

**Untersuchung des Einflusses der Cerebro-  
Plazentaren-Ratio bei Frauen mit  
Gestationsdiabetes im Bezug zum  
neonatalen Outcome bei intendierter  
Spontangeburt am Termin.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Felicia-Carolin Rosenfeld

geboren am 18.06.1995

## **Gutachter**

1. Prof. Dr. med Tanja Groten, Jena
2. PD Dr. med Gregor Seliger, Halle (Saale)
3. PD Dr. rer. nat., Dr. med habil. Nicolle Müller, Jena

**Tag der öffentlichen Verteidigung 07.12.2021**

# Inhaltsverzeichnis

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Abkürzungsverzeichnis.....   | 6  |
| 2     | Zusammenfassung .....  | 7  |
| 3     | Einleitung.....  | 9  |
| 3.1   | Gestationsdiabetes .....   | 9  |
| 3.1.1 | Definition und Pathophysiologie.....   | 9  |
| 3.1.2 | Prävalenz und Risikofaktoren.....  | 9  |
| 3.1.3 | Risiken bei GDM für Mutter und Kind .....  | 11 |
| 3.1.4 | Diagnostisches Vorgehen .....  | 13 |
| 3.1.5 | Management in der Schwangerschaft.....   | 14 |
| 3.2   | Dopplersonographie in der Geburtshilfe .....   | 17 |
| 3.2.1 | Einführung.....  | 17 |
| 3.2.2 | Fetoplazentare Durchblutung .....  | 18 |
| 3.2.3 | Bedeutung der Dopplersonographie für das geburtshilfliche<br>Management am Termin.....   | 22 |
| 4     | Ziele der Arbeit.....  | 24 |
| 5     | Material und Methoden.....   | 26 |
| 5.1   | Patientenkollektiv .....   | 26 |
| 5.2   | Datenerhebung.....   | 29 |
| 5.2.1 | Material zur Datenerhebung und verwendete Datensysteme ...   | 29 |
| 5.2.2 | Untersuchungsparameter .....   | 30 |
| 5.3   | Statistische Methoden.....   | 34 |
| 6     | Ergebnisse.....  | 35 |
| 6.1   | Charakteristika des Studienkollektivs.....   | 35 |
| 6.1.1 | Dopplermessung in Terminnähe.....  | 36 |
| 6.1.2 | Das geburtshilfliche Outcome im Studienkollektiv.....  | 39 |
| 6.1.3 | Das kindliche Outcome im Studienkollektiv.....   | 39 |
| 6.2   | Einfluss der CPR auf das Outcome bei GDM .....   | 41 |
| 6.2.1 | CPR <10. Perzentile ist assoziiert mit einer höheren maternalen<br>Präeklampsierate, einer höheren Sectiorate und einem niedrigeren<br>Gestationsalter bei Geburt .....                              | 41 |
| 6.2.2 | Eine CPR <10. Perzentile ist assoziiert mit Rate an SGA.....   | 43 |
| 6.3   | Einfluss der Einleitung auf das Outcome .....  | 45 |
| 6.3.1 | Im Kollektivvergleich ohne und mit Einleitung zeigen sich bis auf<br>einen signifikant niedrigeren ACM-PI mit 36 SSW bei Einleitung<br>keine Unterschiede bezüglich der präpartalen Dopplerparameter | 45 |
| 6.3.2 | Das geburtshilfliche Outcome ist unbeeinflusst von einer<br>Geburtseinleitung .....  | 47 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 6.3.3 | Das kindliche Outcome ist unbeeinflusst von einer Geburtseinleitung .....   | 48 |
| 6.4   | Einfluss der CPR auf das Outcome und den Erfolg nach einer Einleitung   | 49 |
| 6.4.1 | CPR <10. Perzentile vor einer Geburtseinleitung ist assoziiert mit einem kürzeren Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt.....                                   | 49 |
| 6.4.2 | CPR <10. Perzentile vor einer Geburtseinleitung ist assoziiert mit erhöhter SGA-Rate .....  | 49 |
| 6.5   | Einfluss der Einleitung auf das Outcome bei einer CPR <10. Perzentile   | 52 |
| 6.5.1 | Geburtsmodus ist unbeeinflusst von einer Einleitung bei einer CPR <10. Perzentile.....  | 52 |
| 6.5.2 | Das kindliche Outcome ist unbeeinflusst von einer Einleitung bei einer CPR <10. Perzentile .....  | 53 |
| 6.6   | Vergleich des Outcomes zwischen Einleitung und "Expectant Management" in Abhängigkeit von der SSW .....   | 54 |
| 6.6.1 | Einleitung mit 37 SSW ist assoziiert mit Hyperbilirubinämie beim Kind .....   | 56 |
| 6.6.2 | Einleitung mit 38 SSW hat keinen Einfluss auf das Outcome ..  | 58 |
| 6.6.3 | Einleitung mit 39 SSW hat keinen Einfluss auf das Outcome ..  | 59 |
| 6.6.4 | Einleitung mit 40 SSW hat keinen Einfluss auf das Outcome ..  | 61 |
| 6.6.5 | Zusammenfassung: Einfluss der Einleitung auf das neonatale Outcome in Abhängigkeit von der SSW .....  | 63 |
| 6.6.6 | Zusammenfassung: Kein Einfluss der Einleitung auf Geburtsmodus und NICU Verlegung in Abhängigkeit der SSW bei Nachweis einer CPR <10. Perzentile .....            | 65 |
| 6.7   | ACM-PI als Prädiktor für eine Azidose.....  | 67 |
| 6.8   | Die Perzentile des Schätzwichts zeigt Einfluss auf NICU Verlegung.  | 68 |
| 7     | Diskussion.....   | 71 |
| 7.1   | Methodik und Studiendesign .....  | 71 |
| 7.2   | Ergebnisdiskussion .....  | 73 |
| 7.2.1 | Wie sind die Charakteristika und das Outcome unseres Studienkollektivs im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien mit Patientinnen mit GDM einzuordnen?..... | 73 |
| 7.2.2 | Unterscheidet sich das Outcome von Schwangerschaften mit GDM, deren Feten in Terminnähe eine niedrigere CPR aufweisen, von denen mit normaler CPR? .....          | 77 |
| 7.2.3 | Sind Dopplerparameter und die GDM-Einstellung mit einer Einleitung assoziiert? .....  | 78 |
| 7.2.4 | Hat die Einleitung einen Einfluss auf den Geburtsmodus und das kindliche Outcome? .....   | 80 |
| 7.2.5 | Ab welcher SSW ist eine Geburtseinleitung gegenüber einem "Expectant Management" empfehlenswert?.....   | 80 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 7.2.6 | Ist die CPR <10. Perzentile oder die CPR >10. Perzentile mit dem Outcome und Erfolg nach einer Einleitung assoziiert? ..... | 83  |
| 7.2.7 | Welche Prädiktoren der Dopplerparameter weisen auf ein ungünstiges neonatales Outcome hin? .....                            | 86  |
| 7.2.8 | Welche unabhängigen Variablen haben einen Einfluss auf das Outcome? .....   | 87  |
| 7.2.9 | Kann die CPR als Prognosefaktor für GDM Patientinnen verwendet werden? .....  | 88  |
| 8     | Schlussfolgerungen .....  | 90  |
| 9     | Literatur- und Quellenverzeichnis .....   | 91  |
| 10    | Anhang .....  | 99  |
| 10.1  | Abbildungsverzeichnis .....   | 99  |
| 10.2  | Tabellenverzeichnis .....   | 100 |
| 10.3  | Anamnese-Behandlungs- und Therapieprotokoll .....   | 102 |
| 10.4  | Danksagung .....  | 108 |
| 10.5  | Ehrenwörtliche Erklärung .....  | 109 |

# 1 Abkürzungsverzeichnis

|         |   |
|---------|---|
| A.      | Arterie   |
| ACM     | Arteria cerebri media   |
| AGA     | appropriate for gestational age (Geburtsgewicht zwischen 10. bis 90. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter und Geschlecht) |
| AUC     | Area under curve  |
| BMI     | Body Mass Index   |
| KI      | Konfidenzintervall  |
| CPR     | Cerebro-Plazentare-Ratio  |
| EMIL    | elektronisches medizinisches und intuitives Langzeitdokumentationssystem  |
| GDM     | Gestationsdiabetes mellitus   |
| GeDoWin | Geburtendokumentationsprogramm  |
| HbA1c   | glykolysiertes Hämoglobin A1c   |
| LGA     | large for gestational age (Geburtsgewicht >90. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter und Geschlecht)                       |
| NICU    | neonatal intensive care unit (Neonatale Intensivstation)  |
| OR      | Odds Ratio  |
| oGTT    | oraler Glukosetoleranztest  |
| Perz.   | Perzentile  |
| PI      | Pulsatility Index (Pulsatilitätsindex)  |
| RI      | Resistance Index (Widerstandsindex)   |
| ROC     | Receiver Operating Characteristic   |
| SGA     | small for gestational age (Geburtsgewicht <10. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter und Geschlecht)                       |
| SIH     | schwangerschaftsinduzierte Hypertonie   |
| SSW     | Schwangerschaftswoche   |
| TVB     | trial of vaginal birth (intendierte Spontangeburt)  |
| UA      | Arteria umbilicalis   |
| UKJ     | Universitätsklinikum Jena   |
| VE      | Vakuumextraktion  |

## 2 Zusammenfassung

Die Dopplersonographie ist eine nichtinvasive, risikoarme und schnelle Methode, welche die Durchblutung von Fetus und Plazenta widerspiegelt und zunehmend an Bedeutung zur Zustandsbeurteilung des Kindes am Ende der Schwangerschaft gewonnen hat. Die Cerebro-Plazentare-Ratio (CPR) ist ein Quotient aus den Pulsatilitätsindex-Werten der A. cerebri media (ACM) und A. umbilicalis (UA), die in aktuellen Studien evaluiert wird und ein ungünstiges perinatales Outcome bei SGA-Feten identifiziert. Der Wert sinkt, wenn der Fetus seine Kreislaufregulation als Reaktion auf ein Oxygenierungsdefizit anpasst. Die Dopplersonographie bei Gestationsdiabetes (GDM) ist, trotz der Kenntnis über eine bestehende Plazentastörung in Terminnähe bei diesen Risikoschwangeren, noch nicht in Leitlinien verankert, da bisherig entsprechende Studien fehlen. Für Schwangerschaften mit Diabetes ist bekannt, dass zum Ende der Schwangerschaft die Oxygenierungskapazität der Plazenta sinkt. Es wird deshalb bei diesen Schwangeren, leitliniengerecht, die Geburt am voraussichtlichen Entbindungstermin eingeleitet.

Fragestellung: Welche Bedeutung hat die CPR bei GDM für das geburtshilfliche und neonatale Outcome bei intendierter Spontangeburt am Termin und inwiefern ist die CPR von prädiktivem Wert für den Erfolg einer Geburtseinleitung bei Patientinnen mit GDM?

Material und Methoden: 805 GDM-Patientinnen wurden im Kompetenzzentrum Diabetes und Schwangerschaft am Universitätsklinikum Jena von 2012-2016 betreut. Von diesen wurde bei 282 Patientinnen mit intendierter Spontangeburt  $\geq 37+0$  SSW innerhalb eines Zeitraumes von drei Wochen vor der Geburt eine CPR bestimmt und perinatale und postnatale Daten erhoben. Innerhalb dieses Studienkollektivs wurde das Outcome des Kollektivs mit einer CPR unterhalb der 10. Perzentile mit dem Outcome des Kollektivs mit einer CPR oberhalb der 10. Perzentile miteinander verglichen. Zusätzlich wurde mittels ROC-Analysen geprüft, ob die CPR ein Prädiktor für ein ungünstiges neonatales Outcome bei GDM ist und mit Hilfe multivariater binärer logistischer Regressionsanalysen, welchen Einfluss die CPR auf das peripartale und neonatale Outcome hat. Weitere Analysen prüften den Einfluss einer Geburtseinleitung auf das Outcome und inwiefern die CPR den Erfolg einer Einleitung bestimmt. Zusätzlich wurde im Studienkollektiv das Outcome bei Einleitung vs. "Expectant Management" in Abhängigkeit von der SSW verglichen.

Ergebnisse: Eine CPR < 10. Perzentile war mit einem signifikant erhöhten Anteil an SGA-Feten (16.2%, p=0.027), einem niedrigeren Geburtsgewicht (Median 3190g, p=0.002) und kürzerem Gestationsalter (Median 277 Tage, p=0.027) assoziiert. Die logistischen Regressionsanalysen zeigten, dass die CPR keinen Einfluss auf den Erfolg einer vaginalen Geburt oder das neonatale Outcome hatten. Lediglich ein geringeres Schätzwert des Kindes erhöhte signifikant das Risiko für die Verlegung auf die NICU (OR 0.977; KI 0.955-0.999; p=0.045) Bei Feten mit einer CPR < 10. Perzentile, deren Mütter sich einer Geburtseinleitung unterzogen, zeigte sich postnatal ein signifikant höherer Nabelarterien-pH-Wert (7.27, p=0.035) als ohne Einleitung. Weitere signifikante Unterschiede der Parameter des kindlichen Outcomes konnten nicht dargestellt werden. Unabhängig von der vorgeburtlichen CPR, war bei Einleitung in der abgeschlossenen 37. SSW im Vergleich zum "Expectant Management" die Rate an Hyperbilirubinämien (p=0.037) signifikant erhöht. Ab der abgeschlossenen 38. SSW waren keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Einleitung und einem "Expectant Management" nachweisbar. Die ROC-Analysen zeigten für die CPR keinen signifikant prädiktiven Nutzen für ein ungünstiges neonatales Outcome, der ACM-PI wies dagegen bei einem Cut-off-Wert von 1,83 eine Sensitivität von 62.5% und eine Spezifität von 86.8% für eine fortgeschrittene Azidose auf (p=0.021).

Limitationen: Die Frage, ob die CPR einen prädiktiven Wert auf den Erfolg einer Geburtseinleitung zum vorläufig errechneten Geburtstermin und in der Folge auch auf das neonatale Outcome hat, kann nur abschließend in Studien beantwortet werden, in denen das Ergebnis der CPR Bestimmung dem Untersucher und Entscheider über das klinische Management nicht bekannt ist. In der vorliegenden Studie muss davon ausgegangen werden, dass die Kenntnis des CPR-Wertes die Entscheidung zum geburtshilflichen Management bereits beeinflusst hat, auch wenn zu diesem Zeitpunkt kein standardisiertes Vorgehen etabliert war. Darüber hinaus war die geringe Fallzahl der einzelnen Subgruppenanalysen zu klein, um abschließende klinische Empfehlungen geben zu können.

Schlussfolgerung: Bei der Beurteilung der hämodynamischen Veränderungen in der Perfusion der fetoplazentaren Einheit am Termin sind anatomischen und hämodynamischen Besonderheiten der uteroplazentaren Einheit und deren pathophysiologischen Anpassungen bei Gestationsdiabetes zu berücksichtigen. Weitere Studien sind notwendig, um die Bedeutung der Dopplerveränderungen am Termin, insbesondere für das Kollektiv der Gestationsdiabetikerinnen, beurteilen und einordnen zu können.



## 3 Einleitung

### 3.1 Gestationsdiabetes

#### 3.1.1 Definition und Pathophysiologie

Der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist eine erstmals durch (O'Sullivan et al. 1966) beschriebene Stoffwechselstörung und wird aktuell definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmalig in der Schwangerschaft diagnostiziert wird, und die nicht die Kriterien eines vorbestehenden Diabetes mellitus (DM) erfüllt. In der Regel erfolgt die Diagnose mittels 75g-oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und einer qualitätsgesicherten Glukosemessung aus venösem Plasma. Die Diagnose eines GDM wird bei Erreichen oder Überschreiten mindestens eines der drei Messwerte gestellt: Nüchternglukose  $\geq 92$  mg/dl (5.1mmol/l), nach 1 Stunde  $\geq 180$  mg/dl (10.0mmol/l) oder nach 2 Stunden  $\geq 153$ mg/dl (8,5mmol/l) (Schäfer-Graf UM et al. 2018).

In jeder Schwangerschaft kommt es im ersten Trimenon zu einer Erhöhung der Insulinresistenz, die physiologisch mit einer Zunahme an Insulinsekretion kompensiert wird. Eine unzureichende Kompensation führt zu einem Sekretionsmangel, der pathophysiologisch eine Hyperglykämie verursacht, wie bei vorbestehender latenter Insulinresistenz in Schwangerschaften mit Adipositas. Im zweiten und dritten Trimenon besteht aufgrund antiinsulinogener Hormone, die die Plazenta produziert, ein zunehmender Bedarf an Insulinsekretion. Beeinflusst wird diese Stoffwechsellage durch Plazentagröße und -funktion. Bei latenter Insulinresistenz oder dem oben beschriebenen Sekretionsmangel entsteht durch die Hyperglykämie ein Gestationsdiabetes, ein Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft. Die nicht verstoffwechelte Glukose der Mutter gelangt über die Plazenta zum Fetus und verursacht eine fetale Hyperglykämie. Da der Fetus mit einer gesteigerten Insulinsekretion reagiert, entwickelt sich eine fetale Hyperinsulinämie mit möglichen diabetischen Fetopathien bei der Geburt (Groten 2018).

#### 3.1.2 Prävalenz und Risikofaktoren

In Deutschland zählt der GDM mit einer Prävalenz von 5.9% (ca. 45.000 Schwangeren) im Jahre 2017 zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen, mit einer steigenden Tendenz

innerhalb der letzten 15 Jahre um das 5-fache (IQTIG 2018). Andere Länder wie die Schweiz (10%) oder USA (8.2%) berichten über eine höhere Prävalenz, Ruanda mit 3.2% eine geringere Prävalenz (Gross 2017, ZHOU 2018, Meharry 2019). Melchior und Koautoren analysierten die Leistungsdaten der Krankenversicherten im ambulanten Sektor in Deutschland. Dort fand sich eine GDM Prävalenz, die mit 13.2% sogar über 10% lag. Diese Daten deuten auf eine Unterschätzung der bisher für Deutschland vorliegenden Ergebnisse hin (Melchior et al. 2017). Es wird in Deutschland aktuell davon ausgegangen, dass die niedrige Prävalenz in der Perinatalstatistik durch eine Unterdokumentation verursacht wird. Eine konkrete Erfassung einer solchen Unterdokumentation liegt jedoch bisher nicht vor. Weltweit sind die beschriebenen Unterschiede der Prävalenz auf verschiedene Faktoren zurückzuführen. Wichtigster Grund ist die Heterogenität der verwendeten Testverfahren und die Häufigkeiten, mit denen ein Test überhaupt durchgeführt wird. Zum Teil variieren die Grenzwerte stark, die zur Diagnostik eines GDM herangezogen werden. Darüber hinaus ist der Anteil von Frauen mit Risikofaktoren in verschiedenen Ländern unterschiedlich hoch (Melchior et al. 2017, Lapolla und Metzger 2018). Je häufiger nach einem GDM bei Schwangeren gesucht wird, je häufiger die Diabetesrisiken in der untersuchten Bevölkerungsgruppe auftreten und je niedriger die diagnostischen Grenzwerte des verwendeten Testverfahrens liegen, umso "häufiger" wird ein GDM diagnostiziert (Groten 2018).

Die Risiken, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln ähneln denen eines Diabetes mellitus Typ 2. Beim GDM sind die häufigsten Risiken eine Adipositas ( $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ ), ein maternales Alter  $> 35$  Jahre und der Zustand nach GDM. Daneben spielen weitere Faktoren eine Rolle, wie eine familiäre Belastung bei Verwandten 1. oder 2. Grades mit Diabetes, eine präkonzeptionelle Stoffwechselstörung, arterielle Hypertonie oder Medikamenteneinnahme, die zu Hyperglykämien führt. Eine nichtkaukasische Abstammung, den Hormonspiegel beeinflussende Vorerkrankungen wie das polyzystische Ovarsyndrom, Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebral arterielle Durchblutungsstörung oder vorherige Schwangerschaftskomplikationen, wie  $\geq 3$  aufeinanderfolgende Aborte, Kinder mit einem Geburtsgewicht  $> 4500 \text{ g}$  oder intrauterinen Fruchttod, erhöhen das Risiko einen GDM zu entwickeln, wie in Tabelle 1 dargestellt (Groten 2019).

*Tabelle 1. Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes*

| Zustand nach GDM                             |  |
|--|--|
| Alter  | >35 Jahre  |
| BMI  | >35kg/m <sup>2</sup>   |
| Familiäre Belastung                          | Verwandte 1. oder 2. Grades mit Diabetes   |
| Präkonzeptionelle Stoffwechselstörung        | Prädiabetes, vor der Schwangerschaft bestehende Dyslipidämie   |
| Blutdruck                                    | Arterielle Hypertonie oder Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten  |
| Hormonspiegel beeinflussende Vorerkrankungen | Polyzystisches Ovarsyndrom oder andere Erkrankungen, die mit Insulinresistenz assoziiert sind  |
| Vorherige Schwangerschaftskomplikationen     | ≥3 aufeinanderfolgenden Aborten, Kinder mit einem Geburtsgewicht >4500g, intrauterinen Fruchttod oder Fehlbildungen bei unauffälligem Karyotyp |
| Ethnische Herkunft                           | Nichtkaukasische Abstammung (z.B. Süd- und Südostasien, Lateinamerika etc.)  |
| Anamnese mit                                 | Koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zerebraler arterieller Durchblutungsstörung                               |
| Medikamente                                  | Einnahme von Glukokortikoiden oder anderen Medikamenten, die zu einer Hyperglykämie führen können  |

### 3.1.3 Risiken bei GDM für Mutter und Kind

Bei Schwangeren mit GDM sind durch die Hyperglykämie bei unzureichender Einstellung akute Risiken wie eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder eine Präeklampsie, sowie erhöhte Raten an Entbindungen durch Sectio, höhergradigen Geburtsverletzungen oder verstärkten postpartalen Blutungen als Folge eines dann hohen Kindsgewichtes, zu beobachten. Nach einem GDM besteht ein hohes Risiko einen manifesten Typ 2 DM zu entwickeln (Schäfer-Graf 2019b). Zusätzlich ist bei Schwangeren nach GDM ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben, dass unabhängig von der Entwicklung eines Diabetes besteht (Retnakaran und Shah 2017). Stupin beschrieb dabei, dass auch schlanke Frauen mit GDM, trotz geringem BMI und Körperfettanteil, für metabolische Störungen gefährdet sind und wies zusätzlich auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms nach wiederholtem GDM hin (Stupin 2017, Stupin 2018). Darüber hinaus haben Frauen nach GDM ein höheres Risiko später an depressiven Störungen zu erkranken (Kozhimannil 2009, Brown 2017). Fritsche empfahl daher die Langzeitbetreuung der GDM Patientinnen und schlug eine jährliche Gesundheitsvorsorge ab dem 35. Lebensjahr für diese Patientinnen vor (Fritsche et al. 2019). Diese Empfehlung geht dabei noch über die in der

aktuellen Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Behandlung des Gestationsdiabetes, die eine Kontrolle alle ein bis zwei Jahre empfiehlt (AWMF 057-008).

Für das Kind sind ebenso Kurz- und Langzeitfolgen bekannt, die durch die maternale Hyperglykämie bedingt sind und bei optimaler Stoffwechselkontrolle nicht auftreten sollten. Bei einer fetalen Hyperglykämie kommt es zur Hyperinsulinämie, Makrosomie und Polyglobulie. In Extremfällen kann es zu einer Deposition von Glykogen im Herzmuskel, Bildung von weißen Fettgewebe sowie reduzierter fetaler Surfactantbildung intrauterin kommen (Schäfer-Graf 2019b). Zudem ist eine Plazentainsuffizienz mit einer möglichen Hypoxie zu beachten (Groten 2019). Bei Entbindung am Termin war der Nabelarterien-pH bei GDM Patientinnen identisch zu normoglykämischen Patientinnen, die Sauerstoffsättigung aber signifikant niedriger (Taricco 2009). Diese Hypoxie in der Plazenta ist am ehesten auf histologische Veränderungen in der GDM Plazenta zurückzuführen, auch wenn hierfür bisher keine spezifische Morphologie beschrieben wurde. Bei der Geburt sind weitere diabetische Fetopathien mit Hypoglykämien, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie möglich (Schäfer-Graf 2019b).

Durch das ständige Überangebot an Glukose in der Schwangerschaft kommt es bei maternaler Hyperglykämie zu einer Fehlprogrammierung der Stoffwechselkontrollmechanismen, wie beispielsweise einer Hyperstimulation des Pankreas, beim sich entwickelnden Fetus. Diese Fehlprogrammierung führt nicht nur zu einer späteren Insulinsekretionsstörung beim Kind, sondern betrifft auch dessen Sättigungsregelkreis. Diese Veränderungen bleiben und erhöhen das Risiko für eine kindliche Adipositas und die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz (Schleußner 2007, Gluckman 2008, Schäfer-Graf 2019b).

Durch eine Therapie der Hyperglykämie der Mutter während der Schwangerschaft können die genannten Folgen beim Kind vermieden werden. Ziel der Behandlung ist dabei immer die normale Geburt eines gesunden Kindes. Dennoch bestehen offenbar trotz normwertiger Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft bei GDM placentare Veränderungen, die zu einer geringeren Sauerstoffkapazität in der Plazenta führen (Taricco 2009). Wenn die niedrige Sauerstoffversorgung für den Feten bereits intrauterin relevant wird, stellt der Fetus seinen Kreislauf um. Es kommt zu einer vermehrten Durchblutung des Gehirns. Solche Veränderungen der Durchblutung von Fetus und Plazenta können in der Dopplersonographie erkannt werden (Steiner und Schneider 2018).

### 3.1.4 Diagnostisches Vorgehen

Das Vorgehen, wie ein Gestationsdiabetes diagnostiziert wird, variiert weltweit. Die bekanntesten Diagnostikverfahren sind orale Glukosetoleranzteste, die nach den Kriterien der U.S. National Diabetes Data Group (NDDG) und der World Health Organization (WHO) 1979-1980 entwickelt und deren Grenzwerte seitdem durch Konsensusvereinbarungen der International Association of Diabetes in Pregnancy Study group (IADPSG) aktualisiert wurden (NDDG 1979, WHO 1980, Metzger 2010). Seit der letzten Aktualisierung der IADPSG-Kriterien 2011 werden, bei erniedrigten Grenzwerten, mehr Patientinnen diagnostiziert, die vorher nicht identifiziert werden konnten (Lapolla et al. 2011, Wendland et al. 2012, Palatnik et al. 2017). Eine Metaanalyse mit dem Versuch, die Methode der Wahl zu finden, zeigte wenig Evidenz und kann als Hinweis gedeutet werden, wie schwierig es ist, einen optimalen Test zu finden (Farrar et al. 2017).

Im Kompetenzzentrum Diabetes und Schwangerschaft der Universitätsklinik Jena (UKJ) gelten wie deutschlandweit die Kriterien entsprechend der Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Behandlung des Gestationsdiabetes (Schäfer-Graf UM et al. 2018), die denen der IADPSG von 2011 entsprechen:

#### **Diagnostik des GDM mittels 75g oGTT in der 24+0 bis 27+6 SSW**

Die Diagnostik eines GDM muss unter Standardbedingungen erfolgen. Es wird morgens nüchtern ein venöser Plasmaglukosewert gemessen und 75g Glukose gelöst in 300ml Wasser getrunken. Im Anschluss folgt die Glukosemessung nach 1 Stunde und nach 2 Stunden aus dem venösen Plasma (Tabelle 2). Bei einem Nüchternwert  $\geq 126$  mg/dl (7.0 mmol/l) wird ein vorbestehender DM diagnostiziert.

*Tabelle 2. Gültige Grenzwerte im venösen Plasma für die Diagnose eines GDM*

| Zeitpunkt      | Grenzwert venöses Plasma |             |
|----------------|--------------------------|-------------|
|                | (mg/dl)                  | (mmol/l)    |
| nüchtern       | $\geq 92$                | $\geq 5,1$  |
| nach 1 Stunde  | $\geq 180$               | $\geq 10,0$ |
| nach 2 Stunden | $\geq 153$               | $\geq 8,5$  |

*\* die Diagnose erfolgt bei Überschreiten oder Erreichen eines Grenzwertes*

Zu den Standardbedingungen zählen entsprechend der Leitlinie: keine akute Erkrankung/Fieber/Hyperemesis, keine Einnahme oder parenterale Applikation kontrainsulinärer Medikation am Morgen vor dem Test, keine fetale Lungenreife mit

Betamethason in den letzten 5 Tagen, keine Voroperation am oberen Magen-Darm-Trakt, keine außergewöhnliche körperliche Belastung vor dem Test, normale individuelle Ess- und Trinkgewohnheit mit der üblichen Menge an Kohlenhydraten in den letzten 3 Tagen vor dem Test, Einhalten einer Nüchternperiode von min. 8 Stunden vor dem Test, Testbeginn am Morgen nicht vor 6:00 Uhr und nicht nach 9:00 Uhr (aufgrund der tageszeitlichen Abhängigkeit der Glukosetoleranz). Während des Tests sollte die Schwangere sitzen und in diesem Zeitrahmen nicht rauchen.

Entsprechend der deutschen Leitlinie wird empfohlen, alle Schwangeren im Zeitraum der 24+0 bis 27+6 SSW auf GDM zu screenen. Grundsätzlich kann dies mit einem 50g Glukose Challenge Test (GCT) nach deutschen Mutterschaftsrichtlinien oder dem 75g oGTT nach AWMF-Leitlinien erfolgen. Aufgrund der fraglichen Validität des 50g GCT wird vorzugsweise der 75g oGTT als einzelzeitiges Verfahren empfohlen.

Hinweiszeichen für GDM wie Polyhydramnion, Makrosomie mit Abdomenumfang < Kopfumfang oder massive Glukosurie sollten auch im 3. Trimenon bei vorher negativem Testergebnis einen erneuten 75g oGTT zur Folge haben (Schäfer-Graf 2019a).

### 3.1.5 Management in der Schwangerschaft

#### 3.1.5.1 Therapeutische Optionen

Bei Diagnosestellung eines GDM ist ein Beratungsgespräch der Schwangeren in angstabbauender Atmosphäre zu empfehlen, um die Patientinnen zielgerecht aufzuklären und bestmögliche Therapieoptionen zu erreichen (Groten 2019). Dabei sollte folgendes besprochen werden: Bedeutung der Diagnose für das Kind und die Mutter, einzuleitende Maßnahmen und die Struktur der Betreuung. Besonderer Fokus der Therapie wird auf regelmäßige Bewegung, die Notwendigkeit einer Ernährungsmodifikation und die Blutglukoseselbstkontrolle gelegt (Schäfer-Graf 2019b). Brown et al. diskutierte in einer Metaanalyse unter anderem den Vorteil von sportlicher Aktivität vor und während der Schwangerschaft (Brown et al. 2017). Positive Effekte durch Anpassung der Ernährung bei GDM wurden von weiteren Autoren beschrieben (Quinlivan 2011, Weschenfelder 2018b, Guo et al. 2019). Durch kontrollierte Gewichtszunahme während der Schwangerschaft verbessert sich der Glukosemetabolismus bzw. steigt die Insulinsensitivität (Schäfer-Graf 2019b) und zeigt weniger die oben genannten Langzeitfolgen (Fritsche et al. 2019). Das Ziel der Behandlung einer

Glukosestoffwechselstörung in der Schwangerschaft ist die Vermeidung der fetalen Entwicklungsstörungen als Folge der maternalen Hyperglykämie.

Um eine Prävention hyperglykämiebedingter Folgeerscheinungen beim Fetus in der Schwangerschaft zu ermöglichen, ist eine rechtzeitige Diagnose und Therapie notwendig. Eine effektive Therapie kann das Outcome verbessern und die perinatale Mortalität senken (Groten 2019).

Für die Einstellung der Therapie ist unter anderem die Blutglukosekontrolle von Bedeutung. Messungen werden zu Beginn für 1-2 Wochen im 4-Punkte-Profil (morgens nüchtern und 1 oder 2 Stunden nach Beginn der Hauptmahlzeiten) von der Patientin durchgeführt und in einem geeigneten Tagebuch dokumentiert. Wenn alle Werte innerhalb der ersten zwei Wochen im Zielbereich liegen, wird nachfolgend auf eine einzige tägliche Messung im Rotationsverfahren oder ein 4-Punkte-Profil 2x pro Woche gewechselt. Im Vordergrund stehen eine möglichst geringe Belastung der Schwangeren und eine Beschränkung der Selbstkontrollen auf das entscheidungsrelevante Minimum (Schäfer-Graf 2019b). Kleinwechter und Laubner beschrieben, dass bereits 70-90% der GDM Patientinnen konservativ behandelt werden können (Kleinwechter und Laubner 2019).

Patientinnen, bei denen die konservative Therapie nicht ausreichend ist und die Blutglukosezielwerte (nüchtern  $< 5$  mmol/l, 1 Stunde postpartal  $< 7,8$  mmol/l, 2 Stunden postpartal  $< 6,7$  mmol/l) nicht erreicht werden, wird eine zusätzliche Insulintherapie empfohlen (Schäfer-Graf UM et al. 2018).

#### 3.1.5.2 Geburtsplanung

2002 wurde bereits beschrieben, dass sich bei einem GDM besonders in Terminnähe durch eine Abnahme der plazentaren Funktion kindliche Gefährdungssituationen wie eine Totgeburt ergeben (Smulian et al. 2002). Trotz therapeutischer Schwangerschaftsbetreuung und Überwachung scheint es ein nicht erfasstes Risiko für ein Versagen der Plazentafunktion in Terminnähe zu geben (Groten 2018). Daher war im Management des GDM die Entbindung ab 38 SSW empfohlen (Smulian et al. 2002). Diese Empfehlungen gelten international zum Teil bis heute (Visser 2014, Holt 2015, Feig 2018, Schäfer-Graf UM et al. 2018).

Den deutschen Leitlinien entsprechend, sollten im 3. Trimenon Biometrien im 2- bis 3-wöchigen Abstand, bei auffälligem Wachstumsverhalten auch öfter, mittels der Ultrasonographie erfolgen. Zudem wird in Terminnähe eine wöchentliche Kardiotokographie (CTG) empfohlen. Da Schwangere mit GDM als Risikoschwangere gelten, wird denen mit

Ernährungstherapie eine Geburtsklinik mit diabetischer Erfahrung und angeschlossener Neonatologie empfohlen und Patientinnen mit Insulintherapie sollen, auch nach einer Empfehlung des gemeinsamen Bundesausschusses (BAnz, Nr. 205, S.15684 vom 28.10.2005), in einem Perinatalzentrum 1 oder 2 entbinden, um eine optimale Primärversorgung des Kindes zu gewährleisten (Schäfer-Graf UM et al. 2018). Patientinnen, bei denen keine primäre Sectio indiziert ist, streben eine Spontangeburt am Termin an (engl. trial of vaginal birth - TVB). Eine Einleitung der Geburt wird in Betracht gezogen, wenn das Risiko für die maternale oder fetale Gesundheit das Risiko einer früheren Geburt überwiegt. Dieses Risiko zu bewerten ist schwierig. Abwartendes Verhalten kann jedoch in der Schwangerschaft mit Plazentadysfunktion zu einer Verschlechterung der Hypoxie führen (Bacak et al. 2015).

