des Weiteren ist am Pulsoximeter eine Empfehlung für das Verhalten im Fall eines echten Alarms angebracht.

Die Untersuchungen 2) bis 5) würden wir gerne bei einem Teil der Kinder mehrfach durchführen: im Alter von 36-72 Stunden, sowie im Alter von 7-14 Tagen, 4 und schließlich 8 Wochen.

6. Orale Glukosetoleranzmessung beim Kind

Bei allen Neugeborenen erfolgt zwischen der 36.-72. Lebensstunde regelhaft im Rahmen des Neugeborenen-Screenings eine kapilläre Blutabnahme aus der Ferse. Wir würden gerne zum Zeitpunkt dieser Blutentnahme („nüchtern“, 3h nach der letzten Mahlzeit) statt der kapillären Fersenblutentnahme (Standard) durch einen in der Versorgung Neugeborener erfahrenen Arzt eine Venenverweilkanüle anlegen und die Blutentnahme für das Neugeborenen-Screening und die ggf. klinisch notwendige Bilirubinkontrolle sowie, bei den Kindern diabetischer Mütter, eine klinisch indizierte Blutzuckerkontrolle darüber durchführen. Direkt im Anschluss sollen dann schmerzfrei aus der liegenden Kanüle die erste Studienblutentnahme und eine Blutzuckerkontrolle erfolgen.

Anschließend wird Ihrem Kind eine zuckerhaltige Testlösung in Form von 17,5 ml/kg Körpergewicht 10%iger Glukoselösung aus der Flasche oder per Fingerfütterung (dem sogenannten „Finger-Feeding“) verabreicht. Um den Verlauf der Blutzucker- und Stoffwechselwerte nach einer Glukosebelastung zu messen, wird 30 und 60 Minuten nach Gabe der Testmahlzeit aus der Venenverweilkanüle schmerzfrei eine weitere Studienblutentnahme und eine Blutzuckerkontrolle durchgeführt. 120 Minuten nach der Mahlzeit soll aus der Venenverweilkanüle noch eine weitere (alleinige) Blutzuckerkontrolle erfolgen.

► Somit ist kein zusätzlicher Nadelstich für Ihr Kind notwendig und die kapilläre Blutentnahme, die den Standard für das Neugeborenen-Screening darstellt und sonst unter Umständen auch 2 oder 3 Nadelstiche erforderlich macht, entfällt. Falls das Legen einer Venenverweilkanüle beim ersten Versuch nicht möglich sein sollte, wird dieser Untersuchungsteil abgebrochen und nur eine Standard-Blutabnahme für das Neugeborenen-Screening durchgeführt.

► Der studienbedingte Blutverlust von ca. 2ml ist im Vergleich zum Blutvolumen der Kinder (ca. 300ml) vernachlässigbar gering und ohne Bedeutung. Der Blutverlust entspricht etwa 0,6% des Blutvolumens und würde bei Ihnen der Entnahme von ca. 1-2 Serumröhrchen à 10ml Blut entsprechen.

Wie auch sonst im klinischen Alltag üblich, würde bei klinischen Zeichen einer Unterzuckerung unverzüglich ein Blutzucker bestimmt und der Glukosetoleranztest bei einem Wert unter 60 mg/dl beendet und das Kind angelegt bzw. zugefüttert.

Ist die Studie mit Risiken verbunden?

Zu 2. Die Messung der Hautfaldendicke und der Körperfettzusammensetzung ist nicht invasiv und ohne Strahlung möglich und dauert insgesamt lediglich 5-6 Minuten. Es sind keine Risiken mit dieser Messung verbunden.

Zu 3. Die Messung der körperlichen Aktivität ist ebenfalls nicht invasiv und wird durch einen kleinen Sensor am Unterschenkel ermöglicht. Um Hautirritationen zu vermeiden, kann der Sensor auch durch Sie zwischen beiden Unterschenkeln ganz einfach gewechselt werden.

Zu 4. Das Essverhalten wird zum einen durch das Wiegen des Kindes vor und nach dem Stillen, zum anderen durch das Ausfüllen eines Fragebogens erfasst. Diese Verfahren bergen weder für Sie noch

9. Anhang

für Ihr Kind irgendeine Form von Risiko.

Zu 5. Durch das Anlegen der Elektroden und die Aufzeichnung der Gehirnströme sowie der Augen- und Mundbewegungen sind keinerlei Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken zu erwarten. Bei Überempfindlichkeit gegen Pflaster können lediglich leichte vorübergehende Rötungen der Haut auftreten.

Zu 6. Die Neugeborenen sind aufgrund der Durchführung der Glukosetoleranzmessung nicht gefährdet, da ihre Blutzuckerwerte direkt am Bett gemessen werden. Bei dem unwahrscheinlichen Auftreten einer Unterzuckerung (nach Glukosebelastung treten eher erhöhte Zuckerwerte auf) würde das Kind umgehend gefüttert werden. Die Abnahme der notwendigen Blutproben soll statt der sonst üblichen kapillären Blutentnahme für das Neugeborenen-Screening über eine Venenverweilkanüle erfolgen und daher erfordert sie keinen zusätzlichen Nadelstich. Falls es doch zu Zeichen einer Unterzuckerung kommen sollte, würde unverzüglich aus der liegenden Verweilkanüle ein Blutzuckerwert bestimmt und bei niedrigen Werten der Glukosetoleranztest beendet.

Das Risiko, dass sich die liegende Venenverweilkanüle entzünden könnte, ist extrem gering, da diese nach 2 Stunden bereits wieder entfernt wird. Das Risiko für eine Infektion entspricht dem Risiko, dass man auch bei der Durchführung einer kapillären Blutentnahme hätte.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission geprüft und bewilligt.

Die Studienteilnahme ist freiwillig!

Weder Sie noch Ihr Kind haben Nachteile zu befürchten, wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden. Selbstverständlich kann das Einverständnis zur Studie auch jederzeit ohne Angaben von Gründen formlos widerrufen werden, ohne dass Ihnen oder Ihrem Kind daraus Nachteile entstehen. Ihr Kind wird in diesem Fall genauso behandelt und versorgt, wie es Standard in unserer Klinik ist. Durch die Studienteilnahme ergibt sich kein direkter persönlicher Nutzen für Sie oder Ihr Kind.

Fallzahl

Insgesamt sollen je 60 Kinder von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes, von Müttern mit Übergewicht bzw. erhöhter Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und 60 Kinder von gesunden Müttern mit den verschiedenen Verfahren untersucht werden.

Der Datenschutz ist in jeder Hinsicht gewahrt.

Sowohl die Blutproben als auch die Daten der Kinder werden mithilfe von Identifikationsnummern verschlüsselt (pseudonymisiert, ohne Namensnennung). Dies bedeutet, dass Personen, die mit den Proben oder Messdaten Ihres Kindes arbeiten, nicht wissen, von wem diese Proben oder Daten stammen. Die Zuordnung der verschlüsselten Daten ist nur anhand einer Probandenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter zugänglich ist. Eine Information über die von Ihnen erhobenen Daten ist auf Ihren Wunsch selbstverständlich möglich. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in der Kinderklinik Tübingen aufbewahrt. Die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der Daten betraut sind) sowie die Auswertung erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form, d.h. ein Bezug zu Ihrer Person kann anhand dieser Daten nicht hergestellt werden. Es ist geplant, nach Abschluss der Studie die Ergebnisse in wissenschaftlichen Zeitschriften zu veröffentlichen – wiederum ohne dass daraus Rückschlüsse auf Ihr Kind möglich wären.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie der Untersuchung zustimmen würden. Die Ergebnisse dieser Studie bieten vielleicht die Chance, die genauen Ursachen für die abträglichen Spätfolgen von Schwangerschaftsdiabetes bei den Kindern betroffener Mütter besser zu verstehen und somit Hinweise auf geeignete vorbeugende Maßnahmen zu finden.

Gerne stehen wir Ihnen jederzeit für Rückfragen zur Verfügung!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Cornelia Wiechers

Prof. Dr. Axel Franz

Prof. Dr. Christian Poets

9.3. Elterneinwilligung

Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und Erklärung zum Datenschutz

Für die klinische Studie mit dem Titel

Untersuchungen zur fetalen Programmierung bei Neugeborenen von Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes bzw. von Müttern mit überdurchschnittlicher Gewichtszunahme in der Schwangerschaft oder vorbestehendem Übergewicht, sowie bei gesunden reifen Neugeborenen

Wir, die Eltern von _____ geb.: _____
(Name und Geburtsdatum des Neugeborenen)

erklären:

1. dass wir die Elterninformation zur Durchführung der o. g. Studie (Version 2.0 vom 27.03.2014) gelesen und verstanden haben und die Möglichkeit hatten, Fragen zu besprechen,
2. dass wir über die Ziele, die Dauer und den Ablauf der Studie aufgeklärt wurden,
3. dass wir darüber informiert wurde, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und dass die Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden kann,
4. dass wir über den Umgang mit den erhobenen Daten (von Mutter und Kind) informiert wurden, insbesondere, dass die Daten in pseudonymisierter Form mindestens 10 Jahre im Universitätsklinikum Tübingen gespeichert werden.