Aufgrund des auch bei GDM bestehenden Risikos einer plötzlichen Plazentainsuffizienz am Ende der Schwangerschaft mit zunehmenden Todgeburtsrisiko wird eine Geburtseinleitung bei insulinpflichtigen GDM Patientinnen am voraussichtlichen Entbindungstermin und bei diätisch geführtem GDM Patientinnen in der 41+0 SSW empfohlen. Bei einem fetalen Schätzwert  $>95$ . Perzentile sollte sorgfältig abgewogen werden, ob eine Einleitung ab der 37+0 SSW von Vorteil ist. Eine Einleitung  $< 39+0$  SSW erhöht die neonatale Morbidität und Verlegungsrate und sollte daher vermieden werden. Eine Einleitung in der 39+0-39+6 SSW kann erwogen werden, ist jedoch mit einer 50%igen Erhöhung der Einleitungsrate verbunden und verringert nicht die neonatale Morbidität, jedoch die Sectiorate signifikant. Die fetale Morbidität kann bei insulinpflichtigen GDM durch eine Einleitung mit 40+0 SSW verringert werden und sollte angeboten werden (Schäfer-Graf UM et al. 2018). Inwieweit der Zeitpunkt für die Geburtseinleitung für das Outcome von Bedeutung ist, wird zunehmend bei Risikoschwangerschaften, wie dem Gestationsdiabetes in Frage gestellt (Feghali et al. 2016, Melamed et al. 2016, Familiari et al. 2018). Die einzige randomisierte Studie zur Einleitung bei GDM aus dem Jahre 1993, konnte keine Evidenz für eine positive Wirkung nachweisen und zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Sectiorate zwischen dem Kollektiv mit Geburtseinleitung (25%) und dem mit "Expectant Management" (31%) (Kjos et al. 1993). Die aktuellste Studie von Melamed et al. zur Einleitung bei GDM ist eine retrospektive Kohorten-Studie, die eine Einleitung mit abgeschlossener 39. SSW empfiehlt, da die Sectiorate und die NICU Verlegungen dann am niedrigsten sind (Melamed et al. 2016). Da die betroffenen Frauen eine Geburtseinleitung oft als eine unerwünschte und tief in den physiologischen Geburtsverlauf eingreifende Maßnahme empfinden (Groten 2018) sollte nach einer neuen Überwachungsmethode zur Notwendigkeit einer Einleitung bei Patientinnen mit gut eingestelltem GDM mit normal gewachsenen Kindern geforscht werden.



Die Dopplersonographie ist bei GDM Patientinnen als solche bisher nicht etabliert. Möglicherweise könnten GDM-Schwangerschaften mit einem Risiko für Hypoxie bedingte Risiken einer fetalen Beeinträchtigung dadurch von denen ohne Risiko unterschieden werden.

## 3.2 Dopplersonographie in der Geburtshilfe

### 3.2.1 Einführung

Die Dopplersonographie ist eine nichtinvasive, risikoarme und schnelle Methode, welche die Durchblutung von Fetus und Plazenta widerspiegelt und zunehmend an Bedeutung zur Zustandsbeurteilung des Kindes am Ende der Schwangerschaft gewonnen hat (Schneider et al. 2012a). Das Prinzip der Dopplersonographie basiert auf der Frequenzänderung der vom Schallkopf abgestrahlten und an den korpuskulären Blutbestandteilen reflektierten Schallwellen aus der Bewegung (Fluss) der Reflektoren (Erythrozyten). Die Änderung der reflektierten Frequenz ist dabei proportional zur Geschwindigkeit der Blutsäule. Damit kann aus der Frequenzverschiebung die Flussgeschwindigkeit der korpuskulären Blutbestandteile ermittelt werden und informiert über die Perfusion in den jeweiligen Gefäße (Steiner und Schneider 2018) (vgl. Abbildung 1)

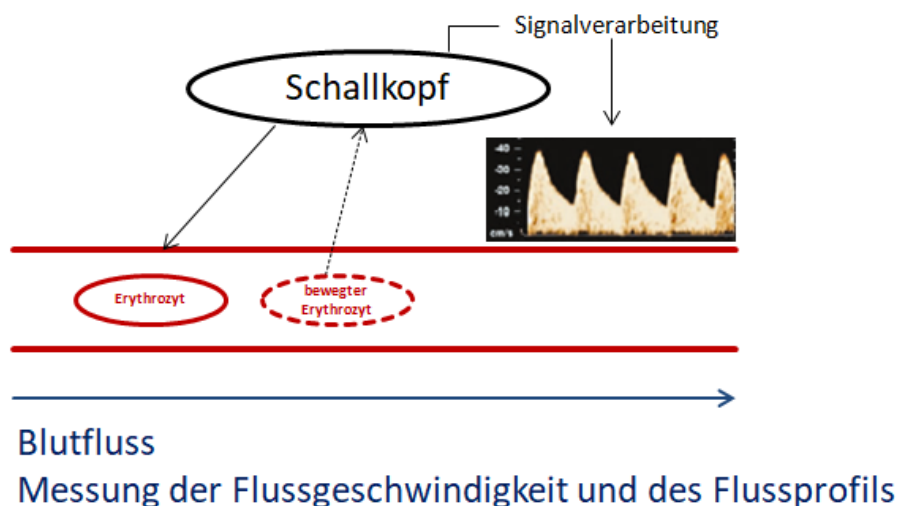


Abbildung 1. Messung der Durchblutung mittels Dopplersonographie

### 3.2.2 Fetoplazentare Durchblutung

Die Diagnostik hilft die Minderperfusion der fetoplazentaren Einheit und damit eine mögliche Gefährdung des Feten, der nicht mehr ausreichend über die Plazenta versorgt ist, zu erkennen (Schneider et al. 2012a). Die Gefährdung kann bei einer fetalen Wachstumsretardierung als Folge plazentarer Insuffizienz bereits im Verlauf der Schwangerschaft oder bei einer abnehmenden Plazentafunktion auch bei unauffällig wachsenden Kindern am Termin eintreten (Steiner und Schneider 2018).

#### 3.2.2.1 A. umbilicalis und A. cerebri media

Über die A. umbilicalis (UA) fließt das Blut vom Fetus zur Plazenta zurück. Der Widerstand in den Aa. umbilicalis reflektiert den Widerstand im Gefäßbett der Plazenta. Wenn der Gefäßbaum der Plazenta verzweigt ist, besteht weniger Widerstand in der UA als zuführendes Gefäß. Das Profil der UA entspricht dem eines Niedrigwiderstandsgefäßes. Im Verlauf der Schwangerschaft sinkt mit der zunehmenden Verzweigung des plazentaren Kapillarbetts der Widerstand und damit steigt der diastolische Blutfluss an (Abbildung 2). Ab dem 2. Trimenon besteht physiologisch eine diastolische Vorwärtsströmung (Laurin 1987). In den meisten Schwangerschaften von GDM Patientinnen steigt am Ende der Schwangerschaft der Widerstand in der UA, am ehesten, weil dann die kleinen Verästelungen der Plazenta nicht mehr ausreichend durchblutet werden. Der zunehmende Widerstand kann mittels Dopplersonographie gemessen werden (Steiner und Schneider 2018).

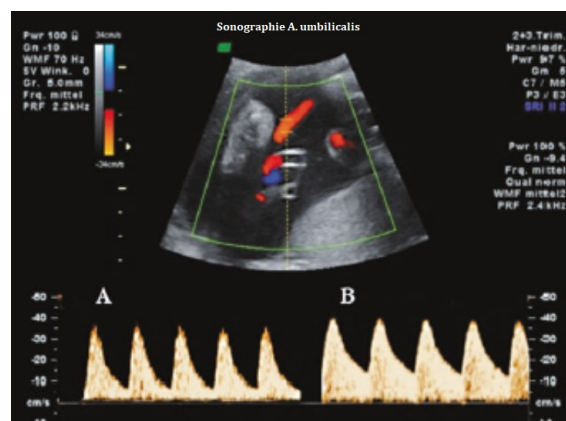


Abbildung 2. physiologischer Blutfluss der Arteria umbilicalis  
**A:** geringer enddiastolische Fluss in frühen SSW,  
**B:** zunehmender enddiastolische Fluss im Laufe der Schwangerschaft

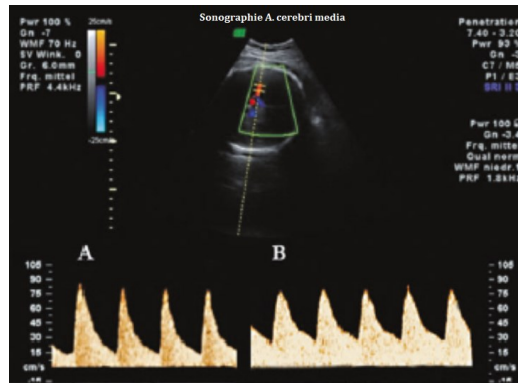


Abbildung 3. physiologischer Blutfluss der Arteria cerebri media  
**A:** hoher Widerstand bis zur 35. SSW,  
**B:** deutlich höherer enddiastolische Fluss am Termin "Termineffekt"

Im Fall von pathologischen Blutströmungsmustern in der A. umbilicalis ist zusätzlich die Dopplersonographie der A. cerebri media (ACM) indiziert, die eine der drei Hauptgefäße zur arteriellen Versorgung des fetalen Gehirns repräsentiert. Während im 1. Trimenon das Verhältnis der enddiastolischen zu den systolischen Maximalgeschwindigkeiten in der ACM absinkt, bleibt es im 2. Trimenon nahezu konstant und steigt ab der 36.SSW an, was auch als Termineffekt bezeichnet wird (vgl. Abbildung 3). Dieser Effekt gilt als Zeichen, dass die Plazenta zum Schwangerschaftsende nicht mehr optimal den Fetus versorgt. Bei einer Unterversorgung kommt es im Fetus zu einer Umverteilung der Durchblutung mit einer Zentralisation des fetalen Kreislaufs. Das wichtige Organ Gehirn wird vermehrt durchblutet und deutet auf eine mögliche Hypoxämie hin. Die ACM wird weitgestellt, der Widerstandindex (RI) in der ACM sinkt und der diastolische Blutfluss steigt. Dieser Zustand wird als "brain sparing" definiert (Steiner und Schneider 2018) (vgl. Abbildung 4) Als pathologisch gilt, wenn der RI unterhalb 0,5 liegt (Schneider et al. 2012a).

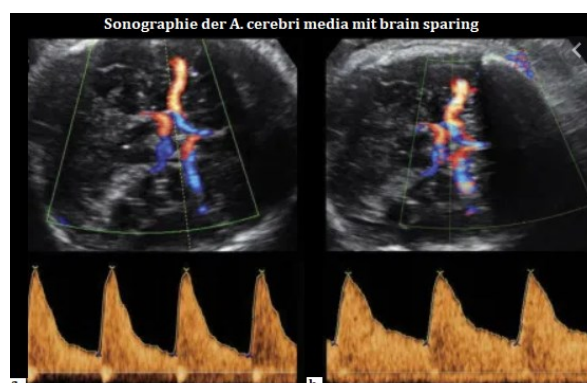


Abbildung 4a. physiologischer Blutfluss der Arteria cerebri media in der 36. SSW  
 4b. "brain sparing" in der 37. SSW

Die Perfusion der fetalen Arterien wird in der Praxis aufgrund ihrer einfachen Bestimmbarkeit, der hohen Reproduzierbarkeit und der geringen Inter- und Intra-observer-Variabilität mittels (RI) und der Pulsatilitätsindex (PI) angegeben. Der PI ist bei Dopplersonogrammen mit geringer oder fehlender diastolischer Flussgeschwindigkeit aufgrund einer höheren Diskriminierung von Widerstandsunterschieden dem RI überlegen (Schneider et al. 2012a). Die Berechnung der Indices ist in Abbildung 5 zu erkennen.

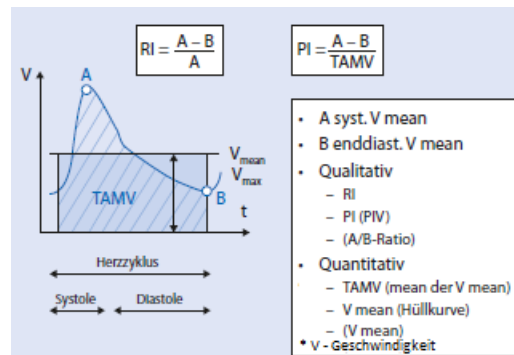


Abbildung 5. Signalanalyse. RI Resistance Index, PI Pulsatilitätsindex

### 3.2.2.2 Cerebroplazentare Ratio

Aus den PI-Werten der ACM und UA kann die Cerebro-Plazentare-Ratio (CPR) errechnet werden:

$$CPR = \frac{A.cerebri\ media\ PI}{A.umbilicalis\ PI}$$

Arbeille et al. definierten erstmals eine  $CPR > 1$  während der Schwangerschaft als normal (Arbeille et al. 1987), dabei ist also der PI in der ACM noch höher als in der UA. Die CPR gilt dabei als ein Parameter, der das "brain sparing" quantifiziert und über die Verteilung des fetalen Herzzeitvolumens informiert. Gramellini bestätigte, dass die CPR eine bessere Sensitivität hat, eine fetale Hypoxie zu erkennen als die individuellen Komponenten ACM-PI oder UA-PI. Zudem beschrieb er einen Abfall der CPR bei der frühen IUGR als direkten Hinweis auf eine plazentare Gefäßpathologie (Gramellini et al. 1992). Die Cerebro-Plazentare-Ratio verändert sich im Schwangerschaftsverlauf. In Studien wurden daher Referenzwerte mit Perzentilen an das Gestationsalter adaptiert (Baschat und Gembruch 2003, Ebbing et al. 2007, Ciobanu 2019). Die Berechnung der CPR stellt den frühesten Nachweis einer plazentaren Dysfunktion dar (Baschat und Gembruch 2003). Morales-Rosello et al. beschrieben kürzlich erneut, dass die CPR als Marker für eine fetale Hypoxämie und sekundär für eine Plazentainsuffizienz dient (Morales-Rosello et al. 2018).

Ciobanu beschrieb zuletzt die CPR, den ACM-PI und UA-PI in einer Studie mit der bisher größten Fallzahl an 72 387 Patientinnen, in der alle Schwangerschaften eingeschlossen wurden, bei denen eine Routineuntersuchung erfolgte (incl. Schwangere mit DM, Präeklampsie oder Feten mit Verdacht auf Wachstumsrestriktion). Die CPR und der ACM-PI nehmen ab 20 SSW zu, mit einem Höchstwert bei 34 bzw. 32 SSW (siehe Pfeilsymbol) und danach wieder ab. Der UA-PI verringert sich dagegen linear mit dem Gestationsalter bei 20 - 42 SSW (Ciobanu 2019) (vgl. Abbildung 6).

### Dopplerreferenzwerte

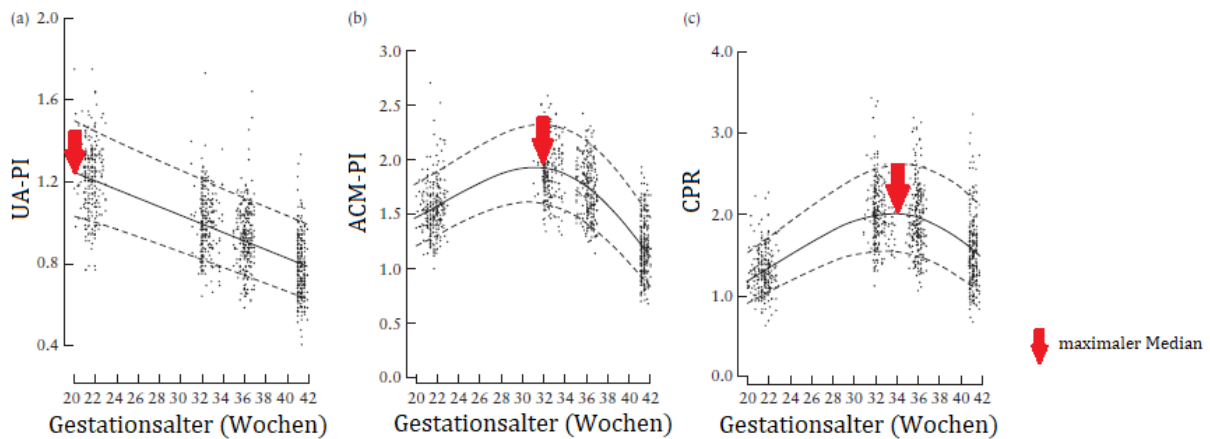


Abbildung 6: Median (-) sowie 10. und 90. Perzentile (--) des UA-PI (a) /ACM-PI (b) und der CPR (c) in Abhängigkeit vom Gestationsalter nach Ciobanu

Moreta definierte schließlich in einer Metaanalyse die CPR <10. Perzentile als besten Cut-off-Wert, um eine neonatale Beeinträchtigung zu bestimmen (Moreta et al. 2019).

### 3.2.3 Bedeutung der Dopplersonographie für das geburtshilfliche Management am Termin

Situationen, in denen davon ausgegangen wird, dass Feten nicht ausreichend versorgt sind, entsprechen den Indikationen für die Durchführung einer Dopplersonographie und werden in Tabelle 3 dargestellt (Schneider et al. 2012a).

*Tabelle 3. Indikationen für eine Dopplersonographie laut AWMF 015/019*

| Indikationen  | Erweiterte Indikationen   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verdacht auf intrauterine Wachstumsretardierung</li> <li>– schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie</li> <li>– Zustand nach Mangelgeburt oder intrauterinem Fruchttod</li> <li>– Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz</li> <li>– begründeter Verdacht auf Fehlbildungen oder fetale Erkrankung</li> <li>– Mehrlingsschwangerschaft mit diskordantem Wachstum</li> <li>– Abklärung bei Verdacht auf Herzfehler oder Herzerkrankungen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– monochoriale Geminischwangerschaften</li> <li>– fetale Anämien</li> <li>– präexistente gefäßrelevante maternale Erkrankungen wie Hypertonie</li> <li>– Nephropathien</li> <li>– Diabetes Mellitus</li> <li>– Autoimmunerkrankungen</li> <li>– Gerinnungsstörungen</li> </ul> |

Die Dopplersonographie zur fetalen Überwachung kommt vor allem im Management bei der späten Wachstumsretardierung zur Anwendung. In Terminnähe könnte die Bestimmung der CPR verwendet werden, um Feten, die ein erhöhtes Risiko für eine operative Entbindung aufgrund fetalen Stresses, geringem APGAR Score, NICU Verlegung, neonatalen Morbidität und Mortalität haben, zu identifizieren (Khalil et al. 2015b, Moreta et al. 2019). Ebenso konnte Bligh in Niedrigrisiko-Schwangerschaften erkennen, dass eine niedrige CPR zwei Wochen vor der Geburt zur Risikoabschätzung einer erhöhten Sectorate erwogen werden kann (Bligh et al. 2018).

Derzeit ist nach Mutterschaftsrichtlinien der Gestationsdiabetes keine Indikation zur Doppleruntersuchung. Eine Doppleruntersuchung bei Patientinnen mit GDM zu verwenden, um die geburtshilfliche Versorgung zu evaluieren, wurde jedoch von Fadda bereits 2001 empfohlen (Fadda et al. 2001). Gibbons stellte in einer Studie fest, dass die CPR <10. Perzentile bei GDM Patientinnen mit einem ungünstigen neonatalen Outcome assoziiert ist, unabhängig, ob ein diätisch oder insulinpflichtiger GDM besteht (Gibbons et al. 2017b). Kürzlich wurde zudem erstmals beschrieben, dass die Doppleruntersuchung eine nützliche Methode sein kann, Schwangerschaften mit GDM zu unterscheiden, die von einer Geburtseinleitung vor der 41. SSW profitieren, um die mit diesem Krankheitsbild verbundenen Komplikationen zu mindern (Familiari et al. 2018).

Ungeklärt ist dabei die Frage, ob die Bestimmung der CPR im Geburtsmanagement hilfreich sein könnte, um Patientinnen, die von einer Einleitung profitieren würden von denen die keiner Einleitung bedürfen, zu unterscheiden.

## 4 Ziele der Arbeit

Die Dopplersonographie in der Geburtsmedizin ist eine nichtinvasive, risikoarme und schnelle Methode zur Beurteilung der Durchblutung von Fetus und Plazenta und erlaubt eine Beurteilung der Versorgungssituation des Fetus. Die Dopplersonographie zur Zustandsbeurteilung des Kindes am Ende der Schwangerschaft gewinnt folglich zunehmend an Bedeutung. Zurzeit wird die Relevanz der CPR für eine Indikationsstellung zur Einleitung in Terminnähe in Studien überprüft. Obwohl die terminnahe Plazentainsuffizienz bei Diabetes, auch bei GDM, ein bekanntes Risiko darstellt und daher der insulinpflichtige Diabetes als Einleitungsindikation am errechneten Entbindungstermin gilt, ist der GDM bisher nicht als Indikation für eine Dopplersonographie in den Mutterschaftsrichtlinien oder AWMF Leitlinien verankert. Bisher fehlen Studien, die den Nutzen der Doppleruntersuchung für die Betreuung und das Outcome von GDM-Schwangerschaften zeigen.

Da Patientinnen mit GDM in Terminnähe häufiger an einer vorzeitigen Plazentafunktionsstörung, mit sinkender Oxygenierungskapazität der Plazenta, leiden können, ist zu evaluieren, ob die Doppleruntersuchung möglicherweise prädiktiv für das perinatale und peripartale Outcome ist und damit als Entscheidungshilfe im geburtshilflichen Management dienen kann.

Die vorliegende Arbeit untersucht und bewertet daher die Bedeutung der Dopplerparameter, insbesondere der CPR in Terminnähe bei Patientinnen mit GDM. Als primäres Outcome wird das perinatale und peripartale Outcome bei GDM Patientinnen mit intendierter Spontangeburt am Termin, die an der Universitätsklinik Jena zwischen 2012-2016 betreut wurden, untersucht.

Zudem wird geprüft, inwieweit die Geburtseinleitung Einfluss auf das Outcome hat und ob die CPR einen Erfolg der Geburtseinleitung anzeigen kann. Die Unterschiede im Outcome sollen abhängig von der Schwangerschaftswoche evaluiert werden, um Rückschlüsse zu ziehen, ab wann eine Einleitung gegenüber einem abwartenden Verhalten ("Expectant Management") sinnvoll ist.

### **Meine Hypothesen lauten wie folgt:**

1. Die Beurteilung der CPR erlaubt eine Abschätzung des fetalen Versorgungszustandes und ermöglicht die Unterscheidung in ein Kollektiv, das von der Einleitung profitiert und ein Kollektiv, das nicht von der Einleitung profitiert.



2. Das Outcome von Schwangerschaften mit GDM, deren Feten in Terminnähe eine niedrige CPR aufweisen, unterscheidet sich in den Faktoren Einleitungsmanagement, Geburtsmodus und neonatalem Outcome von solchen mit normaler CPR.

Die Ergebnisse der Studie werden abschließend in die aktuelle Studienlage eingeordnet und die Wertigkeit der CPR als mögliche Entscheidungshilfe in der präpartalen Beratung von GDM-Schwangeren diskutiert.

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum von 2012-2016 im Kompetenzzentrum Diabetes und Schwangerschaft am Universitätsklinikum Jena über 805 Fälle mit Gestationsdiabetes betreut. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4 dargestellt. Unter Ausschluss der Patientinnen mit fehlender CPR vor Entbindung und fehlendem Geburtsoutcome, einer Frühgeburt, einer primären Sectio und fehlender Information bezüglich einer Geburtseinleitung, beträgt das Studienkollektiv der GDM Patientinnen mit TVB  $\geq 37+0$  SSW  $n=282$  Patientinnen, bei denen eine CPR vor Entbindung und eine Information zur Geburtseinleitung vorliegen (Abbildung 7).

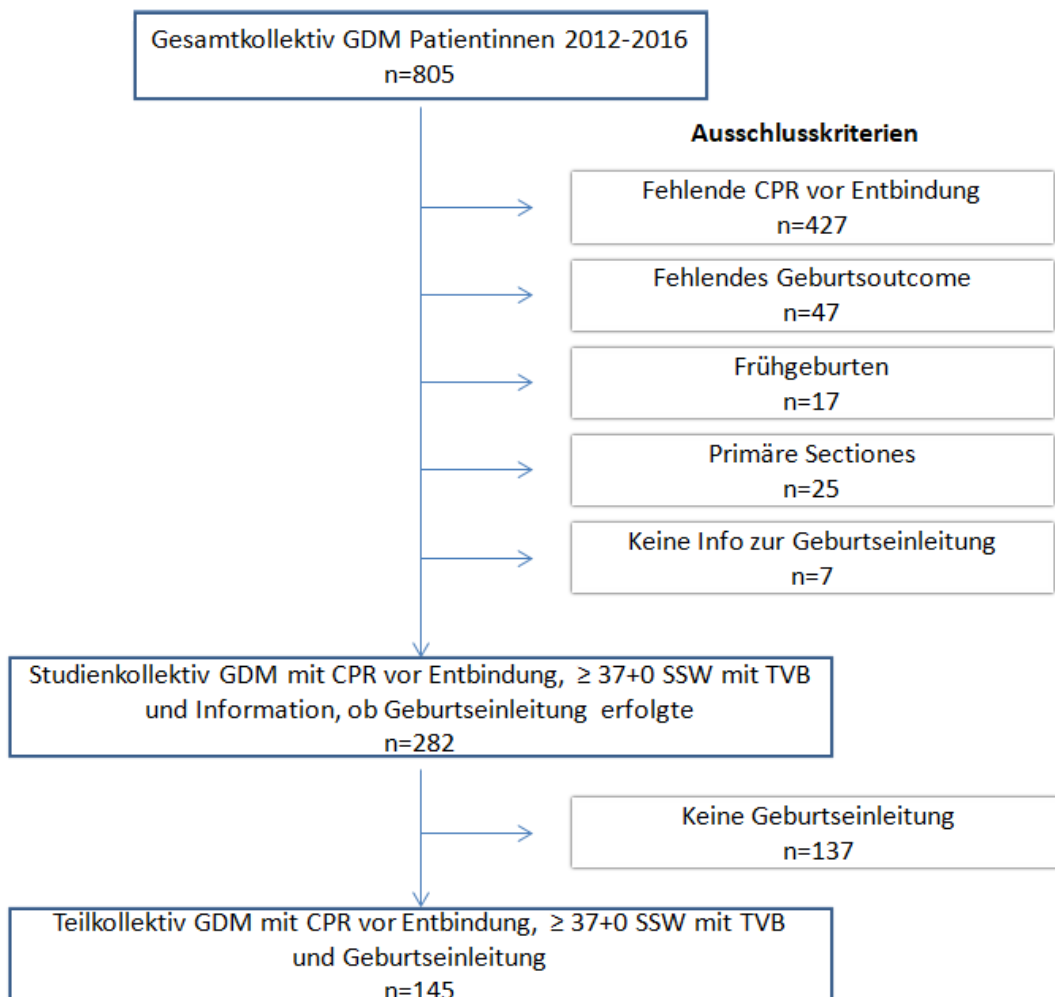


Abbildung 7. Beschreibung der Studienpopulation

Tabelle 4. Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss in das Studienkollektiv

| Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gestationsdiabetes mit Betreuung im Kompetenzzentrum</li> <li>– Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>– Einlingsschwangerschaft</li> <li>– keine schwerwiegende Vorerkrankung</li> <li>– keine Totgeburt</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– CPR-Messung <math>&gt; 3</math> Wochen vor Entbindung</li> <li>– unvollständige Daten zum Outcome</li> <li>– Frühgeburt</li> <li>– primäre Sectio</li> <li>– keine Information zur Geburtseinleitung*</li> </ul> |

\* Ausschluss für die Untersuchung des Einflusses der Geburtseinleitung

282 Patientinnen strebten eine Spontangeburt an und werden als "trial of vaginale birth" (TVB) definiert. Von diesen wurden 228 Patientinnen (80.9%) vaginal und 54 Patientinnen (19.1%) per sekundärer Sectio entbunden. Eine Spontangeburt und Vakuumentraktion werden in dieser Arbeit als vaginale Entbindung zusammengefasst.

Um den Einfluss der CPR auf das Outcome zu analysieren, wird das Studienkollektiv nach den Referenzwerten von Ciobanu (Ciobanu 2019) in ein Kollektiv mit einer CPR  $< 10.$  Perzentile mit 37 Patientinnen (13.1%) vs. ein Kollektiv mit einer CPR  $\geq 10.$  Perzentile mit 245 Patientinnen (86.9%) eingeteilt und miteinander verglichen (Abbildung 8).

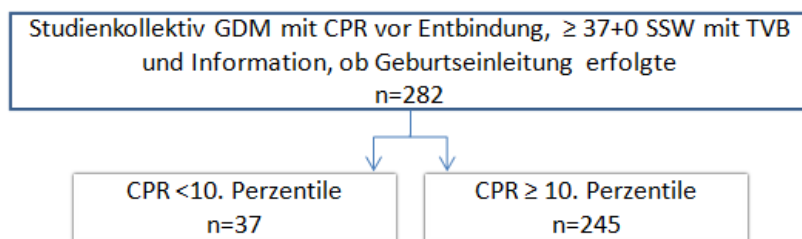


Abbildung 8. Kollektivvergleich  $< 10.$  Perzentile vs.  $\geq 10.$  Perzentile

In einer weiteren Analyse wird der Einfluss einer Einleitung auf das Outcome geprüft. Dafür wird das Studienkollektiv von 282 Patientinnen, zwischen einem Patientinnenkollektiv ohne Einleitung (n=137 bzw. 48.6%) vs. einem Patientinnenkollektiv mit Einleitung (n=145 bzw. 51.2%) verglichen (Abbildung 7).

Um den Einfluss der CPR auf den Erfolg einer Einleitung beim Teilkollektiv von 145 Patientinnen zu analysieren, werden diese in einem Kollektiv  $< 10.$  Perzentile (n=22 bzw.

15.2%) vs. einem Kollektiv  $\geq 10$ . Perzentile (n=123 bzw. 84.8%) miteinander verglichen (Abbildung 9).

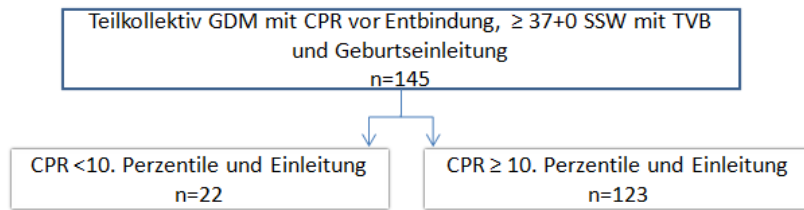


Abbildung 9. Teilkollektiv mit Einleitung und Vergleich <10. Perzentile vs.  $\geq 10$ . Perzentile

Zur Analyse, ob Patientinnen mit einer CPR <10. Perzentile von einer Einleitung profitieren, werden die 37 Patientinnen mit einer CPR <10. Perzentile in ein Kollektiv ohne Einleitung (n=15 bzw. 40.5%) und ein Kollektiv mit Einleitung (n=22 bzw. 59.5%) eingeteilt (Abbildung 10).

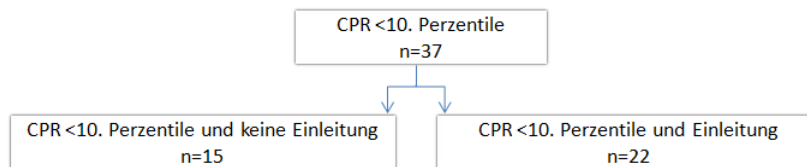


Abbildung 10. Kollektiv CPR <10. Perzentile mit Vergleich keine Einleitung vs. mit Einleitung

Zum Schluss folgt am Studienkollektiv mit 282 Patientinnen der Vergleich des Outcomes bei Einleitung vs. "Expectant Management" in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche. "Expectant Management" wird als abwartendes Verhalten definiert (Tabelle 5).

Tabelle 5. Patientenanzahl beim Vergleich der Einleitung vs. "Expectant Management" in der jeweiligen abgeschlossenen SSW

|        | Einleitung (n) | Expectant Management (n) | Entbindungen beim Expectant Management (n) |
|--------|----------------|--------------------------|--|
| 37 SSW | 9              | 273                      | 6  |
| 38 SSW | 16             | 251                      | 21   |
| 39 SSW | 40             | 190                      | 63   |
| 40 SSW | 62             | 65                       | 42   |

Zusätzlich wird im Rahmen dieser Auswertung speziell für den Geburtsmodus und einer Verlegung auf die neonatale Intensivstation (NICU) untersucht, ob eine CPR <10. Perzentile mit einem ungünstigeren Outcome assoziiert ist.

## 5.2 Datenerhebung

Die Verarbeitung und Speicherung aller Daten erfolgten unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes. Das positive Votum der Ethikkommission und die Einverständniserklärung der Patientinnen liegt vor (Bearbeitungsnummer: 5280-09/17).

### 5.2.1 Material zur Datenerhebung und verwendete Datensysteme

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels eines Anamnese/Behandlungs- und Therapieprotokolls. Das Anamnese- und Behandlungsprotokoll beinhaltete folgende Daten:

- allgemeine Anamnese der Mutter
- Sozialstatus der Mutter
- gynäkologische Anamnese der Mutter
- Stoffwechsel der Mutter
- Diabetestherapie
- Verlauf der Schwangerschaft/Geburt
- Anamnese zur Geburt und postnataler Verlauf des Kindes

Das Therapieprotokoll beinhaltete folgende Daten:

- Untersuchungstermine im Kompetenzzentrum während der Schwangerschaft
- fetale Ultraschallparameter
- Stoffwechselfparameter der Mutter
- Therapie der Mutter

(siehe Anhang)

Die Erhebung der Daten für die Protokolle erfolgte durch folgende Datensysteme:

- EMIL (Dokumentsystem für chronische Erkrankungen, itc-ms.de Ingenieurbüro, Marburg, Deutschland)
- Viewpoint (PIA Fetal Database, Viewpoint, GE Healthcare GmbH, Solingen, Deutschland)
- GeDoWin (GeDoWin Geburt, Saatmann GmbH & Co. KG, Worms, Deutschland)
- SAP (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland)

Um fehlende Daten zu ergänzen, erfolgte die Recherche primär im Archiv oder der Scanakte. Bei weiterhin fehlenden Daten wurden die ambulanten Gynäkologinnen/en kontaktiert, die Einverständniserklärung der Patientinnen lag vor. Dafür wurde die Kontaktinformation dem klinikinternen Patientensystem (SAP) entnommen und die Gynäkologinnen/en, mit dem Verweis auf Vor- und Nachnamen sowie das Geburtsdatum der Patientin, postalisch angeschrieben. Die Rückmeldung erfolgte postalisch oder per Fax an unsere geburtshilfliche Ambulanz. Die erhaltenen Daten konnten der Datenbank hinzugefügt werden. Alle patientenbezogenen Daten wurden in pseudonymisierter Form erfasst und für die statistische Auswertung in die SPSS Datenbank eingegeben.

## 5.2.2 Untersuchungsparameter

### 5.2.2.1 Maternale Daten

Bei der Erstkonsultation der Schwangeren im Kompetenzzentrum wurden folgende Daten aufgenommen und im klinikinternen Datensystem EMIL dokumentiert:

- Alter in Jahren
- Körpergröße in cm
- prägravidies Körpergewicht in kg
- Bestimmung der vollendeten Schwangerschaftswoche und voraussichtlicher Entbindungstermin
- Anamnese zu Gravidität und Parität (inklusive der aktuellen Schwangerschaft)
- Anamnese zu Medikamenteneinnahme, Nikotinabusus, Familienstand und Ausbildungsabschluss

Für die stoffwechselspezifischen Daten wurde der HbA1c-Wert bestimmt und der 75g-oGTT dem Mutterpass entnommen oder termingerecht ein Test zur Diagnostik vereinbart.

Im Verlauf wurden zu den Konsultationen die maternalen Stoffwechseleinstellungen (Tagesmittelwert, mittlerer Nüchternwert, mittlerer postprandiale Wert) der letzten 7-14 Tage erfasst, die Therapie entsprechend angepasst und Schwangerschaftskomplikationen dokumentiert.

Schwangerschaftskomplikationen beinhalteten folgende Diagnosen:

- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie: erstmalig nach 20. SSW Blutdruckwerte  $\geq 140/90$ mmHg

- Präeklampsie: Hypertonie ( $\geq 140/90$  mmHg) und Proteinurie ( $>0.3$  g/l in 24h)
- Zervixinsuffizienz
- vorzeitige Wehentätigkeit bei regelmäßigen Wehen vor der abgeschlossenen 37. SSW

Diese Daten wurden bei der Datenerhebung aus den klinikinternen Datensystemen EMIL und Viewpoint auf das Anamnese/Behandlungs- und Therapieprotokoll übertragen

Zur Entbindung wurden folgende Daten dokumentiert:

- Geburtseinleitung (ja/nein)
- SSW am Entbindungstermin
- Geburtsmodus (spontan, primäre/sekundäre Sectio, Vakuumextraktion)
- Anmerkung zur Entbindung

Jene Daten zur Entbindung waren aus dem klinikinternen Datensystem GeDoWin zu entnehmen, das von den betreuenden Hebammen und betreuenden Ärzten dokumentiert wurde. Der Geburtsmodus wurde zusätzlich bei Spontangeburt, sekundärer Sectio und Vakuumextraktion in "Trial of vaginal birth" (TVB) kategorisiert vs. kein TVB bei primärer Sectio.

#### 5.2.2.2 Peri- und postnatale Daten des Kindes

Das kindliche Outcome konnte dem internen Datensystem GeDoWin entnommen werden.

Folgende Daten wurden unmittelbar nach der Geburt erfasst:

- Gestationsalter bei Geburt in vollendeten SSW
- Geschlecht des Kindes
- Geburtsgewicht in g
- Plazentagewicht in g
- Körpergröße in cm
- Kopfumfang in cm
- arterieller Nabelschnur-pH-Wert
- APGAR-Score nach 1, 5 und 10 Minuten

Anhand des Gestationsalters, des Geschlechts und des Geburtsgewichtes des Kindes konnte die Perzentile des Geburtsgewichtes nach Voigt bestimmt werden (Voigt 2006). Diese definiert Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile als "small for gestational age" (SGA), Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen der 10.-90. Perzentile als "appropriate for

gestational age" (AGA) und Kinder mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile als "large for gestational age" (LGA).

Zur Beurteilung des Körpergewichts in Relation zur Körpergröße wurde der Ponderal-Index ( $kg/m^3$ ), als BMI ähnlicher Parameter, berechnet. Die Ponderal-Index-Perzentile ergab sich anhand der Referenzwerte (Hesse 2016).

Zur Überwachung des fetalen Säure-Basen-Status erfolgte die Bestimmung des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes. Um die postnatale Anpassung des Kindes zu bewerten, wurde der APGAR-Score bei einer, fünf und zehn Minuten nach der Geburt entsprechend der Kriterien (Apgar 1953) evaluiert.

Im weiteren Verlauf erfolgte die Untersuchung auf folgende Morbiditätskriterien:

- Hypoglykämie bei einem Blutzucker  $< 2.0\text{mmol/l}$
- respiratorische Anpassungsstörungen
- Hyperbilirubinämie nach Referenzgrenzen der AWMF Leitlinien (2015)
- Fehlbildungen

Bei Diagnosestellung einer der genannten Morbiditätskriterien durch den behandelnden Arzt wurde ggf. eine Verlegung auf die neonatale Intensivstation indiziert.

Folgende Laborparameter wurden indikationsbasierend bestimmt und aus dem klinikinternen SAP (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) rekrutiert:

- Bilirubin in  $\mu\text{mol/l}$
- C-Peptid in  $\mu\text{g/l}$
- Insulinspiegel
- Blutglukose in  $\text{mmol/l}$



### 5.2.2.3 Doppleruntersuchungen

Im Kompetenzzentrum Diabetes und Schwangerschaft wurden die Ultraschalluntersuchungen nach Facharztstandard durchgeführt und die Werte im Datensystem Viewpoint dokumentiert. Zur Ermittlung der Doppler-Werte wurde ein Voluson 730 oder Voluson E8 Expert (GE Healthcare GmbH, Solingen, Deutschland) mit einem 3.5-5 MHz-Schallkopf genutzt.

Die Messung der Dopplerwerte erfolgte bei den Patientinnen longitudinal im Rahmen der Sprechstunde. Für die Auswertung der Studie wurde der letzte Wert der ACM und UA bzw. CPR vor der Geburt, frühestens drei Wochen vor der Entbindung, verwendet.

Die Untersuchung der A. cerebri media wurde im Horizontalschnitt, bei der Messung des Schädeldurchmessers, vorgenommen. Dazu kippte der Untersuchende den Schallkopf in Richtung Schädelbasis und konnte ventrolateral der Pedunculi cerebri, mit dem Dopplergate und einer Weite von 5-10mm gefäßdeckend, die ACM einstellen (Steiner und Schneider 2018).

Die A. umbilicalis wurde am Nabelschnurkonvolut aufgesucht und mit Hilfe des Farbdopplers, bei einem möglichst guten Schallwinkel, das Dopplergate mit einer Weite von ca. 10mm gefäßdeckend positioniert und angepasst. Auf die Vermeidung von Störfaktoren wurde geachtet.

Die Berechnung der Dopplerindizes PI und RI erfolgte automatisch durch die Software des Ultraschallgeräts. Der untersuchende Arzt sendete im Anschluss die Daten an das Dokumentationssystem PIA, Viewpoint. Mittels PI der A. cerebri media und der A. umbilicalis konnte die CPR als Quotient gebildet werden.

Die Daten wurden auf die Therapieprotokolle und später in die SPSS Datei übertragen. Die Perzentilen der Dopplerwerte (ACM, UA, CPR) konnten mit Hilfe des Gestationsalters anhand der Referenzwerte (Ciobanu 2019) bestimmt und in ein Kollektiv <10. Perzentile und ein Kollektiv >10. Perzentile klassifiziert werden.

### 5.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 24 für Microsoft Windows. In der deskriptiven Analyse wurden metrische Werte als Median mit Angabe des Interquartilsabstandes und qualitativen Merkmale in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Überwiegend lag keine Normalverteilung der untersuchten Variablen vor, sodass nicht parametrische Tests zur Untersuchung auf Unterschiede durchgeführt wurden: der Mann-Whitney-U Test für unabhängige Gruppen, sowie Chi-Quadrat-Tests oder Fisher-Exact-Tests für den Vergleich von Häufigkeiten.

Die Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurve wurde zur Abschätzung des möglichen Vorhersagewertes der jeweiligen Assoziationen verwendet. Dabei galt die Fläche unter der Kurve (AUC) als Qualitätskriterium und wurde zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. Um den Cut-off-Wert zu bestimmen, wurde der Youden-Index verwendet.

Mittels multivariater binärer logistischer Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang zwischen den jeweiligen abhängigen Variablen und den unabhängigen Variablen mittels Odds Ratio (OR) und einem 95% Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Die Nullhypothese  $H_0$  wurde angenommen, wenn sich die Kollektive nicht unterschieden. Als statistisch signifikant wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0.05$  und als hoch signifikant  $p < 0.01$  definiert. Dementsprechend wurde  $H_0$  bei  $p < 0.05$  abgelehnt.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Charakteristika des Studienkollektivs

In Tabelle 6 werden die maternalen Charakteristika des Studienkollektivs dargestellt. Das mediane Alter betrug 30 Jahre, mit einem medianen prägraviden BMI von 26.57kg/m<sup>2</sup> und einer medianen Gewichtszunahme von 12kg während der Schwangerschaft. 172 Patientinnen mit GDM wurden diätisch geführt (61.0%), bei 110 (39.0%) war eine Insulintherapie notwendig. Im Rahmen der Insulintherapie wurden 47.3% ausschließlich mit Basalinsulin therapiert. Bei 63.6% der Patientinnen zeigte sich im Verlauf der Schwangerschaft ein Anstieg des HbA1c. Der HbA1c lag im Median präpartal bei 5.4% mit einem IQR von 5.2% bis 5.6%. Eine Präeklampsie oder eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie wurde bei 7.9% diagnostiziert (Tabelle 6).

*Tabelle 6. Maternale Charakteristika im Studienkollektiv*

| Charakteristikum                            | n (%); Median (IQR) |
|---|---------------------|
| Alter in Jahre (n=282)                      | 30 (28-35)          |
| BMI prägravida in kg/m <sup>2</sup> (n=279) | 26.57 (23.14-32.18) |
| Gewicht prägravida in kg (n=279)            | 74 (64-89)          |
| Gewicht vor Entbindung in kg (n=280)        | 88 (77-100)         |
| Gewichtszunahme in kg (n=278)               | 12 (8.28-16.93)     |
| GDM (n=282)                                 |                     |
| - diätisch                                  | 172 (61.0%)         |
| - insulinpflichtig                          | 110 (39.0%)         |
| Art Insulin (n=110)                         |                     |
| - Kurzzeit                                  | 26 (23.6%)          |
| - Basal                                     | 52 (47.3%)          |
| - Kombi Kurzzeit und Basal                  | 32 (29.1%)          |
| HbA1c Verlauf (n=209)                       |                     |
| - Reduktion                                 | 26 (12.4%)          |
| - stabil                                    | 50 (23.9%)          |
| - Anstieg                                   | 133 (63.6%)         |
| HbA1c präpartal (n=229)                     | 5.4 (5.2-5.6)       |
| Präeklampsie/SIH (n=265)                    | 21 (7.9%)           |

### 6.1.1 Dopplermessung in Terminnähe

Abbildung 11 zeigt, dass eine dopplersonographische Messung in Terminnähe (bis höchstens 3 Wochen vor der Entbindung) bei insgesamt 282 Patientinnen vorlag, von denen die meisten in der 37+0 bis 40+6 SSW erhoben wurden (Abbildung 11). Die Verteilung der zuletzt gemessenen CPR-Werte auf die jeweiligen SSW stellt Abbildung 12 dar.

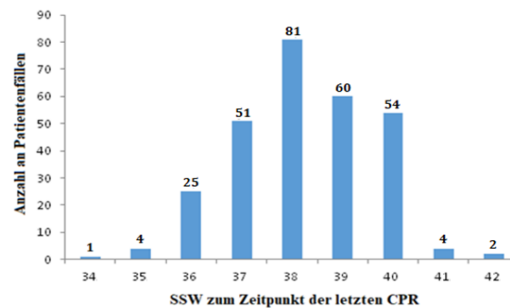


Abbildung 11. abgeschlossene SSW zum Zeitpunkt der letzten CPR mit der jeweiligen Anzahl der Patientenfälle. Dabei erfolgte die letzte Messung frühestens 3 Wochen vor der Entbindung

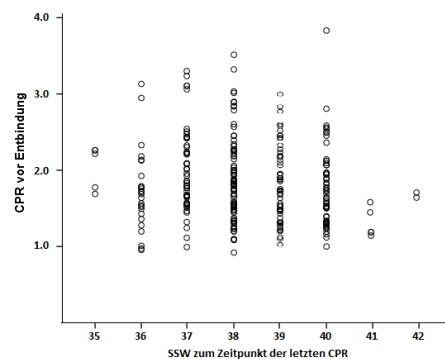


Abbildung 12. Zuletzt gemessene CPR-Werte vor Entbindung in der jeweiligen abgeschlossenen SSW

Bei 201 Patientinnen (71.3%) lag der letzte gemessene Wert im Zeitraum von weniger als zwei Wochen vor der Entbindung. Bei 37.2% der Patientinnen wurde die letzte Doppleruntersuchung in der Woche ihrer Entbindung und bei 34.1% eine Woche vor ihrer Entbindung durchgeführt (Tabelle 7).

Tabelle 7. Zeitspanne der zuletzt gemessenen CPR vor der Entbindung

| CPR Messung                     | n   | Prozent |
|---------------------------------|-----|---------|
| CPR in der Woche der Entbindung | 105 | 37.2%   |
| CPR eine Woche vor Entbindung   | 96  | 34.1%   |
| CPR zwei Wochen vor Entbindung  | 44  | 15.6%   |
| CPR drei Wochen vor Entbindung  | 37  | 13.1%   |
| CPR Messung insgesamt           | 282 | 100%    |

In Tabelle 8 werden die erhobenen Dopplerwerte des Studienkollektivs im Vergleich zu denen von Ciobanu beschriebenen Referenzwerten dargestellt. Es zeigen sich Unterschiede je nach Schwangerschaftswoche. Während bei Ciobanu die Dopplerparameter mit jeder SSW abfallen, zeigt sich diese Kontinuität bei den Werten im Studienkollektiv nicht (Tabelle 8).

*Tabelle 8. Mediane Dopplerparameter und IQR im Studienkollektiv der SSW (35-41) im Vergleich zu Referenzwerten nach Ciobanu*

| Dopplerparameter | Studienkollektiv        | Referenzwerte nach Ciobanu |
|------------------|-------------------------|----------------------------|
| 35 SSW           | n=4                     |                            |
| ACM-PI           | 1.83 (1.47-2.28)        | 1.79 (1.60-2.00)           |
| UA-PI            | 0.97 (0.80-1.12)        | 0.90 (0.81-1.01)           |
| CPR              | 1.95 (1.65-2.21)        | 1.98 (1.71-2.29)           |
| 36 SSW           | n=25                    |                            |
| <b>ACM-PI</b>    | <b>1.44 (1.15-1.69)</b> | <b>1.72 (1.53-1.93)</b>    |
| <b>UA-PI</b>     | <b>0.89 (0.77-0.99)</b> | <b>0.88 (0.79-0.99)</b>    |
| <b>CPR</b>       | <b>1.69 (1.39-2.03)</b> | <b>1.94 (1.47-1.94)</b>    |
| 37 SSW           | n=51                    |                            |
| ACM-PI           | 1.60 (1.29-1.92)        | 1.63 (1.45-1.84)           |
| UA-PI            | 0.83 (0.70-0.92)        | 0.86 (0.77-0.97)           |
| CPR              | 1.86 (1.64-2.33)        | 1.89 (1.62-2.21)           |
| 38 SSW           | n=81                    |                            |
| ACM-PI           | 1.45 (1.20-1.69)        | 1.53 (1.35-1.74)           |
| UA-PI            | 0.78 (0.70-0.89)        | 0.84 (0.75-0.94)           |
| CPR              | 1.83 (1.50-2.24)        | 1.83 (1.56-2.14)           |
| 39 SSW           | n=60                    |                            |
| ACM-PI           | 1.36 (1.15-1.59)        | 1.42 (1.25-1.62)           |
| UA-PI            | 0.82 (0.67-0.87)        | 0.82 (0.73-0.92)           |
| CPR              | 1.69 (1.40-2.12)        | 1.75 (1.48-2.06)           |
| 40 SSW           | n=54                    |                            |
| ACM-PI           | 1.31 (1.13-1.49)        | 1.30 (1.13-1.49)           |
| UA-PI            | 0.76 (0.66-0.92)        | 0.80 (0.71-0.90)           |
| CPR              | 1.67 (1.33-2.07)        | 1.65 (1.39-1.96)           |
| 41 SSW           | n=4                     |                            |
| ACM-PI           | 0.99 (0.90-1.15)        | 1.18 (1.02-1.36)           |
| UA-PI            | 0.85 (0.61-0.91)        | 0.78 (0.69-0.88)           |
| CPR              | 1.27 (1.11-1.57)        | 1.55 (1.29-1.85)           |

Abkürzungen: ACM-PI - A.cerebri media Pulsatilitätsindex, UA-PI - Umbilicalarterie Pulsatilitätsindex, CPR - Cerebro-Plazentare-Ratio

Die medianen Dopplerparameter der jeweiligen abgeschlossenen SSW werden in Abbildung 13 gezeigt. Für die CPR sind die Interquartilsabstände zusätzlich in Abbildung 14 aufgeführt.

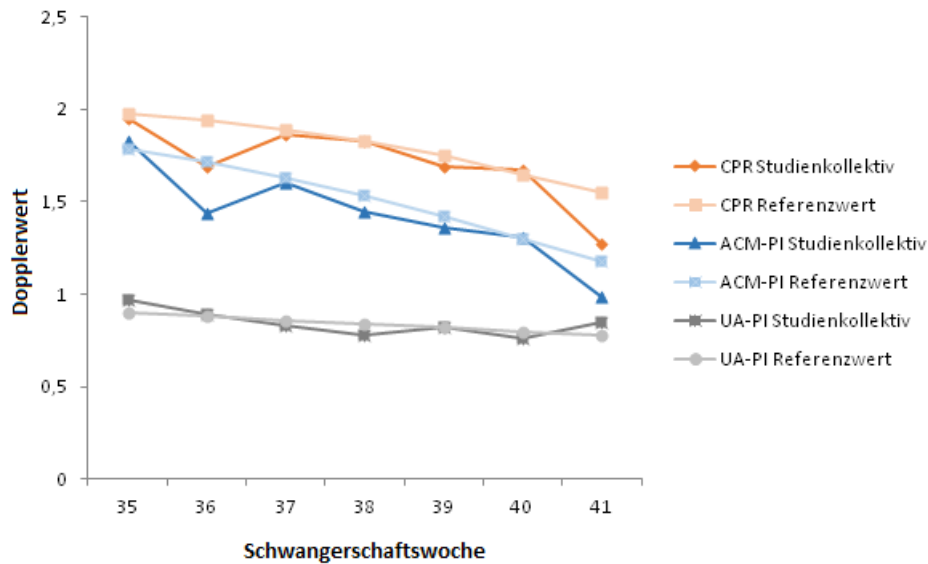


Abbildung 13. Verlauf der medianen CPR, ACM-PI und UA-PI im Studienkollektiv mit jeweiligen abgeschlossenen SSW im Vergleich zu den Referenzwerten nach Ciobanu

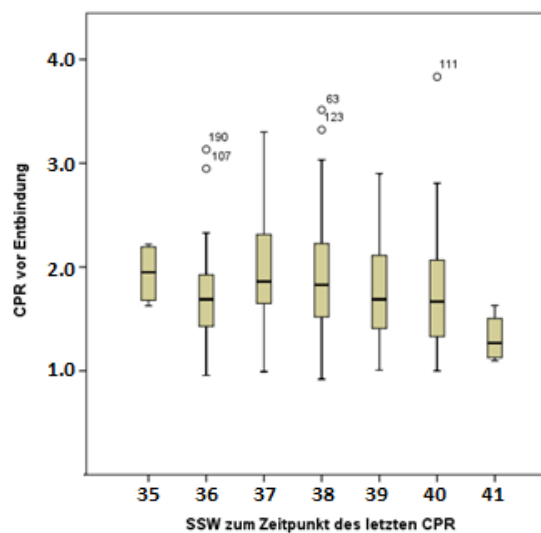


Abbildung 14. Median der CPR mit IQR in den jeweiligen abgeschlossenen SSW

### 6.1.2 Das geburtshilfliche Outcome im Studienkollektiv

Das geburtshilflichen Outcome wird in Tabelle 9 dargestellt. Dabei war in diesem Kollektiv das Gestationsalter im Median mit 279 Tagen bzw. 39 SSW in Terminnähe. Eine Geburtseinleitung erfolgte bei 51.4%. Die Rate an Spontangeburt betrug 75.2% (n=212), eine sekundäre Sectio hatten 54 Patientinnen (19.1%). Eine Schulterdystokie trat bei n=3 (1.9%) unter 160 ausreichend dokumentierten Fällen auf (Tabelle 9).

*Tabelle 9. Das geburtshilfliche Outcome im Studienkollektiv*

| Charakteristikum                             | n (%); Median (IQR) |
|--|---------------------|
| Gestationsalter bei Geburt in Wochen (n=282) | 39 (39-40)          |
| Gestationsalter bei Geburt in d (n=282)      | 279 (274-282)       |
| Einleitung (n=282)                           | 145 (51.4%)         |
| Geburtsmodus (n=282)                         |                     |
| - Spontan                                    | 212 (75.2%)         |
| - vaginal operativ                           | 16 (5.7%)           |
| - sekundäre Sectio                           | 54 (19.1%)          |
| Schulterdystokie (n=160)                     | 3 (1.9%)            |

### 6.1.3 Das kindliche Outcome im Studienkollektiv

Wie in Tabelle 10 dargestellt, betrug das Geburtsgewicht der Kinder im Median 3465g. Anhand der Perzentilen nach Voigt waren 83.2% AGA-Säuglinge. Der Anteil von denen mit SGA (6,8%) unterschied sich gering von denen mit LGA (10.0%). Die Kinder waren im Median 52cm lang und hatten einen medianen Kopfumfang von 35cm. Der mediane Nabelarterien pH betrug 7.24; die APGAR Werte 1, 5 und 10 Minuten lagen im Median bei 9-9-10. Eine NICU Verlegung erfolgte bei 6.2%. Hypoglykämien traten in 2.7%, respiratorische Anpassungsstörungen in 5.9% und Hyperbilirubinämie in 27.3% auf. Das im Nabelschnur bestimmte C-Peptid lag im Median bei 1.5 µg/l, Insulin im Median bei 4.9mU/l und der Median der Blutglukoseminima 3.1mmol/l (Tabelle 10).

Tabelle 10. Das kindliche Outcome im Studienkollektiv

| Charakteristikum                          | n (%); Median (IQR) |
|---|---------------------|
| Perzentile nach Voigt (n=279)             |                     |
| - SGA                                     | 19 (6.8%)           |
| - AGA                                     | 232 (83.2%)         |
| - LGA                                     | 28 (10.0%)          |
| Geburtsgewicht in g (n=281)               | 3465 (3145-3790)    |
| Plazentagewicht in g (n=207)              | 550 (500-630)       |
| Länge in cm (n=282)                       | 52 (50-53)          |
| Kopfumfang cm (n=276)                     | 35 (34-36)          |
| Nabelarterien pH (n=273)                  | 7.24 (7.19-7.30)    |
| APGAR 1 (n=281)                           | 9 (8-9)             |
| APGAR 5 (n=282)                           | 9 (9-10)            |
| APGGAR 10 (n=282)                         | 10 (9-10)           |
| NICU (n=273)                              | 17 (6.2%)           |
| Hypoglykämie (n=259)                      | 7 (2.7%)            |
| Respiratorische Anpassungsstörung (n=273) | 16 (5.9%)           |
| Hyperbilirubinämie (n=231)                | 63 (27.3%)          |
| Minor Fehlbildung (n=275)                 | 12 (4.4%)           |
| C-Peptid in µg/l (n=117)                  | 1.5 (1.1-2.0)       |
| Insulin in mU/l (n=99)                    | 4.9 (3.5-9.7)       |
| Blutglukose Minimum in mmol/l (n=232)     | 3.1 (2.7-3.6)       |

*SGA: Geburtsgewicht <10. Perzentile, LGA: Geburtsgewicht >90. Perzentile*



## 6.2 Einfluss der CPR auf das Outcome bei GDM

### 6.2.1 CPR <10. Perzentile ist assoziiert mit einer höheren maternalen Präeklampsierate, einer höheren Sectiorate und einem niedrigeren Gestationsalter bei Geburt

Um den Einfluss der CPR auf das Outcome zu analysieren, wurde das Studienkollektiv in ein Kollektiv <10. Perzentile vs. ein Kollektiv  $\geq 10$ . Perzentile eingeteilt und miteinander verglichen. Die Perzentilen orientierten sich an den publizierten Normwerten (Ciobanu 2019).

Tabelle 11 und Abbildung 15 zeigen mit 18.2% eine signifikant ( $p=0.032$ ) höhere Rate an Präeklampsien und schwangerschaftsinduzierten Hypertonien im Kollektiv mit einer CPR <10. Perzentile. Das Gestationsalter in Wochen war signifikant ( $p=0.019$ ) niedriger, wenngleich dieser Unterschied mit jeweils 39 SSW klinisch nicht relevant erschien. Weitere maternale Charakteristika wie Alter, prägravidem BMI, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Blutzuckereinstellung, Einleitungsrate und Geburtsmodus unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Kollektiven (Tabelle 11). Die Verteilung des Geburtsmodus in den Kollektiven ist in Abbildung 16 dargestellt, um zu zeigen, dass eine CPR <10. Perzentile dennoch vermehrt mit sekundären Sectiones assoziiert zu sein scheint (Abbildung 16).

*Tabelle 11. Maternale Charakteristika und geburtshilfliches Outcome der Kollektive CPR <10. Perzentile vs. CPR  $\geq 10$ . Perzentile*

| Charakteristikum                                     | CPR < 10. Perz.*    | CPR $\geq 10$ . Perz.* | p-Wert  |
|--|---------------------|------------------------|---------|
| Alter in Jahre (n=282) (37/245)                      | 31 (28-35)          | 30 (27.5-35)           | 0.801   |
| BMI prägravida in kg/m <sup>2</sup> (n=279) (37/242) | 26.61 (24.61-30.97) | 26.46 (23.11-32.79)    | 0.869   |
| Gewicht prägravida in kg (n=279) (37/242)            | 74 (64.5-80)        | 74 (64-92)             | 0.468   |
| Gewicht vor Entbindung in kg (n=280) (37/ 244)       | 84.7(78.3-94.65)    | 88(77-101.78)          | 0.299   |
| Gewichtszunahme in kg (n=278) (37/241)               | 11.6 (8.5-16.7)     | 12 (8.25-16.95)        | 0.962   |
| GDM (n=282) (37/245)                                 |                     |                        | 0.497   |
| - diätisch   | 20 (54.1%)          | 93 (38.0%)             |         |
| - insulinpflichtig                                   | 17 (45.9%)          | 152 (62.0%)            |         |
| Präeklampsie/SIH (n=265) (33/232)                    | 6 (18.2%)           | 15 (6.5%)              | 0.032** |
| HbA1c präpartal (n=229) (32/197)                     | 5.3 (5.2-5.6)       | 5.4 (5.2-5.6)          | 0.717   |
| Einleitung (n=282) (37/245)                          | 22 (59.5%)          | 123 (50.2%)            | 0.378   |

Ergebnisse

|   |               |               |         |
|---|---------------|---------------|---------|
| Geburtsmodus (n=282) (37/245)                         |               |               | 0.086   |
| - Spontan   | 24 (64.9)     | 188 (76.7%)   |         |
| - vaginal operativ                                    | 2 (5.4%)      | 14 (5.7%)     |         |
| - sekundäre Sectio                                    | 11 (29.7%)    | 43 (17.6%)    |         |
| Gestationsalter bei Geburt in Wochen (n=282) (37/245) | 39 (38.5-40)  | 39 (39-40)    | 0.019** |
| Gestationsalter bei Geburt in d (n=282) (37/245)      | 277 (272-280) | 279 (275-282) | 0.027** |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant

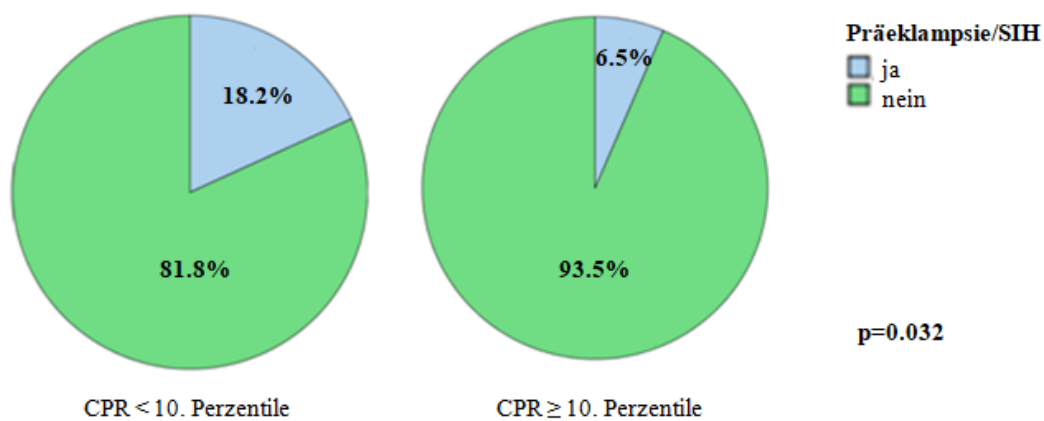


Abbildung 15. CPR <10. Perzentile ist assoziiert mit höherer maternaler Präeklampsierate

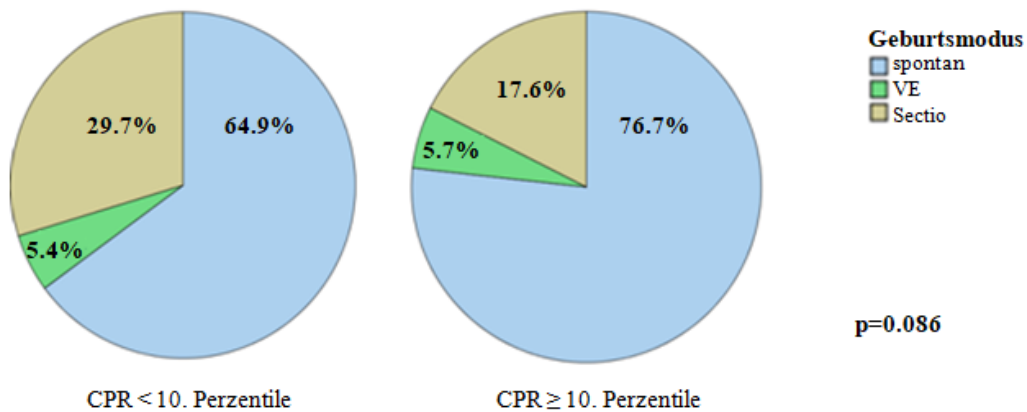


Abbildung 16. Verteilung des Geburtsmodus in den CPR-Kollektiven

## 6.2.2 Eine CPR <10. Perzentile ist assoziiert mit Rate an SGA

In dem Kollektiv CPR <10. Perzentile war der SGA Anteil mit 16.2% signifikant ( $p=0.027$ ) höher im Vergleich zu 5.4% bei dem Kollektiv CPR  $\geq 10$ . Perzentile (Tabelle 12, Abbildung 17). Zugleich war das Geburtsgewicht im Median mit 3190g signifikant ( $p=0.002$ ) niedriger bei dem Kollektiv CPR <10. Perzentile vs. 3502g in dem Kollektiv CPR  $\geq 10$ . Perzentile. Der Ponderalindex der Kinder lag mit  $23.37\text{kg/m}^3$  signifikant niedriger ( $p=0.002$ ) (Tabelle 12, Abbildung 18).