Hiermit willigen wir in die Erhebung der Daten von Mutter und Kind sowie in die Teilnahme unseres Kindes an folgenden Teilen dieser Untersuchung ein:

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. Messung des Körperfettanteils und der Hautfaltendicke | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 2. Ermittlung der körperlichen Aktivität | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 3. Erhebung des Essverhaltens | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 4. Aufzeichnung des Schlaf-/Wachverhaltens | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 5. Orale Glukosetoleranzmessung | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Tübingen, den

.....
(Datum) Name der Mutter in Blockschrift Unterschrift der Mutter

.....
(Datum) Name des Vaters in Blockschrift Unterschrift des Vaters

.....
(Datum) Name des aufklärenden Arztes bzw. Mitarbeiters Unterschrift des Arztes/Mitarbeiters

9.4. Fragebogen

Studie zum Körperfettanteil bei Neugeborenen

Liebe Studienteilnehmer,
für die Auswertung des Körperfettanteils bei Neugeborenen bitten wir Sie,
folgende Angaben zu machen:

Angaben zur Mutter:

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Körpergröße: _____

Gewicht vor der Schwangerschaft: _____

Gewicht bei der Entbindung: _____

Vorerkrankungen: nein ja, welche? _____

Diabetes mellitus: nein ja

Typ1, seit _____ Typ2, seit _____

Diabetes mellitus in der Familie: nein ja, Wer? _____

Blutzuckerwerte in der Schwangerschaft: regelrecht erhöht, falls erhöht...

Wann wurden die erhöhten Blutzuckerwerte festgestellt (Datum): _____

Wo (Welche Praxis / Klinik): _____

Wie: _____

Wurde ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt? nein ja, falls ja ...

Wann wurde der Test durchgeführt (Datum): _____

Wo (Welche Praxis / Klinik): _____

Blutzuckerwerte bei OGTT:

nüchtern: _____

nach 1 h: _____

nach 2 h: _____

Wie wurden die erhöhten Blutzuckerwerte behandelt?

Ernährungsumstellung: nein ja, ab wann: _____

Insulin: nein ja, ab wann: _____

Eiweißausscheidung in der Schwangerschaft: regelrecht erhöht

Blutdruckwerte in der Schwangerschaft: regelrecht erhöht

Medikamente gegen Bluthochdruck: nein ja, welche (ab wann?)

Andere Medikamente in der Schwangerschaft: nein ja, welche (ab wann?)

Angaben zum Vater

Alter: _____ Größe: _____ Gewicht: _____

9. Anhang

Studie zum Körperfettanteil bei Neugeborenen

Angaben zum Kind:

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum / -uhrzeit: _____

Errechneter Geburtstermin: _____

Geburtsgewicht: _____

Länge bei Geburt: _____

Kopfumfang bei Geburt: _____

Geburtsmodus: vaginal Kaiserschnitt

Apgarwerte nach 5 min (_____) und 10 min (_____)

Nabelarterien pH-Wert: _____

Komplikationen in der Schwangerschaft: nein ja, welche? _____

Komplikationen während der Geburt: nein ja, welche? _____

Mehrlingsschwangerschaft: nein ja, Anzahl der Mehrlinge (____) und laufende Nummer des Mehrlings (____)

Ernährung: voll gestillt teilweise gestillt

Babynahrung: nein ja, Sorte: _____

Trinkmenge am Vortag der Peapod-Messung (ml/d): _____

Wann wurde das letzte Mal gestillt (Uhrzeit / Menge)? _____

Bislang zeitgerechte Entwicklung des Kindes: ja nein, weshalb? _____

Gab es nach der Geburt eine Blutzuckertestung bei Ihrem Kind? nein ja

Falls ja: Bitte geben Sie den niedrigsten Blutzuckerwert (in mg/dl) in folgenden Zeitintervallen an:

0 – 1 Stunde (nach Geburt): _____ 1 – 3 Stunden: _____

3 - 6 Stunden: _____ 6 - 12 Stunden: _____

12 – 24 Stunden: _____

Hat Ihr Kind eine Glucoseinfusion benötigt: ja nein

...Lebensalter (in Stunden) bei letztem Blutzuckerwert < 45mg/dl: _____

War Ihr Kind stationär auf einer neonatologischen Station behandelt? nein ja,

Falls ja: Bitte geben Sie die Diagnosen laut Arztbrief an:

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!