Tabelle 12. Das kindliche Outcome der Kollektive CPR <10. Perzentile vs. CPR  $\geq 10$ . Perzentile

| Charakteristikum                                      | CPR < 10. Perz.*       | CPR $\geq 10$ . Perz.*  | p-Wert  |
|---|------------------------|-------------------------|---------|
| Perzentile nach Voigt (n=279)                         |                        |                         | 0.047** |
| -SGA  | 6 (16.2%)              | 13 (5.4%)               |         |
| -AGA  | 27 (73.0%)             | 205 (84.7%)             |         |
| -LGA  | 4 (10.8%)              | 24 (9.9%)               |         |
| Geburtsgewicht in g (n=281) (37/244)                  | 3190<br>(2875-3650)    | 3502.5<br>(3190-3887.5) | 0.002** |
| Plazentagewicht in g (n=207) (25/182)                 | 540 (465-579.5)        | 552.5 (500-640)         | 0.138   |
| Ponderalindex ( $\text{kg/m}^3$ )<br>(n=281) (37/244) | 23.37<br>(22.31-24.86) | 25.40<br>(23.04-26.90)  | 0.002** |
| NICU (n=273) (34/239)                                 | 4 (11.8%)              | 13 (5.4%)               | 0.243   |
| Resp. Anpassungsstörung (n=273) (37/236)              | 1 (2.7%)               | 15 (6.4%)               | 0.705   |
| Hypoglykämie (n=259) (35/224)                         | 2 (5.7%)               | 5 (2.2%)                | 0.241   |
| Hyperbilirubinämie (n=231) (32/199)                   | 11 (34.4%)             | 52 (26.1%)              | 0.392   |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant

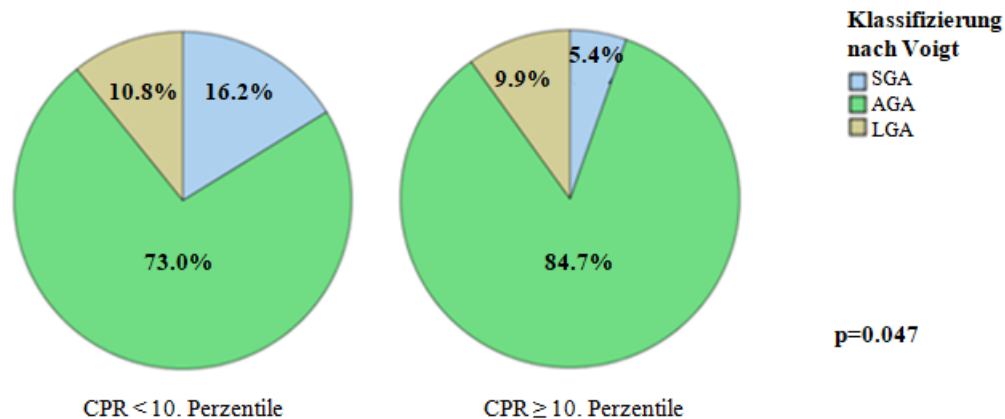


Abbildung 17: SGA Anteil höher bei CPR <10. Perzentile

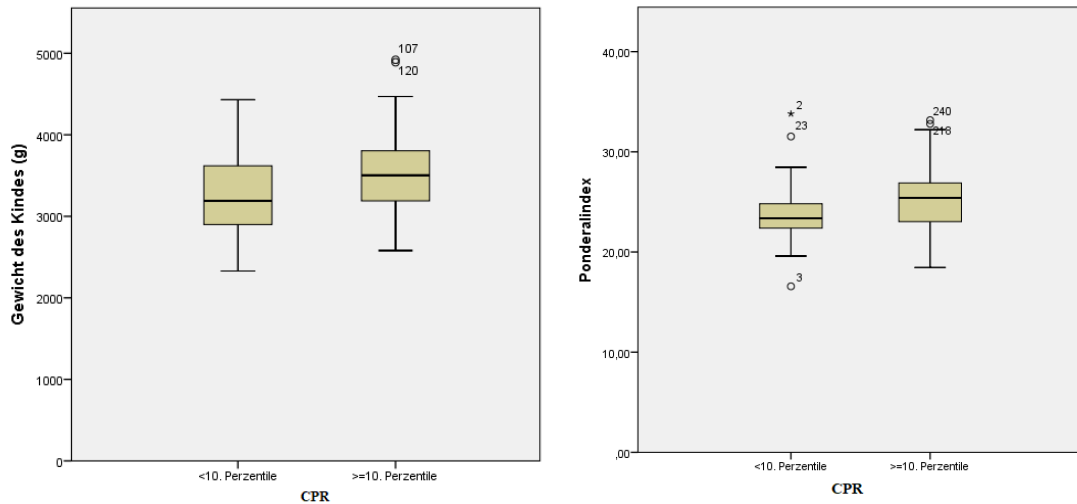


Abbildung 18: Geburtsgewicht und Ponderalindex niedriger bei CPR < 10. Perzentile

Tendenzielle Kollektivunterschiede zeigten sich bei NICU Verlegungen, respiratorischen Anpassungsstörungen, Hypoglykämien, Hyperbilirubinämien, jedoch ohne statistische Signifikanz (Tabelle 11). Weitere Parameter des kindlichen Outcomes erwiesen sich ebenso als nicht signifikant unterschiedlich.

## 6.3 Einfluss der Einleitung auf das Outcome

### 6.3.1 Im Kollektivvergleich ohne und mit Einleitung zeigen sich bis auf einen signifikant niedrigeren ACM-PI mit 36 SSW bei Einleitung keine Unterschiede bezüglich der präpartalen Dopplerparameter

Im Vergleich der Kollektive ohne und mit Einleitung zeigten sich keine Unterschiede in den erhobenen Dopplerparametern (Tabelle 13 und 14). Der mediane ACM-PI nahm mit zunehmender SSW in beiden Kollektiven ab, außer mit 36 SSW. Während in dem Kollektiv ohne Einleitung die mediane CPR im Verlauf fluktuierte, zeigte sie in dem Kollektiv mit Einleitung eine stetig abnehmende Tendenz mit zunehmender SSW. Alleiniger ACM-PI bei 36 SSW war bei Einleitung im Median mit 1.15 verglichen zu 1.56 signifikant ( $p=0.047$ ) niedriger. Fehlende Werte bei 35 SSW und 41 SSW in Tabelle 14 sind in der geringen Fallzahl begründet (Tabelle 14).

*Tabelle 13. Dopplerparameter im Kollektivvergleich ohne und mit Einleitung*

| Dopplerparameter | TVB ohne Einleitung<br>n=137 * | TVB mit Einleitung<br>n=145 * | p-Wert |
|------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------|
| ACM-PI (n=282)   | 1.41 (1.21-1.71)               | 1.37 (1.16-1.64)              | 0.094  |
| UA-PI (n=282)    | 0.8 (0.7-0.9)                  | 0.81 (0.7-0.92)               | 0.97   |
| CPR (n=282)      | 1.8 (1.52-2.2)                 | 1.73 (1.44-2.1)               | 0.107  |

*\*Angaben in: Median (IQR)*

*Tabelle 14. Dopplerparameter im Kollektivvergleich ohne und mit Einleitung je abgeschlossene SSW*

| Dopplerparameter | ohne Einleitung         | mit Einleitung          | p-Wert         |
|------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| <b>35 SSW</b>    | <b>n=3</b>              | <b>n=1</b>              |                |
| ACM-PI           | 1.82 (1.35- )           | 1.84 (-)                | >0.999         |
| UA-PI            | 0.84 (0.78- )           | 1.13 (-)                | 0.500          |
| CPR              | 2.17 (1.73- )           | 1.63 ()                 | 0.500          |
| <b>36 SSW</b>    | <b>n=18</b>             | <b>n=7</b>              |                |
| <b>ACM-PI</b>    | <b>1.56 (1.39-1.76)</b> | <b>1.15 (1.06-1.46)</b> | <b>0.047**</b> |
| UA-PI            | 0.91 (0.77-1.03)        | 0.80 (0.77-0.92)        | 0.297          |
| CPR              | 1.70 (1.39-2.15)        | 1.57 (1.36-1.79)        | 0.534          |
| <b>37 SSW</b>    | <b>n=31</b>             | <b>n=20</b>             |                |
| ACM-PI           | 1.50 (1.27-1.92)        | 1.73 (1.40-2.04)        | 0.140          |
| UA-PI            | 0.81 (0.70-0.89)        | 0.87 (0.69-0.94)        | 0.401          |
| CPR              | 1.80 (1.64-2.24)        | 1.98 (1.60-2.46)        | 0.576          |
| <b>38 SSW</b>    | <b>n=38</b>             | <b>n=43</b>             |                |
| ACM-PI           | 1.45 (1.24-1.68)        | 1.45 (1.16-1.70)        | 0.427          |
| UA-PI            | 0.76 (0.69-0.87)        | 0.81 (0.73-0.89)        | 0.150          |
| CPR              | 1.86 (1.57-2.32)        | 1.76 (1.48-2.18)        | 0.105          |
| <b>39 SSW</b>    | <b>n=28</b>             | <b>n=32</b>             |                |
| ACM-PI           | 1.36 (1.20-1.59)        | 1.34 (1.08-1.59)        | 0.689          |
| UA-PI            | 0.82 (0.71-0.87)        | 0.81 (0.66-0.88)        | 0.415          |
| CPR              | 1.70 (1.40-2.10)        | 1.69 (1.33-2.12)        | 0.894          |
| <b>40 SSW</b>    | <b>n=17</b>             | <b>n=37</b>             |                |
| ACM-PI           | 1.37 (1.03-1.63)        | 1.30 (1.16-1.47)        | 0.744          |
| UA-PI            | 0.74 (0.67-0.91)        | 0.76 (0.66-0.92)        | 0.648          |
| CPR              | 1.64 (1.36-2.31)        | 1.69 (1.32-1.96)        | 0.744          |
| <b>41 SSW</b>    | <b>n=2</b>              | <b>n=2</b>              |                |
| ACM-PI           | 0.92 (0.88- )           | 1.11 (1.01- )           | 0.333          |
| UA-PI            | 0.69 (0.54- )           | 0.90 (0.87- )           | 0.333          |
| CPR              | 1.39 (1.16- )           | 1.24 (1.10- )           | 0.667          |

### 6.3.2 Das geburtshilfliche Outcome ist unbeeinflusst von einer Geburtseinleitung

Der mediane HbA1c vor der Geburt unterschied sich nicht signifikant ( $p=0.42$ ) zwischen den Kollektiven (Tabelle 15). Unter den TVB mit Einleitung war der Anteil an Erstgebärenden nicht signifikant ( $p=0.053$ ) höher als in dem Kollektiv TVB ohne Einleitung. Das Gestationsalter zur Geburt war im Kollektiv ohne Einleitung signifikant ( $p=0.003$ ) niedriger (Tabelle 15). Wurde der Geburtsmodus des Studienkollektivs TVB mit Einleitung analysiert, zeigte sich, dass mit 15.9% ( $n=23$ ) gegenüber 22.6% ( $n=31$ ) mit Einleitung weniger sekundäre Sectiones durchgeführt wurden, wenngleich dies nicht signifikant war ( $p=0.174$ ) (Abbildung 19).

Tabelle 15. Geburtshilfliches Outcome in den Kollektiven ohne und mit Einleitung

| Charakteristikum   | TVB ohne Einleitung*   | TVB mit Einleitung* | p-Wert  |
|--|------------------------|---------------------|---------|
| GDM ( $n=282$ ) (137/145)                                  |                        |                     | 0.014** |
| - diätisch   | 94 (68.6%)             | 78 (53.8%)          |         |
| - insulinpflichtig   | 43 (31.4%)             | 67 (46.2%)          |         |
| HbA1c präpartal ( $n=229$ ) (106/123)                      | 5.4 (5.1-5.7)          | 5.4 (5.2-5.6)       | 0.42    |
| Nullipara ( $n=280$ ) (137/143)                            | 63 (46%)               | 70 (49%)            | 0.053   |
| Gestationsalter bei Geburt in Wochen ( $n=282$ ) (137/145) | 39 (39-40)             | 40 (39-40)          | 0.002** |
| Gestationsalter bei Geburt in d ( $n=281$ ) (136/145)      | 277<br>(273.25-289.75) | 280<br>(274.5-283)  | 0.003** |
| Geburtsmodus ( $n=282$ ) (137/145)                         |                        |                     | 0.344   |
| - vaginale Geburt  | 106 (77.4%)            | 122 (84.1%)         |         |
| - sekundäre Sectio   | 31 (22.6%)             | 23 (15.9%)          |         |

\*Angaben in:  $n$  (%) / Median (IQR); \*\*signifikant

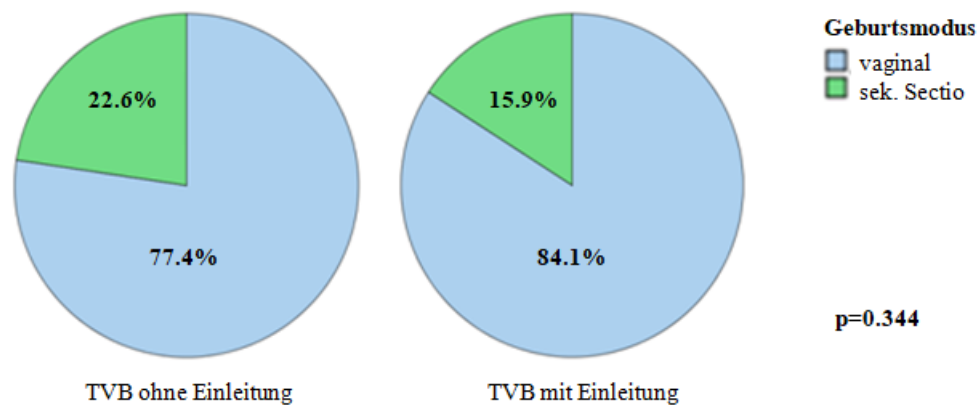


Abbildung 19. Entbindungsmodus nach TVB in Abhängigkeit von der Einleitung

### 6.3.3 Das kindliche Outcome ist unbeeinflusst von einer Geburtseinleitung

Im kindlichen Outcome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Einleitung (Tabelle 16).

*Tabelle 16. Kindliches Outcome in den Kollektiven ohne und mit Einleitung*

| Charakteristikum  | TVB ohne Einleitung*    | TVB mit Einleitung*    | p-Wert |
|---|-------------------------|------------------------|--------|
| Perz. nach Voigt (n=279) (134/145)                      |                         |                        | 0.642  |
| - SGA   | 11 (8.2%)               | 8 (5.5%)               |        |
| - AGA   | 109 (81.3%)             | 123 (84.8%)            |        |
| - LGA   | 14 (10.4%)              | 14 (9.7%)              |        |
| Geburtsgewicht in g (n=281)<br>(136/145)                | 3445<br>(3092.5-3807.5) | 3490<br>(3190-3760)    | 0.840  |
| Plazentagewicht (n=207) (96/111)                        | 540 (482.5-630)         | 560 (500-530)          | 0.871  |
| Geschlecht (n=281) (136/145)                            |                         |                        | 0.631  |
| - weiblich  | 56 (41.2%)              | 64 (44.1%)             |        |
| - männlich  | 80 (58.8%)              | 81 (55.9%)             |        |
| Länge in cm (n=282) (137/145)                           | 52 (50-54)              | 52 (50-53)             | 0.815  |
| Kopfumfang cm (n=276) (133/143)                         | 35 (34-36)              | 35 (34-36)             | 0.074  |
| Ponderalindex (kg/m <sup>3</sup> )<br>(n=281) (136/145) | 25.13<br>(22.93-26.75)  | 24.99<br>(22.85-26.91) | 0.794  |
| Nabelarterien pH (n=273) (131/142)                      | 7.24 (7.19-7.3)         | 7.24 (7.19-7.3)        | 0.888  |
| APGAR 1 (n=281) (136/145)                               | 9 (8-9)                 | 9 (8-9)                | 0.249  |
| APGAR 5 (n=282) (137/145)                               | 9 (9-10)                | 9 (9-10)               | 0.159  |
| APGAR 10 (n=282) (137/145)                              | 10 (9-10)               | 10 (9-10)              | 0.178  |
| NICU (n=273) (132/141)                                  | 8 (6.1%)                | 9 (6.4%)               | >0.999 |
| Hypoglykämie (n=259) (121/138)                          | 3 (2.5%)                | 4 (2.9%)               | >0.999 |
| Resp. Anpassungsstörung (n=273)<br>(131/142)            | 7 (5.3%)                | 9 (6.3%)               | 0.800  |
| Hyperbilirubinämie (n=231)<br>(109/122)                 | 29 (26.6%)              | 34 (27.9%)             | 0.883  |
| Minor Fehlbildungen (n=275)<br>(133/142)                | 4 (3%)                  | 8 (5.6%)               | 0.380  |
| Blutglukose Minimum in mmol/l<br>(n=232) (107/125)      | 3.1 (2.8-3.7)           | 3.1 (2.65-3.5)         | 0.145  |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant



## 6.4 Einfluss der CPR auf das Outcome und den Erfolg nach einer Einleitung

### 6.4.1 CPR <10. Perzentile vor einer Geburtseinleitung ist assoziiert mit einem kürzeren Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt

Tabelle 17 zeigt, dass das Gestationsalter im Kollektiv mit einer CPR <10. Perzentile signifikant kürzer war, die Differenz betrug im Median 5 Tage ( $p=0.010$ ). Der Anteil an sekundären Sectiones war im Kollektiv CPR <10. Perzentile höher, wenngleich statistisch nicht signifikant ( $p=0.348$ ) (Tabelle 17).

*Tabelle 17. Schwangerschaftsverlauf und Geburtshilfliche Outcome in den Kollektiven CPR <10. Perzentile und  $\geq 10$ . Perzentile bei GDM Patientinnen mit Einleitung*

| Charakteristikum   | TVB mit Einleitung<br>CPR <10. Perzentile* | TVB mit Einleitung<br>CPR $\geq 10$ . Perzentile* | p-Wert  |
|--|--|---|---------|
| Gestationsalter bei Geburt in Wochen<br>(n=145) (22/123) | 39 (38-40)                                 | 40 (39-40)  | 0.008** |
| Gestationsalter bei Geburt in d<br>(n=145) (22/123)      | 276.5 (268.75-281)                         | 281 (276-284)                                     | 0.010** |
| Geburtsmodus (n=145) (22/123)                            |  |   | 0.348   |
| - vaginal  | 17 (77.3%)                                 | 105 (85.4%)                                       |         |
| - sek. Sektio  | 5 (22.7%)                                  | 18 (14.6%)  |         |
| Schulterdystokie (n=91) (10/81)                          | 0 (0%)                                     | 2 (2.5%)  | >0.999  |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant

### 6.4.2 CPR <10. Perzentile vor einer Geburtseinleitung ist assoziiert mit erhöhter SGA-Rate

Bei Betrachtung des kindlichen Outcomes in Tabelle 18 zeigt sich in dem Kollektiv CPR <10. Perzentile ein signifikant höherer Anteil an SGA (18.2%) und LGA (13.6%) Kindern gegenüber 3.3% SGA und 8.9% an LGA im Kollektiv CPR  $\geq 10$ . Perzentile ( $p=0.012$ ) (Abbildung 20). Bei Patientinnen mit Einleitung betrug das mediane Geburtsgewicht der Kinder bei einer CPR <10. Perzentile 3333g und bei Kindern mit einer CPR  $\geq 10$ . Perzentile 3510g ( $p=0.030$ ). Der mediane Ponderalindex war beim Kollektiv CPR  $\geq 10$ . Perzentile signifikant ( $p=0.012$ ) höher (Tabelle 18, Abbildung 21).

Tabelle 18. Kindliches Outcome nach Einleitung in den Kollektiven mit vorheriger CPR <10. Perzentile und ≥10. Perzentile

| Charakteristikum                                       | TVB mit Einleitung<br>CPR <10. Perzentile* | TVB mit Einleitung<br>CPR ≥10. Perzentile* | p-Wert  |
|--|--|--|---------|
| Perz nach Voigt (n=145) (22/123)                       |  |  | 0.012** |
| - SGA  | 4 (18.2%)                                  | 4 (3.3%)                                   |         |
| - AGA  | 15 (68.2%)                                 | 108 (87.8%)                                |         |
| - LGA  | 3 (13.6%)                                  | 11 (8.9%)                                  |         |
| Geburtsgewicht in g n=145 (22/123)                     | 3333 (2762.5-3687.5)                       | 3510 (3210-3790)                           | 0.030** |
| Plazentagewicht (n=111) (15/96)                        | 540 (460-610)                              | 565 (510-637.5)                            | 0.290   |
| Geschlecht (n=145) (22/123)                            |  |  | 0.104   |
| - weiblich   | 6 (27.3%)                                  | 58 (47.2%)                                 |         |
| - männlich   | 16 (72.7%)                                 | 65 (52.8%)                                 |         |
| Länge in cm (n=145) (22/123)                           | 52(49-54)                                  | 52 (50-53)                                 | 0.927   |
| Kopfumfang cm (n=143) (21/122)                         | 35 (33.25-35.5)                            | 35 (34-36)                                 | 0.202   |
| Ponderalindex (kg/m <sup>3</sup> )<br>(n=145) (22/123) | 23.01(22.35-24.99)                         | 25.52 (23.04-27.07)                        | 0.012** |
| Nabelarterien pH (n=142) (22/120)                      | 7.27 (7.23-7.29)                           | 7.24 (7.18-7.3)                            | 0.057   |
| APGAR 1 (n=145) (22/123)                               | 9 (8-9)                                    | 9 (8-9)                                    | 0.160   |
| APGAR 5 (n=145) (22/123)                               | 9.5 (9-10)                                 | 9 (9-10)                                   | 0.087   |
| APGAR 10 (n=145) (22/123)                              | 10 (9-10)                                  | 10 (9-10)                                  | 0.675   |
| NICU (n=141) (21/120)                                  | 3 (14.3%)                                  | 6 (5%)                                     | 0.132   |
| Hypoglykämie (n=138) (21/117)                          | 0 (0%)                                     | 4 (3.4%)                                   | >0.999  |
| Resp. Anpassungsstörung (n=142)<br>(22/120)            | 1 (4.5%)                                   | 8 (6.7%)                                   | >0.999  |
| Hyperbillirubinämie (n=122)<br>(18/104)                | 5 (27.8%)                                  | 29 (27.9%)                                 | >0.999  |
| Minor Fehlbildungen (n=142)<br>(22/120)                | 2 (9.1%)                                   | 6 (5.0%)                                   | 0.380   |
| C-Peptid in µg/l (n=66) (10/56)                        | 1.55 (0.85-1.88)                           | 1.5 (1.1-1.9)                              | 0.802   |
| Insulin in mU/l (n=58) (9/49)                          | 4.4 (2.1-7.95)                             | 4.8 (3.7-9.3)                              | 0.361   |
| BZ Minimum in mmol/l<br>(n=125) (20/105)               | 3.0 (2.63-3.38)                            | 3.1 (2.65-3.6)                             | 0.683   |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant

Weitere signifikante Unterschiede zeigen sich nicht in Tabelle 18 im kindlichen Outcome. Ein tendenzieller Unterschied bestand im Anteil an NICU Verlegungen 14.3% bei CPR <10. Perzentile vs. 5% bei CPR ≥10. Perzentile, wenngleich nicht signifikant (p=0.132) (Tabelle 18).

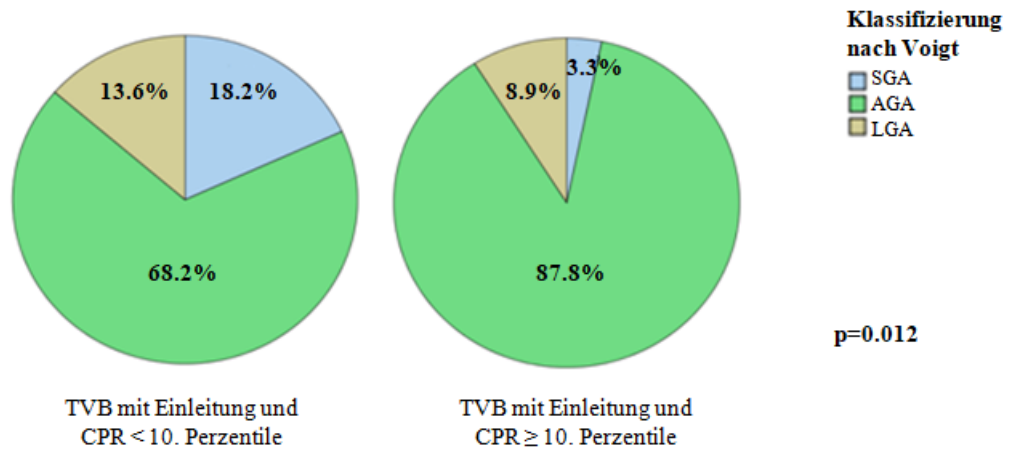


Abbildung 20. Verteilung von SGA, AGA und LGA im Kollektivvergleich

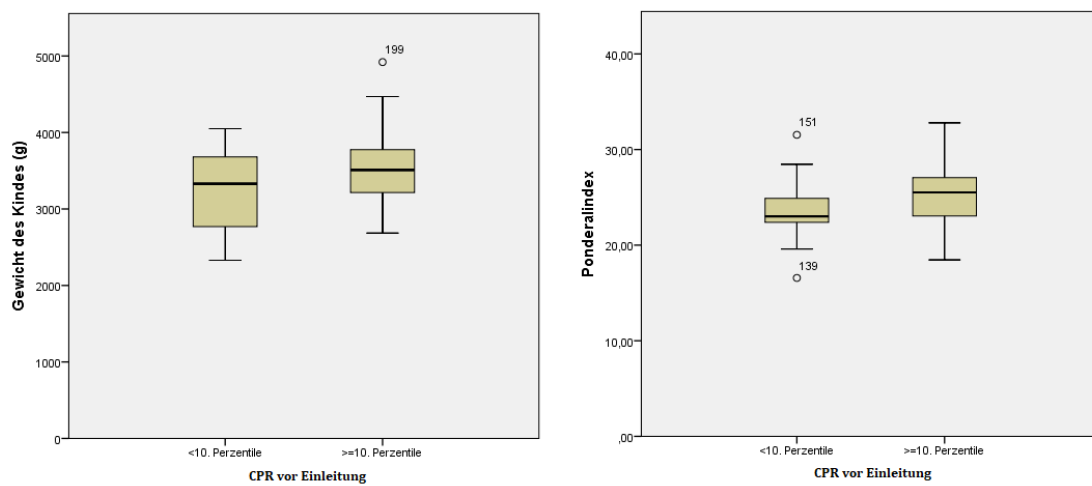


Abbildung 21. Eine CPR <10. Perzentile vor einer Einleitung ist mit einem niedrigerem Geburtsgewicht und Ponderalindex assoziiert

## 6.5 Einfluss der Einleitung auf das Outcome bei einer CPR <10. Perzentile

### 6.5.1 Geburtsmodus ist unbeeinflusst von einer Einleitung bei einer CPR <10. Perzentile

Die Analyse prüfte die Unterschiede zwischen dem Kollektiv ohne Einleitung mit CPR <10. Perzentile vs. dem Kollektiv mit Einleitung und CPR <10. Perzentile. Das Gestationsalter und der Geburtsmodus unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Kollektiven (Tabelle 19).

*Tabelle 19. Gestationsalter und Geburtsmodus in den Kollektiven ohne und mit Einleitung bei CPR <10. Perzentile*

| Charakteristikum                     | ohne Einleitung*<br>n=15 | mit Einleitung*<br>n=22 | p-Wert |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------|
| Gestationsalter bei Geburt in Wochen | 39 (39-39)               | 39 (39-40)              | 0.795  |
| Gestationsalter bei Geburt in d      | 277 (275-279)            | 276 (268.75-281)        | 0.703  |
| Geburtsmodus                         |                          |                         | 0.309  |
| - vaginal                            | 9 (60%)                  | 17 (77.3%)              |        |
| - sekundäre Sectio                   | 6 (40%)                  | 5 (22.7%)               |        |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR)

## 6.5.2 Das kindliche Outcome ist unbeeinflusst von einer Einleitung bei einer CPR <10. Perzentile

Tabelle 20 zeigt bei den Parametern des kindlichen Outcomes, dass der pH mit 7.23 bei Entbindung ohne Einleitung signifikant ( $p=0.035$ ) niedriger als mit 7.27 bei Entbindung mit Einleitung war. Weitere Parameter unterschieden sich nicht signifikant (Tabelle 20).

*Tabelle 20. Kindliches Outcome in den Kollektiven ohne und mit Einleitung bei CPR <10. Perzentile*

| Charakteristikum                                     | ohne Einleitung*       | mit Einleitung*         | p-Wert  |
|--|------------------------|-------------------------|---------|
| Perz nach Voigt (n=37) (15/22)                       |                        |                         | 0.704   |
| -SGA   | 2 (13.3%)              | 4 (18.2%)               |         |
| -AGA   | 12 (80%)               | 15 (68.2%)              |         |
| -LGA   | 1 (6.7%)               | 3 (13.6%)               |         |
| Gewicht in g (n=37) (15/22)                          | 3130<br>(2920-3620)    | 3330<br>(2762.5-3687.5) | 0.891   |
| Plazentagewicht in g<br>(n=25) (10/15)               | 540 (482.5-555)        | 540 (460-610)           | 0.723   |
| Geschlecht (n=37) (15/22)                            |                        |                         | 0.488   |
| - weiblich   | 6 (40%)                | 6 (27.3%)               |         |
| - männlich   | 9 (60%)                | 16 (72.7%)              |         |
| Länge in cm (n=37) (15/22)                           | 51 (50-54)             | 52 (49-54)              | 0.843   |
| Kopfumfang cm (n=36) (15/21)                         | 34 (33-36)             | 35 (33.25-35.5)         | 0.776   |
| Ponderalindex (kg/m <sup>3</sup> )<br>(n=37) (15/22) | 23.92<br>(21.22-24.82) | 23.01<br>(22.35-24.99)  | 0.68    |
| Nabelarterien pH (n=36) (14/22)                      | 7.23 (7.2-7.27)        | 7.27 (7.23-7.29)        | 0.035** |
| Apgar 1 (n=37) (15/22)                               | 9 (8-9)                | 9 (8-9)                 | 0.891   |
| Apgar 5 (n=37) (15/22)                               | 9 (9-10)               | 9.5 (9-10)              | 0.939   |
| Apgar 10 (n=37) (15/22)                              | 10 (9-10)              | 10 (9-10)               | 0.636   |
| NICU (n=34) (13/21)                                  | 1 (7.7%)               | 3 (14.3%)               | >0.999  |
| Hypoglykämie (n=35) (14/21)                          | 2 (14.3%)              | 0 (0%)                  | 0.153   |
| Respiratorische Anpassungsstörung<br>(n=37) (15/22)  | 0 (0%)                 | 1 (4.5%)                | >0.999  |
| Hyperbillirubinämie (n=32) (14/18)                   | 6 (42.9%)              | 5 (27.8%)               | 0.465   |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant

## 6.6 Vergleich des Outcomes zwischen Einleitung und "Expectant Management" in Abhängigkeit von der SSW

Die folgende Abbildung stellt im Studienkollektiv dar, in welcher Schwangerschaftswoche eine Geburt eingeleitet und bei welchen Patientinnen ein spontaner Geburtsbeginn abgewartet wurde (Abbildung 22). Der Geburtsmodus der Patientinnen mit Einleitung und "Expectant Management" je SSW wird in Tabelle 21 und Abbildung 23 dargestellt (Tabelle 21, Abbildung 23).

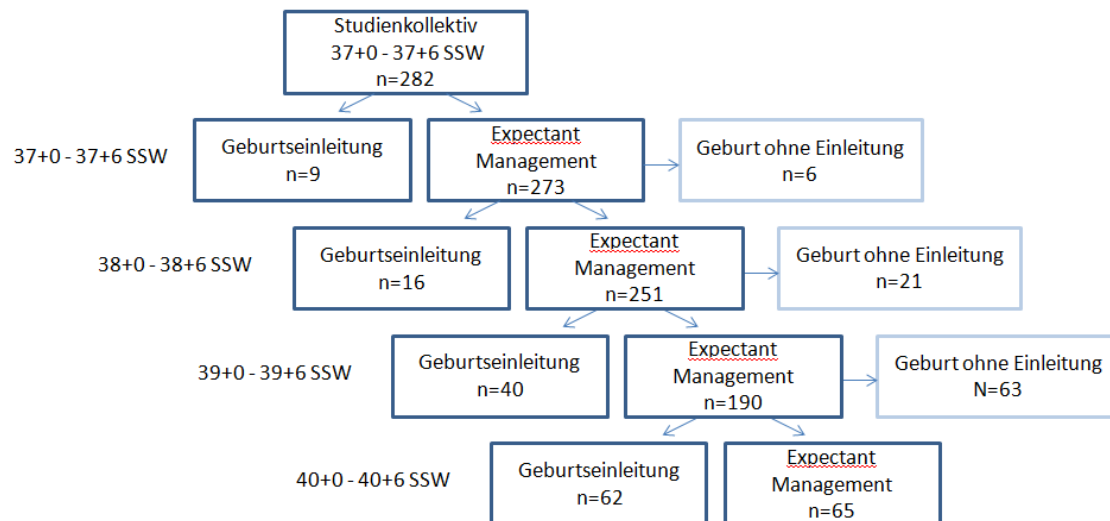


Abbildung 22. Vergleich zwischen Schwangerschaften mit Einleitung mit solchen mit "Expectant Management"

Tabelle 21. Anteiliger Geburtsmodus im Vergleich mit Einleitung vs. "Expectant Management"

| Geburtsmodus | Geburten mit Einleitung |                  | Expectant Management | Geburten ohne Einleitung |                  |
|--------------|-------------------------|------------------|----------------------|--------------------------|------------------|
|              | vaginal                 | sekundäre Sectio |                      | vaginal                  | sekundäre Sectio |
| 37 SSW       |                         |                  | 273                  |                          |                  |
|              | 8 (88.9%)               | 1 (11.1%)        |                      | 5 (83.3%)                | 1 (16.7%)        |
| 38 SSW       |                         |                  | 251                  |                          |                  |
|              | 11 (68.8%)              | 5 (31.2%)        |                      | 15 (71.4%)               | 6 (28.6%)        |
| 39 SSW       |                         |                  | 190                  |                          |                  |
|              | 36 (90%)                | 4 (10%)          |                      | 54 (85.7%)               | 9 (14.3%)        |
| 40 SSW       |                         |                  | 65                   |                          |                  |
|              | 52 (83.9%)              | 10 (16.1%)       |                      | 29 (69.0%)               | 13 (31.0%)       |

Angaben n(%)

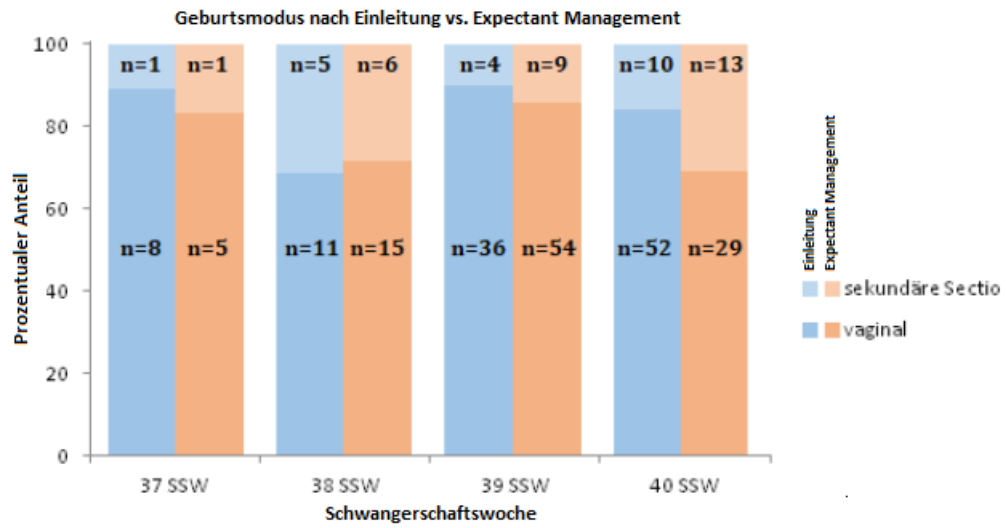


Abbildung 23. Geburtsmodus nach Einleitung vs. "Expectant Management"

## 6.6.1 Einleitung mit 37 SSW ist assoziiert mit Hyperbilirubinämie beim Kind

Tabelle 22 zeigt, dass die mit 37 SSW eingeleiteten Patientinnen im Median ein BMI von 32.37kg/m<sup>2</sup> hatten, der eine Adipositas Grad I definiert. Der BMI war mit 26.34kg/m<sup>2</sup> beim Vergleichskollektiv signifikant (p=0.022) niedriger. Der Anteil von Präeklampsie oder SIH-Fällen war bei Patientinnen mit Einleitung mit 22.2% vs. 7.4% höher. Beim kindlichen Outcome zeigte sich ein signifikant (p=0.041) niedrigeres Geburtsgewicht und eine signifikant höhere Rate an Hyperbilirubinämien (Tabelle 22).

Tabelle 22. Einleitung vs. "Expectant Management" mit 37 SSW

| Charakteristikum                          | Einleitung<br>(n=9)* | Expectant Management<br>(n=273)* | p-Wert  |
|---|----------------------|----------------------------------|---------|
| <b>Maternale Charakteristika</b>          |                      |                                  |         |
| Maternales Alter                          | 29 (27.5-31.5)       | 31 (28-35)                       | 0.444   |
| Nullipara (9/271)                         | 2 (22.2%)            | 131 (48.3%)                      | 0.534   |
| Insulintherapie                           | 2 (22.2%)            | 108 (39.6%)                      | 0.490   |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                    | 32.37 (27.10-36.62)  | 26.34 (23.11-31.90)              | 0.022** |
| >25                                       | 3 (33.3%)            | 76 (28.1%)                       | 0.105   |
| >30                                       | 4 (44.4%)            | 40 (14.8%)                       |         |
| >35                                       | 2 (22.2%)            | 46 (17.1%)                       |         |
| Präeklampsie/SIH (9/256)                  | 2 (22.2%)            | 19 (7.4%)                        | 0.154   |
| <b>Geburtshilfliches Outcome</b>          |                      |                                  |         |
| Geburtsmodus                              |                      |                                  | 0.668   |
| -spontan                                  | 7 (77.8%)            | 205 (75.1%)                      |         |
| -vaginal operativ                         | 1 (11.1%)            | 15 (5.5%)                        |         |
| -sekundäre Sectio                         | 1 (11.1%)            | 53 (19.4%)                       |         |
| Schulterdystokie (7/153)                  | 0 (0%)               | 3 (2%)                           | >0.999  |
| <b>Kindliches Outcome</b>                 |                      |                                  |         |
| Geburtsgewicht, g (9/273)                 | 3120 (2835-3545)     | 3470 (3170-3797)                 | 0.041** |
| NICU (9/264)                              | 2 (22.2%)            | 15 (5.7%)                        | 0.102   |
| Respiratorische Anpassungsstörung (9/264) | 1 (11.1%)            | 15 (5.7%)                        | 0.424   |
| Hyperbilirubinämie (8/223)                | 5 (62.5%)            | 58 (26.0%)                       | 0.037** |
| Hypoglykämie (8/251)                      | 1 (12.5%)            | 6 (2.4%)                         | 0.199   |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant



Wie in Tabelle 23 dargestellt, war von den eingeleiteten Patientinnen, deren Kinder zuvor eine CPR < 10. Perzentile hatten, bei drei Patientinnen eine Spontangeburt, keine NICU Verlegung notwendig und unterschieden sich nicht signifikant vom "Expectant Management". Bei einem Vergleich der NICU Verlegungen in Tabelle 22 mit denen in Tabelle 23 sank der Anteil der NICU Verlegungen nach Einleitung unter Beachtung der CPR-Perzentile (Tabelle 22, Tabelle 23).

*Tabelle 23. Einleitung vs. "Expectant Management" mit 37 SSW bei CPR <10. Perzentile*

| Charakteristikum    | CPR <10. Perzentile |                            | p-Wert |
|---------------------|---------------------|----------------------------|--------|
|                     | Einleitung n (%)    | Expectant Management n (%) |        |
| Geburtsmodus (3/34) |                     |                            | 0.413  |
| -spontan            | 3 (100%)            | 21 (61.8%)                 |        |
| -vaginal operativ   | 0 (0%)              | 2 (5.9%)                   |        |
| -sekundäre Sectio   | 0 (0%)              | 11 (32.4%)                 |        |
| NICU                | 0 (0%)              | 4 (12.9%)                  | >0.999 |

## 6.6.2 Einleitung mit 38 SSW hat keinen Einfluss auf das Outcome

Tabelle 24 zeigt, dass der Anteil an Erstgebärenden bei dem Kollektiv mit Geburtseinleitung mit 38 SSW signifikant ( $p < 0.001$ ) niedriger war. Im geburtshilflichen und kindlichen Outcome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr (Tabelle 24).

Tabelle 24. Einleitung vs. "Expectant Management" mit 38 SSW

| Charakteristikum                           | Einleitung<br>(n=16)* | Expectant Management<br>(n=251)* | p-Wert   |
|--|-----------------------|----------------------------------|----------|
| <b>Maternale Charakteristika</b>           |                       |                                  |          |
| Maternales Alter                           | 31.5 (30-36)          | 30 (27-35)                       | 0.083    |
| Nullipara (9/271)                          | 7 (43.8)              | 122 (48.7)                       | <0.001** |
| Insulintherapie                            | 10 (62.5)             | 95 (37.8)                        | 0.065    |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                     | 26.24 (24.69-32.26)   | 26.34 (23.07-31.78)              | 0.560    |
| >25  | 7 (43.8)              | 68 (27.4)                        | 0.773    |
| >30  | 2 (12.5)              | 35 (14.1)                        |          |
| >35  | 3 (18.8)              | 43 (17.3)                        |          |
| Präeklampsie/SIH (16/249)                  | 3 (18.8)              | 16 (6.8)                         | 0.110    |
| <b>Geburtshilfliches Outcome</b>           |                       |                                  |          |
| Geburtsmodus                               |                       |                                  | 0.324    |
| -spontan                                   | 11 (68.8)             | 189 (75.3)                       |          |
| -vaginal operativ                          | 0 (0)                 | 15 (6)                           |          |
| -sekundäre Sectio                          | 5 (31.3)              | 47 (18.7)                        |          |
| Schulterdystokie (16/139)                  | 0 (0%)                | 3 (2.2%)                         | >0.999   |
| <b>Kindliches Outcome</b>                  |                       |                                  |          |
| Geburtsgewicht, g (16/250)                 | 3235 (2810-3820)      | 3500 (3190-3803)                 | 0.137    |
| NICU (16/251)                              | 0 (0)                 | 14 (5.8)                         | >0.999   |
| Respiratorische Anpassungsstörung (14/244) | 1 (7.1)               | 14 (5.7)                         | 0.577    |
| Hyperbilirubinämie (13/204)                | 4 (30.8)              | 50 (24.5)                        | 0.741    |
| Hypoglykämie (14/231)                      | 0 (0)                 | 5 (2.2)                          | >0.999   |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant

Von den eingeleiteten Patientinnen, deren Kinder zuvor eine CPR < 10. Perzentile hatten, war bei einer von fünf Geburten eine sekundäre Sectio und keine NICU Verlegung notwendig. Das Kollektiv mit Einleitung unterschied sich nicht signifikant vom "Expectant Management" (Tabelle 25).

Tabelle 25. Einleitung vs. "Expectant Management" mit 38 SSW bei CPR &lt;10. Perzentile

| Charakteristikum    | CPR <10. Perzentile |                            | p-Wert |
|---------------------|---------------------|----------------------------|--------|
|                     | Einleitung n (%)    | Expectant Management n (%) |        |
| Geburtsmodus (5/28) |                     |                            | 0.666  |
| -spontan            | 4(80%)              | 17 (60.7%)                 |        |
| -vaginal operativ   | 0 (0%)              | 2 (7.1%)                   |        |
| -sekundäre Sectio   | 1 (20%)             | 9 (32.1%)                  |        |
| NICU                | 0 (0%)              | 3 (12%)                    | >0.999 |

### 6.6.3 Einleitung mit 39 SSW hat keinen Einfluss auf das Outcome

Die signifikanten Unterschiede der maternalen Charakteristika beim Kollektivvergleich Einleitung vs. "Expectant Management" mit 39 SSW sind in Tabelle 26 dargestellt. Der Anteil an Erstgebärenden war in dem Kollektiv mit Einleitung signifikant ( $p=0.021$ ) niedriger und der Anteil an GDM-Therapie mit Insulin signifikant ( $p<0.01$ ) höher. Der mediane BMI lag bei  $30.12\text{kg/m}^2$  und entsprach mit 30% überwiegend einer Adipositas Grad 1 ( $p=0.003$ ). Im Geburtsmodus konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. In der 39+0-39+6 SSW kam es nach zwei von  $n=27$  Einleitungen zu einer Schulterdystokie ( $p=0.121$ ). Im kindlichen Outcome waren keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 26).

Werden die Einleitungen bei vorheriger CPR <10. Perzentile betrachtet, fallen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven beim Geburtsmodus und NICU Verlegungen auf, es wurden einmalig 33.3% von 6 Säuglingen bei Einleitung auf die NICU verlegt (Tabelle 27).

Tabelle 26. Einleitung vs. "Expectant Management" mit 39 SSW

| Charakteristikum                           | Einleitung<br>(n=40)* | Expectant Management<br>(n=190)* | p-Wert  |
|--|-----------------------|----------------------------------|---------|
| <b>Maternale Charakteristika</b>           |                       |                                  |         |
| Maternales Alter                           | 30 (28-35)            | 31 (27-35)                       | 0.886   |
| Nullipara (40/188)                         | 16 (40%)              | 98 (52.1%)                       | 0.021** |
| Insulintherapie                            | 32 (80%)              | 59 (31.1%)                       | <0.01** |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                     | 30.12 (24.97-33.96)   | 26.15 (22.58-31.14)              | 0.003** |
| >25  | 10 (25%)              | 55 (29.4%)                       | 0.038** |
| >30  | 12 (30%)              | 21 (11.2%)                       |         |
| >35  | 8 (20%)               | 30 (16.0%)                       |         |
| Präeklampsie/SIH (38/176)                  | 5 (13.2%)             | 10 (5.7%)                        | 0.151   |
| <b>Geburtshilfliches Outcome</b>           |                       |                                  |         |
| Geburtsmodus                               |                       |                                  | 0.302   |
| -spontan                                   | 34 (85%)              | 140 (73.7%)                      |         |
| -vaginal operativ                          | 2 (5%)                | 13 (6.8%)                        |         |
| -sekundäre Sectio                          | 4 (10%)               | 37 (19.5%)                       |         |
| Schulterdystokie (27/96)                   | 2 (7.4%)              | 1 (1%)                           | 0.121   |
| <b>Kindliches Outcome</b>                  |                       |                                  |         |
| Geburtsgewicht, g (9/189)                  | 3435 (3203-3664)      | 3560 (3215-3833)                 | 0.228   |
| NICU (39/182)                              | 3 (7.7%)              | 10 (5.5%)                        | 0.706   |
| Respiratorische Anpassungsstörung (40/182) | 3 (7.5%)              | 10 (5.4%)                        | 0.707   |
| Hyperbilirubinämie (35/151)                | 10 (28.6%)            | 34 (22.5%)                       | 0.508   |
| Hypoglykämie (37/175)                      | 1 (2.7%)              | 3 (1.7%)                         | 0.538   |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant

Tabelle 27. Einleitung vs. "Expectant Management" mit 39 SSW bei CPR &lt;10. Perzentile

| Charakteristikum    | CPR <10. Perzentile |                            | p-Wert |
|---------------------|---------------------|----------------------------|--------|
|                     | Einleitung n (%)    | Expectant Management n (%) |        |
| Geburtsmodus (6/22) |                     |                            | 0.743  |
| -spontan            | 4(66.7%)            | 13 (59.1%)                 |        |
| -vaginal operativ   | 0 (0%)              | 2 (9.1%)                   |        |
| -sekundäre Sectio   | 2 (33.3%)           | 7 (31.8%)                  |        |
| NICU                | 2 (33.3%)           | 1 (5.3%)                   | 0.133  |

## 6.6.4 Einleitung mit 40 SSW hat keinen Einfluss auf das Outcome

Die meisten Geburtseinleitungen in unserem Studienkollektiv erfolgten mit 40 SSW (n=62). Wie in Tabelle 28 dargestellt, war der Anteil an GDM-Therapie mit Insulin im Kollektiv mit Einleitung signifikant (p=0.025) höher. Weitere maternale Charakteristika zeigten keine signifikanten Unterschiede. Das geburtshilfliche und kindliche Outcome stellten keine signifikanten Unterschiede dar (Tabelle 28).

Tabelle 28. Einleitung vs. "Expectant Management" mit 40 SSW

| Charakteristikum                          | Einleitung<br>(n=62)* | Expectant Management<br>(n=65)* | p-Wert  |
|---|-----------------------|---------------------------------|---------|
| <b>Maternale Charakteristika</b>          |                       |                                 |         |
| Maternales Alter                          | 32 (28-36)            | 30 (26.5-33)                    | 0.074   |
| Nullipara (60/65)                         | 32 (53.3%)            | 41 (63.1%)                      | 0.412   |
| Insulintherapie                           | 22 (35.5%)            | 11 (16.9%)                      | 0.025** |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                    | 26.06 (22.17-32.44)   | 26.149 (22.91-30.67)            | 0.792   |
| >25                                       | 17 (27.9%)            | 20 (30.8%)                      | 0.889   |
| >30                                       | 7 (11.5%)             | 6 (9.2%)                        |         |
| >35                                       | 10 (16.4%)            | 11 (16.9%)                      |         |
| Präeklampsie/SIH (57/60)                  | 4 (7%)                | 3 (5%)                          | 0.712   |
| <b>Geburtshilfliches Outcome</b>          |                       |                                 |         |
| Geburtsmodus                              |                       |                                 | 0.257   |
| -spontan                                  | 47 (75.8%)            | 41 (63.1%)                      |         |
| -vaginal operativ                         | 5 (8.1%)              | 6 (9.2%)                        |         |
| -sekundäre Sectio                         | 10 (16.1%)            | 18 (27.7%)                      |         |
| Schulterdystokie (37/28)                  | 0 (0%)                | 1 (1.5%)                        | 0.431   |
| <b>Kindliches Outcome</b>                 |                       |                                 |         |
| Geburtsgewicht, g (62/64)                 | 3570 (3248-3813)      | 3660 (3400-3923)                | 0.106   |
| NICU (59/63)                              | 4 (6.8%)              | 3 (4.8%)                        | 0.711   |
| Respiratorische Anpassungsstörung (41/61) | 4 (6.6%)              | 2 (3.3%)                        | 0.680   |
| Hyperbilirubinämie (52/52)                | 12 (23.1%)            | 12 (23.1%)                      | >0.999  |
| Hypoglykämie (61/56)                      | 2 (3.3%)              | 0 (0%)                          | 0.497   |

\*Angaben in: n (%) / Median (IQR); \*\*signifikant

Unter dem Kollektiv mit Patientinnen <10. Perzentile waren im Geburtsmodus keine weiteren signifikanten Unterschiede. Die verbleibenden zwei Patientinnen beim "Expectant Management" gebären spontan. Einer von acht Säuglingen wurde nach Einleitung auf die NICU verlegt (14.3%) (Tabelle 29).

*Tabelle 29. Einleitung vs. "Expectant Management" mit 40 SSW bei CPR <10. Perzentile*

| Charakteristikum   | CPR <10. Perzentile |                            | p-Wert |
|--------------------|---------------------|----------------------------|--------|
|                    | Einleitung n (%)    | Expectant Management n (%) |        |
| Geburtsmodus (8/2) |                     |                            | 0,435  |
| -spontan           | 4 (50%)             | 2 (100%)                   |        |
| -vaginal operativ  | 2 (25%)             | 0 (0%)                     |        |
| -sekundäre Sectio  | 2 (25%)             | 0 (0%)                     |        |
| NICU               | 1 (14.3%)           | 0 (0%)                     | >0.999 |

### 6.6.5 Zusammenfassung: Einfluss der Einleitung auf das neonatale Outcome in Abhängigkeit von der SSW

Der prozentuale Anteil an NICU Verlegungen variierte in der jeweiligen SSW zwischen den Kollektiven Einleitung und "Expectant Management". In dem Kollektiv mit Einleitung war er mit 37 SSW am höchsten. In dem Kollektiv "Expectant Management" war der prozentuale Anteil mit 37 SSW bis 40 SSW nahezu konstant (Abbildung 24).

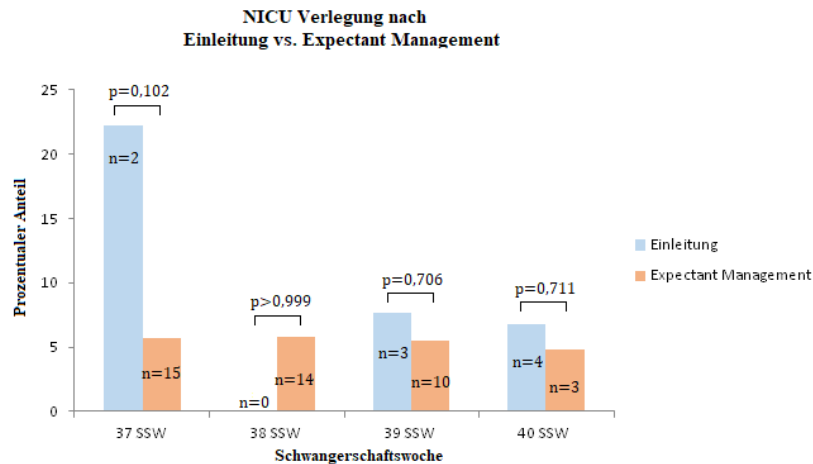


Abbildung 24. NICU Verlegung nach Einleitung vs. "Expectant Management" pro abgeschlossene SSW bei Geburt

Der prozentuale Anteil an Respiratorischen Anpassungsstörungen war in dem Kollektiv mit Einleitung mit 37 SSW am höchsten. Beim "Expectant Management" lag der prozentuale Anteil in allen SSW unter denen des Kollektivs mit Einleitung und nahm stetig ab (Abbildung 25).

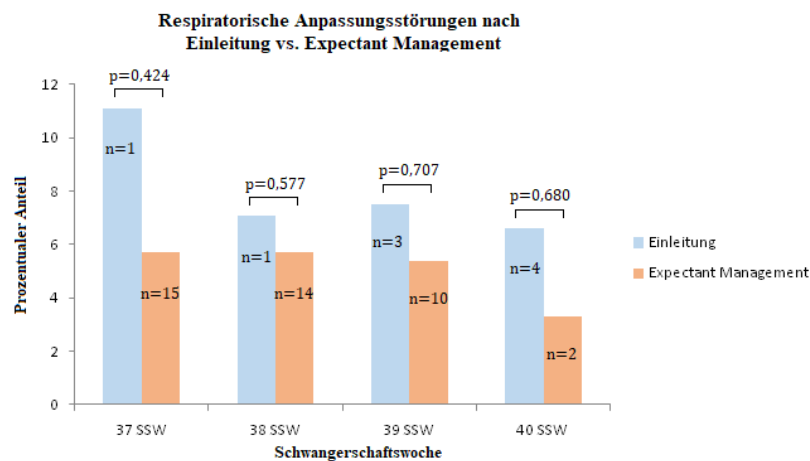


Abbildung 25. Respiratorische Anpassungsstörungen nach Einleitung vs. "Expectant Management" pro SSW bei Geburt

Abbildung 26 zeigt, dass der prozentuale Anteil an Hyperbilirubinämien im Kollektiv mit Einleitung mit 37 SSW am höchsten war und sich signifikant von dem Kollektiv mit "Expectant Management" unterschied ( $p=0.037$ ). In den folgenden SSW nahm der prozentuale Anteil zunehmend ab und zeigte keine signifikanten Unterschiede. Mit 40 SSW war der Anteil identisch zu den Patientinnen mit "Expectant Management" (Abbildung 26).

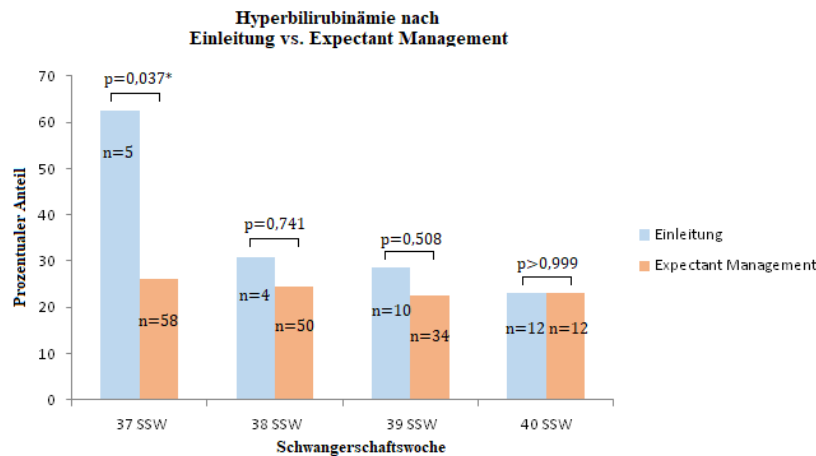


Abbildung 26. Hyperbilirubinämie nach Einleitung vs. "Expectant Management" pro SSW bei Geburt

Der prozentuale Anteil an Hypoglykämie erschien bei Einleitung mit 37 SSW am höchsten. Das  $n=1$  ist zu beachten (Abbildung 26).

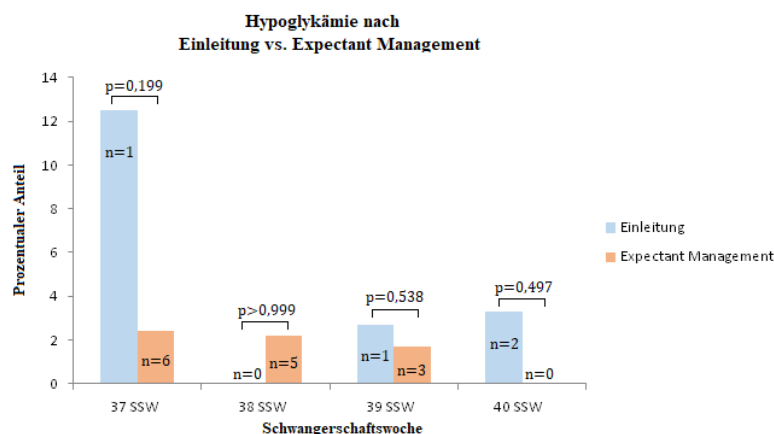


Abbildung 27. Hypoglykämie nach Einleitung vs. "Expectant Management" pro SSW bei Geburt

Trotz zum Teil signifikanter Unterschiede in maternalen Charakteristika, unterschied sich das neonatale Outcome, bis auf die Rate an Hyperbilirubinämie bei Einleitung mit 37 SSW, nicht. Die niedrige Fallzahl ist dabei in allen Vergleichen zu beachten. (Tabelle 22/24/26/28)



### 6.6.6 Zusammenfassung: Kein Einfluss der Einleitung auf Geburtsmodus und NICU Verlegung in Abhängigkeit der SSW bei Nachweis einer CPR <10. Perzentile

In Tabelle 30 ist der Geburtsmodus und der Anteil an NICU Verlegungen im Kollektivvergleich Einleitung vs. "Expectant Management" mit Nachweis einer CPR <10. Perzentile in der jeweiligen SSW dargestellt. Es zeigten sich bei sehr niedriger Fallzahl keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 30).

*Tabelle 30. Überblick der Einleitung vs. "Expectant Management" in den SSW bei CPR <10. Perzentile*

| Charakteristikum  | CPR <10. Perzentile |                            | p-Wert |
|-------------------|---------------------|----------------------------|--------|
|                   | Einleitung n (%)    | Expectant Management n (%) |        |
| <b>37 SSW</b>     | <b>n=3</b>          | <b>n=34</b>                |        |
| Geburtsmodus      |                     |                            | 0.413  |
| -spontan          | 3 (100%)            | 21 (61.8%)                 |        |
| -vaginal operativ | 0 (0%)              | 2 (5.9%)                   |        |
| -sekundäre Sectio | 0 (0%)              | 11 (32.4%)                 |        |
| NICU              | 0 (0%)              | 4 (12.9%)                  | >0.999 |
| <b>38 SSW</b>     | <b>n=5</b>          | <b>n=28</b>                |        |
| Geburtsmodus      |                     |                            | 0.666  |
| -spontan          | 4(80%)              | 17 (60.7%)                 |        |
| -vaginal operativ | 0 (0%)              | 2 (7.1%)                   |        |
| -sekundäre Sectio | 1 (20%)             | 9 (32.1%)                  |        |
| NICU              | 0 (0%)              | 3 (12%)                    | >0.999 |
| <b>39 SSW</b>     | <b>n=6</b>          | <b>n=22</b>                |        |
| Geburtsmodus      |                     |                            | 0.743  |
| -spontan          | 4(66.7%)            | 13 (59.1%)                 |        |
| -vaginal operativ | 0 (0%)              | 2 (9.1%)                   |        |
| -sekundäre Sectio | 2 (33.3%)           | 7 (31.8%)                  |        |
| NICU              | 2 (33.3%)           | 1 (5.3%)                   | 0.133  |
| <b>40 SSW</b>     | <b>n=8</b>          | <b>n=2</b>                 |        |
| Geburtsmodus      |                     |                            | 0.435  |
| -spontan          | 4 (50%)             | 2 (100%)                   |        |
| -vaginal operativ | 2 (25%)             | 0 (0%)                     |        |
| -sekundäre Sectio | 2 (25%)             | 0 (0%)                     |        |
| NICU              | 1 (14.3%)           | 0 (0%)                     | >0.999 |

In Abbildung 27 wird der Geburtsmodus bei den Kollektiven CPR <10. Perzentile und Einleitung vs. CPR <10. Perzentile und "Expectant Management" zusammen betrachtet (Abbildung 28).

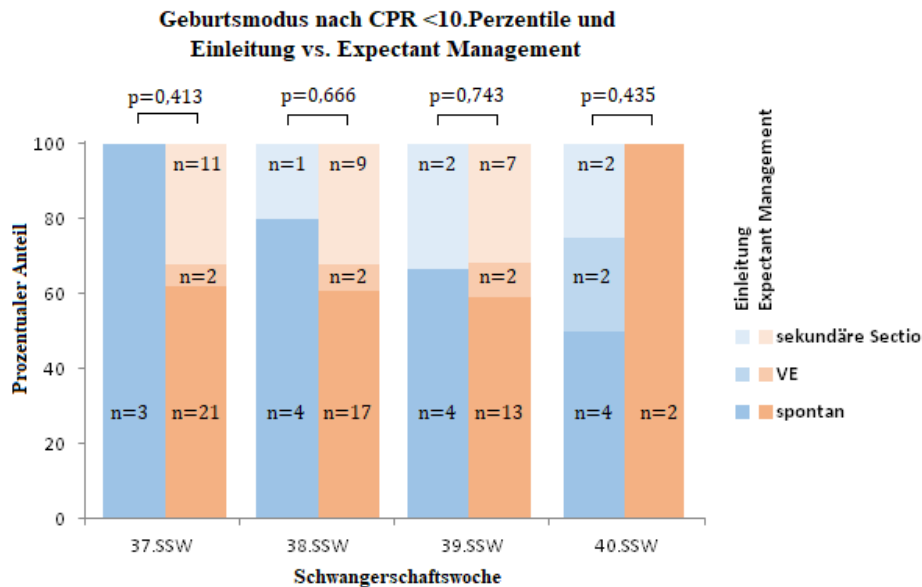


Abbildung 28. Geburtsmodus nach CPR <10. Perzentile und Einleitung vs. "Expectant Management"

Abbildung 29 zeigt, dass der Anteil an NICU Verlegung beim "Expectant Management" mit jeder SSW abnahm. Bei dem Kollektiv mit Einleitung mit 39 SSW waren zwei und mit 40 SSW eine NICU Verlegung (Abbildung 29).

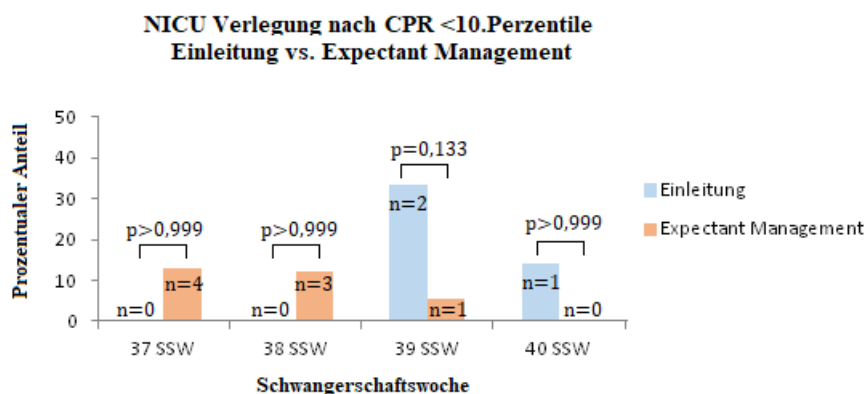


Abbildung 29. NICU Verlegung nach CPR <10. Perzentile und Einleitung vs. "Expectant Management"

Zusammenfassend ist zu erkennen, der Geburtsmodus und die Rate an NICU Verlegungen bei Feten mit einer CPR <10. Perzentile unterschieden sich nicht signifikant zwischen einer Einleitung und einem "Expectant Management" mit der jeweiligen SSW.

## 6.7 ACM-PI als Prädiktor für eine Azidose

Um die Frage zu beantworten, ob die CPR ein Prädiktor für ein ungünstiges neonatales Outcome ist, wurden die ROC-Analysen erstellt (Abbildung 30). Als Zielparameter wurde die Azidose, definiert als Nabelarterien-pH  $<7.2$  oder  $<7.1$ , gewählt. Während der ACM-PI keinen Wert für die Prädiktion des pH-Werts der Nabelarterie  $<7.2$  bat (AUC 0.482;  $p=0.65$ ; KI (0.406; 0.558)), war der ACM-PI ein signifikanter Prädiktor für einen pH  $<7.1$  (AUC 0.739;  $p=0.021$ ; KI (0.538; 0.941)) (Abbildung 30). Der Cut-off-Wert beim ACM-PI von 1.83, stellte die Grenze dar, an der die Sensitivität von 62.5% und einer Spezifität von 86.8% für ein Nabelarterien-pH  $<7.1$  bei einem maximalen Youden-Index von 0.493 erreicht wurde. Bei einem niedrigeren Cut-off-Wert des ACM-PI von 1.435, war die Sensitivität 75% und die Spezifität 54.7% (Tabelle 31). Andere Dopplerparameter wie die CPR oder der UA-PI waren nicht signifikant prädiktiv für die Azidose (AUC 0.580;  $p=0.438$  bei der CPR / AUC 0.655;  $p=0.136$  beim UA-PI) (Abbildung 30).

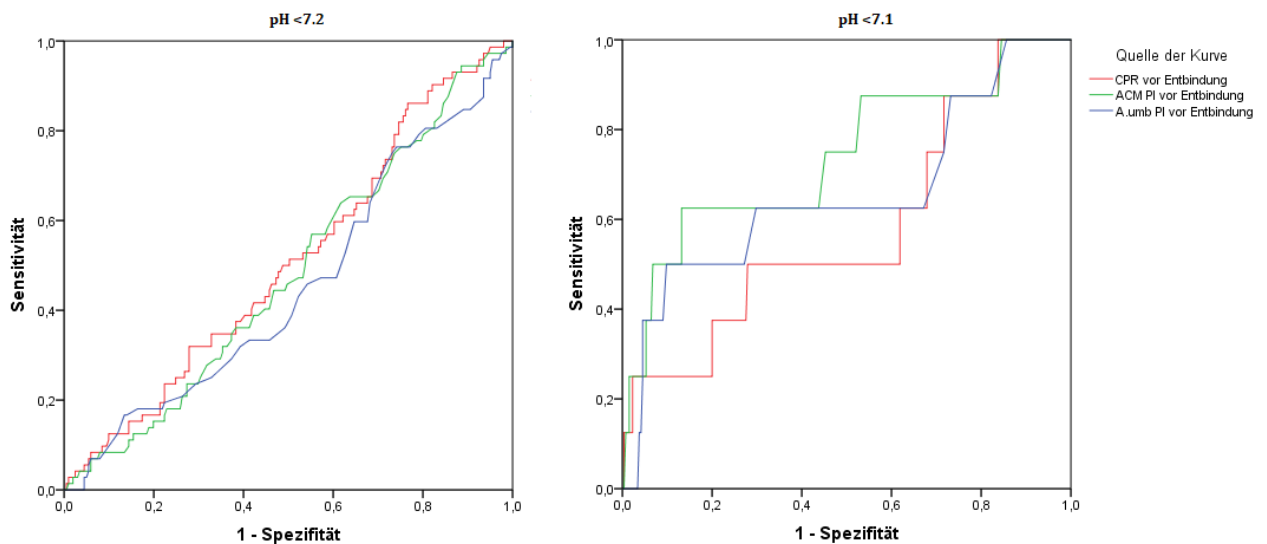


Abbildung 30. ROC Kurven zeigen Unterschiede der ACM-PI Prädiktion auf pH  $<7.2$  und  $<7.1$

Tabelle 31. Koordinaten der ROC Kurve mit einem pH  $<7.1$

| ACM-PI | Sensitivität | 1-Spezifität | Youden-Index |
|--------|--------------|--------------|--------------|
| 1.435  | 0.750        | 0.453        | $<0.293$     |
| 1.815  | 0.625        | 0.143        | 0.482        |
| 1.830  | 0.625        | 0.132        | 0.493        |
| 1.845  | 0.500        | 0.132        | 0.368        |

Die Dopplerparameter hatten keinen signifikant prädiktiven Wert für eine NICU Verlegung (AUC 0.425;  $p=0.302$  bei der CPR / AUC 0.447;  $p=0.467$  beim ACM-PI / AUC 0.560;  $p=0.408$  beim UA-PI).

Wurden ein APGAR 1Minute  $\leq 5$  oder/und Nabelarterien-pH  $< 7.1$  oder/und Verlegung auf die NICU zusammengefasst und als kombiniert neonatales Outcome definiert, hatte kein Dopplerparameter einen signifikant prädiktiven Wert für das kombiniert neonate Outcome (AUC 0.537;  $p=0.502$  bei der CPR / AUC 0.603;  $p=0.060$  beim ACM-PI / AUC 0.593;  $p=0.089$  beim UA-PI).

## 6.8 Die Perzentile des Schätzwichts zeigt Einfluss auf NICU Verlegung

Mittels logistischer Regressionsanalysen wurden die untersuchten Faktoren auf ihren Einfluss auf das kindliche Outcome für die Covariaten geprüft.

Es wurden dabei die Einflussfaktoren auf folgende Outcomeparameter berechnet:

1. vaginaler Geburt
2. Verlegung auf die NICU
3. kombiniertes kindliches Outcome (APGAR 1Minute  $\leq 5$  oder/und Nabelarterien-pH  $< 7.1$  oder/und Verlegung auf die NICU),

Folgende Covariaten wurden betrachtet: die CPR Perzentile, die Schwangerschaftswoche, die maternale Gewichtszunahme, der BMI, der HbA1c vor Entbindung sowie die Perzentile des kindlichen Schätzwichtes und Einleitung (ja/nein). Die CPR Perzentile wurde dabei kategorial für  $< 10.$  Perzentile/  $\geq 10.$  Perzentile betrachtet.

Tabelle 32. Einflussfaktoren auf den Erfolg einer TVB (vaginale Geburt) bei 222 Patientinnen

|   | ORs für GDM mit TVB <sup>1</sup> ≥ 37 SSW |                    |
|---|---|--------------------|
|   | ORs                                       | KI                 |
| <b>CPR &lt;10. / ≥10. Perz.<sup>2</sup> (Ciobanu)</b> | <b>0.486</b>                              | <b>0.192-1.233</b> |
| SSW   | <b>0.855</b>                              | <b>0.589-1.240</b> |
| BMI (kg)  | <b>0.959</b>                              | <b>0.907-1.015</b> |
| Gewichtszunahme (kg)                                  | <b>0.960</b>                              | <b>0.908-1.014</b> |
| HbA1c (%)   | <b>2.035</b>                              | <b>0.721-5.748</b> |
| Schätzwert Perz. <sup>2</sup> (Voigt)                 | <b>0.991</b>                              | <b>0.978-1.004</b> |
| Einleitung  | <b>1.404</b>                              | <b>0.683-2.884</b> |

Keine der betrachteten Covariaten zeigte in der logistischen Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg eines TVB bei Gestationsdiabetikerinnen (Tabelle 32).

Tabelle 33. Einflussfaktoren auf eine NICU Verlegung bei 215 Patientinnen

|   | ORs für GDM mit TVB <sup>1</sup> ≥ 37 SSW |                    |
|---|---|--------------------|
|   | ORs                                       | KI                 |
| <b>CPR &lt;10. / ≥10. Perz.<sup>2</sup> (Ciobanu)</b> | <b>1.558</b>                              | <b>0.373-6.508</b> |
| SSW   | <b>0.796</b>                              | <b>0.450-1.408</b> |
| BMI (kg)  | <b>0.967</b>                              | <b>0.865-1.080</b> |
| Gewichtszunahme (kg)                                  | <b>1.055</b>                              | <b>0.959-1.159</b> |
| HbA1c (%)   | <b>1.249</b>                              | <b>0.222-7.011</b> |
| Schätzwert Perz. <sup>2</sup> (Voigt)                 | <b>0.977*</b>                             | <b>0.955-0.999</b> |
| Einleitung  | <b>1.642</b>                              | <b>0.482-5.599</b> |

Tabelle 33 zeigt, dass die Abnahme der Perzentile des Schätzwerts nach Voigt das Risiko für eine Verlegung auf die NICU signifikant ( $p=0.045$ ) erhöhte. Stieg die Perzentile um einen Punkt, dann sank das Risiko einer NICU Verlegung um 2.3% (OR 0.977; KI 0.955-0.999) (Tabelle 33).

Tabelle 34. Einflussfaktoren auf ein kombiniertes kindliches Outcome\* bei 222 Patientinnen

|   | <b>ORs für GDM mit TVB<sup>1</sup> ≥ 37 SSW</b> |                    |
|---|---|--------------------|
|   | ORs   | KI                 |
| <b>CPR &lt;10. / ≥10. Perz.<sup>2</sup> (Ciobanu)</b> | <b>0.675</b>                                    | <b>0.179-2.544</b> |
| SSW   | <b>0.705</b>                                    | <b>0.457-1.089</b> |
| BMI (kg)  | <b>0.985</b>                                    | <b>0.909-1.067</b> |
| Gewichtszunahme (kg)                                  | <b>1.010</b>                                    | <b>0.934-1.093</b> |
| HbA1c (%)   | <b>0.955</b>                                    | <b>0.253-3.609</b> |
| Schätzwert Perz. <sup>2</sup> (Voigt)                 | <b>0.984</b>                                    | <b>0.967-1.001</b> |
| Einleitung  | <b>1.802</b>                                    | <b>0.687-4.724</b> |

\*APGAR 1 Minute ≤5 oder/und Nabelarterien-pH <7.1 oder/und NICU Verlegung

Keine der betrachteten Covariaten zeigte in der logistischen Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf das kombinierte kindliche Outcome (Tabelle 34).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine CPR <10./≥10. Perzentile keinen Einfluss auf eine vaginale Geburt oder ein ungünstiges kombiniertes kindliches Outcome oder eine NICU Verlegung hatte. Es zeigte sich jedoch ein Einfluss des Schätzwertes, dass das Risiko für eine NICU Verlegung mit abnehmender Perzentile erhöht.

## 7 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die fetalen Dopplerparameter in Terminnähe bei 282 Gestationsdiabetikerinnen aus dem Kompetenzzentrum für Diabetes und Schwangerschaft der Universitätsklinik Jena untersucht. Im Fokus standen die Untersuchung der Bedeutung der CPR für das zu erwartende neonatale Outcome und für den Erfolg einer Geburtseinleitung. In einer gezielten Analyse wurde evaluiert, ob die CPR als Prädiktor für die neonatalen Outcomeparameter Azidose und Verlegung auf die NICU genutzt werden kann. Dabei sollte der Nutzen von Doppleruntersuchungen für die Betreuung und die Vorhersage des Outcomes von GDM-Schwangerschaften untersucht und vor dem Hintergrund, dass bisher der GDM in Deutschland keine Routineindikation zur Dopplersonographie darstellt, diskutiert werden.

### 7.1 Methodik und Studiendesign

Grundsätzlich erfolgte die Erhebung der klinischen Daten der in dieser Studie eingeschlossenen Gestationsdiabetikerinnen in einem prospektiven Ansatz. Ein entsprechendes Ethikvotum liegt vor und alle Patientinnen, die im Kompetenzzentrum betreut wurden, willigten schriftlich in die Erfassung und Verwertung der Daten für wissenschaftliche Fragestellungen ein. Dabei kann es, wie in der hier vorliegenden Untersuchung, manchmal sinnvoll sein, auch Daten in die Auswertung einzubeziehen, die während der Betreuung unsystematisch als Routinedaten erhoben werden. Die Verwendung dieser Routinedaten werden für wissenschaftliche Fragestellungen dabei grundsätzlich erlaubt und über das Thüringer Krankenhausgesetz nach §27 geregelt. Voraussetzung ist ein Ethikvotum für die einzelne Fragestellung. Nachteil ist in diesen Fällen die nicht systematische Erhebung der letztlich verwendeten Daten. Insofern unterliegt auch die vorliegende Studie den Limitationen, die sich aus einem retrospektiven Studiendesign grundsätzlich ergeben, wie beispielsweise einer Stichprobenverzerrung, in der die Patientinnen nicht nach dem Zufallsprinzip zusammengestellt werden und damit nicht repräsentativ für das gesamte Patientinnenkollektiv des Kompetenzzentrums Diabetes und Schwangerschaft sind. Zusätzlich können Confounder durch unzureichend aufgezeichnetes Datenmaterial entstehen. Da die Doppleruntersuchungen von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt wurden, bestand in der Erhebung der Werte eine Interobserver-Variabilität, die im Rahmen der vorliegenden Studie nicht korrigiert werden konnte.

Ein weiterer Kritikpunkt war der bis zu dreiwöchige Abstand zwischen der letzten CPR-Bestimmung und der Geburt. Kurzfristige Veränderungen, die erst kurz vor der Entbindung

sichtbar sein würden, wurden dabei nicht erfasst. Immerhin konnte jedoch in 86,9% der Fälle eine Messung innerhalb von 14 Tagen vor der Entbindung in die Auswertung einfließen. Nur Patientinnen mit einer Dopplermessung im Zeitraum bis 14 Tage vor Entbindung einzuschließen, hätte eine weitere Fallzahlreduktion bedeutet und war daher nicht erfolgt. Eine Bestimmung der CPR unmittelbar vor der Geburt war andererseits für die vorliegende Fragestellung nicht Voraussetzung, da eine Planung der Geburt in der Regel nicht unmittelbar vor der Entbindung, sondern mit einem Verlauf von ein bis zwei Wochen erfolgen sollte. Der bis zu dreiwöchige Abstand war auf das retrospektive Design zurückzuführen und ergab sich aus der Routine der Patientinnenbetreuung.

Auch wenn zum Zeitpunkt der Behandlung, der in dieser Studie eingeschlossenen Schwangeren, die CPR kein systematischen und von SOPs begleiteten Eingang in die Betreuung der Patientinnen hatte, war zu diesem Zeitpunkt den beratenden Geburtshelfern bereits die Bedeutung einer erniedrigten CPR bewusst. Daher ist nicht auszuschließen, dass in vielen Fällen, insbesondere bei zusätzlich bestehenden Komplikationen wie der Präeklampsie, des nachlassenden fetalen Wachstums oder Adipositas, bei erniedrigter CPR eine Einleitung frühzeitig indiziert wurde. In dem nicht-verblindeten Studiendesign könnte dieses Vorgehen die Ergebnisse der Studie beeinflusst haben. Bestätigt wurde dies durch den in Tabelle 8 und Abbildung 13 gezeigten Verlauf der Dopplerwerte, die besonders bei 36 SSW von den Referenzwerten nach Ciobanu abwichen und der in Tabelle 14 signifikant niedrigere ACM-PI bei einer Einleitung. Es kann vermutet werden, dass bei den Patientinnen, die eine niedrigere CPR bzw. ACM-PI aufwiesen (Tabelle 14) und bei denen eine Präeklampsie oder Adipositas vorlag, eine Geburt mit 37 SSW eingeleitet wurde (Tabelle 22).

Aus dem Gesamtkollektiv mit 805 Patientinnen mit Gestationsdiabetes wurde entsprechend der Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie ein Studienkollektiv von 282 Patientinnen identifiziert. Um statistische Unterschiede in der CPR und einen Einfluss der Einleitung auf das Outcome festzustellen, wurde das Studienkollektiv in weiteren Analysen bis auf eine vergleichsweise sehr kleine Subgruppe von nur 37 Patientinnen reduziert. Diese kleine Fallzahl war dabei nicht ausreichend, um signifikante Unterschiede zu identifizieren und in den Klinikalltag übertragbare Ergebnisse zu erzielen. Alle Daten wurden aus den Patientinnenakten und digitalen Datensystemen in Anamnese/Behandlungs- und Therapieprotokolle und später in die SPSS Datei übertragen und wurden nicht auf mögliche fehlerhafte Angaben im Einzelnen überprüft. Die Datenübertragung erfolgte manuell, sodass mögliche Übertragungsfehler nicht



auszuschließen sind. Um diese zu vermeiden, könnten in zukünftigen Studien die Daten der klinischen Dokumentation direkt in Datenbanken überführt werden.

## 7.2 Ergebnisdiskussion

### 7.2.1 Wie sind die Charakteristika und das Outcome unseres Studienkollektivs im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien mit Patientinnen mit GDM einzuordnen?

Das Studienkollektiv von 282 Gestationsdiabetikerinnen zeigte im Median ein prägravidem BMI von 26.57 kg/m<sup>2</sup> mit einer Gewichtszunahme während der Schwangerschaft im Median von 12kg und einem IQR von 8.28kg - 16.93kg. In den GDM-Leitlinien wird bei einem präkonzeptionellen BMI von 25-29.9kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtszunahme von 7-11.5kg empfohlen (Schäfer-Graf UM et al. 2018). Demnach konnte die empfohlene Gewichtszunahme in unserem Kollektiv nicht durchgehend eingehalten werden. Möglicherweise wurden die Empfehlungen zur regelmäßigen Bewegung und die erlernte Ernährungsumstellung nicht ausreichend von allen Patientinnen beachtet. Auch wenn die glykämische Kontrolle in der Schwangerschaft insgesamt befriedigend war, kann die vermehrte Gewichtszunahme durch Bewegungsmangel und übermäßige Zufuhr an hochkalorischen Lebensmitteln ohne Kohlenhydrate (Lipide) erklärbar sein. In unserem Studienkollektiv lag der präpartale HbA1c bei 5.4% im Median (min. 4.3%, max. 6.3%). Dies weist die gute Stoffwechselkontrolle im Kollektiv nach, indem nur 16.2% der Patientinnen präpartal einen HbA1c von >5.7% hatten. Eine kleine Studie von Capula et al. mit HbA1c Messungen in der 36. SSW bei GDM-Patientinnen, konnten jedoch bereits bei einem HbA1c-Wert > 5.3% ein doppelt erhöhtes Risiko für ein ungünstiges Outcome (SIH, LGA, neonatale Morbidität) nachweisen (Capula et al. 2013). Ensenaer et al. ermittelten an einer Kohorte von 155 normalgewichtigen Schwangeren ohne GDM, dass 88% präpartal einen HbA1c von <5.7% aufwiesen. Damit markierte der HbA1c-Wert von 5.7% die 90. Perzentile in diesem Normkollektiv. Übereinstimmend konnten die Autoren in weiteren Studien zeigen, dass in verschiedenen Kollektiven ein HbA1c von >5.7% mit einer deutlichen Erhöhung des Risikos für ein nachteiliges neonatales Outcome mit einem erhöhten fetalen C-Peptid-Wert und mehr LGA-Feten einherging (Ensenaer et al. 2015). Ein HbA1c-Wert von <5.7% zum Zeitpunkt der Entbindung gilt entsprechend aktuell als Zielwert für diabetische Schwangerschaften. In einem Normkollektiv sollte der Anteil der Schwangeren mit einem HbA1-Wert >5.75 nicht über 10% liegen. In unserem Kollektiv von Patientinnen mit GDM lag

dieser Anteil mit 16.2% nur gering höher und demonstriert so die gute Stoffwechselkontrolle im Kollektiv. Diese Daten bestätigten auch, dass die Auswirkungen der Hyperglykämie der Mutter auf den Feten einen kontinuierlichen Zusammenhang aufweisen und keinem Cut-off unterliegen. In unserer Studie war die Rate an Präeklampsie (PE) 7.9% und damit nahezu 3fach höher als in der gesamtdeutschen Perinatalstatistik, die zuletzt vom IQTIG mit 2.7% angegeben wurde (IQTIG 2018). Schneider et al. beschrieben in einer Studie zu Risikofaktoren bei GDM, dass ein GDM ein unabhängiger Risikofaktor für eine PE sei und bezifferten die Prävalenz für eine PE bei GDM mit 4.08% und ohne GDM mit 2.26% (Schneider et al. 2012b). Demnach lag die Rate an Präeklampsien doppelt so hoch wie hier beschrieben. Dies könnte unter anderem mit dem erhöhten prägravidem BMI (Median 26.57 kg/m<sup>2</sup>) und der erhöhten Gewichtszunahme (Median 12kg) unserer Patientinnen erklärt werden, die von Schneider et al. als wichtige Risikofaktoren bei GDM und PE beschrieben wurden (Schneider et al. 2012b). Auch Nerenberg et al. analysierten die Assoziation zwischen GDM und PE. Bei ihnen lag die Rate an PE (2.6%) bei Patientinnen mit GDM und damit 2fach höher als bei Patientinnen ohne GDM (1.2%). Nach ihrer Adjustierung hatten Patientinnen mit GDM dabei ein 90% höheres Risiko eine PE zu entwickeln (OR 1.9, 95% KI 1.7 - 2.1) (Nerenberg et al. 2013).

Im Jahr 2017 wurde laut IQTIG bei 21.74% (165.446) Schwangeren die Geburt eingeleitet (IQTIG 2018). Am Universitätsklinikum Jena (UKJ) wurde bei 31.9% der Schwangeren im Jahr 2017 und im Durchschnitt der Jahre 2014-2018 bei 31.2% eine Geburtseinleitung indiziert. In einer Auswertung der Geburten am UKJ der Jahre 2005-2015 blieb dabei der Anteil der Einleitungen aufgrund der Indikation Diabetes mit 5% konstant, während der Anteil anderer Indikationen stieg. In unserem Studienkollektiv aus ausschließlich Schwangeren mit GDM, lag die Einleitungsrate mit 51.4% doppelt so hoch wie beim IQTIG und auch deutlich über der für das Gesamtkollektiv am UKJ. In einer amerikanischen Studie von Sutton, die den Zusammenhang zwischen Gestationsalter, Geburtseinleitung und Sectiorate bei 679 Patientinnen mit mildem GDM von 2002-2007 analysierte, wurden 356 Patientinnen diätisch oder mit Insulin therapiert und 323 Patientinnen ohne Therapie als Kontrollgruppe analysiert. Bei den 356 Patientinnen mit Therapie lag die Einleitungsrate bei 32.0% (114 Schwangere) (Sutton 2014) und somit geringer als in unserem Studienkollektiv (51.4%). Dagegen Feghali et al., die das gleiche Studienziel wie Sutton hatten, untersuchten 863 GDM Patientinnen von 2009-2011 und wiesen eine Einleitungsrate von 63.96% auf (Feghali et al. 2016), die damit höher lag als in unserem Studienkollektiv.

In einer Studie von Gibbons et al. wurden 18.9% der 1089 GDM Patientinnen einer sekundären Sectio unterzogen (Gibbons et al. 2017b), in einer Studie von Kleinwechter an 545 GDM Patientinnen lag die Rate bei 16.7% (Kleinwechter 2019). Unsere Studie zeigte mit 19.1% einen vergleichbaren Anteil an sekundären Sectiones bei GDM, auch wenn der Anteil an sekundären Sectiones bezogen auf alle TVBs am UKJ in den letzten 5 Jahren (2014-2018) im Mittel bei 16.63% lag (Qualitätsberichte UKJ) und damit niedriger als in unserem Studienkollektiv. Letztlich bedeutet dies, dass in unserem Studienkollektiv einer von 5 TVBs in einer Sectio endete, während im Gesamtkollektiv des UKJ unabhängig von bestehenden Risiken einer von 6 TVBs in einer Sectio endete.

In unserer Studie zeigte sich mit 6.8% SGA ein höherer Anteil an SGA-Feten als beispielsweise in der multizentrischen Studie von Lapolla et al. mit 4.5%, während die LGA Rate bei uns mit 10% wesentlich niedriger lag als bei Lapolla et al. mit 19.5% (Lapolla et al. 2009). In der Qualitätsanalyse von Kleinwechter an 1074 GDM Patientinnen zwischen 2012-2017 wurde bei 552 Neugeborenen das Outcome nach GDM Therapie analysiert. Die SGA Rate lag bei 8.5% und die LGA Rate bei 7.2% (Kleinwechter 2019). Die niedrigeren LGA Raten unseres und Kleinwechters Kollektivs könnten auf die gute Stoffwechseleinstellung zurückzuführen sein. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass der prägravid BMI, die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sowie die Einhaltung der IOM-Empfehlung einen signifikanten Einfluss auf die LGA-Rate haben, unabhängig davon, ob ein GDM besteht (Weschenfelder 2018a). Die Rate an Schulterdystokien war mit 1.9% in unserem Kollektiv höher als bei der HAPO Studie mit 1.3%, obwohl die Patientinnen der HAPO Studie nicht therapiert wurden (Metzger et al. 2008). In einer multizentrischen Studie von 2002-2007 lag die Rate bei 1.5% im Kollektiv von 476 Patientinnen mit behandelte GDM im Vergleich zu 4.0% in der Kontrollgruppe mit 455 Patientinnen ohne behandelten GDM (Landon 2009). Bei Kleinwechter traten in der oben genannten Studie keine Schulterdystokien auf (Kleinwechter 2019). Unsere höhere Rate ist am ehesten durch das fetale Geburtsgewicht mit  $\geq 4000\text{g}$  bei den drei betroffenen Neugeborenen begründet. Die Rate an Hypoglykämien (2.7%) in unserem Studienkollektiv lag wesentlich niedriger als in dem GDM Kollektiv der Studie Feghalis et al. mit 11.% (Feghali et al. 2016). Gibbons hatte bei 1089 GDM Patientinnen eine Rate von 11.9% an Hypoglykämien (Gibbons et al. 2017a). Unsere niedrige Rate an Hypoglykämien kann auf die gute Stoffwechseleinstellung zurückzuführen sein. Der Anteil an Hyperbilirubinämien war in unserer Studie 27.3%. Hay wies auf eine Hyperbilirubinämierate von 20-30% bei Gestationsdiabetikerinnen hin, die unseren Studienergebnissen entspricht (Hay 2012). Andere Studien wie die genannte von Feghali et al. mit 2.78% an Hyperbilirubinämien oder von Landon

mit 9.6% bei GDM Therapie vs. 12.9% ohne GDM Therapie zeigten eine niedrigere Rate an Hyperbilirubinämien auf (Feghali et al. 2016, Landon 2009), möglicherweise weil sie Patientinnen mit mildem GDM untersuchten, genaue Gründe für die Hyperbilirubinämie bei GDM sind in aktuellen Studien jedoch noch unklar (Thevarajah 2019). Grundsätzlich gelten die in Folge der fetalen Hyperinsulinämie verlangsamte Leberreifung sowie der erhöhte Hämatokrit bei makrosomen Neugeborenen als Ursache für einen relevanten Neugeborenenikterus bei Kindern von Gestationsdiabetikerinnen. Die Rate an NICU Verlegungen war mit 6.2% in unserem Studienkollektiv niedriger als in den beschriebenen GDM Kollektiven von Feghali et al. (11% von 863 Patientinnen), Gibbons et al. (17.1% von 1089 Patientinnen) und auch von Kleinwechter (13.2% von 552 Patientinnen) (Feghali et al. 2016, Gibbons et al. 2017a, Kleinwechter 2019). Letztere Studie von Gibbons et al. und Kleinwechter schlossen Frühgeburten in die Analysen mit ein, sodass ihre höheren Raten mit 27.9% (Gibbons et al.) und 7.6% (Kleinwechter) an NICU Verlegungen relativiert wird.

Werden die CPR, der ACM-PI und UA-PI in den jeweiligen SSW zwischen den 35+0 SSW und 41+6 SSW betrachtet, fällt auf, dass der ACM-PI zum Zeitpunkt mit 36 SSW deutlich niedriger lag als in den publizierten Referenzwerten nach Ciobanu (Ciobanu 2019). Diese Widerstandsabnahme könnte Ausdruck einer Zentralisierung als früher Kompensationsmechanismus auf eine nachlassende plazentare Reserve sein (Morales-Rosello et al. 2014). Da Patientinnen mit Abnahme des ACM-PI mit 36+0-36+6 SSW überwiegend bis zur 38+0-38+6 SSW entbunden wurden, zeigte sich im schwanger verbleibenden Anteil des Studienkollektivs in den folgenden SSW ein scheinbarer Wiederanstieg (vgl. Kapitel 6.1.1). Möglicherweise zeigten demnach die niedrigeren Werte für die CPR und den ACM-PI in unserem Studienkollektiv eine nachlassende Plazentafunktion bei GDM auf (Groten 2019), während das Kollektiv bei Ciobanu sowohl Risikoschwangere (inklusive GDM) als auch gesunde Schwangere einschloss. Zu beachten ist auch, dass die Referenzwerte für die Doppleruntersuchung in der Literatur variieren (Baschat und Gembruch 2003, Acharya et al. 2019, Ciobanu 2019). Unsere Daten folgten denen von Ciobanu, bis auf die genannten Ausnahmen und zeigten eine kontinuierliche Abnahme der CPR und des ACM-PI ab 37 SSW.

### 7.2.2 Unterscheidet sich das Outcome von Schwangerschaften mit GDM, deren Feten in Terminnähe eine niedrigere CPR aufweisen, von denen mit normaler CPR?

Das Outcome von Schwangerschaften mit GDM, deren Feten in Terminnähe eine niedrigere CPR aufwiesen, war gemessen an höheren Raten von Präeklampsie, sekundären Sectiones und Anteil an SGA-Feten signifikant schlechter im Vergleich zu solchen, deren Feten eine normale CPR zeigten.

Die Abnahme der CPR gilt als Ausdruck der Kompensation einer fetalen Hypoxie. Der Fetus wird durch die Hypoxie weniger gut versorgt und kompensiert die relative Hypoxie durch eine Umverteilung der Durchblutung vom Körper zum Gehirn. Die Hypoxie wird dabei durch eine erniedrigte Oxygenierungskapazität der Plazenta verursacht, die bei diabetischen Schwangerschaften am ehesten auf strukturelle mit dem Diabetes assoziierte Veränderungen zurückzuführen ist und sich meist erst in Terminnähe bemerkbar macht.

Die im Teil-Kollektiv mit einer CPR <10. Perzentile mit 18.2% im Vergleich zum Teilkollektiv mit einer CPR >10. Perzentile von 6.5% signifikant erhöhte Rate an Präeklampsie kann möglicherweise auf eine zusätzlich vorliegende plazentare Dysfunktion anderer Ursachen hinweisen, in deren Folge die fetale Hypoxie und auch die Präeklampsie entsteht. Denn generell ist bei GDM Patientinnen, wenn gleichzeitig ein hoher BMI oder eine unzureichende Glukoseeinstellung vorliegt, von einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie auszugehen (Nerenberg et al. 2013, Schneider et al. 2012b). Diese Ursachen trafen jedoch bei unserem Teil-Kollektiv mit CPR <10. Perzentile nicht zu (BMI im Median 26.61kg/m<sup>2</sup> und HbA1c im Median 5.3%). Schon Binder et al. beschrieben bei Frauen mit hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft reduzierte fetale Bewegungen, die mit einer niedrigen CPR assoziiert waren (Binder et al. 2018) und vermuteten eine Kompensation bei fetaler Hypoxämie. Leider konnte im Rahmen der vorliegenden Studie keine Differenzierung zwischen einer niedrigen CPR allein aufgrund eines sinkenden PI in der ACM und einer niedrigen CPR aufgrund eines Anstieges des PI in der UA vorgenommen werden. Möglicherweise ist bei Präeklampsie die CPR eher niedriger, aufgrund eines steigenden PI in der UA, als Ausdruck einer primär schlechten Ausreifung der Plazenta, während bei diabetes-bedingtem Rückgang der Oxygenierungskapazität zum Ende der Schwangerschaft der PI in der ACM früher und stärker sinkt und trotz gutem PI in der AU die Ratio (CPR) aus beiden Werten abnimmt.

Prior et al. wiesen bereits 2013 darauf hin, dass in einem sonst gesunden Kollektiv bei einer CPR <10. Perzentile, ein 6-fach höheres Risiko für eine Sectio besteht (Prior et al. 2013). Dies

ist möglicherweise die Folge der geringen fetalen Reserven und einer resultierenden fetalen Dekompensation sub partu. Die 6-fach höhere Sectiorate bei CPR <10. Perzentile konnte jedoch bei Gestationsdiabetikerinnen in einer Studie von Gibbons et al., die den Zusammenhang zwischen der CPR und dem perinatalen und intrapartalen Outcome untersuchten, genauso wie in unserem Kollektiv (nahezu 2-fach höhere Sectiorate), nicht bestätigt werden (Gibbons et al. 2017b). Die Vermutung liegt daher nahe, dass es bei GDM nicht zur klassischen Insuffizienz mit Gewebeausfall kommt, sondern eine chronische interstitielle Hypoxie besteht und der Fetus den Zustand sub partu daher noch besser kompensieren kann, da er möglicherweise schon lange daran angepasst ist. Eine signifikant niedrigeres Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung bei einer CPR <10. Perzentile konnte in unserem Teil-Kollektiv gezeigt werden. Wenngleich der Unterschied mit jeweils 39 SSW klinisch nicht relevant war, so weist dies trotzdem auf eine frühere Entbindung hin, die möglicherweise auch iatrogen herbeigeführt wurde. In einer Studie von Dall'Asta et al., mit 562 unkomplizierten Schwangerschaften, wurde darauf hingewiesen, dass bei einer CPR <10. Perzentile signifikant eher geburtshilfliche Interventionen durchgeführt werden, um Risiken für Feten zu mindern (Dall'Asta et al. 2019). Dies könnte den Geburtsmodus und das Gestationsalter auch in unserem Kollektiv beeinflusst haben.

Die CPR <10. Perzentile war mit einer signifikant höheren Rate an Kindern mit SGA assoziiert, dass bereits durch mehrere Studien belegt wurde (Khalil et al. 2015a, Khalil et al. 2017). Gibbons et al. konnten ermitteln, dass, unabhängig von einem diätischen oder insulinpflichtigen GDM, Feten mit einer CPR <10. Perzentile signifikant ein 2-fach höheres Risiko für eine Frühgeburt, ein 5-fach höheres Risiko für SGA und ein fast 2-fach höheres Risiko für ein ungünstiges composite neonatale Outcome nach einer Einleitung hatten als Feten mit einer CPR  $\geq$ 10. Perzentile (Gibbons et al. 2017b). Auch in unserer Studie wurde bei einer CPR <10. Perzentile eine signifikant 3-fach höhere SGA Rate, ein niedrigeres Geburtsgewicht und ein niedrigerer Ponderalindex nachgewiesen und deutet auf ein niedrigeres fetales Wachstumspotential hin (Morales-Rosello et al. 2014).

### 7.2.3 Sind Dopplerparameter und die GDM-Einstellung mit einer Einleitung assoziiert?

Die Patientinnen im Studienkollektiv, bei denen eine Geburtseinleitung indiziert werden musste, unterschieden sich im Vergleich zu denen mit spontanem Wehenbeginn in ihren präpartalen Charakteristika nicht. Bei der Betrachtung der Dopplerparameter ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Lediglich mit 36 SSW zeigte sich im ACM-PI ein

signifikant niedrigerer Wert im Kollektiv mit Einleitung (1.15 im Median) vs. ohne Einleitung (1.56 im Median). Dieser Abnahme des ACM-PI folgte mit 37 SSW dann scheinbar ein Anstieg (vgl. Kapitel 6.3.1). Da eine Abnahme im ACM-PI Zeichen einer beginnenden Kompensation des Feten darstellt (Baschat und Gembruch 2003), wurden möglicherweise diese Schwangerschaften bereits frühzeitiger, auch durch eine Geburtseinleitung, beendet. Durch das Entfallen der von einer Abnahme des ACM-PI betroffenen Schwangerschaften ist der Anstieg in den Werten für die folgenden Wochen zu erklären. Hier zeigt sich bereits, dass unsere ursprüngliche Fragestellung, ob Schwangerschaften mit Veränderungen in den Dopplerparametern, die nicht eingeleitet werden, einen nachteiligen Verlauf nehmen, kaum beantwortet werden kann. Möglicherweise wurde bei betroffenen Schwangerschaften bereits während der Studienlaufzeit aufgrund von Dopplerveränderung eine Entbindungsindikation gestellt, obwohl dies nicht Gegenstand geltender Richtlinien war. Die Bedeutung der Dopplerveränderungen war den betreuenden Geburtsmedizinerinnen im nicht-verblindeten Studiendesign natürlich bekannt.

Die Rate an insulinpflichtigen Patientinnen war mit 46.2% signifikant höher im Kollektiv der Einleitung als mit 31.4% im Kollektiv ohne Einleitung. Studien, die ein diätischen GDM getrennt von einem insulintherapierten GDM bei Patientinnen mit Einleitung vs. ohne Einleitung vergleichen, liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Lediglich Studien, wie die von Melamed, in der ein Einleitungskollektiv zu einem Kollektiv mit abwartendem Verhalten und ggf. späterer Einleitung verglichen wurden, zeigten, dass ein insulinpflichtiger GDM früher, bereits mit 38 SSW und 39 SSW, eingeleitet wurde (Melamed et al. 2016). Die höhere Rate an insulinpflichtigen Patientinnen in unserem Kollektiv mit Einleitung ist im Wesentlichen auf die geltenden Empfehlungen zur Geburtseinleitung spätestens bei Erreichen des voraussichtlichen Entbindungstermins bei Patientinnen mit Insulin zurückzuführen. Diese empfiehlt bei insulinpflichtigem GDM eine Einleitung am Termin bzw. individuell angepasst zwischen der 38+0 und 40+0 SSW ausdrücklich, um die fetale Morbidität zu verringern (Schäfer-Graf UM et al. 2018). Der signifikante Unterschied in dem Gestationsalter zur Geburt unserer Studie zeigte, dass Patientinnen mit Einleitung am Termin eingeleitet wurden, um ein längeres Gestationsalter, besonders bei insulinpflichtigem GDM, mit möglichen fetalen Gefährdungssituationen zu vermeiden, und dass die Leitlinie konsequent umgesetzt wurde (Groten 2019). Weitere signifikante Unterschiede konnten in unserem Kollektiv nicht gezeigt werden (vgl. Kapitel 6.3.2). Das Kollektiv mit Einleitung wies eine geringere Makrosomierate mit 9.7% vs. 10.4% im Kollektiv ohne Einleitung und eine gleich gute Glukosekontrolle (HbA1c vor Entbindung im Mittel bei 5.4% vs. 5.4%) auf.

#### 7.2.4 Hat die Einleitung einen Einfluss auf den Geburtsmodus und das kindliche Outcome?

In unserem Kollektiv hatte die Einleitung keinen negativen Einfluss auf den Geburtsmodus. Dies zeigte sich in dem geringeren Anteil sekundärer Sectiones (15.9%) im Kollektiv mit Einleitung im Vergleich zu den Geburten ohne Einleitung mit spontanem Wehenbeginn (22.6%). Die Daten einer Studie mit milden GDM-Patientinnen von Sutton zeigten, dass 17.5% der eingeleiteten Patientinnen eine sekundäre Sectio hatten. Damit lag ihre Rate im Vergleich zu unserem Einleitungskollektiv höher, während die Rate sekundärer Sectiones nach spontanem Wehenbeginn bei 6.6% deutlich niedriger als unsere Studie war (Sutton 2014). Dies lässt sich am Ehesten mit der möglicherweise niedrigeren Rate an Risikofällen in ihrem Kollektiv von explizit milden GDM Verläufen erklären.

Das kindliche Outcome unterschied sich in unserer Studie nicht signifikant, unabhängig, ob eine Einleitung erfolgte oder nicht (vgl. Kapitel 6.3.3). Dabei bleibt unklar, wie das kindliche Outcome gewesen wäre, wenn die GDM-Patientinnen mit Einleitung nicht eingeleitet worden wären, wie es aber nur in einem prospektiv randomisierten Studiendesign hätte untersucht werden können.

#### 7.2.5 Ab welcher SSW ist eine Geburtseinleitung gegenüber einem "Expectant Management" empfehlenswert?

Der optimale Zeitpunkt einer Entbindung bei GDM wird kontrovers diskutiert (Bacak et al. 2015). Während eine frühere Einleitung bei GDM Patientinnen die Rate an Makrosomien und Geburtskomplikationen (Bas-Iando et al. 2014) wie eine Schulterdystokie und eine sekundäre Sectio (Sutton 2014) reduzieren kann, sind Risiken wie eine höhere Hypoglykämierate (Worda et al. 2017) abzuwägen.

In unserer Studie war zu erkennen, dass in der 37+0-37+6 SSW Patientinnen mit einem höheren BMI (im Median 32.37 kg/m<sup>2</sup>) signifikant eher eingeleitet wurden als Patientinnen mit "Expectant Management" (im Median 26.34 kg/m<sup>2</sup>). In der Studie von Feghali et al., die den Zusammenhang zwischen Gestationsalter, Einleitung und Sectorate bei GDM untersuchte, zeigte sich in der 37+0-37+6 SSW ein höherer Anteil (58.3%) an eingeleiteten Patientinnen als jene mit spontanem Wehenbeginn (41.7%). Die höhere Rate an Einleitungen, könnte auch bei ihnen auf den erhöhten medianen BMI (29.1 kg/m<sup>2</sup>) zurückzuführen sein (Feghali et al. 2016). Melamed analysierte nicht die Geburtseinleitung in der 37+0-37+6 SSW wie Feghali et al. und



unsere Studie, zeigte aber, dass adipöse Patientinnen überwiegend vor dem voraussichtlichen Entbindungstermin mit 38 und 39 SSW eingeleitet wurden (Melamed et al. 2016) und unterstrich damit Vambergues und Fajardys Erkenntnis. Diese besagte, dass eine frühere Einleitung bei adipösen Patientinnen zur Vermeidung übermäßiger Verfügbarkeit an Nährstoffen und einer Erhöhung der fetalen Insulinfreisetzung bei maternalen metabolischen Störungen beiträgt (Vambergue und Fajardy 2011). Zu beachten ist, dass in unserer Studie eine signifikant höhere Rate an Hyperbilirubinämien im Kollektiv mit Einleitung (62.5%) vs. "Expectant Management" (26%) mit 37 SSW auftrat. Auch Feghali wies bereits darauf hin, dass bei einer Geburt in der 37+0-37+6 SSW die Hyperbilirubinämierate signifikant höher sei als in den darauffolgenden SSW (Feghali et al. 2016). Deshalb sollte eine Einleitung in der 37+0-37+6 SSW sorgfältig abgewogen werden.

In der 38+0-38+6 SSW zeigte sich in unserer Studie, dass die Einleitung im Vergleich zum "Expectant Management" keinen Einfluss auf das Outcome hatte, obwohl die Präeklampsierate (18.8%) fast dreimal so hoch war wie in dem Kollektiv "Expectant Management" (6.8%). Da bei Präeklampsie leitliniengemäß die Einleitung ab der 37+0 SSW indiziert ist, ist möglicherweise ein Anteil der Einleitungsindikation auf die Diagnose zurückzuführen (Schlembach et al. 2019). Es wurde dabei in den Studien zu Einleitung bei Präeklampsie gezeigt, dass die Einleitung zumindest keine Nachteile für das Kind bringt (Nisa und Anjum 2018). Signifikante Unterschiede im kindlichen Outcome traten in unserem Kollektiv ab der 38+0 SSW nicht mehr auf und würden demnach nicht gegen eine Einleitung sprechen. Melamed beschrieb, dass die Einleitung in der 38+0-38+6 SSW die Rate an NICU Verlegungen (13.9% vs. 10.8%), Hyperbilirubinämien (5.0% vs. 3.4%) und Hypoglykämien (6.2% vs. 4.0%) im Vergleich zum "Expectant Management" erhöht und empfahlen deshalb eine Einleitung in der 39+0-39+6 SSW (Melamed et al. 2016). Worda bestätigte die Tendenz bis auf die Anzahl an NICU Verlegungen unter insulinpflichtigen Patientinnen, die mit 38 SSW eingeleitet wurden im Vergleich zu denen mit 40 SSW Eingeleiteten (NICU 6.8% vs. 8.5%, neonatale Bilirubin nach 24h im Median 9.2mg/dl vs. 7.2mg/dl, Hypoglykämien 36.4% vs. 17%) (Worda et al. 2017). Die Erhöhung der Werte von Melamed et al. und Worda et al. in der 38+0-38+6 SSW könnten auf eine mangelnde Reife des Feten hindeuten. Worda zeigte zudem, dass die Rate an LGA bei einer Einleitung mit 38 SSW (6.8%) geringer war als mit 40 SSW (12.8%), wengleich nicht signifikant. Kjos et al. beschrieben in ihrer randomisierten Studie an 200 insulinpflichtigen Schwangeren einen signifikanten Unterschied in der LGA Rate zwischen den Patientinnen, die eingeleitet wurden (10%) vs. "Expectant Management" (23%) (Kjos et al. 1993). Ob sich die LGA Rate durch eine Einleitung im Vergleich zum "Expectant

Management" verändert, wurde in unserer Studie nicht untersucht. Wie in diesem Abschnitt beschrieben, traten höhere Raten an NICU Verlegungen, Hyperbilirubinämien, Hypoglykämien bei uns nicht mehr auf, sollten im Klinikalltag jedoch weiterhin beobachtet werden, um finale Empfehlungen geben zu können.

In der 39+0-39+6 SSW ist auffällig, dass der Anteil an insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen unseres Studienkollektivs unter den eingeleiteten Schwangeren signifikant höher lag (80%) vs. "Expectant Management" (31.1%). Dies könnte auch mit den Empfehlungen des Geburtsmanagements laut GDM-Leitlinie, insulinpflichtige Gestationsdiabetikerinnen zwischen der 38+0-40+6 SSW einzuleiten, wie oben schon diskutiert, begründet sein (Schäfer-Graf UM et al. 2018). Die zwei Fälle an Schulterdystokien nach Einleitung in unserem Kollektiv unterschieden sich nicht signifikant zu dem einen Fall im "Expectant Management". Kjos et al. dagegen zeigten in ihrer randomisierten Studie drei Fälle an Schulterdystokien beim "Expectant Management" (Kjos et al. 1993). Eine Einleitung mit 38 SSW hätte diese Fälle möglicherweise verhindern können. Melamed et al. empfahlen eine Einleitung vs. "Expectant Management" mit 39 SSW, da die Sectiorate (19.6% vs. 22.9%) und gleichzeitig die Anzahl an NICU Verlegungen (9.9% vs. 11.4%) am niedrigsten war (Melamed et al. 2016). Vilchez et al., die das neonatale Outcome nach einer Einleitung bei GDM Patientinnen und Patientinnen ohne GDM ab der 37+0 bis 40+6 SSW verglichen, zeigten in der 39+0-39+6 SSW die geringste Ratio für Sectiones (OR 1.26; KI 1.18-1.35) und NICU Verlegungen (OR 1.59; KI 1.46-1.73). Feghali et al. beschrieben in ihrer Studie zum Zusammenhang zwischen Gestationsalter, Einleitung und Sectiorate, dass Abwarten >39 SSW keine effektive Strategie bei GDM sei, sahen jedoch eine erhöhte Sectiorate nach Einleitung bei Multipara-Frauen mit 37 SSW (11.4%) und 38 SSW (12.5%) und wiesen darauf hin, dass eine frühere Entbindung nicht immer vorteilhaft sei (Feghali et al. 2016). Sutton konnte dagegen sogar bei mildem GDM zeigen, dass bei einer Einleitung  $\geq 41$  SSW ein dreifach höheres Risiko einer sekundären Sectio bestand als bei einer Einleitung in der 39+0-39+6 SSW (Sutton 2014). Übereinstimmend mit Melamed et al., Vilchez et al., Feghali et al. und Sutton, die eine Einleitung in der 39+0-39+6 SSW favorisierten, können auch wir aufgrund unserer im vorherigen Absatz beschriebenen Daten eine Einleitung in dieser SSW empfehlen.

In der 40+0 bis 40+6 SSW wurden in unserem Studienkollektiv, entsprechend der Richtlinien zur Geburtseinleitung bei GDM, die meisten Geburtseinleitungen (n=62 bzw. 42.8% aller Einleitungen) indiziert. Das kindliche Outcome unterschied sich aber auch in dieser SSW nicht signifikant zwischen den Patientinnen mit Einleitung und denen mit "Expectant Management"

(n=65), die im Median bis zu fünf Tage später entbunden hatten. Worda et al. favorisierten bei insulinpflichtigen Patientinnen eine Einleitung mit 40 SSW im Vergleich zu 38 SSW, da bei ihnen die Hypoglykämienrate (12.8% vs. 6.8%) signifikant und die Rate an Sectiones (18.7% vs. 24.1%) als auch die Werte an Bilirubin (im Median 7.2mg/dl vs. 9.2mg/dl) dann tendenziell geringer waren (Worda et al. 2017). Ein Nachteil ihrer Studie war das kleine Studienkollektiv (n=100). Da sie die Kollektive Einleitung (38 SSW) vs. Einleitung (40 SSW) aus rein insulinpflichtigen GDM-Patientinnen untersuchten, ist ein Vergleich zu unserer Analyse mit Einleitung vs. "Expectant Management" kritisch.

Zusammenfassend bestätigen unsere Ergebnisse, dass eine Indikation zur Geburtseinleitung bereits in der abgeschlossenen 37. SSW nur zurückhaltend gestellt werden sollte, da in dieser SSW das neonatale Outcome nachteilig war. Ab der abgeschlossenen 38. SSW war das Outcome unbeeinflusst und die Einleitungsindikation sollte indikationsgemäß gestellt werden. Unsere Daten bestätigten die Ergebnisse früherer Studien (Vilchez et al. 2015, Feghali et al. 2016, Melamed et al. 2016). Die Aussagekraft unserer Daten durch die verhältnismäßig kleine Fallzahl und der fehlenden Information zur individuellen Einleitungsindikation war eingeschränkt. Prospektiv randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen sind notwendig, um klare Daten über den idealen Zeitpunkt der Einleitung bei GDM zu generieren. Die bisher einzig randomisiert kontrollierte Studie, die durch die Geburtseinleitung bei insulinpflichtigen Schwangeren mit 38 SSW vs. "Expectant Management" eine niedrigere Rate an LGA (10% vs. 23%) und sekundären Sectiones (25% vs. 31%) zeigte, stammt aus dem Jahre 1993 (Kjos et al. 1993).

#### 7.2.6 Ist die CPR <10. Perzentile oder die CPR >10. Perzentile mit dem Outcome und Erfolg nach einer Einleitung assoziiert?

In unserer Studie war die CPR <10. Perzentile mit dem Outcome nach einer Einleitung assoziiert. Die Schwangerschaften mit einer CPR <10. Perzentile wurden signifikant früher eingeleitet (im Median 276 Tage bzw. 39 SSW) verglichen mit den Schwangerschaften CPR  $\geq$  10. Perzentile (im Median 281 Tage bzw. 40 SSW). Daher ist zu begründen, weshalb das Geburtsgewicht niedriger (im Median 3333g vs. 3510g) und die SGA Rate größer (18.2% vs. 3.3%) sein könnte. Der Nabelarterien-pH-Wert war mit 7.27 im Median besser beim Kollektiv CPR <10. Perzentile. Ebenso weitere Parameter des neonatalen Outcomes wie der APGAR nach 5 Minuten, die Rate an Hypoglykämien und respiratorische Anpassungsstörungen, die geringfügig besser waren (vgl. Tabelle 18). In der Studie von Gibbons et al. mit 1089 GDM

Patientinnen, die in ein Kollektiv mit CPR <10. Perzentile (n=108) vs. ein Kollektiv mit CPR 10.-90. Perzentile vs. ein Kollektiv CPR >90. Perzentile unterteilt wurden, waren laut Diskussion fast alle (keine Fallzahl angegeben) eingeleitet worden (Gibbons et al. 2017b). Um ihre Studie mit unserer vergleichen zu können, sollte das Kollektiv CPR 10.-90. Perzentile mit dem Kollektiv CPR > 90. Perzentile, soweit möglich, zusammengefügt werden. Das Gestationsalter in dem Kollektiv CPR <10. Perzentile war im Median mit 37.2 SSW geringer als in unserem Kollektiv mit 39 SSW, im Kollektiv CPR  $\geq$ 10. Perzentile war bei ihnen mit 38.1 SSW auch geringer als unseres mit 40 SSW. Dies erklärt auch ihre höhere Rate an SGA Feten (38%) im Kollektiv CPR <10. Perzentile verglichen mit unserer (18.2%). Der pH-Wert ihrer Studie kann nicht mit unserem verglichen werden, da er nur kategorisch ( $\text{pH} \leq 7.0$ ) und zusätzlich mit dem Laktat betrachtet wurde. Die höhere Rate an Hypoglykämien mit 17.6% im Kollektiv CPR <10. Perzentile vs. 11.2% im Kollektiv CPR >10. Perzentile in ihrer Studie ist möglicherweise auf das niedrigere Gestationsalter oder die mangelnde Glukoseeinstellung zurückzuführen. Die Rate an sekundären Sectiones unterschied sich nicht signifikant in ihrem Kollektiv mit einer CPR <10. Perzentile (18.5%) vs. mit einer CPR  $\geq$ 10. Perzentile (18.8%), wobei eine Einleitung aufgrund fetalen Stresses eher bei dem Kollektiv CPR <10. Perzentile (5.6% vs. 3.8%) indiziert wurde. In unserem Studienkollektiv war die Rate der sekundären Sectiones nach Geburtseinleitung beim Kollektiv CPR <10. Perzentile (22.7%) höher als beim Kollektiv CPR  $\geq$ 10. Perzentile (14.6%), wengleich ebenso nicht signifikant. Möglicherweise ist dies in unserer Studie auf eine rechtzeitige Geburtseinleitung zurückzuführen oder die niedrige Fallzahl. In einer Studie von Fiolna et al. wurde die CPR 24 Stunden vor einer Geburtseinleitung gemessen und zeigte eine Assoziation zwischen einer CPR <10. Perzentile und einer erhöhten Rate an sekundären Sectiones (19.7%) aufgrund fetalem Stresses nach Einleitung (Fiolna et al. 2019). Die Studie von Fiolna et al. lässt sich dabei nicht unmittelbar mit unserer Studie vergleichen. Die Fallzahl der wegen GDM eingeleiteten Patientinnen (n=160) von insgesamt 1902 Patientinnen, die in dieser Studie analysiert wurden, ist gering. Zusätzlich wurden die neonatalen Outcomeparameter anders als unsere definiert (kategorial APGAR <7 und kategorial  $\text{pH} < 7.0$ ; keine Angabe zu Hypglykämien, respiratorischen Anpassungsstörungen oder Hyperbilirubinämien). Weitere Studien, die die CPR <10. Perzentile vs. CPR >10. Perzentile bei GDM Patientinnen mit dem Outcome nach einer Einleitung assoziieren, liegen nach meinem Kenntnisstand nicht vor.

Bei dem Vergleich der Patientinnen mit einer CPR <10. Perzentile zwischen den Kollektiven mit Einleitung vs. ohne Einleitung zeigte sich, dass das Gestationsalter mit nur einem Tag Unterschied nahezu identisch und der Geburtsmodus und das kindliche Outcome unbeeinflusst

durch die Einleitung waren. Eine Einleitung führte mit 22.7% zu weniger sekundären Sectiones, als ohne Einleitung (40%), wenngleich nicht signifikant. Die geringe Fallzahl (22 Patientinnen mit Einleitung vs. 15 Patientinnen ohne Einleitung) könnte der Grund sein, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven sichtbar wurde. Es wäre möglich, dass Patientinnen mit einer niedrigen CPR, die keine Einleitung erhielten von einer solchen profitiert hätten und die Rate an sekundären Sectiones folglich in dem Kollektiv ohne Einleitung niedriger gewesen wäre (vgl. Tabelle 19). Auch der beobachtete signifikant geringere pH-Wert im Nabelschnurblut (im Median 7.23 im Kollektiv ohne Einleitung vs. 7.27 im Kollektiv mit Einleitung), sowie die tendenziell höhere Hypoglykämie- (14.3% vs. 0%) und Hyperbilirubinämierate (42.9% vs. 27.8%) könnten auf einen Benefit der Geburtseinleitung bei Schwangerschaften mit einer niedrigen CPR hinweisen. Dennoch ist zu beachten, dass die Rate an NICU Verlegung nach einer Geburtseinleitung (14.3% vs. 7.7%) höher war, möglicherweise aufgrund respiratorischer Anpassungsstörungen oder anderer Gründe, die in dieser Studie nicht analysiert werden konnten. Auch in der Analyse der Einleitung vs. einem "Expectant Management" in der jeweiligen SSW bei Patientinnen mit einer CPR <10. Perzentile unterschieden sich der Geburtsmodus und die NICU Verlegung nicht signifikant (vgl. Kapitel 6.6.6). Studien anderer Autoren, die diese Aspekte analysieren, sind nach meinem Kenntnisstand nicht vorhanden und können daher nicht mit unseren Daten verglichen werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass trotz einer höheren SGA-Rate bei einer CPR <10. Perzentile die Kinder in unserem Kollektiv nach Einleitung kein ungünstigeres Outcome zeigten, und dass eine Einleitung nicht nachteilig war. Dies spricht eher für eine Einleitung in dem Kollektiv CPR <10. Perzentile. Ungewiss bleibt, wie das Outcome sich entwickelt hätte, wenn diese Schwangerschaften später oder nicht eingeleitet worden wären. Die vorliegende Studie, in der analysiert wurde, ob die CPR als Entscheidungshilfe für eine Einleitung oder ein "Expectant Management" herangezogen werden kann, ist in diesem Aspekt nicht aussagekräftig, weil bei einer CPR <10. Perzentile vermutlich während der Laufzeit eine großzügige Indikation zur Einleitung gestellt wurde und die Studie vom Design nicht angelegt war, um diese Fragestellung verblindet zu untersuchen. Um signifikante Unterschiede nachzuweisen, wäre eine randomisierte prospektive Studie mit einer größeren Fallzahl empfehlenswert. Letztlich kann daher keine abschließende Empfehlung zur Bedeutung der CPR für die Entscheidung zur Einleitung bei GDM formuliert werden.

### 7.2.7 Welche Prädiktoren der Dopplerparameter weisen auf ein ungünstiges neonatales Outcome hin?

In unserer Studie konnte mittels der ROC-Analysen gezeigt werden, dass bei Betrachtung der Outcomeparameter kindliche Azidose (Nabelarterien pH<7.2) (AUC 0.580; p=0.438), NICU Verlegung (AUC 0.425; p=0.302) oder des kombinierten neonatalen Outcome (AUC 0.537; p=0.502) die CPR keinen signifikant prädiktiven Wert für ein ungünstiges neonatales Outcome hatte. Im Gegensatz dazu hatte der isoliert betrachtete PI der A. cerebri media einen signifikant prädiktiven Wert für eine mittelschwere kindliche Azidose (Nabelarterien-pH < 7.1) (AUC 0.739; p=0.021; KI 0.538;0.941). Dies bestätigt den Zusammenhang zwischen dem PI der ACM und einer verminderte Stressresistenz des Fetus, die dann während der Geburt schneller zu einer Azidose beim Kind führt. Die Frage war dabei, ob es für den ACM-PI einen Cut-off-Wert gibt, ab dem bei den betroffenen Gestationsdiabetikerinnen Konsequenzen für das Geburtsmanagement gezogen werden sollten. Hierzu wurde die Bestimmung des Youden-Index verwendet, der im Rahmen der ROC-Analysen bestimmte, ab welchem Schwellenwert sich die Kollektive im Outcome am besten unterscheiden (Ruopp et al. 2008). In unserer Analyse ergab sich für den ACM-PI ein Cut-off-Wert von 1.830, der mit Hilfe des maximalen Youden-Index (0.493) die optimale Balance zwischen Sensitivität (62.5%) und Spezifität (86.8%) anzeigte (vgl. Tabelle 31). Das bedeutet, dass bei einem ACM-PI von >1.830 62.5% der Patientinnen tatsächlich eine fortgeschrittene Azidose entwickelten und identifiziert wurden, während 37.5% der Fälle trotz niedrigerem ACM-PI eine Azidose entwickelten, aber nicht erkannt wurden und 13.2% falsch positiv waren. In unserem Kollektiv lag bei 14.9% ein ACM-PI >1.83 vor. Der ACM-PI von 1.83 erscheint im klinischen Alltag sehr hoch für eine Doppleruntersuchung am Termin und die geringe Sensitivität mit 62.5% relativiert den klinischen Nutzen. Im Vergleich dazu, könnte bei Betrachtung der ROC-Kurve (Abbildung 30), eine höhere Sensitivität (75%) bei einem Cut-off-Wert von 1.435 erreicht werden. Zugleich müsste jedoch eine deutlich geringere Spezifität (54.7%) mit einem höheren Anteil an falsch positiven Fällen (45.3%) akzeptiert werden, dass ebenso in der Klinik von geringem Nutzen wäre. Als Konsequenz für die Geburtsmediziner kann aus unseren Daten dennoch festgehalten werden, dass bei einem ACM-PI von 1.83 und darüber im Geburtsmanagement mit einer reduzierten Stressresistenz des Kindes und damit mit einer höheren Gefährdung des Kindes durch Azidose zu rechnen ist. In der Konsequenz sollten Maßnahmen wie eine frühere Geburtseinleitung, die Vermeidung protrahierter Geburtsverläufe und ein rechtzeitiges Handeln bei pathologischem CTG mit großzügiger Sectioindikation erfolgen. Den ACM-PI am Termin bei GDM als Prädiktor für einen niedrigen pH zu nutzen, wurde in der aktuellen Studie von

Familiari et al. an 130 GDM-Patientinnen nicht untersucht. Sie beschrieben jedoch einen signifikant prädiktiven Wert (AUC 0.8;  $p=0.05$ ) des ACM-PI für ein "composite neonatal Outcome", in dem ein niedriger pH mit fetaler Bradykardie, Notsectio und NICU Verlegung zusammengefasst wurde. Für das "composite neonatale Outcome" wurde in ihrer Studie ein Cut-off-Wert des ACM-PI von 1.105 angegeben, um eine Sensitivität von 57% zu erreichen. Ein signifikant prädiktiver Nutzen der CPR konnte in ihrer, wie in unserer Studie, nicht gezeigt werden (Familiari et al. 2018).

#### 7.2.8 Welche unabhängigen Variablen haben einen Einfluss auf das Outcome?

Unter Verwendung von multivariaten binären logistischen Regressionsanalysen, die einen Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Variablen (CPR, SSW, BMI, Gewichtszunahme, HbA1c, Schätzwicht Perzentile, Einleitung) und einer abhängigen Outcomevariable darstellen, konnte für die CPR kein Einfluss auf die Outcomeparameter vaginale Geburt (Erfolg eines TVB) oder neonatales Outcome gezeigt werden. Dagegen erhöhte eine geringe Perzentile des Schätzwichts nach Voigt signifikant das Risiko für eine NICU Verlegung ( $p=0.045$ ). Fiel die Perzentile um einen Punkt, dann stieg das Risiko einer NICU Verlegung um 2.3% (OR 0.977, KI 0.955-0.999). Dies könnte möglicherweise durch eine abnehmende Plazentafunktion mit darauffolgender Wachstumsretardierung oder Unterversorgung mit geringen fetalen Reserven und einer fetalen Dekompensation sub partu bei geringerem Schätzwicht zu begründen sein. Auch wenn Gibbons et al. in ihrer Studie zum Zusammenhang zwischen der CPR und dem neonatalen Outcome bei GDM eine niedrige CPR, unabhängig von der Therapieart (Diät/orale Antidiabetika/Insulin), mit einem ungünstigen neonatalen Outcome assoziierten, konnten auch sie keinen signifikant unabhängigen Einfluss auf eine spontan vaginale Geburt (OR 1.04; KI 0.70-1.55;  $p=0.8034$ ) beschreiben. Im Gegensatz zu unserer Studie, zeigten sie jedoch einen signifikanten Einfluss der CPR  $<10$ . Perzentile für eine NICU Verlegung (OR 3.36; KI 2.19-5.16;  $p < 0.001$ ), einen Einfluss des Schätzwichts wurde jedoch nicht untersucht (Gibbons et al. 2017b). Melamed et al. analysierten in ihrer retrospektiven Erhebung den Einfluss der CPR nicht, sie stellten aber den Einfluss einer zu frühen Einleitung mit 38 SSW und das damit verbundene Risiko einer NICU Verlegung fest (OR 1.36; KI 1.09-1.69) und empfahlen bei einem geringeren Risiko erst in der 39+0-39+6 SSW (OR 0.83; KI 0.61-1.11) die Einleitung (Melamed et al. 2016). Unsere Studie zeigte keinen unabhängigen Einfluss einer Einleitung auf die NICU Verlegung (OR 1.642; KI 0.482-5.599;  $p=0.428$ ), teilte in der logistischen Regressionsanalyse jedoch nicht wie Melamed

et al. die Einleitung in die einzelnen Schwangerschaftswochen auf, sodass diese nicht abschließend verglichen werden können.

Zusammenfassend zeigt sich, dass es zwar bei einer Reduktion des fetalen Wachstums zu einer signifikanten Risikoerhöhung für ein nachteiliges neonatales Outcome kommt, die CPR hier jedoch ohne Einfluss bleibt. Dies gilt unter den genannten Einschränkungen, dass möglicherweise Patientinnen mit auffälliger CPR bereits früher, also rechtzeitig, entbunden wurden und somit der Einfluss der CPR auf das neonatale Outcome reduziert wurde.

#### 7.2.9 Kann die CPR als Prognosefaktor für GDM Patientinnen verwendet werden?

Auch wenn der positive Nutzen der CPR-Bestimmung vor dem Geburtstermin in zwei unabhängigen Reviews kürzlich von DeVore und Dunn et al. analysiert wurde, ist auch in der Literatur weiter unklar, bei welchen Patientinnen die CPR eine Aussagekraft für das geburtshilfliche und neonatale Outcome hat (DeVore 2015, Dunn et al. 2017). Erklärend wurde in einer weiteren Studie darauf hingewiesen, dass die prognostische Genauigkeit der CPR sehr variere und die Wertigkeit der CPR in verschiedenen Subgruppen untersucht werden sollte (Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al. 2018). Unsere GDM-Patientinnen bildeten eine solche Subgruppe.

In einer früheren Studie konnten To und Mok keine Unterschiede in dem UA-PI während der 36-40 SSW bei GDM verglichen zu normoglykämischen Schwangerschaften zeigen (To und Mok 2009). In unserer Studie ähnelte der UA-PI während der 36+0 bis 40+6 SSW den Referenzwerten nach Ciobanu, in der unselektiert alle Schwangerschaften eingeschlossen wurden, bei denen eine Routineuntersuchung der CPR erfolgte (Ciobanu 2019). Reitter et al. beschrieben bereits in einer Studie, dass Dopplerparameter bei GDM Patientinnen unauffällig wären, wenn sie metabolisch gut eingestellt seien (Reitter et al. 2011). Da die in unserer Studie eingeschlossenen Patientinnen eine gute Stoffwechselkontrolle aufwiesen, würde eine Abhängigkeit der Einstellung für die Aussagekraft der CPR erklären, weshalb die CPR in unserer Studie kein Prädiktor für das neonatale Outcome darstellt.

Wenngleich Gibbons eine niedrige CPR bei GDM Patientinnen mit einem ungünstigen neonatalen Outcome assoziierte, konnten auch Familiari et al., sowie unsere Studie, keinen signifikant prädiktiven Wert der CPR für ein ungünstiges neonatales Outcome nachweisen. Es



konnte lediglich ein, wenn auch geringer, prädiktiver Nutzen des ACM-PI für eine fortgeschrittene Azidose festgestellt werden. Zusammenfassend scheint der ACM-PI der CPR in der Prädiktion eines möglichen fetalen ungünstigen Outcomes in unserer Studie überlegen. Taricco kam in einer Studie bei der der pH, die Sauerstoffsättigung, Glukose- sowie Laktatkonzentration in der UA bei GDM im Vergleich zu normoglykämischen Schwangerschaften evaluiert wurde, zu dem Fazit, dass bei Gestationsdiabetikerinnen trotz guter Einstellung eine fetale physiologische Sauerstoffversorgung und ein metabolisches Milieu nicht gesichert ist. Spekulation bleibt, dass die hypoxischen Veränderungen in diabetischen Schwangerschaften dabei eher auf strukturelle Veränderungen in der Plazenta zurückzuführen sind und daher bei GDM auch die typischen Dopplerveränderungen zum Schwangerschaftsende mit ansteigendem UA-PI und einem abnehmenden ACM-PI ausbleiben. Da sich die CPR mathematisch aus dem Quotienten des ACM-PI und des UA-PI ergibt, ist die CPR bei diabetischen Schwangerschaften möglicherweise nicht aussagekräftig. Histologische Untersuchungen von Plazenten nach Schwangerschaften mit GDM, deren strukturelle Veränderung mit den Ergebnissen der Doppleruntersuchungen verglichen werden, könnten hier weiteren Aufschluss geben und sind aktuell geplant.

## 8 Schlussfolgerungen

Die Dopplersonographie ist eine nichtinvasive, risikoarme und schnelle Methode zur Beurteilung der Durchblutung von Fetus und Plazenta, die zunehmend an Bedeutung zur Zustandsbeurteilung des Kindes am Ende der Schwangerschaft gewinnt. Die CPR gilt als Marker für ein Oxygenierungsdefizit des Feten und zeigte in bisherigen Studien einen signifikanten Nutzen, um ein erhöhtes Risiko für ein ungünstiges perinatales Outcome bei SGA-Feten zu erkennen. Da Schwangere mit GDM ein Risikokollektiv darstellen und der GDM in Terminnähe mit einer Plazentafunktionsstörung assoziiert ist, sollte geprüft werden, welchen Einfluss die CPR bei GDM Patientinnen auf das neonatale Outcome bei intendierter Spontangeburt am Termin hat.

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine CPR <10. Perzentile mit einem signifikant erhöhten Anteil an SGA-Feten, einem niedrigeren Geburtsgewicht und kürzeren Gestationsalter assoziiert ist. Im Rahmen der Prüfung der Bedeutung der CPR <10./ ≥ 10. Perzentile auf das Outcome mittels logistischer Regressionsanalysen konnte keinen Einfluss auf eine vaginale Geburt, ein ungünstiges kombiniertes neonatales Outcome oder eine NICU Verlegung gezeigt werden.

Die isolierte Betrachtung des ACM-PI erscheint in der Prädiktion eines möglichen fetalen ungünstigen Outcomes der CPR in unserer Studie überlegen. Dies konnte mittels ROC-Analysen gezeigt werden. Obwohl im Zeitraum, der in unserer Studie retrospektiv betrachtet wurde, die CPR noch keinen strukturierten Eingang in das Management hatte, haben Geburtshelfer die CPR bereits berechnet und auch beachtet. Der hierdurch entstandene Bias könnte einen möglicherweise bestehenden Einfluss der CPR überdecken.

Bei Feten mit einer CPR <10. Perzentile, deren Mütter eine Geburtseinleitung hatten, zeigte sich ein signifikant höherer Nabelarterien-pH-Wert, als bei den Feten der Mütter ohne Einleitung. Diese Daten können als Hinweis auf den Nutzen einer Geburtseinleitung im Kollektiv der Gestationsdiabetikerinnen bei abnehmender CPR gedeutet werden. Es ist jedoch zu beachten, dass eine Einleitung in der 37+0-37+6 SSW zu signifikant höheren Hyperbilirubinämieraten führt und deshalb nicht vor der 38+0 SSW empfohlen werden sollte. In unserer Studie konnte ab der 38+0 SSW kein Nachteil einer Einleitung identifiziert werden. Welches Kollektiv letztendlich von einer Einleitung profitiert, kann jedoch aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden.

## 9 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Acharya G, Ebbing C, Karlsen HO, Kiserud T, Rasmussen S. 2019. Sex-specific reference ranges of cerebroplacental and umbilicocerebral ratios: A longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*.
- Apgar V. 1953. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*, 32 (4):260-267.
- Arbeille P, Patat F, Tranquart F, Body G, Berson M, Roncin A, Saliba E, Magnin G, Berger C, Pourcelot L. 1987. Doppler examination of the umbilical and cerebral arterial circulation of the fetus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 16 (1):45-51.
- Bacak SJ, Olson-Chen C, Pressman E. 2015. Timing of induction of labor. *Semin Perinatol*, 39 (6):450-458.
- Bas-Iando M, Srebnik N, Farkash R, Ioscovich A, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. 2014. Elective induction of labor in women with gestational diabetes mellitus: an intervention that modifies the risk of cesarean section. *Arch Gynecol Obstet*, 290 (5):905-912.
- Baschat AA, Gembruch U. 2003. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21 (2):124-127.
- Binder J, Monaghan C, Thilaganathan B, Morales-Rosello J, Khalil A. 2018. Reduced fetal movements and cerebroplacental ratio: evidence for worsening fetal hypoxemia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51 (3):375-380.
- Bligh LN, Alsolai AA, Greer RM, Kumar S. 2018. Cerebroplacental ratio thresholds measured within 2 weeks before birth and risk of Cesarean section for intrapartum fetal compromise and adverse neonatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52 (3):340-346.
- Brown J. 2017. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017 (5).
- Brown J, Ceysens G, Boulvain M. 2017. Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 6:CD012202.
- Capula C, Mazza T, Vero R, Costante G. 2013. HbA1c levels in patients with gestational diabetes mellitus: Relationship with pre-pregnancy BMI and pregnancy outcome. *J Endocrinol Invest*, 36 (11):1038-1045.
- Ciobanu A. 2019. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 53 (4):465-472.
- Dall'Asta A, Ghi T, Rizzo G, Cancemi A, Aloisio F, Arduini D, Pedrazzi G, Figueras F, Frusca T. 2019. Cerebroplacental ratio assessment in early labor in uncomplicated term pregnancy and prediction of adverse perinatal outcome: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53 (4):481-487.

- DeVore GR. 2015. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 213 (1):5-15.
- Dunn L, Sherrell H, Kumar S. 2017. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta*, 54:68-75.
- Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. 2007. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30 (3):287-296.
- Ensenauer R, Brandhuber L, Zwafink C, Anzill S, Roscher A, Netz H. 2015. Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal Glycated Hemoglobin at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal Postpartum Risks: The Prospective PEACHES Mother-Child Cohort. *Clinical chemistry*, 61 (11):1381-1390.
- Fadda GM, D'Antona D, Ambrosini G, Cherchi PL, Nardelli GB, Capobianco G, Dessole S. 2001. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med*, 46 (4):365-370.
- Familiari A, Neri C, Vassallo C, Di Marco G, Garofalo S, Martino C, Degennaro V, Lanzone A. 2018. Fetal Doppler Parameters at Term in Pregnancies Affected by Gestational Diabetes: Role in the Prediction of Perinatal Outcomes. *Ultraschall Med*.
- Farrar D, Duley L, Dowswell T, Lawlor DA. 2017. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev*, 8:CD007122.
- Feghali MN, Caritis SN, Catov JM, Scifres CM. 2016. Timing of delivery and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 215 (2):243 e241-247.
- Feig DS. 2018. Diabetes and Pregnancy. *Canadian Journal of Diabetes*, 42:S255-S282.
- Fiolna M, Kostiv V, Anthoulakis C, Akolekar R, Nicolaides KH. 2019. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio in women undergoing induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53 (4):473-480.
- Fritsche L, Hummel J, Heni M, Fritsche A. 2019. Langzeitfolgen und Präventionsstrategien für Frauen nach Gestationsdiabetes. *Diabetologie*, 15 (8):717-728.
- Gibbons A, Flatley C, Kumar S. 2017a. The fetal cerebro-placental ratio in diabetic pregnancies is influenced more by the umbilical artery rather than middle cerebral artery pulsatility index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 211:56-61.

- Gibbons A, Flatley C, Kumar S. 2017b. Cerebroplacental ratio in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50 (2):200-206.
- Gluckman PD. 2008. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *The New England Journal of Medicine*, 359 (1):61-73.
- Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. 1992. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*, 79 (3):416-420.
- Gross J. 2017. Gestationsdiabetes. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*, 17 (46).
- Groten T. 2018. Maternale Erkrankung mit Auswirkung auf die Plazenta - Diabetes Mellitus. In: Huppertz B, Hrsg. *Die Plazenta: Grundlagen und klinische Bedeutung*. Erste Aufl. Berlin: Springer, 359-373.
- Groten T. 2019. Geburtshilfliche Betreuung von Frauen mit Gestationsdiabetes. *Diabetologe*, 15 (8):699-709.
- Guo XY, Shu J, Fu XH, Chen XP, Zhang L, Ji MX, Liu XM, Yu TT, Sheng JZ, Huang HF. 2019. Improving the effectiveness of lifestyle interventions for gestational diabetes prevention: a meta-analysis and meta-regression. *Bjog*, 126 (3):311-320.
- Hay WW, Jr. 2012. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep*, 12 (1):4-15.
- Hesse V. 2016. Längsschnittstudie des aktuellen Wachstums 0- bis 6-jähriger deutscher Kinder: Teil 1: Longitudinale Entwicklung von Körperlänge/Körperhöhe, Körpergewicht, des Körpermassenindex (KMI/BMI) und des Ponderal-Index – Wachstumsgeschwindigkeitskurven und Vorstellung eines neuen Somatogramms. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 164 (6):478-496.
- Holt H. 2015. NICE's latest guidelines on diabetes in pregnancy: getting the balance right. *Practical Diabetes*, 32 (3):87-88a.
- IQTIG. 2018. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren, Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Stand 01.08.2018
- Khalil A, Morales-Rosello J, Khan N, Nath M, Agarwal P, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. 2017. Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am J Obstet Gynecol*, 216 (6):606 e601-606 e610.
- Khalil AA, Morales-Rosello J, Elsaddig M, Khan N, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. 2015a. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term. *Am J Obstet Gynecol*, 213 (1):57 e51-57 e57.
- Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. 2015b. Is fetal cerebroplacental ratio

- an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *Am J Obstet Gynecol*, 213 (1):54.e51-10.
- Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. 1993. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol*, 169 (3):611-615.
- Kleinwechter H. 2019. Gestationsdiabetes mellitus nach WHO-2013-Kriterien–Qualitätsanalyse von 1074 Einzelschwangerschaften auseinander Diabetes-Schwerpunktpraxis (prospektive Kohortenstudie 2012–2017). Thiem.
- Kleinwechter H, Laubner K. 2019. Konservative und medikamentöse Therapie des Gestationsdiabetes mellitus. *Diabetologe*, 15 (8):710-716.
- Kozhimannil KB. 2009. Association Between Diabetes and Perinatal Depression Among Low-Income Mothers. *JAMA*, 301 (8):842-847.
- Landon MB. 2009. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 361 (14):1339-1348.
- Lapolla A, Metzger BE. 2018. The post-HAPO situation with gestational diabetes: the bright and dark sides. *Acta Diabetol*, 55 (9):885-892.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D. 2011. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med*, 28 (9):1074-1077.
- Lapolla A, Dalfrà M, Bonomo M, Paretto E, Mannino D, Mello G, DiCianni G. 2009. Gestational diabetes mellitus in Italy: A multicenter study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 145 (2):149-153.
- Laurin J. 1987. Fetal Blood Flow in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Retardation. *Obstetrics & Gynecology*, 69 (6):895-902.
- Meharry PM. 2019. Prevalence of gestational diabetes mellitus among women attending antenatal care at public health centers in Rwanda. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 151:252-259.
- Melamed N, Ray JG, Geary M, Bedard D, Yang C, Sprague A, Murray-Davis B, Barrett J, Berger H. 2016. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 214 (3):364 e361-368.
- Melchior H, Kurch-Bek D, Mund M. 2017. The Prevalence of Gestational Diabetes: A Population-Based Analysis of a Nationwide Screening Program. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 114 (24):412-418.
- Metzger B. 2010. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *DIABETES CARE*, 33 (3):676-682.
- 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, Sacks DA. 2008. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358 (19):1991-2002.
- Morales-Rosello J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. 2014. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43 (3):303-310.
- Morales-Rosello J, Dias T, Khalil A, Fornes-Ferrer V, Ciammella R, Gimenez-Roca L, Perales-Marin A, Thilaganathan B. 2018. Birth-weight differences at term are explained by placental dysfunction and not by maternal ethnicity. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52 (4):488-493.
- Moreta D, Vo S, Eslick GD, Benzie R. 2019. Re-evaluating the role of cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 242:17-28.
- NDDG. 1979. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 28 (12):1039.
- Nerenberg KA, Johnson JA, Leung B, Savu A, Ryan E, Chik C, Kaul P. 2013. Risks of Gestational Diabetes and Preeclampsia Over the Last Decade in a Cohort of Alberta Women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (JOGC)*, 35 (11):986-994.
- Nisa MU, Anjum S. 2018. Elective Induction versus Expectant Management of Mild Pre-Eclampsia at Term. *J Coll Physicians Surg Pak*, 28 (9):677-680.
- O'Sullivan JB, Gellis SS, Tenney BO. 1966. Gestational blood glucose levels in normal and potentially diabetic women related to the birth weight of their infants. *Diabetes*, 15 (7):466-470.
- Palatnik A, Swanson K, Churchill T, Bilski A, Grobman WA, Miller ES. 2017. Association Between Type of Screening for Gestational Diabetes Mellitus and Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol*, 130 (3):539-544.
- Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. 2013. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol*, 208 (2):124 e121-126.
- Quinlivan JA. 2011. A randomised trial of a four-step multidisciplinary approach to the antenatal care of obese pregnant women. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 51 (2):141-146.
- Reitter A, Hajduk B, Geka F, Buxmann H, Schlosser R, Louwen F. 2011. Doppler studies of gestational diabetes in the third trimester. *Ultraschall Med*, 32 Suppl 2:E162-168.
- Retnakaran R, Shah BR. 2017. Role of Type 2 Diabetes in Determining Retinal, Renal, and Cardiovascular Outcomes in Women With Previous Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 40 (1):101-108.
- Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. 2008. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J*, 50 (3):419-430.

- Schäfer-Graf U. 2019a. Aktuell geltende Leitlinie Gestationsdiabetes. *Diabetologe*, 15 (8):729-737.
- Schäfer-Graf U. 2019b. Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 14 (S 02):S196-S206.
- Schäfer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F, Groten T, Hummel S, Hösl I, Grieshop M, Kaltheuner M, Bühner C, Kautzky-Willer A LK, D B-T. 2018. Gestationsdiabetes (GDM) - Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Leitlinie der DDG und DGGG. (S3-Niveau, AWMF-Register Nr 057/008, Februar 2018)
- Schlembach D, Stepan G, Groten T, Maul H, Pecks U, Verlohren S, Binder DWJ, Raio L, Lapaire O, Reitz D, Scharrel D, Treskatsch S, Gross M, Bercz E, Winkler K, Dechend R, Steppat S, Wense Avd. 2019. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. Leitlinie der DGGG, OEGGG, SGGG (S2-Level, AWMF Register Nr 015/018, März 2019).
- Schleußner E. 2007. Fetale Programmierung. *Der Gynäkologe*, 40 (4):239-240.
- Schneider K, Gonser M, Grab D. 2012a. Standards in der Perinatalmedizin - Dopplersonographie in der Schwangerschaft. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin (AGMFM), Board für Pränatal- und Geburtsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) Deutsche Gesellschaft für Peänatal und Geburtsmedizin (DGPGM), Geutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM). AWMF-Register Nr 015/019m.
- Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, Hoelt B, Maul H. 2012b. Gestational diabetes and preeclampsia - similar risk factor profiles? Early human development, 88 (3):179.
- Smulian JC, Ananth CV, Vintzileos AM, Scorza WE, Knuppel RA. 2002. Fetal deaths in the United States. Influence of high-risk conditions and implications for management. *Obstet Gynecol*, 100 (6):1183-1189.
- Steiner, Schneider. 2018. Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 4., vollständig neu bearbeitete Auflage Aufl. Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Stupin JH. 2017. Multipler Gestationsdiabetes deutet erhöhtes Brustkrebsrisiko an. *Info Diabetologie*, 11 (2):14-15.
- Stupin JH. 2018. Auch schlanke Frauen mit Gestationsdiabetes sind metabolisch gefährdet. *Info Diabetologie*, 12 (2):20-21.
- Sutton AL, MD, PhD. 2014. Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211 (3):244.e241-244.e247.



- Taricco E. 2009. Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo: Oxygen and glucose in gestational diabetes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116 (13):1729-1735.
- Thevarajah A. 2019. Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinaemia in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3-year review. *Diabetic Medicine*, 36 (9):1109-1117.
- To WW, Mok CK. 2009. Fetal umbilical arterial and venous Doppler measurements in gestational diabetic and nondiabetic pregnancies near term. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22 (12):1176-1182.
- Vambergue A, Fajardy I. 2011. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes*, 2 (11):196-203.
- Vilchez GA, Dai J, Hoyos LR, Gill N, Bahado-Singh R, Sokol RJ. 2015. Labor and neonatal outcomes after term induction of labor in gestational diabetes. *J Perinatol*, 35 (11):924-929.
- Visser GHA, MD, PhD. 2014. Management of diabetes in pregnancy: Antenatal follow-up and decisions concerning timing and mode of delivery. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 29 (2):237-243.
- Voigt M. 2006. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 66 (10):956-970.
- Vollgraaff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, De Groot CJM, Bax CJ. 2018. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51 (3):313-322.
- Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, Schmidt MI. 2012. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*, 12:23.
- Weschenfelder. 2018a. Gestationsdiabetes bleibt ohne Einfluss auf die Makrosomierate. Thieme.
- Weschenfelder F. 2018b. Gewichtsentwicklung bei Adipositas in der Schwangerschaft – welchen Einfluss hat die Betreuung bei gleichzeitig bestehendem Gestationsdiabetes? Stuttgart · New York: Georg Thieme Verlag KG.
- WHO. 1980. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organization technical report series, 646:1.
- Worda K, Bancher-Todesca D, Husslein P, Worda C, Leipold H. 2017. Randomized controlled trial of induction at 38 weeks versus 40 weeks gestation on maternal and infant outcomes in women with insulin-

controlled gestational diabetes. *Wien Klin Wochenschr*, 129 (17-18):618-624.

ZHOU T. 2018. Prevalence and Trends in Gestational Diabetes Mellitus among Women in the United States, 2006–2016. *Diabetes*, 67 (Supplement 1):121.

# 10 Anhang

## 10.1 Abbildungsverzeichnis

|               |   |    |
|---------------|---|----|
| Abbildung 1:  | Messung der Durchblutung mittels Dopplersonographie   | 17 |
| Abbildung 2:  | Physiologischer Blutfluss der Arteria umbilicalis   | 18 |
| Abbildung 3:  | Physiologischer Blutfluss der Arteria cerebri media   | 19 |
| Abbildung 4:  | Physiologischer Blutfluss vs. "brain sparing"   | 19 |
| Abbildung 5:  | Signalanalyse. RI Resistance Index, PI Pulsatilitätsindex   | 20 |
| Abbildung 6:  | Median (-) sowie 10. und 90. Perzentile (--) des UA-PI (a) /ACM-PI (b) und der CPR (c) in Abhängigkeit vom Gestationsalter nach Ciobanu                                 | 21 |
| Abbildung 7:  | Beschreibung der Studienpopulation  | 26 |
| Abbildung 8:  | Kollektivvergleich <10.Perzentile vs. ≥10.Perzentile  | 27 |
| Abbildung 9:  | Teilkollektiv mit Einleitung und Vergleich <10. Perzentile vs. ≥ 10. Perzentile   | 28 |
| Abbildung 10: | Kollektiv CPR <10. Perzentile mit Vergleich keine Einleitung vs. mit Einleitung   | 28 |
| Abbildung 11: | abgeschlossene SSW zum Zeitpunkt der letzten CPR mit der jeweiligen Anzahl der Patientenfälle. Dabei erfolgte die letzte Messung frühestens 3 Wochen vor der Entbindung | 36 |
| Abbildung 12: | Zuletzt gemessene CPR-Werte vor Entbindung in der jeweiligen abgeschlossenen SSW  | 36 |
| Abbildung 13: | Verlauf der medianen CPR, ACM-PI und UA-PI im Studienkollektiv in den jeweiligen abgeschlossenen SSW im Vergleich zu den Referenzwerten nach Ciobanu                    | 38 |
| Abbildung 14: | Median der CPR mit IQR in den jeweiligen abgeschlossenen SSW  | 38 |
| Abbildung 15: | CPR <10. Perzentile ist assoziiert mit höherer maternaler Präeklampsierate  | 42 |
| Abbildung 16: | Verteilung des Geburtsmodus in den CPR-Kollektiven  | 42 |
| Abbildung 17: | SGA Anteil höher bei CPR <10. Perzentile  | 43 |
| Abbildung 18: | Geburtsgewicht und Ponderalindex niedriger bei CPR < 10. Perzentile   | 44 |
| Abbildung 19: | Entbindungsmodus nach TVB in Abhängigkeit von der Einleitung  | 47 |
| Abbildung 20: | Verteilung von SGA, AGA und LGA im Kollektivvergleich   | 51 |
| Abbildung 21: | Eine CPR <10. Perzentile vor einer Einleitung ist mit einem niedrigerem Geburtsgewicht und Ponderalindex assoziiert   | 51 |
| Abbildung 22: | Vergleich zwischen Schwangerschaften mit Einleitung mit solchen mit "Expectant Management"  | 54 |
| Abbildung 23: | Geburtsmodus nach Einleitung vs. "Expectant Management"   | 55 |
| Abbildung 24: | NICU Verlegung nach Einleitung vs. "Expectant Management" pro abgeschlossene SSW bei Geburt   | 63 |
| Abbildung 25: | Respiratorische Anpassungsstörungen nach Einleitung vs. "Expectant Management" pro abgeschlossene SSW bei Geburt  | 63 |
| Abbildung 26: | Hyperbilirubinämie nach Einleitung vs. "Expectant Management" pro abgeschlossene SSW bei Geburt   | 64 |
| Abbildung 27: | Hypoglykämie nach Einleitung vs. "Expectant Management" pro abgeschlossene SSW bei Geburt   | 64 |

|               |   |    |
|---------------|---|----|
| Abbildung 28: | Geburtsmodus nach CPR <10. Perzentile und Einleitung vs. "Expectant Management"   | 66 |
| Abbildung 29: | NICU Verlegung nach CPR <10. Perzentile und Einleitung vs. "Expectant Management" | 66 |
| Abbildung 30: | ROC Kurven zeigen Unterschiede der ACM-PI Prädiktion auf pH                       | 67 |

## 10.2 Tabellenverzeichnis

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1:  | Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes   | 11 |
| Tabelle 2:  | Gültige Grenzwerte im venösen Plasma für die Diagnose eines GDM   | 13 |
| Tabelle 3:  | Indikationen für eine Dopplersonographie laut AWMF 015/019  | 22 |
| Tabelle 4:  | Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss in das Studienkollektiv   | 27 |
| Tabelle 5:  | Patientenanzahl beim Vergleich der Einleitung vs. "Expectant Management" in der jeweiligen abgeschlossenen SSW  | 28 |
| Tabelle 6:  | Maternale Charakteristika im Studienkollektiv   | 35 |
| Tabelle 7:  | Zeitspanne der zuletzt gemessenen CPR vor der Entbindung  | 36 |
| Tabelle 8:  | Mediane Dopplerparameter und IQR im Studienkollektiv der SSW (35-41) im Vergleich zu Referenzwerten nach Ciobanu  | 37 |
| Tabelle 9:  | Das geburtshilfliche Outcome im Studienkollektiv  | 39 |
| Tabelle 10: | Das kindliche Outcome im Studienkollektiv   | 40 |
| Tabelle 11: | Maternale Charakteristika und geburtshilfliches Outcome der Kollektive CPR <10. Perzentile vs. CPR $\geq$ 10. Perzentile                                  | 41 |
| Tabelle 12: | Das kindliche Outcome der Kollektive CPR <10. Perzentile vs. CPR $\geq$ 10. Perzentile  | 43 |
| Tabelle 13: | Dopplerparameter im Kollektivvergleich ohne und mit Einleitung  | 45 |
| Tabelle 14: | Dopplerparameter im Kollektivvergleich ohne und mit Einleitung je abgeschlossene SSW  | 46 |
| Tabelle 15: | Geburtshilfliches Outcome in den Kollektiven ohne und mit Einleitung  | 47 |
| Tabelle 16: | Kindliches Outcome in den Kollektiven ohne und mit Einleitung   | 48 |
| Tabelle 17: | Schwangerschaftsverlauf und geburtshilfliche Outcome in den Kollektiven CPR <10. Perzentile und $\geq$ 10. Perzentile bei GDM Patientinnen mit Einleitung | 49 |
| Tabelle 18: | Kindliches Outcome nach Einleitung in den Kollektiven mit vorheriger CPR <10. Perzentile und $\geq$ 10. Perzentile  | 50 |
| Tabelle 19: | Gestationsalter und Geburtsmodus in den Kollektiven ohne und mit Einleitung bei CPR <10. Perzentile   | 52 |
| Tabelle 20: | Kindliches Outcome in den Kollektiven ohne und mit Einleitung bei CPR <10. Perzentile   | 53 |
| Tabelle 21: | Anteiliger Geburtsmodus im Vergleich mit Einleitung vs. "Expectant Management"  | 54 |
| Tabelle 22: | Einleitung vs. "Expectant Management" mit 37 SSW  | 56 |
| Tabelle 23: | Einleitung vs. "Expectant Management" mit 37 SSW bei CPR <10. Perzentile  | 57 |
| Tabelle 24: | Einleitung vs. "Expectant Management" mit 38 SSW  | 58 |
| Tabelle 25: | Einleitung vs. "Expectant Management" mit 38 SSW bei CPR <10. Perzentile  | 59 |
| Tabelle 26: | Einleitung vs. "Expectant Management" mit 39 SSW  | 60 |
| Tabelle 27: | Einleitung vs. "Expectant Management" mit 39 SSW bei CPR <10. Perzentile  | 60 |

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabelle 28: | Einleitung vs. "Expectant Management" mit 40 SSW  | 61 |
| Tabelle 29: | Einleitung vs. "Expectant Management" mit 40 SSW bei CPR <10. Perzentile                | 62 |
| Tabelle 30: | Überblick der Einleitung vs. "Expectant Management" mit den SSW bei CPR <10. Perzentile | 65 |
| Tabelle 31: | Koordinaten der ROC Kurve mit einem pH <7.1   | 67 |
| Tabelle 32: | Einflussfaktoren auf den Erfolg einer TVB (vaginale Geburt) bei 222 Patientinnen        | 69 |
| Tabelle 33: | Einflussfaktoren auf eine NICU Verlegung bei 215 Patientinnen                           | 69 |
| Tabelle 34: | Einflussfaktoren auf ein kombiniertes kindliches Outcome bei 222 Patientinnen           | 70 |

## 10.3 Anamnese-Behandlungs- und Therapieprotokoll

| GESTATIONS DIABETES                        |                             | Dokumentationsprotokoll               |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|
| Etikett                                    |                             | Datenerhebung erfolgt:                |
| Nachname                                   |                             | <input type="checkbox"/> EMIL         |
| Vorname                                    |                             | <input type="checkbox"/> Diabetesakte |
| Geburtsdatum                               |                             | <input type="checkbox"/> Krankenblatt |
|  |                             | <input type="checkbox"/> Geburtsinfo  |
| <b>voraussichtlicher Entbindungstermin</b> |                             |                                       |
| Anamnesebogen vorliegend                   | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein         |
| Geburt in:                                 |                             |                                       |

## ANAMNESE MUTTER

|                                      |                                    |  |
|--------------------------------------|------------------------------------|--|
| Diabetes mellitus Typ?               | <input type="checkbox"/> diät. GDM | <input type="checkbox"/> ins.-pfl. GDM |
| GDM Rezidiv                          | <input type="checkbox"/> ja        | <input type="checkbox"/> nein          |
| Eiilingsschwangerschaft              | <input type="checkbox"/> ja        | <input type="checkbox"/> nein          |
| 1. Konsultation an Uni in Gravidität | Datum:                             |  |
|                                      | SSW                                |  |
| Frauenarzt                           |                                    |  |
| Eigenanamnese                        |                                    |  |
| Eigenes Geburtsgewicht in g          |                                    |  |
| Aktuelle Medikation                  |                                    |  |
| Familienanamnese                     |                                    |  |
| Familienanamnese Dm:                 | Wer?                               |  |
|                                      | Diabetestyp?                       |  |
| FA: D.M. 1. Generation               | <input type="checkbox"/> ja        | <input type="checkbox"/> nein          |
| FA: D.M. 2. Generation               | <input type="checkbox"/> ja        | <input type="checkbox"/> nein          |
| Nikotin                              | <input type="checkbox"/> ja        | <input type="checkbox"/> nein          |
| während der SS aufgehört             | <input type="checkbox"/> ja        | <input type="checkbox"/> nein          |
|                                      | In .....SSW                        |  |
| Größe (cm)                           |                                    |  |
| Gewicht vor Gravidität (kg)          |                                    |  |
|                                      |                                    |  |
| Gewicht vor Entbindung. (kg)         |                                    |  |
| Gewichtszunahme in Gravidität (kg)   |                                    |  |
| RR-Therapie vor SS                   | <input type="checkbox"/> ja        | <input type="checkbox"/> nein          |
| syst. RR vor Entbindung              |                                    |  |
| Diast. RR vor Entbindung             |                                    |  |
| RR-Therapie vor Entbindung           | <input type="checkbox"/> ja        | <input type="checkbox"/> nein          |
| syst. RR nach SS                     |                                    |  |
| diast. RR nach SS                    |                                    |  |
| RR-Therapie nach Entbindung          | <input type="checkbox"/> ja        | <input type="checkbox"/> nein          |

**SOZIALSTATUS**

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Familienstand         | <input type="checkbox"/> allein lebend<br><input type="checkbox"/> Partnerschaft<br><input type="checkbox"/> verheiratet   |
| Soz. Anamnese/Beruf   |  |
| Schulklassenabschluss | <input type="checkbox"/> unbekannt<br><input type="checkbox"/> <9. Klasse (kein Abschluss)<br><input type="checkbox"/> Hauptschule (9.Kl.)<br><input type="checkbox"/> 10. Klasse<br><input type="checkbox"/> Abitur |
| Ausbildungsabschluss  | <input type="checkbox"/> unbekannt<br><input type="checkbox"/> keinen<br><input type="checkbox"/> Lehre<br><input type="checkbox"/> FS<br><input type="checkbox"/> Ing-Schule<br><input type="checkbox"/> HS         |
| arbeitslos            | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt   |
| berufliche Tätigkeit  | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt   |

**GYNÄKOLOGISCHE ANAMNESE**

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| Entbindungstermin (vET)             |  |
| Gravida:                      Para: |  |
| Frühgeburt                          | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <u>                    </u> Anzahl |
| Lebendgeburten                      | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <u>                    </u> Anzahl |
| Totgeburt                           | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <u>                    </u> Anzahl |
| Abort                               | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <u>                    </u> Anzahl |
| Abruptio                            | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <u>                    </u> Anzahl |
| Extrauterine Gravidität             | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <u>                    </u> Anzahl |
| Geburt                              | SSW                      Gewicht   |

**STOFFWECHSEL DER MUTTER**

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| 50g-Screening                        | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein<br>Wert (mmol/l):<br>Datum: |
| 75g-oGTT                             | <input type="checkbox"/> extern <input type="checkbox"/> intern<br>Datum:             |
| oGTT nüchtern kapillär (mmol/l)      |   |
| oGTT 1h-Wert kapillär (mmol/l)       |   |
| oGTT 2h-Wert kapillär (mmol/l)       |   |
| Plasmaglukovenöser nüchtern (mmol/l) |   |
| Plasmaglukovenöser 1h-Wert (mmol/l)  |   |
| Plasmaglukovenöser 2h-Wert (mmol/l)  |   |
|                                      |   |
|                                      |   |
|                                      |   |

|   |                             |                               |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Postpartaler oGTT vorliegend            | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Postpartaler oGTT unauffällig           | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Pp Plasmaglukovenöser nüchtern (mmol/l) |                             |                               |
| Pp Plasmaglukovenöser 1h-Wert (mmol/l)  |                             |                               |
| Pp Plasmaglukovenöser 2h-Wert (mmol/l)  |                             |                               |
|   |                             |                               |
|   |                             |                               |
| TSH bei Diagnose                        |                             |                               |
| HbA1c bei Diagnose                      |                             |                               |
| <i>HbA1c Diagnose relativ</i>           |                             |                               |
| HbA1c-Normbereich exakt angeben         |                             |                               |
|   |                             |                               |
| HbA1c Entbindung absolut                |                             |                               |
| <i>HbA1c-Entbindung relativ</i>         |                             |                               |
| HbA1c-Normbereich exakt angeben         |                             |                               |
|   |                             |                               |

**DIABESTHERAPIE**

|                                    |  |                                      |
|------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Ausschließlich diät. Behandlung    | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein        |
| Insulintherapie                    | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein        |
| Beginn Insulin                     | Datum:<br>SSW:   |                                      |
| Grund für Insulintherapie:         | <input type="checkbox"/> Nichterreichen Therapieziel strenge Normoglykämie<br><input type="checkbox"/> makrosomes fetales Wachstum<br><input type="checkbox"/> Akzeleration des Wachstums<br><input type="checkbox"/> AU > 75%, asymmetrisches Wachstum<br><input type="checkbox"/> hochpath. oGTT und Nüchtern-BZ > 6 mmol/l<br><input type="checkbox"/> Wdh. nüchtern Werte > 5,0 mmol/l<br><input type="checkbox"/> Unzureichende KE-Mengen/d<br><input type="checkbox"/> .....<br>.....<br>..... |                                      |
| Art Insulin                        | <input type="checkbox"/> Mahlzeiteninsulin <input type="checkbox"/> Basalinsulin<br><input type="checkbox"/> beides<br><input type="checkbox"/> Actrapid <input type="checkbox"/> Novorapid<br><input type="checkbox"/> Protaphane <input type="checkbox"/> .....  |                                      |
| Verlauf (subjektiv)                | <input type="checkbox"/> problemlos  | <input type="checkbox"/> kompliziert |
| Stationäre Einstellung im Verlauf: | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein        |
| Besonderheiten:                    |  |                                      |
| Max. Anzahl der Injektionen/Tag    |  |                                      |
| Max. Kurzzeit-Insulindosis IE/Tag  |  |                                      |
| Max. Basal-Insulindosis IE/Tag     |  |                                      |
| Max. Gesamt-Insulin-Dosis IE/Tag   |  |                                      |
| Insulin nach Entbindung            | <input type="checkbox"/> ja  | <input type="checkbox"/> nein        |



**SCHWANGERSCHAFT/GEBURT**

|   |  |   |
|---|--|---|
| Präeklampsie/ Eklampsie/SIH/HELLP<br>in SSW                               | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| Harnwegsinfekt SS   | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| Antibiotikatherapie   | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| vorzeitige Wehen  | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| Vorzeitige Wehen (SSW)  |  |   |
| Cervixinsuffizienz  | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| Cervixinsuffizienz (SSW)  |  |   |
| Anmerkungen zur Schwangerschaft<br>(Schwangerschaftsrisiken, Medikamente) |  |   |
| Abort   | <input type="checkbox"/> nein              | <input type="checkbox"/> spontan <input type="checkbox"/> induziert |
| Totgeburt (aktuell);<br>SSW des Aborts / Totgeburt                        | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| Verlust gesamt (induzierter Abort + Totgeburt)                            | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| Fehlbildung (einschl. Abort + Totgeburt)                                  | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
|   | Diagnose:                                  |   |
| Geburtsdatum  |  |   |
| Geburtsort  |  |   |
| SSW am Entbindungstermin  |  |   |
| Spontangeburt   | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| Sectio  | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| primäre Sectio  | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| sekundäre Sectio  | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| Forceps/Vakuumextraktion  | <input type="checkbox"/> ja                | <input type="checkbox"/> nein                                       |
| Indikation zur Sectio/Forceps   |  |   |
| Anmerkung zur Entbindung<br>(Geburtsrisiken)                              | <input type="checkbox"/> Geburtseinleitung |   |
| APGAR 1   |  |   |
| APGAR 5   |  |   |
| APGAR 10  |  |   |
| arterieller Nabel pH  |  |   |
| Plazentagewicht   |  |   |

**KIND**

|   |  |
|---|--|
| Name des Kindes   |  |
| Frühgeburt (<37.SSW)  | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Mehrling 1. Kind / 2. Kind (Geburtsfolge)                   | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Geschlecht  | <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich  |
| Gewicht des Kindes (g)                                      |  |
| Größe des Kindes (cm)                                       |  |
| Kopfumfang (cm)   |  |
| Perzentile Geburtsgewicht (nach Voigt)                      |  |
| Makrosomie  | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| small for gestational age-Kind (<10.Percentile)             | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
|   |  |
| Verlegung in Kinderklinik/NEO                               | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Grund der Verlegung   |  |
| Anzahl d. Behandlungstage in Kinderklinik                   |  |
| Perinataltod  | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Todesursache Kind   |  |
| Fehlbildung   | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein<br><input type="checkbox"/> Minor <input type="checkbox"/> Major <input type="checkbox"/> Gendefekt<br>Welche? |
| Geburtstrauma   | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Trauma-Diagnose   |  |
| Diagnosen Kind  |  |
| max. Bilirubinspiegel in $\mu\text{mol/l}$                  |  |
| Lebenstag des max. Bilirubinspiegels                        |  |
| Hyperbilirubinämie (>180 $\mu\text{mol/l}$ o. Fototherapie) | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Fetopathie  | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Hypocalzämie  | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| C-Peptid (0,8-4,2 ng/ml)                                    |  |
| Insulinspiegel Kind pp                                      |  |
| BG-Minimum (1.-2.LT); mmol/l                                |  |
| Hypo Kind; BG<1,7 mmol/l                                    | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Respiratorische Anpassungsstörung                           | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Kind Glukose i.v  | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Kind Maltosefütterung; 0=nein; 1=ja                         | <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  |
| Anmerkungen   |  |

**GESTATIONS DIABETES****Therapieprotokoll**

|  |  |                                      |
|--|--|--------------------------------------|
| Etikett                                    |  | <input type="checkbox"/> vollständig |
| Nachname                                   |  |                                      |
| Vorname                                    |  |                                      |
| Geburtsdatum                               |  |                                      |
| <b>voraussichtlicher Entbindungstermin</b> |  |                                      |

| Termin                          | Erstkontakt | 2. Termin | 3. Termin |
|---------------------------------|-------------|-----------|-----------|
| Datum                           |             |           |           |
| SSW (vollendete SSW+d)          |             |           |           |
| Gewicht in kg                   |             |           |           |
| RR sys/dias in mmHg             |             |           |           |
| <b>Fetale Parameter</b>         |             |           |           |
| SG / Perzentile                 |             |           |           |
| AU / Perzentile                 |             |           |           |
| KU/AU – Perzentile              |             |           |           |
| BHD                             |             |           |           |
| CPR<br>(PI ACM+Umb, RI ACM+Umb) |             |           |           |
| Besonderheiten                  |             |           |           |
| <b>Stoffwechselfparameter</b>   |             |           |           |
| HbA1c/Normbereich               |             |           |           |
| Anzahl der Messungen            |             |           |           |
| MBG (mind. 6 Werte/d)           |             |           |           |
| MBG präprandial                 |             |           |           |
| MBG postprandial                |             |           |           |
| BG Max.                         |             |           |           |
| Hypoglykämie                    |             |           |           |
| <b>Therapie</b>                 |             |           |           |
| Therapie                        |             |           |           |
| Insulinmenge/-art               |             |           |           |

Anmerkungen:

## 10.4 Danksagung

Ich möchte den Menschen danken, die mich während der Dissertation unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter PD Dr. T. Groten und Zweitbetreuerin Dr. F. Weschenfelder, die mich bei der Ausarbeitung des Themas und der statistischen Auswertung bis zur Fertigstellung der Dissertation unterstützt haben.

Ich danke den Patientinnen des Kompetenzzentrums Diabetes und Schwangerschaft der Universitätsklinik Jena für das Einverständnis der Datenerhebung und den Kollegen/innen, die bei der peri- und postnatalen Datenerhebung mitgewirkt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Cornelia Richter-Rosenfeld, und meinen Freunden, die mich während der Fertigstellung dieser Arbeit stets unterstützt haben. Ich danke Euch von ganzem Herzen für die Hoffnung und Zuversicht, die ihr mir in all den Jahren gegeben habt. Eure Unterstützung machte mich mit zu der, die ich heute bin.

## 10.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. T. Groten, Dr. F. Weschenfelder,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers