

Charakterisierung der Subgruppen von insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen mit Bezug zum Biorhythmus

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Karolin Lohse

geboren am 25.09.1993

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Groten
2. PD Dr. med. Müller
3. PD Dr. med. Hamza

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.09.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Zusammenfassung	6
3. Einleitung	8
3.1. Gestationsdiabetes	8
3.1.1. Definition	8
3.1.2. Zusammenhang zwischen Glukosetoleranzstörung und Geburtsoutcome – Festlegung der Diagnosekriterien	8
3.2. Prävalenz.....	9
3.3. Pathophysiologie.....	10
3.4. Risikofaktoren.....	11
3.5. Folgen für die Mutter bei GDM.....	12
3.6. Folgen für das Kind bei Hyperglykämie der Mutter im Rahmen eines GDM.....	13
3.7. Diagnostik.....	14
3.8. Therapie	17
3.9. Geburtshilfliche Betreuung und Nachsorge.....	19
3.10. Zirkadianer Rhythmus und Stoffwechselregulation.....	19
3.11. Gestörter zirkadianer Rhythmus und Schwangerschaft	23
4. Problemstellung	25
5. Patienten und Methoden	27
5.1. Studienmethodik	27
5.2. Patientenkollektiv.....	27
5.3. Geburtshilfliche Betreuung und Nachsorge.....	32
5.4. Statistik	33
6. Ergebnisse.....	34
6.1. Charakteristika der Therapiegruppen im Vergleich.....	34
6.1.1. Maternale Charakteristika	34

Inhaltsverzeichnis

6.1.2. Stoffwechselfparameter und Ergebnisse der GDM-Diagnostik	37
6.1.3. Verlauf der Schwangerschaft	38
6.1.4. Perinatales Outcome.....	41
6.1.5. Ergebnisse der Nachsorge	43
6.2. Charakteristika der Basalinsulingruppe	44
6.2.1. Maternale Charakteristika	44
6.2.2. Stoffwechselfparameter und Ergebnisse der GDM-Diagnostik	46
6.2.3. Verlauf der Schwangerschaft	47
6.2.4. Perinatales Outcome.....	48
6.2.5. Ergebnisse der Nachsorge	49
6.3. Analyse des Einflusses des Biorhythmus auf den maternalen Stoffwechsel	50
6.3.1. Beschreibung des Biorhythmus des Gesamtkollektivs nach Therapieform	51
6.3.2. Beschreibung nach Basalinsulin versus andere Therapieformen	55
6.3.3. Multivariate Analyse.....	57
7. Diskussion	59
7.1. Einstieg in die Diskussion.....	59
7.2. Betrachtungen der Hypothesen	64
7.2.1. Hypothese 1.....	64
7.2.2. Hypothese 2.....	66
7.3. Kritische Betrachtung der angewandten Methoden.....	67
8. Schlussfolgerung.....	69
9. Literatur- und Quellenverzeichnis	70
10. Anhang	75

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
CGM	kontinuierliche Glukosemessung (continuous glucose monitoring)
DM	Diabetes mellitus
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
Ggf.	gegebenenfalls
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HbA1C	glykosyliertes Hämoglobin A1c
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
ICT	intensivierte konventionelle Therapie
IE	internationale Einheit
IGT	gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
LGA	large for gestational age (Geburtsgewicht > 90. Percentile)
MBG	mittlere Blutglukose
NBZ	Nüchternblutzucker
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
SGA	small for gestional age
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswoche
v.a.	vor allem
VE	Vakuumextraktion

3. Zusammenfassung

Zielsetzung: Ein hoher Anteil der Patientinnen mit Gestationsdiabetes (GDM) benötigt nur eine Dosis Basalinsulin zur Nacht, um den Blutzucker zu normalisieren. Bei diesen Patientinnen überwiegt in der Schwangerschaft die Insulinresistenz den Insulinmangel. Risikofaktoren für eine Insulinresistenz, wie Fettleibigkeit, Alter und eine positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes mellitus, sind daher häufig mit dem Behandlungsbedarf bei GDM assoziiert. Auch die Schlafqualität und Lebensstilfaktoren, die den zirkadianen Rhythmus beeinflussen, stören den Glukosestoffwechsel und den Insulinbedarf bei Menschen mit Diabetes. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der Lebensstilfaktoren, die die Schlafqualität beeinflussen, auf den Insulinbedarf und insbesondere auf den Bedarf an Langzeitinsulin zur Kontrolle des Nüchternblutzuckers von GDM-Patientinnen zu untersuchen.

Patienten und Methoden: Retrospektiv wurden die Daten von insgesamt 805 Patientinnen, die zwischen 2012 und 2016 wegen GDM in unserem Kompetenzzentrum für Diabetes und Schwangerschaft des Universitätsklinikums Jena behandelt wurden, analysiert. Alle Patientinnen erhielten einen Fragebogen zu Lebensstil, Biorhythmus und Schlafgewohnheiten. Bei einer Rücklaufquote 29,2 % konnten 235 Fragebögen ausgewertet werden. Verglichen wurden Gruppen mit unterschiedlicher Therapie (Diät, Mahlzeiteninsulin, ICT, Basalinsulin), sowie die Gruppe der Basalinsulinpatientinnen mit allen anderen Patientinnen. Unabhängige Effekte der im Fragebogen erhobenen Daten, sowie klinischer Daten in Bezug auf verschiedene Therapieformen, wurden mittels multivariater Regression bewertet.

Ergebnisse: Patientinnen, deren Therapie aufgrund erhöhter Nüchternblutzucker Basalinsulin enthielt, zeigten signifikant (51,3% vs. 38,7% im Gesamtkollektiv, $p = <0,05$) häufiger ein ungünstiges Schlafverhalten (definiert als Schlafstunden $<5h$, Durchschlafstörungen und/oder Schlafstörungen). Durchschlafstörungen traten in der ICT-Gruppe signifikant häufiger auf (41% vs. 28,3% im Gesamtkollektiv, $p = <0,05$). Diese Patientinnen schätzen sich selbst signifikant am seltensten vollständig gesund ein, arbeiteten vor der Schwangerschaft häufiger im Schichtbetrieb, gaben am seltensten einen regelrechten Tag-Nacht-Rhythmus an und beurteilten ihren Umgang mit Stress seltener als gut. In den Gruppen, die kein Basalinsulin benötigten, zeigten sich keine Auffälligkeiten bezüglich ihres Biorhythmus. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass Kinder im Haushalt und ungünstige Arbeitszeiten (unregelmäßige Arbeitszeiten, regelmäßig Überstunden) das Risiko für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Basalinsulin vervierfachen, unabhängig von den anderen oben beschriebenen Faktoren (OR

3,919 $p=0,006$). Patientinnen der ICT-Gruppe hatten prägravidar das höchste Gewicht, die häufigsten Schwangerschaften vor der untersuchten Schwangerschaft und mit der Basalinsulingruppe zusammen den höchsten systolischen und diastolischen Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnose.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, dass externe Stressoren des Biorhythmus, wie ungünstige Arbeitsbedingungen und das Zusammenleben mit Kindern, unabhängig voneinander das Risiko für die Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung mit langwirksamem Insulin in der Nacht, als Ausdruck einer erhöhten Insulinresistenz, bei GDM-Patientinnen erhöht. Es liegt nahe, dass die Störung des Biorhythmus zu vermehrter Cortisolausschüttung und damit zu einem isoliert erhöhten Nüchternblutzucker führt. Daher sollten die Nüchternglukosewerte von Schwangeren, die solche Lebensbedingungen aufweisen, genau überwacht werden. Um die erhöhte Cortisolausschüttung nachzuweisen, bedarf es jedoch weiterer prospektiver Studien.

3. Einleitung

3.1. Gestationsdiabetes

3.1.1. Definition

Die Definition des Gestationsdiabetes (GDM, ICD-10: O24.4G) ist festgelegt als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene Glukosetoleranzstörung, die durch einen standardisiert durchgeführten 75g-oGTT (oder eines hochpathologischen 50g-Screeningtestes) detektiert wird und nicht die Diagnosekriterien eines vorbestehenden Diabetes erfüllt. Wobei zur Diagnose ausreicht, wenn sich einer der zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten in venösem Plasma gemessenen Messwerte oberhalb des Normwertes befindet (Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2018).

3.1.2. Zusammenhang zwischen Glukosetoleranzstörung und Geburtsoutcome – Festlegung der Diagnosekriterien

Zwischen den Jahren 2000 und 2006 wurden international über 23000 Schwangere aus einer heterogenen, multikulturellen und multiethnischen Kohorte auf die Bedeutung einer gestörten Glukosetoleranz unterhalb der Diagnose eines Diabetes mellitus für das perinatalen Outcome innerhalb der verblindeten HAPO-Studie untersucht. Alle Teilnehmerinnen erhielten einen 75g-oGTT (genauere Erläuterung dieses Testes siehe Kapitel Diagnostik) zwischen der 24. Und 32. Schwangerschaftswoche (Zielzeit des Tests: 28. Woche) dessen Ergebnis verblindet blieb (Werte, die für die Diagnose Diabetes mellitus ausreichend ausgenommen). Das Ziel war es, Grenzwerte für den oGTT in der Schwangerschaft zu definieren ab dem die Endpunkte Geburtsgewicht > 90. Perzentile, Häufigkeit von primären Kaiserschnittentbindung, neonatalen Hypoglykämien und C-Peptid > 90. Perzentile sowie der sekundären Endpunkten Präeklampsie, Frühgeburt, Schulterdystokie /Geburtsverletzung, Hyperbilirubinämie und Notwendigkeit einer intensiven neonatalen Versorgung signifikant beeinflusst werden. Damit sollten die Grenzwerte und international anerkannte und anwendbare Kriterien für die Diagnose und Klassifizierung von GDM zu ermittelt werden. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass ein direkt linearer Zusammenhang zwischen der erhöhten maternalen Blutglukose im Glukosetoleranztest und der Wahrscheinlichkeit der primären (und sekundären) Endpunkte gibt. Diese Resultate zeigten sich in allen Zentren und sind damit nicht abhängig von lokalen oder ethnischen Unterschieden. Es konnte abschließend kein bestimmter Schwellenwert für eine besondere Zunahme der Risiken definiert werden (Metzger et al. 2008; Metzger et al. 2010; Lowe et al. 2012). Die

Bedeutung einer bestehenden aber nicht therapierten Glukosetoleranzstörung für die untersuchten Outcomeparameter war damit erwiesen. In der Folge wurden auf Grundlage der Daten der HAPO-Studie die Grenzwerte für den 75g oGTT in der Schwangerschaft in einer Konsensfindung bei den Blutzuckerwerten gesetzt, an dem sich das Risiko für die Outcome-Parameter mit dem größten Zusammenhang zu erhöhten Blutzuckerwerten (Geburtsgewicht > 90. Perzentile, neonatale Fettmasse und fetaler Hyperinsulinismus) auf 75% erhöht. Bis dahin waren zwei erhöhte Werte im oGTT für die Diagnosestellung GDM erforderlich, ein erhöhter Wert war definiert als gestörte Glukosetoleranz (IGT) (Claudi-Böhm und Böhm 2012, 2007). Im Zuge der HAPO-Studie wurde festgelegt, dass bereits ein erhöhter Wert für die Diagnose GDM ausreicht (Kleinwechter et al.).

3.2. Prävalenz

Die Daten zur Prävalenz des GDM sind sehr unterschiedlich. Sie schwanken stark in Abhängigkeit von Nationen, ethnischen Gruppen, Zeitpunkt der Untersuchung, Zugehörigkeit der Untersuchten zu Risikogruppen und dem Alter der Mutter. Auch unterschiedliche Screeningmethoden und in früheren Untersuchungen unterschiedlich angewandte Grenzwerte bedingen unterschiedliche Entdeckungsraten und damit unterschiedliche Prävalenzen.

In den Bundesauswertungen 2002 (vom BQS Institut für Qualität & Patientensicherheit) wurde die Prävalenz von GDM mit 1,47% noch unterschätzt. (2002) Seit 2012 existiert in Deutschland ein standardisiertes Screeningverfahren auf GDM. Die Prävalenz stieg in den Jahren vor Einführung des Screenings stetig von 2,3 % (2005) auf 4,3 % (2012) und seitdem bis auf 4,95% % (2015) an. (Melchior et al. 2017) Daten für Deutschland liefert die Perinatalstatistik, durchgeführt von IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen). Die Daten zeigen, dass sich in den Jahren bis 2016 die Prävalenz von GDM in Deutschland auf 5,38% steigert (siehe Abb. 1). Diese Daten beziehen sich auf den Zeitpunkt der Datenerhebung. Aktuell wird die Prävalenz in Deutschland je nach Region auf 5,1% bis 13,2% geschätzt (Melchior et al. 2017; Reitzle et al. 2021).

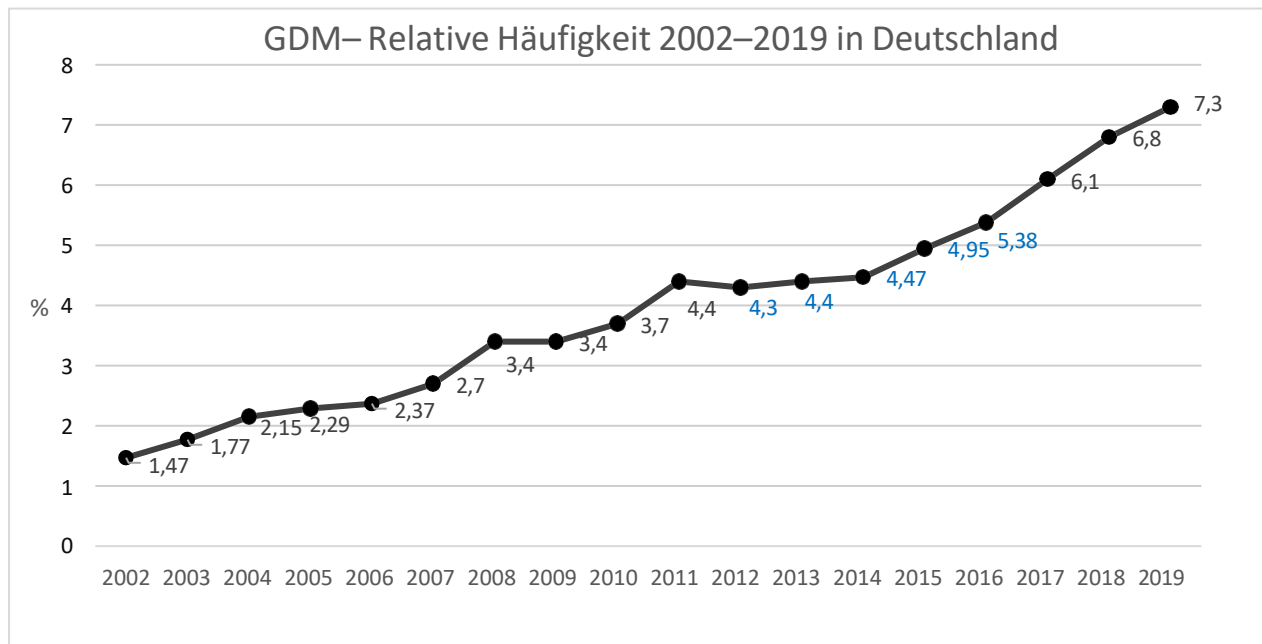


Abb. 1: relative Häufigkeit des GDM in Deutschland aus Daten des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG) (Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2018)

Eine Studie aus Deutschland untersuchte die ambulanten Leistungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen 2014 bis 2015 bezüglich Screening und Diagnostik von Gestationsdiabetes. 80,8% der in die Studie eingeschlossenen Frauen (n=567 191) wurden gescreent, teils nur mit dem 50g-Vortest (63,3%), teils nur mit dem 75g-oGTT (4,8%), oder in 12,7% der Fälle mit beidem. Dabei zeigte sich eine Prävalenz von 13,2%, die deutlich höher ist als die durch die Perinatalstatistiken ermittelte Prävalenz (4,95%). Ursächlich für diesen Unterschied ist am ehesten eine Unterdokumentation in den Mutterpässen. Diese ermittelte Prävalenz entspricht eher der international durchschnittlichen Prävalenz, wie in der Studie von Metzger et al. (2008) und Sacks et al. (2012) beschrieben wird. Des Weiteren wurde eine sich im Alter steigende Prävalenz von 8% bei unter 20 Jährigen auf 26% bei Schwangeren über 44 deutlich (Melchior et al. 2017).

3.3. Pathophysiologie

In der frühen Schwangerschaft kommt es zu einer erhöhten Insulinempfindlichkeit und einer anabolen Stoffwechsellaage mit Fettbildung und -einlagerung (Haag et al. 2016). In der zweiten Schwangerschaftshälfte entsteht physiologisch eine diabetogene Stoffwechsellaage, da u.a. von der Plazenta vermehrt antiinsulinäre Hormone wie humanes Plazentalaktogen, placentare Wachstumshormone, Glukagon, Prolaktin, Kortisol und Thyroxin gebildet werden (Kiechle

2007; Rath et al. 2010; Weiss 2002). Das führt zu einer Insulinresistenz, was durch eine erhöhte Ausschüttung von Insulin ausgeglichen wird (Kiechle 2007).

Kann die periphere Insulinresistenz nicht mehr effizient vom Pankreas kompensiert werden, kommt es zu einer Glukosetoleranzstörung (Catalano 2014). Die β -Zell-Sensitivität zeigte sich bei schwangeren Frauen mit GDM um 40-50% erniedrigt, im Vergleich zu Nicht-schwangeren Frauen und Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz (Kautzky-Willer et al. 1997).

Neben einem GDM ist auch ein präkonzeptionell bestehender, bisher unentdeckter Diabetes mellitus eine wichtige Differentialdiagnose für Hyperglykämien in der Schwangerschaft. Ein Nüchternwert $\geq 126\text{mg/dl}$ ($7,0\text{mmol/l}$) oder auch ein 2h-Wert im 75g-oGTT $\geq 200\text{mg/dl}$ ($11,1\text{mmol/l}$) (genauer dazu siehe Kapitel Diagnostik) können für einen vorbestehenden Diabetes mellitus sprechen (Schäfer-Graf 2015). Des Weiteren kann auch (in ca. 1% der Fälle) eine Glukokinase-Genmutation (GCK-MODY, früher: MODY 2) zu einer Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft führen. Da es sich hier um einen autosomal dominanten Erbgang handelt, ist neben erhöhten Nüchternblutglukosewerte zwischen $99 - 144\text{mg/dl}$ ($5,5 - 8,8\text{mmol/l}$) und dabei nur geringem Blutglukoseanstieg im oGTT prä- oder postpartal $< 83\text{mg/dl}$ ($< 4,6\text{mmol/l}$) eine positive Familienanamnese hinweisend. Der Verdacht kann durch eine Genanalyse, nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung der Patientin, bestätigt werden (Kleinwechter; Kleinwechter et al.).

3.4. Risikofaktoren

Es gibt verschiedene Risikofaktoren für GDM. Primär handelt es sich dabei um die gleichen Faktoren, die auch zu einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus führen: Übergewicht, höheres Alter (der Mutter), ethnische Gruppenzugehörigkeit, familiäre Belastung mit DM Typ 2 und ein Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte (Mirghani Dirar und Doupis 2017).

Des Weiteren besteht bei Makrosomie in früheren Geburten, einem schlechten Outcome bei früherer Geburt, Glykosurie, Polyhydramnion oder einem großen Fetus in aktueller Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines GDM, wobei ein erhöhter BMI der Mutter ($>30\text{kg/m}^2$), ein Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte und Alter der Mutter über 39 Jahren die größten Risikofaktoren darstellen (Teh et al. 2011). Laut (Harreiter et al. 2016) stellt ein präkonzeptioneller BMI $\geq 29\text{ kg/m}^2$ den größten Risikofaktor für einen GDM in der früheren Schwangerschaftswoche (15. SSW ± 3) dar und bei Nullipara sogar der einzige. Des Weiteren können ein PCO und Medikamente mit negativem Einfluss auf die den

Glukosestoffwechsel, wie Betablocker, Antidepressiva oder auch Glukokortikoide zu einem erhöhten Risiko für GDM führen (Goerke et al. 2018).

In der aktuellen Leitlinie wird als einziger Biorhythmus-Faktor die Schlaf-Apnoe als Risikofaktor genannt, der das Risiko für GDM laut 2 großen Metaanalysen 2-3fach erhöht (Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2018). Die Studie von Luque-Fernandez et al. (2013) konnte zeigen, dass die Schlafapnoe auch unabhängig von vorbestehender Adipositas einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung eines GDM darstellt. Auch Pamidi et al. (2014) vermuten, dass Schlafapnoe der Schwangeren neben dem Risiko für die Entstehung eines GDM auch das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Schwangerschaftshypertonie erhöht.

3.5. Folgen für die Mutter bei GDM

Für die Mutter bestehen bei schlecht kontrollierter Glukosestoffwechsellaage kurzfristige Risiken während der Schwangerschaft mit GDM für:

- Präeklampsien/Eklampsien
- höhere Zahl an Sectiones/ vaginal operativen Entbindungen/ Geburtsverletzungen
- Hypoglykämien unter Therapie
- Wiederholungsrisiko für GDM
- Manifester Diabetes mellitus

Eine Hyperglykämie-bedingte Makrosomie des Feten (siehe unten: Folgen für das Kind) erhöht bei der Geburt die Wahrscheinlichkeit für Kaiserschnitt-, bzw. vaginal operative Entbindungen, höhergradige Dammrisse und transfusionspflichtige postpartale Blutungen (Kleinwechter et al.; Claudi-Böhm und Böhm 2007). Durch osmotische Diurese des Kindes (durch die Hyperglykämie des Kindes, siehe unten) kann es zu einem Polyhydramnion kommen.

Das Wiederholungsrisiko eines GDM liegt bei 30-84% (insbesondere bei ethnischen Risikogruppen, z.B. Asiatinnen, Afrikanerinnen, türkischstämmige Frauen), da es sich wie oben dargestellt bei GDM pathophysiologisch um einen Prädiabetes handelt (Claudi-Böhm und Böhm 2007). Das Risiko für Frauen nach einem GDM innerhalb von 8 Jahren an Diabetes mellitus zu erkranken, liegt bei bis zu 52,7% (Löbner et al. 2006). Begünstigende Faktoren dafür sind neben den schon genannten Risikofaktoren für GDM, Insulinpflichtigkeit, Diagnose des GDM in einer frühen Schwangerschaft, positiver postpartaler oGTT und ein jüngerer Geburtsjahrgang (Claudi-Böhm und Böhm 2007).

3.6. Folgen für das Kind bei Hyperglykämie der Mutter im Rahmen eines GDM

Tabelle 1: Lang- und Kurzfristige Folgen für Mutter

Kurzfristige Folgen	Langfristige Folgen
Makrosomie	Übergewicht
Frühgeburt/ Geburtsverletzungen (Schulterdystokie)	Späterer Diabetes mellitus
Organunreife (z.B. Atemnotsyndrom)	Erhöhter Blutdruck
Polyhydramnion	
Postpartale Hypoglykämie	
Abort/ Totgeburt	

Bei schlecht eingestelltem Diabetes der Mutter kann es beim Kind zur diabetischen Fetopathie führen (Haag et al. 2016). Das gesteigerte Glukose- und Triglyceridangebot führt zu einer Steigerung der Insulin- und Wachstumsfaktorensekretion beim Feten, was unter anderem eine Hyperplasie der β -Zellen des Pankreas bewirken kann (Kiechle 2007). Durch den unter der Wirkung des Insulins vermehrten Einbau des Zuckers kommt es zur Makrosomie des Feten (LGA-large gestational age; Geburtsgewicht >90. Perzentile) (Rath et al. 2010). Das wiederum kann zu höhergradigen Geburtsverletzungen wie Schulterdystokien führen (Claudi-Böhm und Böhm 2007). Durch die Hyperinsulinämie bleibt die tatsächliche Organreife hinter dem Gestationsalter zurück, was u.a im Falle der fehlenden Lungenunreife zu einer Atemanpassungsstörung führen kann bzw. im Falle der Leberunreife die Gefahr der Hyperbilirubinämie erhöht (Uhl 2018). Der fetale Hyperinsulinismus reduziert außerdem die Surfactantbildung und kann damit zum Atemnotsyndrom führen (Rath et al. 2010). Postpartal kommt es bei Neugeborenen bei bestehendem Hyperinsulinismus mit erhöhter Wahrscheinlichkeit zu Hypoglykämien, Hypomagnesiämien, Hypocalcämien und Anpassungsstörungen (Uhl 2018).

Im schlimmsten Fall kann es auch zu intrauterinem Fruchttod kommen, das Risiko hierfür ist bei GDM 3fach erhöht (Haag et al. 2016). Ca. 28% der Fälle von pränatalem Tod des Kindes

waren in einer Studie von Uhl (2018) bedingt durch nicht erkannten GDM.

Die intrauterine Hyperalimentation führt über die Mechanismen der fetalen Programmierung zu einem lebenslang erhöhten Risiko für Übergewicht, Glukosetoleranzstörung und Diabetes mellitus (Uhl 2018).

3.7. Diagnostik

Die Diagnostik bezieht sich auf die S3-Leitlinie Gestationsdiabetes, welche in den Jahren 2011 bis 2017 aktuell war, da die untersuchten Frauen anhand dieser Leitlinie diagnostiziert und behandelt wurden. Seit Februar 2018 ist eine neue Leitlinie gültig, auf die im Verlauf Bezug genommen wird.

2012 wurde in Deutschland das Screening für Schwangere auf GDM in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen (Uhl 2018). Bei allen Schwangeren soll zwischen der vollendeten 24. und 28. SSW (24+0 SSW bis 27+6 SSW) ein 50 g-Glukosetest bzw. ein 75g-oGTTs durchgeführt werden (Schäfer-Graf 2015). Liegen bestimmte Risikofaktoren vor, wie Übergewicht ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), Alter (über 35), familiäre Diabetesbelastung, vorangegangener GDM, Zustand nach Kind mit LGA, Zustand nach Todgeburt, schwere kongenitale Fehlbildung in einer vorangegangenen Schwangerschaft, habituelle Abortneigung (≥ 3 Aborte hintereinander), Zugehörigkeit zu ethnischen Risikogruppen (Frauen aus dem Mittleren Osten, Süd- und Ostasien, Afrika, Mittelamerika), arterielle Hypertonie, Erkrankungen wie KHK, pAVK oder Polyzystisches Ovarialsyndrom, sollte eine Abklärung der Glukosestoffwechsellaage bereits im ersten Trimester erfolgen und bei unauffälligem Befund zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche wiederholt werden. Treten in der (Früh-) Schwangerschaft Komplikationen auf, wie Glukosurie, Polyhydramnion, übermäßige Gewichtszunahme der Mutter, oder Makrosomie des Feten, sollte ebenfalls schnellstmöglich ein oGTT durchgeführt werden (Claudi-Böhm und Böhm 2007; Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011). Uringlukose, HbA1c oder Fructosaminbestimmung eignen sich aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität nicht als Screeningparameter (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011). Der HbA1c-Wert kann jedoch genutzt werden, um einen noch nicht entdeckten vorbestehenden Diabetes mellitus zu detektieren (Wert HbA1c $>6,5$).

Der Goldstandart für die Diagnose eines Diabetes ist der 75g-oGTT, der allerdings zum Teil von Patientinnen als belastend empfunden wird, da die Schwangere morgens nüchtern erscheinen muss, drei venöse Blutabnahmen erfolgen und sie zwei Stunden ruhig sitzend beim

Arzt verbringen muss, sodass der 50g-Glukosesuchtest eine Alternative darstellt (Schäfer-Graf 2015).

Bei dem 50g-Suchtest darf die Schwangere nicht nüchtern sein und trinkt eine Mischung aus 200g Wasser und 50g Glukose. Der daraufhin im Blut (venöses Plasma) gemessene Blutzuckerwert darf 135mg/dl (7,5mmol/l) nicht erreichen oder überschreiten. Falls dies doch der Fall ist, sollte anschließend noch ein Ergebnis sichernder 75g-oGTT erfolgen. Aus diesem Grund wird dieses Vorgehen auch als zweizeitig bezeichnet. Erreicht oder überschreitet der Blutglukosewert nach 50g Glukosestresstest jedoch 200mg/dl (11,1mmol/l) ist dies für die Diagnose GDM ausreichend (Uhl 2018).

Der 50g-Test wird als kritisch gesehen, da er einen pathologischen Nüchternblutzucker übersieht. Bei der Studie von Sacks et al. (2012) wurden 50-74% der GDM-Patientinnen über den Nüchternwert detektiert. Der 1h-Wert war in 9-64% und der 2h-Wert war nur in 6-29% der Fälle diagnostisch wegweisend (Sacks et al. 2012). Allerdings ist der 50g-Test in den Mutterschaftsrichtlinien verankert. Das bedeutet, dass der primär durchgeführte 75g-oGTT aktuell noch Individuelle Gesundheitsleistung ist. Aktuell wird über Risikoadaptiertes Screening diskutiert, bzgl. der Patientinnengruppe, die direkt einen 75g Test erhalten sollen.

Bei einem Blutglukosewert zwischen 135mg/dl und 200mg/dl sollte mit möglichst kurzem Abstand ein 75g-oGTT folgen. Dabei muss die Patientin, nach einer nüchternen venösen Blutabnahme, 300ml einer Lösung mit 75g Glukose innerhalb von 3-5 min trinken. Es ist wichtig, dass hierbei bestimmte Umstände, die zu einer Verfälschung des Ergebnisses führen können, beachtet werden. Insbesondere körperliche Belastung, rauchen vor und während des Testes und eine Veränderung der Essgewohnheiten in den Tagen vor dem oGTT müssen vermieden werden. Der Test sollte morgens nach einer Nüchternperiode von mindestens 8h zwischen 6 und 9 Uhr durchgeführt werden. Die Schwangere sollte währenddessen die ganze Zeit ruhig in der Nähe des Labors/der venösen Blutabnahme sitzen (nicht liegen, nicht stehen, nicht laufen) (Schäfer-Graf 2015). Der Test darf nicht durchgeführt werden, wenn zu diesem Zeitpunkt eine akute Erkrankung, Fieber, Hyperemesis oder ärztlich verordnete Bettruhe vorliegen, oder kontrainsulinäre Medikamente am Morgen vor dem Test (z.B. Cortisol, L-Thyroxin, β -Mimetika, Progesteron) eingenommen wurden. In diesen Fällen muss der Test verschoben werden. Es dürfen auch keine Voroperation am oberen Magen-Darm-Trakt, die zu Malabsorption führen können, in der Anamnese eruierbar sein, alternativ zum oGTT kann dann zum Beispiel ein intravenöser Glukose-Toleranztest beim Diabetologen durchgeführt werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011).

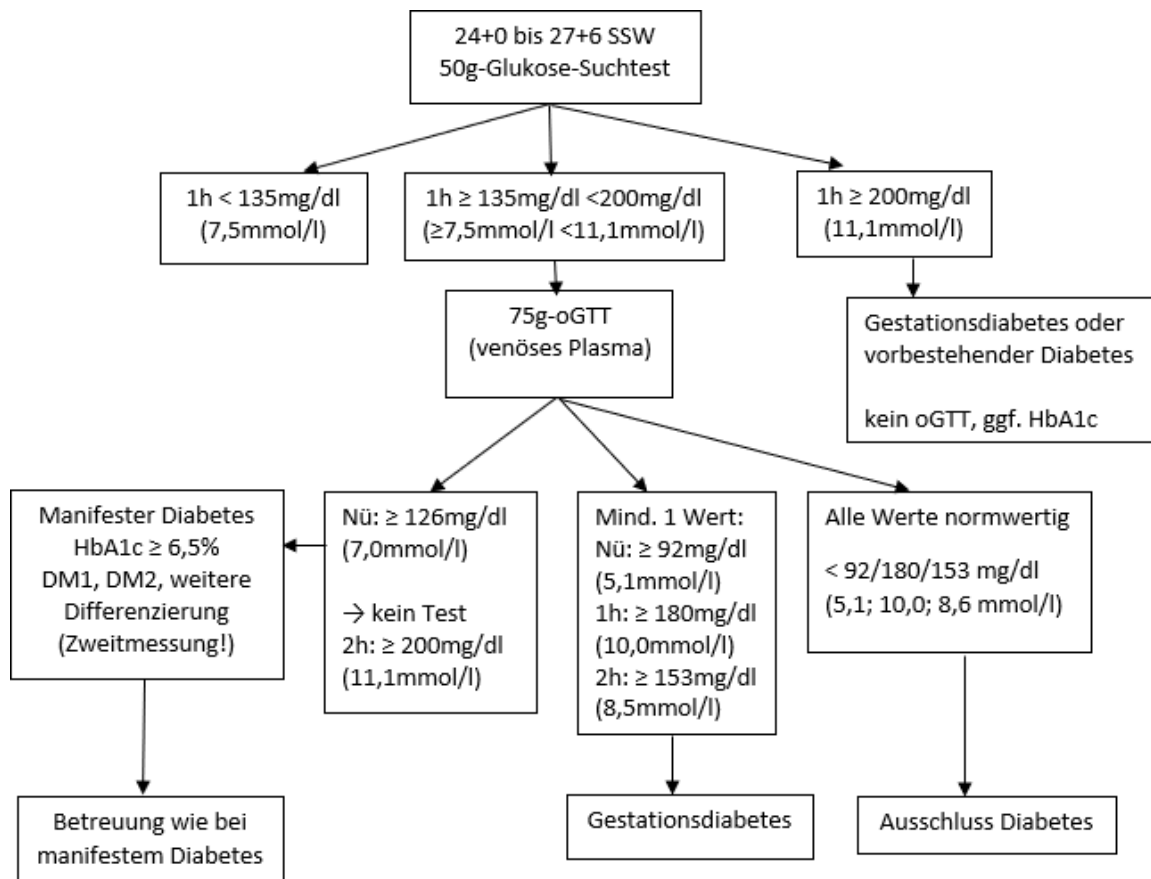


Abbildung 2: Diagnostik des GDM (Schäfer-Graf 2015; Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2018)

Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, wird zunächst der Nüchternblutzucker bestimmt. Überschreitet dieser Wert 126mg/dl (7mmol/l) wird auf die Einnahme der Glukoselösung und weitere Testung verzichtet. Man muss klären, ob äußere Begleitumstände (z.B. Zuckerhaltige Getränke) zu diesem Wert geführt haben und das Ergebnis durch eine zeitnah wiederholte Messung bestätigen. Ansonsten ist von einem manifesten Diabetes mellitus auszugehen, der während der Schwangerschaft wie ein präkonzeptioneller Diabetes behandelt wird. Genauso wird bei einem 2h-Wert von $\geq 200\text{mg/dl}$ (11,1mmol/l) verfahren (Schäfer-Graf 2015).

Ist mindestens einer der drei Grenzwerte (siehe Abb. 2) erhöht, Nüchtern $\geq 92\text{mg/dl}$ (5,1mmol/l), aber $< 126\text{mg/dl}$, nach einer Stunde $\geq 180\text{mg/dl}$ (10,0mmol/l) und nach zwei Stunden $\geq 153\text{mg/dl}$ (8,5mmol/l), wird die Diagnose GDM gestellt.

3.8. Therapie

Die Therapie dient der Vermeidung von Hyperglykämie und hat die Prävention der fetalen Folgen zum Ziel. Am Anfang der Therapie des GDM steht eine Ernährungs- und Lebensstilberatung. Dazu gehört die ausführliche Aufklärung über die Diagnose, deren Auswirkungen beziehungsweise Risiken und die Bedeutung und Durchführung der Blutzuckerkontrollen und weiterer therapeutischer Maßnahmen. (Piper et al. 2017) Die Betreuung und Beratung sollte ambulant in einer Diabetes-Schwerpunkt-Einrichtung bzw. einem Perinatalzentrum stattfinden, wohin sich die Schwangere jederzeit wenden kann (Schäfer-Graf 2015; Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011).

Sport gehört neben der Diät ebenfalls zum Therapieprogramm und kann das Risiko für starke maternale Gewichtszunahme und die Auftretenswahrscheinlichkeit von GDM-Risiken, wie beispielsweise fetaler Makrosomie, senken (Muktabhant et al. 2015). Sport führt zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme in die Zellen, was durch den GLUT4-Transporter reguliert wird, und somit ist sportliche Betätigung mit einer verbesserten Glukosetoleranz verbunden (Cordero et al. 2015). Welche Sportart in welchem Umfang für die Schwangere geeignet ist, muss im Einzelfall unter Berücksichtigung der (individuellen) Risiken und geburtshilflichen Kontraindikationen entschieden werden. Laut Leitlinie eignen sich leichte bis mäßige Ausdauersportarten, wie beispielsweise dreimal pro Woche 30 min zügiges Laufen bzw. Spaziergehen oder täglich leichte Muskelübungen mit Terraband ohne Bauchmuskeltraining (Kleinwechter).

Besonders wichtig sind die regelmäßigen Blutzucker-Selbstkontrollen der Frauen. Leider ist die Genauigkeit bei den Selbstkontrollen nicht hoch, zum einen aufgrund der Ungenauigkeit der Handmessgeräte, je nach Gerätetyp können die Werte bis zu 2 mmol/l variieren (Perera et al. 2011), zum anderen wegen den Unsicherheiten der Patientinnen im Umgang damit (Schäfer-Graf 2015). Jedoch ist es wichtig sie durchzuführen, da Studien gezeigt haben, dass schon ein Tagesmittelwert von >108 mg/dl ($>6,0$ mmol/l) ein erhöhtes Risiko für Feten aufzeigen kann, vor allem das erhöhte Makrosomie-Risiko betreffend (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011).

Tabelle 2: Empfohlene Zielwerte für die Blutzuckereinstellung (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011; Schäfer-Graf 2015)

Blutzuckerkontrolle	Zielwerte
Nüchtern präprandial	65-95 mg/dl (3,6-5,3 mmol/l)
1h-Wert postprandial	<140 mg/dl (<7,8 mmol/l)
2h-Wert postprandial	<120 mg/dl (<6,7 mmol/l)
Mittlere Blutglukose (bei 1h-postprandial gemessen)	90-110 mg/dl (5,0-6,1 mmol/l)
Mittlere Blutglukose (bei 2h-postprandial gemessen)	80-100 mg/dl (4,4-5,6 mmol/l)

Zur Beurteilung der Therapieeinstellung der Patientinnen sind auch die fetalen Ultraschallparameter von großer Bedeutung. Es wird vor allem auf das Verhältnis zwischen fetalem Abdominal- und Kopfumfang geachtet. Tritt ein disproportionales Wachstum auf (Abdominalumfang über der 75. Perzentile ab 24. SSW), sollten die Blutzuckerzielwerte nach unten angepasst werden.

Der HbA1c kann zur Verlaufskontrolle der Therapie bei GDM verwendet werden (Schäfer-Graf 2015; Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011).

Die Indikation zur Insulintherapie sollte erst nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen, wie Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität, gestellt werden, da die regelmäßigen Injektionen eine Belastung für die Schwangere darstellen (Rath et al. 2010). Circa 30% (Tendenz eher steigend) der Patientinnen mit GDM benötigen eine Insulintherapie. Sollten die Glukosewerte nüchtern 110 mg/dl (6,1 mmol/l) und/oder 162 mg/dl (9,0 mmol/l) zu irgendeinem Zeitpunkt überschreiten, muss unmittelbar eine Insulintherapie erwogen werden.

Die Kurzzeitinsuline werden zu den Mahlzeiten verabreicht. Vor allem bei morgendlich erhöhtem Blutzucker wird Basalinsulin verwendet. Metformin wird in Deutschland kaum, und wenn, dann nur im Off-label-Use verwendet (Schäfer-Graf 2015). Auch wenn verschiedene Studien zeigen, dass Metformin im Vergleich mit Insulin nicht mit erhöhten perinatalen Komplikationen verbunden ist und zu geringerer unerwünschter Gewichtszunahme bei den Schwangeren führt (Rowan et al. 2008; Mirghani Dirar und Doupis 2017) ist Metformin plazentagängig und beeinflusst somit auch den fetalen Stoffwechsel. Aktuell können längerfristigen nachteilige Konsequenzen für das Kind nicht ausgeschlossen werden (Piper et al. 2017).

3.9. Geburtshilfliche Betreuung und Nachsorge

Der Umfang der Überwachung und geburtshilfliche Betreuung ist abhängig von der Blutglukoseeinstellung der Mutter und den fetalen Ultraschallparametern. Zusätzlich zu den drei in den in den Mutterschaftsrichtlinien festgehaltenen Ultraschalluntersuchungen, sollten ab der 24. SSW (bzw. 3. Trimenon) alle 2 – 3 Wochen Biometrien, v.a. zur Kontrolle des fetalen Abdominalumfangs durchgeführt werden, bei akzelerierendem oder disproportionalen Wachstum auch häufiger.

Bei Schwangeren mit diätetisch gut eingestelltem Diabetes und normalen fetalen Wachstum kann der Entbindungstermin überschritten werden. Bei Schwangeren mit gut eingestellter Insulintherapie sollte am Entbindungstermin in einem Perinatalzentrum eingeleitet werden. Liegt jedoch keine gut eingestellte Stoffwechsellage vor, muss je nach maternalen und fetalen Parametern über eine vorzeitige Einleitung nachgedacht werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011). Bei der Geburt sollten die Blutzuckerwerte zwischen 80 und 130 mg/dl (4,4-7,2mmol/l) liegen. Bei medikamentöser Therapie muss alle 2h der Blutzucker kontrolliert werden und bei Bedarf auf kurzwirksame Insuline umgestellt werden (Goerke et al. 2018).

Mit Wehenbeginn wird die Insulintherapie und nach der Geburt auch die Blutzuckerkontrolle beendet und die Glukosstoffwechsellage am 2. Tag postpartum durch ein Blutzuckertagesprofil überprüft. Bei zu hohen Werten folgt eine weitere Betreuung durch einen Diabetologen. Alle GDM-Patientinnen sollten 6-12 Wochen postpartal einen oGTT vornehmen lassen. Bei Überschreitung der Grenzwerte (siehe Tab. 2) sollte eine weitere diabetologische Betreuung erfolgen (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011).

Tabelle 3: Normalwerte für den postpartalen oGTT mit Blutglukosemessungen nüchtern und 2 Stunden nach Belastung im venösen Plasma (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2011)

Normal:	Nüchtern <100mg/dl (5,6mmol/l) 2h nach Belastung <140mg/dl (7,8mmol/l)
Grenzwerte für Diabetes:	Nüchtern $\geq$ 126mg/dl (7,0mmol/l) -Zweitmessung zur Bestätigung erforderlich 2h nach Belastung $\geq$ 200mg/dl (11,1mmol/l), ein Wert ausreichend

3.10. Zirkadianer Rhythmus und Stoffwechselregulation

Die Regulation fast aller Stoffwechselprozesse unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Im Allgemeinen bezieht sich der Begriff zirkadiane Rhythmik auf verschiedene vor allem

hormonelle Prozesse, die sich in ihrem Ablauf ungefähr an der Länge eines Tages orientieren. Inbegriffen sind unter anderem Temperaturregelung, Hormonausschüttungen und der Tag- und Nachtrhythmus.

Der potenzielle Einfluss von Störungen in der zirkadianen Rhythmik auf die Entstehung von zahlreichen Erkrankungen findet aktuell zunehmend mehr wissenschaftliche Beachtung.

Stoffwechselprozesse unterliegen einer zirkadianen Rhythmik, zunächst auch unabhängig von Umwelteinflüssen. Licht und Dunkelheit, Uhren und weitere „äußere Taktgeber“ beeinflussen die Synchronisation der „inneren Uhr“. Verschieben sich äußere Einflussfaktoren, kann sich die endogene Rhythmik im Vergleich zu einem 24 Rhythmus eines Tages verlängern (auf circa 25h), in Extremfällen werden nach Tagen bzw. Wochen der Isolation sogar Verlängerungen bis 36h beschrieben (Klinke et al. 2010). Bei einer Veränderung der äußeren Einflüsse, zum Beispiel bei schnellem geografischem Wechsel, wie nach zeitzoneübergreifenden Flugreisen, kann es zunächst zur internen Desynchronisation kommen, dem sogenannten Jetlag. Da die De- und Resynchronisation träge ist, kann es Tage dauern, bis sich der Tag- Nachtrhythmus wieder normalisiert hat (Schmidt et al. 2010).

Das wichtigste Steuerungszentrum der endogenen Rhythmik befindet sich im Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus. Darin kommt es durch Aktivatorproteine (CYCLE und CLOCK) zur rhythmisierten Komplexbildung von bestimmten Proteinen, das Cryptochrome- [Cry] und Period- [Per] Protein, die sich im Zytoplasma mit einem Tau-Protein verbinden und durch negative Rückkopplung ihre eigene Neubildung hemmen. Im Tagesrhythmus betrachtet bedeutet das, dass das Cry- und Period-Protein am Morgen gebildet werden und im Laufe des Tages in den Zellkern wandern, um dort die weitere Synthetisierung dieser Proteine durch Inhibition des Dimers der Aktivatorproteine CYCLE und CLOCK zu hemmen. Im Laufe der Nacht fällt die Menge von Cry- und Period-Protein wieder so ab, dass am Morgen die Synthetisierung durch fehlende negative Rückkopplung wieder stattfinden kann (Schmidt et al. 2010).

Des Weiteren erhält der Nucleus suprachiasmaticus auch exogene Informationen vom retinohypothalamischen Trakt. In Bipolaren Ganglienzellen der Retina befindet sich Melanopsin. Dieser zirkadiane Rezeptor überträgt Informationen über diffuses Licht über glutamanerge Synapsen auf den retinohypothalamischen Trakt und damit auf den Nucleus suprachiasmaticus (Schmidt et al. 2010). Bei Dunkelheit schüttet dann die Epiphyse das Hormon Melatonin aus, welches schlaffördernd wirkt. Licht führt durch die Aktivierung des Nucleus suprachiasmaticus zu einer Hemmung der Melatoninbildung. Wie stark die Hemmung

ist, ist abhängig von Dauer und Intensität der Lichtexposition und abhängig vom Individuum (Prayag et al. 2019). Man geht davon aus, dass Melatonin noch weitere Wirkungen hat, wie Glukoseregulation, Hämostase, Immun- und Antioxidative Wirkung, diese sind jedoch noch nicht endgültig belegt (Claustrat und Leston 2015).

Es lässt sich vermuten, dass auch ein gestörter Schlafrhythmus bestimmte Erkrankungsbildern hervorrufen oder verschlechtern kann. Mullington et al. (2009) berichten, dass unzureichender Schlaf, bzw. chronische Schlafstörungen nicht nur, wie allgemein bekannt, mit geringerer Aufmerksamkeit und Leistungsdefiziten verbunden ist, sondern auch mit einem Anstieg der Gesamtmortalität und -morbidity v.a. im Sinne von einem erhöhten Risiko bezüglich Herzerkrankungen in Verbindung gebracht werden.

Schon bei kurzfristigem Schlafentzug können autonomer Blutdruck, Entzündung und Hormone in eine Richtung verändert werden, die zur Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen (Mullington et al. 2009).

McMullan et al. (2013) untersuchten anhand der Melatoninkonzentration im Morgenurin den Zusammenhang mit der Insulinresistenz beim Menschen. Hierbei konnten sie zeigen, dass eine höhere nächtliche Melatoninsekretion umgekehrt proportional assoziiert ist mit dem Insulinspiegel und der peripheren Insulinresistenz. Das heißt, je niedriger der nächtliche Melatoninspiegel ist, z.B. bei gestörtem Schlaf, desto höher ist der Insulinspiegel und die periphere Insulinresistenz (und das Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes).

Auch weitere Hormonausschüttungen unterliegen einer zirkadianen Rhythmik, zum Beispiel die Cortisolsynthese. Die Basalsekretion von Cortisol erfolgt vor allem innerhalb von 6h am Beginn des Tages durch eine Erhöhung der CRH-Konzentration und sinkt die restlichen 18h stets ab (siehe Abbildung 3) (Schmidt et al. 2010).

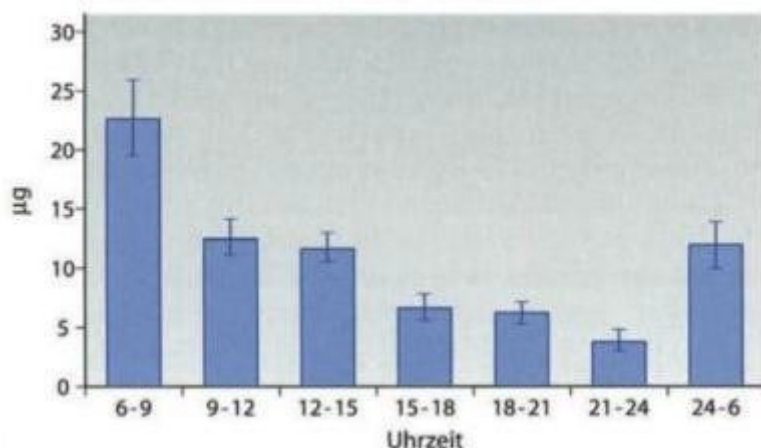


Abbildung 3: Freies Cortisol-Profil im Urin über 24h; Abbildung aus (Werder 1998)

Glukokortikoide dienen vor allem zur Bereitstellung von Glukose in Stresssituationen. Das Cortisol sorgt unter anderem zur Steigerung der Glukoneogenese und der Lipolyse, sowie zum Proteinkatabolismus (Schmidt et al. 2010). Wenn man davon ausgeht, dass bei Störung des Tag-Nachtrhythmus auch die zirkadiane Rhythmik des Cortisols gestört wird, ist der Einfluss aus den Zuckerstoffwechsel naheliegend.

Schlafstörungen und Tagesrhythmusstörungen sind assoziiert mit schlechterer Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern. In der Untersuchung einer Kohorte von 962 übergewichtigen oder adipösen Erwachsenen mit Prädiabetes oder kürzlich diagnostiziertem, unbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich, dass sowohl subjektiv zu viel oder zu wenig Schlaf mit schlechterer Blutzuckerkontrolle verbunden sind. Kurzer Schlaf und Schichtarbeit waren in der Untersuchung mit einem erhöhten BMI verbunden (Mokhlesi et al. 2019).

Laut einer Studie von Reutrakul und van Cauter (2014) scheinen die Schlafapnoe, die Schlaffragmentierung und Hypoxämie kombiniert ein Hauptrisikofaktor für Insulinresistenz und auch Diabetes Typ 2 zu sein.

Sinturel et al. (2019) zeigen in ihrer Studie, dass die zirkadiane Uhr in *in vitro* kultivierten Zellen gemessen werden kann. Dabei wurden dermale Fibroblasten von neun Adipösen und von acht nicht adipösen Personen mit Typ 2 Diabetes sowie 11 Proben von nicht-diabetischen Kontrollpersonen untersucht. Es ergab sich dabei eine signifikante inverse Korrelation zwischen den HbA1C-Werten und der Länge der zirkadianen Periode in den Zellen, die auch mit der Expression bzw. circadianen Bindung bestimmter Adhäsionsproteine assoziiert waren. Diese Proteine (die Transkriptionsfaktoren CLOCK oder NPAS2 und ARNTL/BMAL1 oder ARNTL2/BMAL2) transkribieren die wichtigsten „Uhrengene“ (siehe oben: CRY, PER) und sind somit auch Taktgeber bzw. zusammen mit den CRY- und PER-Proteinen Teil der negativen Rückkopplungsschleife dieses Prozesses. (Sinturel et al. 2019) konnten zeigen, dass je höher der HbA1c-Wert in ihrer Studie war, desto kürzer zeigte sich die Länge der zirkadianen Periode.

Ein häufiger Grund für gestörten Tag- Nachtrhythmus ist Schichtarbeit. In vielen Studien zeigen sich deutliche Hinweise, dass Schichtarbeit die Gesundheit beeinträchtigt. Eine Dänische Studie untersuchte knapp 20 000 Krankenschwestern ohne Diabetes zum Zeitpunkt der Rekrutierung. 4,4% der Probanden entwickelten innerhalb der nächsten 15 Jahre einen Diabetes mellitus Typ 2. Hierbei zeigte sich eine deutliche Häufung bei den Probanden, die Abend- und Nachtschichten arbeiteten und Krankenschwestern, die ausschließlich Tagschichten hatten (Hansen et al. 2016).

Knutsson (2003) zeigt einen starken Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Erkrankungen wie Magenulcera, Koronare Herzerkrankung und ein beeinträchtigtes Outcome in der Schwangerschaft, im Sinne einer erhöhten Abort- und Frühgeburtenrate.

3.11. Gestörter Zirkadianer Rhythmus und Schwangerschaft

In der Schwangerschaft kommt es aufgrund der hormonellen und auch physischen Veränderungen häufig zu Schlafstörungen. Progesteron hat dabei stark sedative Effekte kann aber auch den Atemantrieb stimulieren. Östrogen dagegen erhöht die Durchblutung und kann zu Schleimhautödem führen, die zu Verstopfung der Nase und Schnarchen führen kann. Mit wachsendem Uterus und höher werdenden Fundusstand kommt es durch die Verschiebung des Zwerchfells in Richtung Thorax zur Verringerung des funktionellen Residualvolumens der Lunge und damit auch der Sauerstoffreserve. Diese Veränderungen können den Nachtschlaf der Schwangeren beeinträchtigen. Zusätzlich können übliche Schwangerschaftsbeschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, nächtlicher Harndrang und Rückenschmerzen den nächtlichen Schlaf stören. Im ersten Trimester berichten laut Reutrakul und van Cauter (2014) Schwangere von circa 43 Minuten mehr Schlafdauer als vor der Schwangerschaft. Die Effizienz des Schlafes nimmt jedoch im fortschreitender Schwangerschaft ab. Spätestens im zweiten Trimester sinken die Schlafdauer und der Anteil des Tiefschlafes sowie des REM-Schlafes. Es kommt zu einem Anstieg des Anteils des leichten Non-REM-Schlafes (Schlafstadium N1). In 2 großen Studien, an denen über 2700 Schwangere teilnahmen, zeigten sich, dass etwa ein Drittel der Teilnehmerinnen allgemein über Schnarchen und 25% über seit Beginn der Schwangerschaft auftretendes Schnarchen berichten. Des Weiteren zeigte sich, dass insbesondere Frauen mit einem BMI über 25kg/m² von Symptomen einer obstruktiven Schlafapnoe während der Schwangerschaft betroffen sind (Reutrakul und van Cauter 2014).

In der Metaanalyse von 14 Studien mit insgesamt über 1200 Probanden zeigten 10 der Studien signifikante Zusammenhänge zwischen gestörtem Schlafrhythmus (aufgrund obstruktiver Schlafapnoe) bzw. zu wenig Stunden Nachtschlaf (Stundenanzahl differierte zwischen den Studien) und GDM bzw. erhöhtem Blutglukoseprofil. Die vier übrigen Studien konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Reutrakul und van Cauter 2014).

In der Studie von Davari et al. (2018) wird eine Assoziation von Schichtarbeit und einer höheren Rate an SGA-Kindern, IUGR und maternalen Schwangerschaftserkrankungen wie Präeklampsie und Eklampsie, vermutet. Einzig signifikant zeigte sich jedoch nur ein Zusammenhang mit einer erhöhten Frühgeburtenrate. Auch Cai et al. (2019) beschreibt diesen

Zusammenhang und zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Aborte und SGA-Kinder. Des Weiteren zeigt er auf, dass schwangere Frauen, die während der Schwangerschaft mehr als 55,5h pro Woche arbeiten ein 10% erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt haben.

In einem großen Tiermodell mit Schafen zeigten Gatford et al. (2019) die Auswirkungen von Schichtarbeit während der Schwangerschaft auf den zirkadianen Rhythmus, Glukosetoleranz und Schwangerschaftsoutcome. Sie konnten zeigen, dass die Glukosetoleranz beeinträchtigt wird (um 29%) und sich die Insulinsekretion um 32% erhöhte. Allerdings nur in der Früh-Schwangerschaft, nicht im weiteren Verlauf. Lämmer der Mutterschafe mit simuliertem Schichtarbeitsrhythmus hatten ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht als die Nachkommen der Kontrollgruppe. Auswirkungen auf Fehl- oder Totgeburten konnte nicht gezeigt werden.

Eine weitere Studie untersuchte an 11 gesunden Probandinnen, ohne bekannte Risikofaktoren für GDM (siehe Einleitung Risikofaktoren) und mit zuvor geregelter Schlafrythmus, deren Schlaf mittels auditorischer und mechanischer Stimuli gestört wurde, wie sich diese Störung auf die Insulinsensitivität und Glukosewirksamkeit auswirkt. Nach bereits zwei gestörten Nächten sanken sowohl die Insulinsensitivität, als auch die Glukosewirksamkeit signifikant ($p < 0,0001$, bzw. $p < 0,01$) ab. Des Weiteren führte die Schlaffragmentierung zu einem Anstieg des Cortisolspiegels am Morgen und einer Zunahme der sympathischen Aktivität (Stamatakis und Punjabi 2010).

4. Problemstellung

Unsere Daten zeigen, dass der isolierte Bedarf an Basalinsulin in den letzten Jahren ansteigt. Während der absolute Anteil an Gestationsdiabetikerinnen mit Notwendigkeit einer Insulintherapie im Kollektiv der am Kompetenzzentrum für Diabetes und Schwangerschaft des Uniklinikums Jena betreuten Patientinnen in den letzten Jahren rückläufig war (von 54,1% 2012 auf 37,2% 2016), stieg der Anteil der Frauen mit isoliert erhöhten Nüchternblutglukosewerten mit Notwendigkeit der Gabe eines Basalinsulins von 10,5% (2012) über 34,9% (2014) auf 63,8% (2016) (bezogen auf das Kollektiv des Insulinpflichtigen GDM) kontinuierlich an.

Tabelle 4: Entwicklung der Anteile der unterschiedlichen Therapien im Kompetenzzentrum für Diabetes und Schwangerschaft des Uniklinikums Jena

	<i>Insulin (n)</i>	<i>%</i>	<i>Davon Basalinsulin (n)</i>	<i>%</i>	<i>Kein Insulin</i>	<i>%</i>	<i>N gesamt</i>
2012	86	54,1	9	10,5	73	45,9	159
2013	75	50,3	14	18,7	74	49,7	149
2014	43	27,6	15	34,9	113	72,9	156
2015	56	45,9	34	60,7	66	54,1	122
2016	80	37,2	51	63,8	135	62,8	215

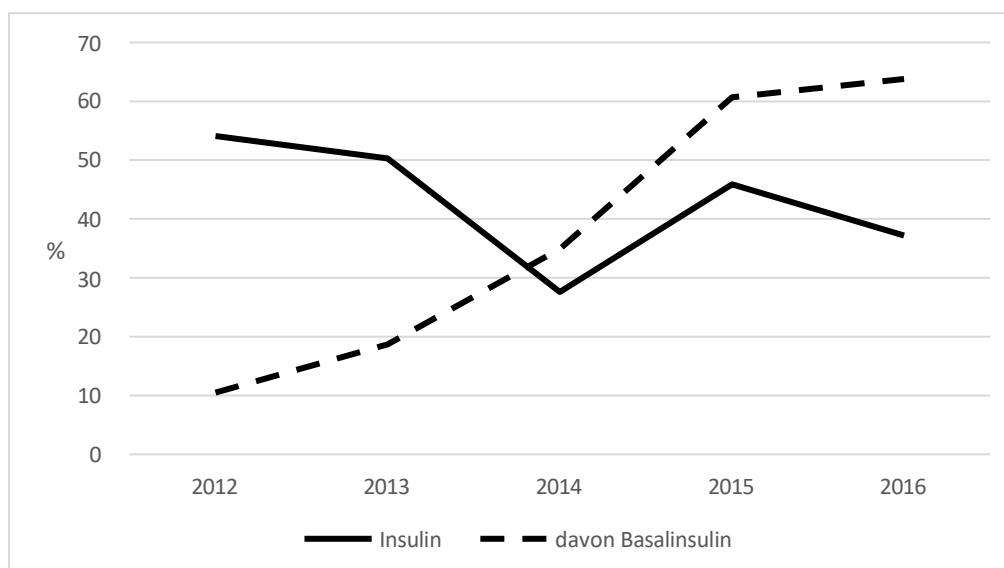


Abbildung 4: Anteil Insulinpflichtiger GDM, Anteil Basalinsuliner an insulinpflichtigem GDM

Wie in der Einleitung beschrieben wird nach Mutterschaftsrichtlinien das Screening auf GDM bei Schwangeren ohne Risiko mittels 50g Glukosestresstest durchgeführt. Bei diesem Verfahren wird der Nüchternblutzucker nicht mitbestimmt. Epidemiologische Daten zeigen, dass ein GDM bei 30% der Patientinnen nur über den Nüchternblutzucker erkannt wird (Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2018). Gleichzeitig zeigen unsere Behandlungsdaten eine Zunahme der Frauen, die nur aufgrund von erhöhten Nüchternblutzuckerwerten einer Insulintherapie bedürfen. Vor dem Hintergrund des beschriebenen Zusammenhanges zwischen der erhöhten nächtlichen Insulinresistenz mit einer gestörten zirkadianen Rhythmik hatte unsere Untersuchung zum Ziel den Zusammenhang zwischen Parametern eines gestörten Schlafrhythmus und erhöhten Nüchternblutglukosewerten in der Schwangerschaft zu untersuchen. Wir hypothesisierten einen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit, Schlafstörungen durch z.B. Kleinkinder im Haushalt, Ein- und Durchschlafstörungen sowie weiteren mgl. Störfaktoren des Tag-/Nacht-Rhythmus und Glukoseprofilen mit erhöhten Nüchternglukose und der Notwendigkeit einer Therapie mit Basalinsulin in der Schwangerschaft.

Ziel sollte dabei auch die Beantwortung der Frage sein, ob Störungen des Schlafrhythmus als Risikofaktor für eine nächtliche Insulinresistenz bestätigt werden können und eine Empfehlung ausgesprochen werden sollte bei Vorliegen dieser Risikofaktoren in jedem Fall die Bestimmung der Nüchternglukose in die Screeningstrategie aufzunehmen.

Grundlage für die Beantwortung dieser Frage ist eine grundsätzliche und umfängliche Charakterisierung der einzelnen Therapiegruppen bei Gestationsdiabetes. Hierbei wird postuliert, dass schwangerschaftsunabhängige Charakteristika in den Therapiegruppen unterschiedlich ausgeprägt sind.

5. Patienten und Methoden

5.1. Studienmethodik

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenerfassung und Befragung von 805 Patientinnen, die zwischen den Jahren 2012 und 2016 im Kompetenzzentrum für Diabetes und Schwangerschaft Jena behandelt wurden. Genutzt wurden Datenerfassungsbögen, erstellt aus retrospektiven Daten aus Akten der Gynäkologie/Geburtshilfe Jena bezüglich anamnestischer mütterlicher prä- und postgravidarer Parameter, sowie kindlichem und mütterlichem Outcome. An jedem Vorstellungs- bzw. Kontrolltermin wurden maternale Kreislauf- und Blutzuckerwerte, Therapieverlauf, sowie fetale Ultraschallparameter erfasst. Bei Frauen, die nicht im Uniklinikum Jena entbunden haben, bzw. deren Geburtsdaten oder kindliche Outcomeparameter fehlten und/oder deren postpartaler oGTT fehlte, wurden die ambulant betreuenden Gynäkologen kontaktiert.

Des Weiteren wurde allen Patientinnen ein Fragebogen (bzw. eine Online-Version des Bogens) zugesandt, von denen wir 235 verwertbare Bögen zurückgeschickt bekamen, was einer Rücklaufquote von 29,2% entspricht. Die Fragebögen beziehen sich auf Sozial-, Berufs- und Familienstatus, sowie auf subjektive Fragen bezüglich Schlaf-, Sport- und Essgewohnheiten, Stress, Arbeitszufriedenheit und psychischer Gesundheit.

5.2. Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv setzt sich zusammen aus allen Patientinnen, die 2012 bis 2016 im Kompetenzzentrum für Diabetes und Schwangerschaft Jena behandelt wurden.

Aus der Studie primär ausgeschlossen wurden Frauen mit einem präexistenten Diabetes mellitus, mit anderen, schweren Erkrankungen (aufgrund deren von den üblichen Behandlungsschemata abgewichen werden musste), sowie Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften und Frauen mit zu wenig Daten (< 3 Behandlungstage und/oder Behandlungsdauer nicht länger als einen Monat).

Von den insgesamt 805 Patientinnen wurden 57,6% diätetisch (n=464) und 42,4% (n=341) mit Insulin behandelt.

Die Rücklaufquote der Fragebögen zum Biorhythmus betrug 29,2% (n=235 von 805)

Bezüglich der Auswertung des Biorhythmus wurden von den hierbei betrachteten 235 Frauen 56,2% diätetisch (n=132) und 43,8% (n=103) mit Insulin behandelt. Bei der speziellen Subgruppe, die in dieser Dissertation besonders betrachtet werden soll, handelt es sich um Frauen, die nur einen erhöhten morgendlichen Nüchternblutzucker aufweisen und somit ausschließlich mit Basalinsulin (z.B. Protaphane) therapiert wurden.

Zur Auswertung der Daten wurde dem entsprechend die Therapie zur Einteilung genutzt und nicht die Diagnostik, die in dem Fall ein isoliert erhöhter Nüchterblutzucker im oGTT gewesen wäre, da sich die Glukosetoleranz im Laufe der Schwangerschaft ändert, und einige Frauen, die durch einen isoliert erhöhten Nüchternblutzucker diagnostiziert wurden, im Laufe der Schwangerschaft auf eine andere Therapie umgestellt werden mussten. Die Frauen, die sich in dieser Auswertung in der Basalinsulingruppe befinden, haben während der gesamten Schwangerschaft auch nur diese Insulinart erhalten.

Auswertung der Allgemeinen Daten:

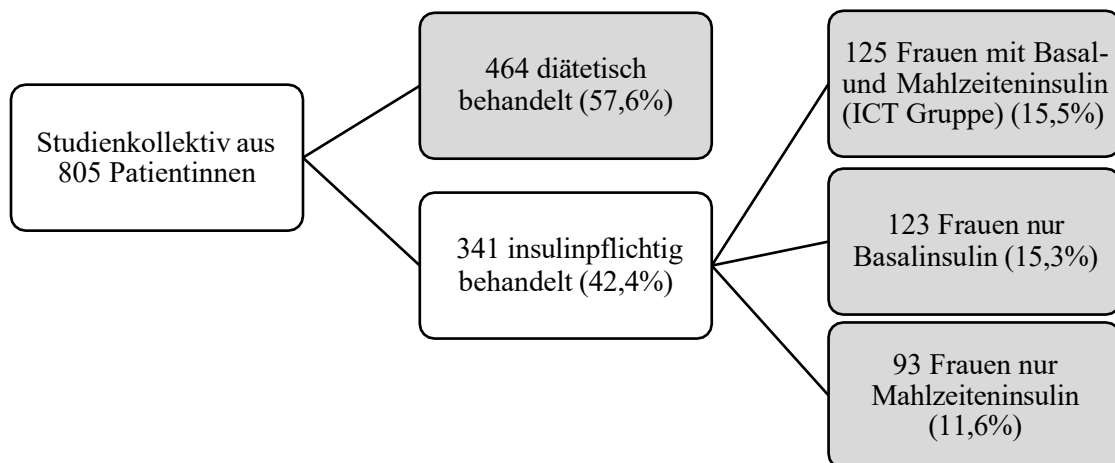


Abbildung 5: Auswertung der allgemeinen Daten. Die grau hinterlegten Gruppen wurden miteinander verglichen

Auswertung der Biorhythmusfragebögen:

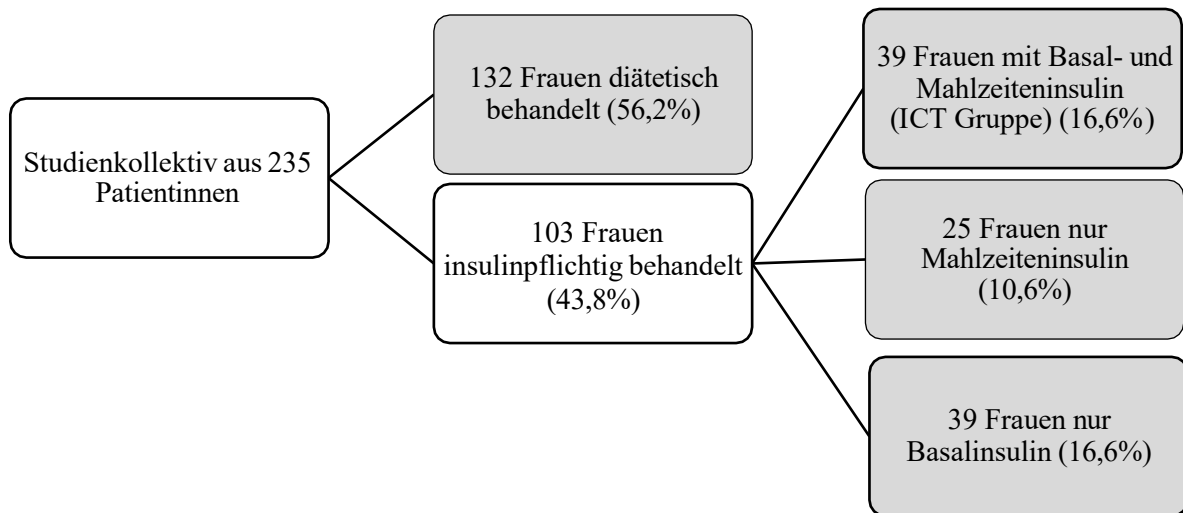


Abbildung 6: Auswertung der Biorhythmusfragebögen. Die grau hinterlegten Gruppen wurden miteinander verglichen

Daten der Mutter:

Aus den Patientenakten der Gynäkologie Jena wurden folgende Daten erfasst:

- Alter
- Geburtsgewicht der Mutter, wenn bekannt
- Gewicht der Mutter vor Gravidität (nach Angabe der Mutter) und vor Entbindung, oder letztes gemessenes Gewicht in der Schwangerschaft (bzw. Gewichtszunahme während der Schwangerschaft) mit daraus errechnetem BMI: $BMI = (\text{Körpergewicht in kg}) / (\text{Körpergröße in m}^2)$. Hierbei wird die Einteilung entsprechend der WHO Kriterien (bzw. IOM – Institute of Medicine) vorgenommen:
 - Untergewicht: $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$
 - Normalgewicht: $BMI \text{ } 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$
 - Übergewicht: $BMI \geq 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$
 - Adipositas (Grad 1 & 2): $BMI \geq 30,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$
 - morbide Adipositas (Grad 3): $BMI \geq 40,0 \text{ kg/m}^2$ (Weltgesundheitsorganisation 2000)
- Eigenanamnese und eingenommene Medikation der Patientin)
- Blutdruck und Blutdruckentwicklung während der Schwangerschaft

Diabetische Risikofaktoren der Mutter:

- familiäre Diabetesbelastung bei Verwandten 1. Grades (Eltern und Geschwister) und Verwandten 2. Grades (Großeltern)
- Gestationsdiabetes in vorangegangenen Schwangerschaften

Sozialstatus:

- Familienstand (ledig, Partnerschaft, verheiratet)
- Beruf und berufliche Tätigkeit, sowie Schul- und Ausbildungsabschluss nach Angabe der Patientin

Gynäkologische Anamnese:

- Ausgang früherer Schwangerschaften (Anzahl, Abort, Abruption)

Maternaler Stoffwechsel:

Aus klinischer Patientenakte und Daten der ambulant betreuenden Gynäkologen wurden folgende Stoffwechselfparameter entnommen:

- Wert des 50g-Screening
- Prä- und postpartale 75g-oGTT-Werte
- HbA1c bei GDM-Diagnose und nach Entbindung

Schwangerschaft und Geburt:

Aus klinischer Patientenakte der Geburtsklinik und Daten der ambulant betreuenden Gynäkologen wurden folgende Daten erfasst:

- Komplikationen während der Schwangerschaft, wie Gestationshypertonie/ Präeklampsie/Eklampsie oder HELLP. Präeklampsie wird definiert als Gestationshypertonie (Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg) (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2013)
Eklampsie sind im Rahmen einer Präeklampsie auftretende tonisch-klonische Krämpfe. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2013)
Das HELLP-Syndrom ist definiert als Trias aus Hämolyse, pathologisch erhöhten Leberenzyme und Thrombozytopenie. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2013)
- Geburtsparameter wie Geburtsdatum, SSW der Geburt, Geburtsmodus (spontan, sekundäre oder primäre Sectio, Forceps, Vakuumextraktion)

Das Gestationsalter wird errechnet, aus der Zeit zwischen dem ersten Tag der letzten Regelblutung und der Geburt, was 40 vollendete Schwangerschaftswochen entspricht. Nach kindlichen Ultraschallparametern kann das Gestationsalter noch leicht angepasst werden. Eine Frühgeburt ist definiert als eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche.

- Kindliche Geburtsparameter, wie APGAR, arterieller Nabel-pH (direkt nach Geburt aus dem plazentaren Teil der Nabelschnur gemessen) und das Plazentagewicht.
APGAR ist ein Score, der jeweils 1, 5 und 10 min nach der Geburt nach einem Punktesystem den Zustand bzw. die Anpassung des Neugeborenen anhand von Puls, Atmung, Aussehen (Hautfarbe), Muskeltonus (Grimassieren) und Reflexauslösbarkeit bewertet. Maximal sind 10 Punkte pro Minute zu erreichen. Besonders wichtig sind die Punkte nach 5 bzw. 10 min, da sie am besten zeigen, wie wirkungsvoll die im Zweifel eingeleiteten Maßnahmen sind. (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI) 2012)

Kindliches Outcome:

Aus Patientenakte, oder Daten anderer Krankenhäuser oder des ambulant betreuenden Gynäkologen wurden folgende Daten entnommen:

- Metrische Daten, wie Gewicht, Größe, Kopfumfang und Perzentilen
Die Perzentilen für Gewicht und Größe wurden Anhand der Geburtsperzentilen von Voigt bestimmt. Makrosomie des Kindes wird definiert, als ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile, Mikrosomie als ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile. (Voigt M, Fusch C, Olbertz D et al. 2006)
- Geburtstraumata
- Verlaufparameter, wie die Notwendigkeit einer Verlegung in eine Kinderklinik, kindlicher Insulin- und C-Peptidspiegel, Hypoglykämien und respiratorische Anpassungsstörung

Therapeutische Verlaufparameter:

Bei den Konsultationen bzw. Kontrollterminen im Kompetenzzentrum für Diabetes und Schwangerschaft werden folgende Verlaufparameter erfasst:

- Gestationsalter in SSW, aktuelles Gewicht, Blutdruck der Mutter

- fetale Ultraschallparameter (Schätzwicht, AU, KU/AU, Bauchhautdicke), wenn bei der Konsultation eine Ultraschallkontrolle durchgeführt wurde, mit an die SSW angepasste Perzentilen nach der 20. SSW
- Stoffwechselfparameter (wenn gemessen, HbA1c, Hypoglykämien mit $\leq 3,5 \text{ mmol/l}$, Maximal gemessene Blutglukose) und mittlere Blutglukosewerte (gesamt, prä- und postprandial), die nur dann repräsentativ sind, wenn mindestens 6 Werte pro Tag gemessen wurden (siehe Messschema beschrieben in der Einleitung)

5.3. Inhalte des Fragebogens zum Biorhythmus

- Berufstätigkeit vor der Schwangerschaft? (ja/nein)
- Teilzeit/Vollzeit
- Arbeitszufriedenheit (sehr gut bis nicht genügend)
- Überstunden (ja/nein)
- Regelmäßige Mahlzeiten regelmäßig möglich? (immer/meistens, selten/nie)
- Beruf noch einmal wählen? (ja/nein)
- Schichtarbeit (ja/nein)
- Nachtarbeit (ja/nein)
- Schlafstörungen (ja/nein)
- Schlafstunden pro Nacht vor Schwangerschaft (<5h; 5-7h; >7h)
- Ungestörter Tag-Nacht-Rhythmus vor der Schwangerschaft (ja/nein)
- Durchschlafen ohne Störung der Nachtruhe möglich? (ja/nein)
- Anzahl der Kinder im Haushalt vor/während Schwangerschaft
- Familienstand zu Zeitpunkt der Schwangerschaft (ledig/alleinerziehend; verheiratet; feste Partnerschaft; verwitwet; geschieden)
- Guter Umgang mit Stress (ja/nein)
- Gesundheitszustand vor Schwangerschaft (gesund; gesund mit vorübergehenden leichten Beeinträchtigungen; gesund mit geringen Dauerbeeinträchtigungen; nicht gesund)
- Freizeitaktivität: Laufen, Schwimmen, Radfahren, Spazieren/Wandern, Kraftsport, andere, (mehrmals/Woche [4 Punkte]; 1x/Woche [3 Punkte]; Selten [2 Punkte]; nie [1 Punkt]). Maximal erreichbare Punkte: 24, minimale Anzahl der Punkte: 6. Zur Auswertung wurde ab mindestens 12 Punkten Sportlichkeit angenommen.

- Ungünstiges Schlafverhalten: Kombinierte Variable aus den Antworten: Durchschlafstörung und/oder Schlafstörung und/oder unter 5h Schlaf/Nacht
- Ungünstige Arbeitszeiten: Kombinierte Variable aus den Antworten regelmäßige Überstunden und/oder Nachtschichten und/oder Schichtdienst vor der Schwangerschaft

5.4. Statistik

Zur computerbasierten statistischen Auswertung der Daten wurde das SPSS für Windows in der Version 25 genutzt.

Da die Werte überwiegend nicht normalverteilt waren, erfolgt die Darstellung der Daten mittels Median und dem Interquartilrange.

Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurden parametrische Tests zur Untersuchung auf Unterschiede angewandt: der Mann-Whitney-U Test für Vergleiche von zwei Subgruppen, sowie der Kruskal-Wallace-Test im Fall von mehr als 2 Gruppen. Vergleich von Häufigkeiten erfolgten mit Chi-Quadrat-Tests oder Fisher-Exact-Tests.

Zur Darstellung von Zusammenhängen zwischen einer abhängigen binären Variable und mehreren unabhängigen Variablen wurden multivariate binäre logistische Regressionsanalysen durchgeführt und die Ergebnisse mittels Odds Ratio (OR) und einem 95% Konfidenzintervall (CI) dargestellt. Zur Überprüfung, ob das Regressionsmodell insgesamt signifikant ist, wurde der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten vorab durchgeführt und entsprechend nur signifikante Modelle dargestellt.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit) von $<0,05$ definiert.

6. Ergebnisse

6.1. Charakteristika der Therapiegruppen im Vergleich

6.1.1. Maternale Charakteristika

Patientinnen mit Gestationsdiabetes unterscheiden sich bezüglich des Alters am voraussichtlichen Entbindungstermin nicht signifikant innerhalb der unterschiedlichen Therapiegruppen. Patientinnen aus der Gruppe, die mit Mahlzeiten- und Basalinsulin behandelt werden (im Folgenden als kombiniert Therapie, bzw. ICT [intensivierte konventionelle Therapie] bezeichnet) waren signifikant häufiger schwanger (3 versus 2, $p < 0.01$), in der Parität zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der diätetisch geführten Gruppe (Parität 0) und den anderen Patientinnen (Parität 1). Aborte waren anamnestisch etwas häufiger in der Basalinsulin- und ICT-Gruppe (29,4% bzw. 30,1% versus 25% im Gesamtkollektiv) vertreten, jedoch nicht signifikant. Das prägravide Gewicht zeigt eine Abstufung, bei der die diätetisch geführten Patientinnen das signifikant niedrigste und die kombiniert geführten Patientinnen das höchste Gewicht zeigen (diätetisch: 69kg, ICT: 85kg; $p < 0,01$). Im BMI sieht man ähnliche Abstufungen. Die wenigsten Normalgewichtigen finden sich in der ICT Gruppe (19,4% versus 40,9% im Gesamtkollektiv). Über die Hälfte der Patientinnen der kombiniert behandelten Gruppe sind vor der Schwangerschaft adipös (54,1% versus 31,9% im Gesamtkollektiv). Der Durchschnitts-BMI des Gesamtkollektivs liegt bei 26,3 kg/m². Der BMI der diätetisch geführten Gruppe liegt signifikant mit 24,88kg/m² am niedrigsten, der BMI der ICT-Gruppe signifikant am höchsten mit 30,85kg/m². Bei der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zeigt sich jedoch die ICT-Gruppe im Gesamtkollektivdurchschnitt mit 12kg. Die größte Gewichtszunahme zeigt die Basalinsulingruppe mit 14 kg, jedoch nicht signifikant. Die diätetisch geführten Patientinnen hatten mit 9,1% signifikant am seltensten, die Basalinsulingruppe mit 18,5% am häufigsten einen GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft. Im Gesamtkollektiv der GDM-Patientinnen haben 20% eine Schilddrüsen- und 13,5% eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Zwischen den einzelnen Gruppen zeigt sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied. Auch bezüglich der familiären Diabetesbelastung finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 5: Maternale Anamnese

	Gesamt- kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	p
<i>Alter am VET</i>	31,00 (28; 35) (n=805)	31,00 (27; 34) (n=464)	33 (28; 36) (n=93)	32,00 (29; 36) (n=125)	31,00 (28; 35) (n=123)	n.s.
<i>Gravidität Anzahl inkl. der jetzigen</i>	2,00 (1; 3) (n=787)	2,00 (1; 3) (n=452)	2,00 (1; 3) (n=90)	3,00 (1; 3,5) (n=125)	2,00 (2; 3) (n=120)	<0,01
<i>Parität</i>	1,00 (0; 1) (n=787)	0,00 (0; 1) (n=452)	1,00 (0; 1) (n=90)	1,00 (0; 2) (n=125)	1,00 (0; 1) (n=120)	<0,01
<i>Aborte</i>	25% (n=775)	22,4% (n=446)	25,3% (n=87)	30,1% (n=123)	29,4% (n=119)	n.s.
<i>Abruptio</i>	10,8% (n=769)	9,3% (n=441)	16,1% (n=87)	11,4% (n=123)	11,9% (n=118)	n.s.
<i>GDM in vorangegangener Schwangerschaft</i>	12,3% (n=786)	9,1% (n=453)	15,6% (n=90)	16,1% (n=124)	18,5% (n=119)	
<i>Kardio-vaskuläre Erkrankung</i>	13,5% (n=799)	13,0% (n=461)	15,1% (n=93)	12,2% (n=123)	15,6% (n=122)	n.s.
<i>Fam. Diabetes- belastung 1. o. 2. Gen</i>	55% (n=798)	54,5% (n=462)	54,4% (n=90)	57,7% (n=123)	54,5% (n=123)	n.s.
<i>Fam. Diabetes- belastung 1 + 2. Gen</i>	17,9% (n=798)	16,7% (n=462)	24,4% (n=90)	15,4% (n=123)	20,3% (n=123)	n.s.

Tabelle 6: Maternale Charakteristika

		<i>Gesamt- kollektiv</i>	<i>Diät</i>	<i>Bolus</i>	<i>ICT</i>	<i>Basal</i>	<i>p</i>
<i>Prägravid Gewicht in kg</i>		73,00 (63; 88) (n=800)	69,00 (60; 82) (n=462)	72,00 (62; 85,75) (n=93)	85,00 (74; 99,08) (n=124)	80,00 (69,5; 95,0) (n=123)	<0,01
<i>Prägravider BMI</i>	Unter- gewicht	1,1% (n=800)	1,9% (n=462)	0% (n=93)	0% (n=124)	0% (n=121)	<0,01
	Normal - gewicht	40,9%	48,5%	44,1%	19,4%	31,4%	
	Über- gewicht	26,1%	26,5%	24,7%	26,5%	25,6%	

	Adipositas Grad I	16,5%	13,2%	17,2%	24,2%	20,7%	
	Adipositas Grad II	10,8%	6,9%	10,8%	20,2%	15,7%	
	Adipositas Grad III	4,6%	3,0%	3,2%	9,7%	6,6%	
Prägravider BMI in kg/m ²		26,30 (22,95; 31,62) (n=800)	24,88 (22,11; 29,45) (n=440)	26,50 (22,95; 31,79) (n=93)	30,85 (26,4; 35,95) (n=122)	27,77 (24,47; 34,21) (n=121)	<0,01
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft in kg		12,00 (8,2; 16,50) (n=765)	11,60 (8,3; 16,00) (n=440)	12,83 (8,5; 16,6) (n=91)	12,00 (6,3; 17,15) (n=125)	14,00 (8,85; 17,00) (n=113)	n.s.
Systolischer Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnose GDM		122 (113- 132) (n=649)	120 (110- 130) (n=464)	120 (110-130) (n=93)	125 (115-140) (n=125)	126 (118- 138) (n=123)	<0,01
Diastolischer Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnose GDM		77 (70-83)	75 (69-82)	73 (70-80)	80 (70-86)	80 (71-86)	<0,01

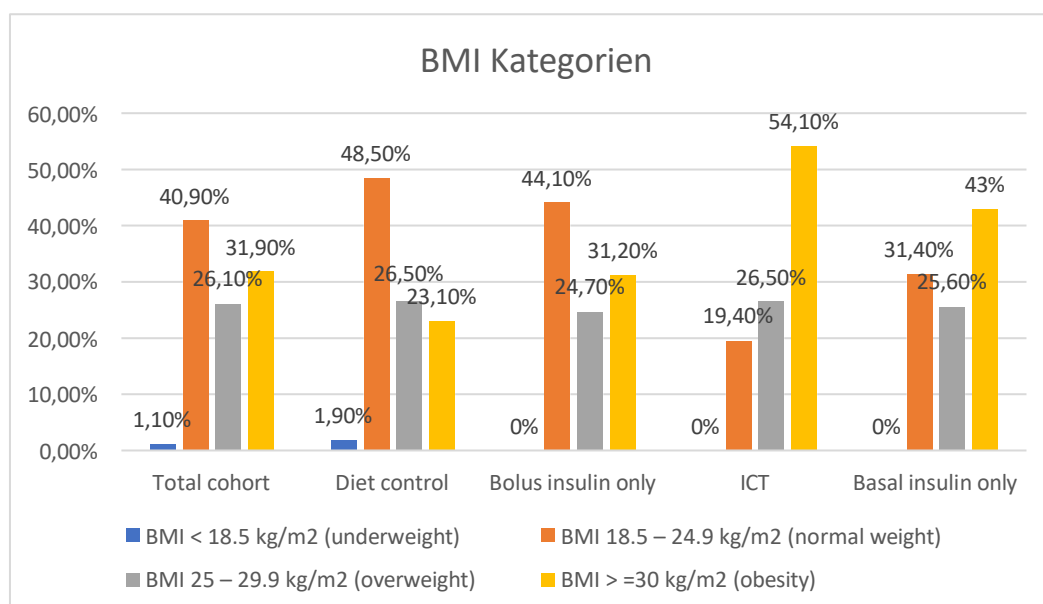


Abbildung 7: prägravider BMI - Verteilung innerhalb der Therapiegruppen

6.1 2. Stoffwechselfparameter und Ergebnisse GDM-Diagnostik

Die Patientinnen, die kombiniert behandelt werden, haben signifikant den höchsten HbA1c zu Beginn der Behandlung (5,5% versus 5,3% im Gesamtkollektiv; $p<0,01$), jedoch steigt er bis zum Ende der Behandlung in dieser Gruppe am wenigsten an (0,0 versus 0,2 in allen anderen Gruppen; $p<0,01$).

Der Blutglukosewert des 50g Glukose-Screenings ist mit durchschnittlich 6,4 mmol/l bei den Patientinnen, die mit Mahlzeiteninsulin behandelt wurden (versus 8,0 mmol/l im Gesamtkollektiv), signifikant am niedrigsten ($p<0,01$).

Beim 75g oGTT zeigt sich der venöse Nüchternwert in der ICT-Patientinnengruppe mit 5,6mmol/l (versus 5,2mmol/l im Gesamtkollektiv) signifikant am höchsten ($p<0,01$). In der Basalinsulingruppe ist der venöse Nüchternwert im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit 5,45mmol/l ebenfalls erhöht, jedoch ist in dieser Gruppe der venöse 1h- und 2h-Wert signifikant am niedrigsten (1h-Wert: 9,3mmol/l; 2h-Wert 6,95mmol/l versus 9,7mmol/l bzw. 7,5mmol/l im Gesamtkollektiv; $p<0,01$). Der höchste venöse 1h- und 2h-Wert zeigt sich jeweils in der ICT-Gruppe (1h-Wert: 10,5mmol/l; 2h-Wert: 8,0mmol/l).

Im Gesamtkollektiv wurden 38,1% der Patientinnen nur durch einen isoliert pathologischen Nüchternblutzucker im oGTT detektiert. Mit 54,2% ist die Anzahl dieser so diagnostizierten Patientinnen in der Basalinsulin-Gruppe signifikant am höchsten und in der Mahlzeiteninsulingruppe 20,0 % am geringsten ($p<0,01$). Der venöse Nüchternwert liegt in der Gruppe der Mahlzeiteninsulinpatientinnen am seltensten über dem Grenzwert (54,5% versus 70,1% im Gesamtkollektiv; $p<0,01$), am häufigsten in der Basalinsulingruppe (86,5%) und ICT-Gruppe (88%). Ein pathologischer venöser 1h- und 2h-Wert kommt am seltensten in der Basalinsulingruppe vor (1h-Wert: 37,4% versus 61% in der ICT-Gruppe; 2h-Wert: 14,2% versus 41,9%; $p<0,01$).

Tabelle 7: Stoffwechselfparameter

	Gesamt- kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	P
<i>HbA1c zu Beginn</i>	5,30 (5,00; 5,50) (n=733)	5,20 (4,90; 5,40) (n=425)	5,40 (5,10; 5,60) (n=83)	5,50 (5,3; 5,8) (n=119)	5,25 (5,0; 5,4) (n=106)	<0,01
<i>HbA1c Ende</i>	5,50 (5,2; 5,7) (n=625)	5,40 (5,20; 5,70) (n=332)	5,50 (5,30; 5,80) (n=84)	5,50 (5,3; 5,88) (n=112)	5,40 (5,2; 5,65) (n=97)	<0,01
<i>Anstieg</i>	0,20	0,20	0,20	0,00	0,20	<0,01

(0,00; 0,40) (n=579)	(0,1; 0,40) (n=309)	(0,00; 0,40) (n=77)	(-0,10; 0,20) (n=107)	(0,00; 0,40) (n=86)
----------------------------	------------------------	---------------------------	--------------------------	------------------------

Tabelle 8: Ergebnisse GDM-Diagnostik

	Gesamt- kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	p
<i>Blutglukose-wert Screening In mmol/l</i>	8,0 (5,9; 8,93) (n=311)	8,00 (5,88; 8,8) (n=178)	6,4 (4,75; 8,6) (n=33)	8,25 (7,25; 10,1) (n=36)	8,2 (5,95; 9,38) (n=64)	<0,01
<i>Venöser Nüchtern- Wert In mmol/l</i>	5,2 (4,83; 5,51) (n=702)	5,10 (4,72; 5,3) (n=406)	5,05 (4,5; 5,3) (n=77)	5,6 (5,2; 6,1) (n=108)	5,45 (5,2; 5,7) (n=111)	<0,01
<i>Venöser 1h-Wert</i>	9,7 (8,3; 10,8) (n=686)	9,50 (8,2; 10,5) (n=399)	10,2 (8,8; 11,3) (n=75)	10,5 (8,95; 12,0) (n=105)	9,3 (8,1; 10,4) (n=107)	<0,01
<i>Venöser 2h-Wert</i>	7,5 (6,36; 8,7) (n=685)	7,5 (6,3; 8,6) (n=399)	7,2 (6,3; 8,9) (n=75)	8,0 (6,8; 9,9) (n=105)	6,95 (6,38; 7,9) (n=106)	<0,01
<i>Isoliert path. NBZ</i>	38,1% (n=732)	38,5% (n=426)	20,0% (n=83)	33,6% (n=112)	54,2% (n=111)	<0,01
<i>Path. Nüchtern venös</i>	70,1% (n=702)	63,8% (n=406)	54,5% (n=77)	88,0% (n=108)	86,5% (n=111)	<0,01
<i>Path. 1h-Werte venös</i>	44,6% (n=686)	40,9% (n=399)	52% (n=75)	61,0% (n=107)	37,4% (n=107)	<0,01
<i>Path. 2h-Werte venös</i>	28,9% (n=685)	27,8% (n=399)	37,3% (n=75)	41,9% (n=105)	14,2% (n=106)	<0,01

6.1.3. Verlauf der Schwangerschaft

Die mediane Schwangerschaftswoche bei Entbindung ist bei allen Gruppen die 39. SSW. Bezüglich Spontangeburts- und Sectionrate, sowie bei Vakuumextraktion und Forceps zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. In der Basalinsulingruppe wurde die Geburt signifikant häufiger eingeleitet, als in den anderen Gruppen (53,5% versus 39,4% im Gesamtkollektiv; $p < 0,05$). Schwangerschaftskomplikationen im Allgemeinen traten am seltensten in der diätetisch geführten Gruppe (29,7%) und am häufigsten in der ICT-Gruppe auf (36,1%), jedoch nicht signifikant. Schwangerschaftserkrankungen wie Eklampsie, Präeklampsie, HELLP und SIH kommen signifikant am häufigsten bei den Basalinsulinpatientinnen (12,9%) und am seltensten in der diätetisch geführten Gruppe vor (4,5%) ($p < 0,05$).

In Bezug auf die Wachstumsverläufe der Kinder während der Schwangerschaft befinden sich alle Perzentilen im Normbereich, jedoch finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des letzten Termins vor Geburt ($p < 0,01$). Die größte mediane Perzentile des Schätzwichtes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben mit der 50. Perzentile die Kinder der ICT Gruppe, am letzten Termin liegt die mediane Schätzwicht-Perzentile bei dieser Gruppe ebenfalls am höchsten (69. P.), im Vergleich liegen die Perzentilen des Schätzwichtes im Gesamtkollektiv bei der 43. Perzentile zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und bei der 54. P. zum letzten Termin. Bezüglich der Perzentile des Abdomenumfangs verhält es sich gleichermaßen (Erstdiagnose: 71. P., Gesamtkollektiv 59. P., letzter Termin: 63. P., Gesamtkollektiv 51. P.). Spiegelbildlich dazu verhält es sich mit den Perzentilen der diätetisch geführten Gruppe, wobei diese sich kaum von der Mahlzeiteninsulingruppe unterscheidet. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegen die medianen Perzentilen der diätetisch geführten Gruppe leicht niedriger als die der Mahlzeiteninsuliner (Schätzwicht: 41. P. versus 41,5. P.; Abdomenumfang 55. P. versus 56. P.). Zum letzten Termin liegen beide Gruppen bezüglich des Schätzwichtes auf der 49. Perzentilen, bei Abdomenumfang liegen die Kinder der Mahlzeiteninsulingruppe auf einer niedrigeren Perzentile (45,5. P. versus 47,5. P.). Hinsichtlich der medianen Perzentile des Verhältnisses Kopfumfang/Abdomenumfang verhält es sich entgegengesetzt. Die niedrigsten Perzentilen finden sich in der ICT Gruppe (46,5. P. bei Erstdiagnose; 31. P. am letzten Termin), die höchsten zur Erstdiagnose in der Mahlzeiteninsulingruppe (58,5. P.) und zum letzten Termin in der diätetisch geführten Gruppe (46. P.). Auch hier gleichen sich die diätetische und die Mahlzeiteninsulingruppe sehr, vor allem bei Erstdiagnose.

Tabelle 9: Schwangerschaftsverlauf

	Gesamt- kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	p
<i>Schwangerschaft - Komplikationen</i>	31,5% (n=676)	29,7% (n=391)	32,4% (n=68)	36,1% (n=108)	33,0% (n=109)	n.s.
<i>Präeklampsie/ HELLP/ SIH/ Eklampsie</i>	6,8% (n=571)	4,5% (n=334)	6,7% (n=60)	9,5% (n=84)	12,9% (n=93)	<0,05
<i>SSW bei Geburt</i>	39,00 (38; 40) (n=687)	39,0 (38; 40) (n=395)	39,0 (38; 40) (n=79)	39,0 (38; 40) (n=110)	39,0 (38; 40) (n=103)	<0,01
<i>Einleitung</i>	39,4% (n=685)	37,7% (n=379)	35,1% (n=77)	35% (n=103)	53,5% (n=104)	<0,05
<i>Spontangeburt</i>	63,9% (n=690)	66,6% (n=395)	65,4% (n=81)	57,8% (n=109)	59% (n=105)	n.s.

<i>Sectio</i>	31,4% (n=690)	28,6% (n=395)	30,9% (n=81)	37,6% (n=109)	36,2% (n=105)	n.s.
<i>VE/Forceps</i>	4,1% (n=685)	4,3% (n=392)	2,5% (n=81)	4,6% (n=108)	3,8% (n=104)	n.s.

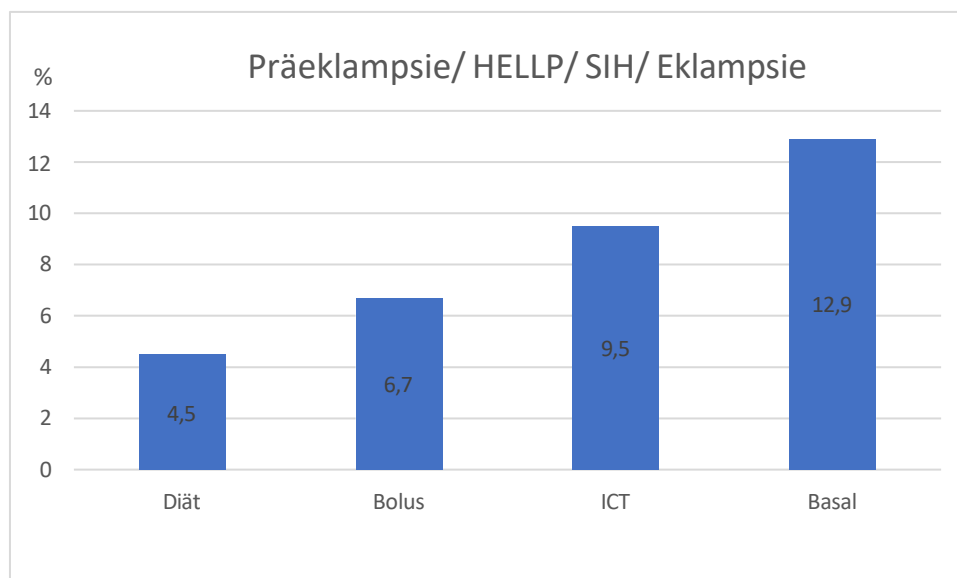


Abbildung 8: Anteil Patientinnen mit Präeklampsie, HELLP, SIH oder Eklampsie

Tabelle 10: fetale Wachstumsverläufe

	Gesamt- kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	p
Erstdiagnose SG Perz.	43 (24; 69)	41 (23; 66)	41,5 (20,5; 63)	50 (27; 84)	47 (29; 78)	<0,05
Erstdiagnose AU Perz.	59 (39; 77)	55 (36; 74)	56 (37,25; 75,75)	71 (43; 87)	65 (44; 77,25)	<0,01
KU/AU Erstdiagnose Perz.	55 (33; 75,75)	58 (35;77)	58,5 (34; 76,25)	46,5 (24; 73,25)	47 (29,25; 69,75)	<0,05
Insulinbeginn SG Perz.	58 (31; 83)	fehlend	52 (25; 81)	59 (34,75; 87,25)	62,5 (34,75; 85)	n.s.
Insulinbeginn AU Perz.	62 (43; 84)	fehlend	56,5 (33; 84,75)	69 (48,5; 88)	61 (44,5; 76)	n.s. (0,052)
Insulinbeginn KU/AU Perz.	43 (22,75; 65)	fehlend	45 (23,5; 67)	40 (21,25; 64)	42 (24; 65,5)	n.s.
Letzter Termin SG Perz.	54 (30; 80)	49 (26; 76)	49 (29; 74)	69 (42; 88)	60,5 (37; 81,75)	<0,01
Letzter Termin AU Perz.	51 (31; 72)	47,5 (25; 69)	45,5	63 (42,5; 81)	54 (37; 77,25)	<0,01

			(29; 67,75)			
Letzter Termin KU/AU Perz.	43 (22; 66)	46 (26;68,7 5)	42 (21,25; 70,5)	31 (14; 59,5)	38 (17; 58,5)	<0,01
<i>SG= Schätzwergicht</i> <i>KU= Kopfumfang</i> <i>AU= Abdomenumfang</i>						

6.1.4. Perinatales Outcome

Das signifikant niedrigste Gewicht zeigen die Kinder der Mahlzeiteninsulinpatientinnen (3290g), das höchste Gewicht die Kinder der Patientinnen aus der Basalinsulingruppe (3540g) ($p<0,05$). Die medianen Perzentilen des Gewichts unterscheiden sich ebenfalls signifikant zwischen den einzelnen Gruppen. Die niedrigste Perzentile findet sich in der Mahlzeiteninsulingruppe (48. P.) und die höchste in der ICT-Gruppe (62. P.) ($p<0,05$). In Bezug auf die Gewichtseinteilung der Neugeborenen in Large, appropriate und small for gestational age (LGA, AGA und SGA) zeigen sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die meisten LGA-Kinder gibt es in der ICT Gruppe (17% versus 12,1% im Gesamtkollektiv), wie auch die wenigsten SGA-Kinder (3,8% versus 6,3% im Gesamtkollektiv). Entgegengesetzt dazu finden sich die wenigsten LGA-Kinder (7,9%) und die meisten SGA-Kinder (7,9%) in der Mahlzeiteninsulingruppe.

Der Kopfumfang, wie auch die Körpergröße der Neugeborenen unterscheidet sich nicht signifikant unter den Gruppen, jedoch sind die Kinder der Frauen, bei denen Basalinsulin in der Therapie enthalten ist (Basalinsulingruppe und ICT-Gruppe), im median 1cm größer, als die der anderen Gruppen (51cm versus 52cm). Bezüglich der APGAR-Werte und des Nabelblut-pH-Wertes zeigen sich keine Unterschiede. In der Basalinsulingruppe zeigt sich ein Plazentagewicht von 599g im Vergleich zu 570g im Gesamtkollektiv, jedoch nicht signifikant.

Bezüglich einer Verlegung auf die Neonatologie, einer respiratorischen Anpassungsstörung, Geburtstraumata, einer Hyperbilirubinämie bzw. Fototherapie sieht man keine signifikanten Unterschiede, ebenso hinsichtlich aufgetretener Hypoglykämien, C-Peptid und Insulin im Blut des Kindes. Es zeigen sich die meisten Hypoglykämien in der ICT Gruppe mit 4,5%, am seltensten in der Basalinsulingruppe mit 2,2%. In letzterer Gruppe sieht man das höchste C-Peptid (1,75µg/l) und das höchste Insulin (7,9mU/l). In der Mahlzeiteninsulingruppe haben 3,8% der Neugeborenen Hypoglykämien (3,2% im Gesamtkollektiv), jedoch zeigen sie das niedrigste C-Peptid (1,4µg/l) und das niedrigste Insulin (5,85mU/l) aller Gruppen.

Tabelle 11: Neonatales Outcome

	Gesamt- kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	p
<i>Gewicht (g)</i>	3440 (3120; 3768,8) (n=690)	3440,0 (3120; 3745) (n=393)	3290 (3017,5; 3655) (n=81)	3490 (3150; 3830) (n=111)	3540,0 (3220; 3832,5) (n=105)	<0,05
<i>Perzentile</i>	56 (30; 77) (n=671)	54,0 (27,25; 74) (n=388)	48 (26,25; 72,5) (n=76)	62 (30,75; 85,25) (n=106)	61 (34,5; 85) (n=101)	<0,05
<i>LGA</i>	12,1%	10,6%	7,9%	17%	15,8%	n.s.
<i>AGA</i>	81,7%	82,5%	84,2%	79,2%	79,2%	
<i>SGA</i>	6,3%	7,0%	7,9%	3,8%	5%	
<i>Größe (cm)</i>	51 (50; 53) (n=677)	51,0 (50; 53) (n=388)	51 (49; 52) (n=78)	52 (50; 53) (n=108)	52 (50; 53) (n=103)	n.s. (0,053)
<i>KU</i>	35 (34; 36) (n=637)	35,0 (34; 36) (n=375)	35 (33,5; 36) (n=66)	35 (34; 36) (n=98)	35 (34; 36) (n=98)	n.s.
<i>C-Peptid (µg/l)</i>	1,6 (1,1; 2,1) (n=239)	1,6 (1,1; 2,18) (n=120)	1,4 (1; 1,85) (n=33)	1,6 (1,2; 2,1) (n=44)	1,75 (1,2; 2,2) (n=42)	n.s.
<i>Insulin Kind (mU/l)</i>	6,3 (3,93; 10,58) (n=200)	5,7 (3,63; 9,88) (n=92)	5,85 (3,5; 10,43) (n=34)	7,0 (5,3; 11,4) (n=39)	7,9 (4; 12) (n=35)	n.s.
<i>APGAR 1.min</i>	9 (8; 9) (n=662)	9,0 (8; 9) (n=382)	9,0 (8; 9) (n=73)	9 (8; 9) (n=105)	9,0 (8; 9) (n=102)	n.s.
<i>5. min</i>	9 (9; 10) (n=674)	9,0 (9; 10) (n=388)	9,0 (9; 10) (n=75)	9,0 (9; 10) (n=109)	9,0 (9; 10) (n=102)	n.s.
<i>10. min</i>	10 (9; 10) (n=675)	10,0 (9; 10) (n=389)	10,0 (9; 10) (n=75)	10 (9; 10) (n=109)	10 (9; 10) (n=102)	n.s.
<i>pH</i>	7,26 (7,2; 7,31) (n=647)	7,25 (7,19; 7,31) (n=371)	7,29 (7,2; 7,32) (n=72)	7,25 (7,18; 7,31) (n=105)	7,27 (7,21; 7,32) (n=99)	n.s.

<i>Plazenta- gewicht</i>	570g (510; 630)	560g (510; 620)	565g (497,5; 625)	570g (507,5; 650)	599g (510; 691,3)	n.s.
<i>NEO- Verlegung</i>	11,3% (n=628)	12,9% (n=374)	15,2% (n=66)	6,3% (n=95)	8,6% (n=93)	n.s.
<i>Respira- torische Anpassungs- störung</i>	7,6% (n=480)	7,7% (n=366)	8,1% (n=62)	6,3% (n=95)	8,3% (n=96)	n.s.
<i>Geburts- trauma</i>	1,3% (n=602)	0,8% (n=361)	3,4% (n=59)	2,3% (n=87)	1,1% (n=95)	n.s.
<i>Fototherapie</i>	5,8% (n=550)	6,1% (n=328)	0% (n=54)	8,5% (n=82)	5,8% (n=86)	n.s.
<i>Hyper- bilirubin- ämie</i>	25,4% (n=480)	25,6% (n=281)	14,6% (n=48)	31,5% (n=73)	25,6% (n=78)	n.s.
<i>Hypo- glykämien</i>	3,2% (n=566)	3,0% (n=335)	3,8% (n=52)	4,5% (n=89)	2,2% (n=90)	n.s.

6.1.5. Ergebnisse der Nachsorge

In der Nachsorge zeigt sich signifikant bei 9,7% in der ICT-Gruppe ein auffälliger oGTT nach der Geburt. Am seltensten mit 4,6% ist ein auffälliger postpartaler oGTT bei der Basalinsulingruppe und damit auch niedriger, als in der diätetisch geführten Gruppe mit 6% auffälligen pp oGTTs ($p<0,01$). Ebenfalls signifikant ist, dass der mit 5,4 mmol/l höchste Nüchternwert in der ICT-Gruppe liegt, der mit 5,1mmol/l niedrigste in der diätetisch geführten Gruppe ($p<0,01$). Den signifikant höchsten 1h-Wert sieht man in der Mahlzeiteninsulingruppe (9,2mmol/l), im Vergleich dazu am niedrigsten in der Gruppe des diätetischen geführten GDMs ($p<0,05$). Bezüglich des 2h-Wertes gibt es zwar keinen signifikanten aber doch deutlichen Zusammenhang, bei dem der höchste Wert mit 6,5mmol/l in der ICT- und der niedrigste mit 5,1mmol/l in der Mahlzeiteninsulingruppe liegt.

Tabelle 12: Nachsorge

	<i>Gesamt- kollektiv</i>	<i>Diät</i>	<i>Bolus</i>	<i>ICT</i>	<i>Basal</i>	<i>p</i>
<i>Teilnahme an Nachsorge</i>	N=260	N=138	N=40	N=45	N=37	
<i>oGTT Blutglukose- Nüchtern-wert (mmol/l)</i>	5,20 (4,73; 5,6)	5,10 (4,6; 5,5)	5,15 (4,72; 5,5)	5,40 (5,1; 6,05)	5,2 (4,85; 5,7)	<0,01
<i>1h-Wert (mmol/l)</i>	8,20	7,6	9,2	8,60 (7,55; 10,6)	7,90 (6,6; 9,4)	<0,05

	(6,7; 9,83)	(6,6; 9,5)	(7,13; 10,33)			
<i>2h-Wert</i> (mmol/l)	6,20 (5,4; 7,1)	6,0 (5,3; 6,0)	5,10 (4,6; 5,5)	6,50 (5,83; 7,8)	6,10 (5,23; 6,8)	n.s. (0,051)
<i>Auffälliger Test</i>	6,4%	6,0%	6,1%	9,7%	4,6%	<0,01

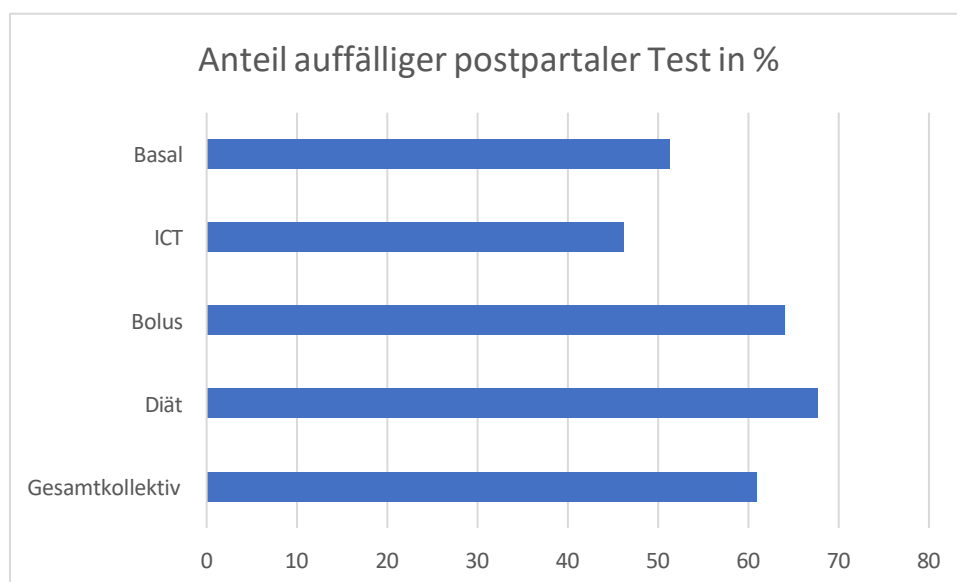


Abbildung 9: Anteil auffälliger postpartaler oGTT

6.2. Charakteristika der Basalinsulingruppe

Da der Schwerpunkt der Arbeit auf der Untersuchung des Kollektives mit pathologischen Nüchternwerten liegt, für die ein Zusammenhang zu einem gestörtem Schlafrhythmus postuliert wird, erfolgt im Folgenden der direkte Vergleich der Kohorten Schwangere mit isolierter Basalinsulintherapie zu allen anderen Schwangeren mit GDM.

6.2.1. Maternale Charakteristika

Es zeigt sich kein Unterschied bezüglich des Alters zwischen der Basalinsulingruppe und den anderen Therapiegruppen, das Alter liegt im Median bei 31 Jahren.

Signifikante Unterschiede zeigen sich im Gewicht und BMI vor der Schwangerschaft. Die Patientinnen mit Basalinsulintherapie waren vor der Schwangerschaft signifikant schwerer als die Vergleichsgruppe (80kg versus 72kg; $p < 0,01$). Auch in der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sieht man einen Unterschied mit 14kg in der Basalinsulingruppe und 11,9kg in der Vergleichsgruppe, jedoch nicht signifikant. 18,5% der Basalinsulinerinnen hatten bereits in einer vorrausgegangenen Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes, im Vergleich dazu nur

11,2% der Patientinnen der Vergleichsgruppe. Dieser Zusammenhang ist signifikant ($p < 0,05$). Es zeigen sich keine Unterschiede bezüglich vorrangegangener Aborte oder Abruptiones, sowie prägravidier Schilddrüsen- und kardiovaskulärer Erkrankungen und familiärer Diabetesbelastung.

Tabelle 13: Maternale Anamnese. Auswertung nach Basalinsulin

	Gesamt- kollektiv	Diät, ICT, Bolus	Basal	p
<i>Alter</i>	31,00 (28; 35) (n=805)	31,00 (28; 35) (n=682)	31,00 (28; 35) (n=123)	n.s.
<i>Gravidität</i>	2,00 (1; 3) (n=787)	2,00 (1; 3) (n=667)	2,00 (2; 3) (n=120)	<0,05
<i>Parität</i>	1,00 (0; 1) (n=787)	1,00 (0; 1) (n=667)	1,00 (0; 1) (n=120)	<0,05
<i>Aborte</i>	25% (n=775)	24,2% (n=656)	29,4% (n=119)	n.s.
<i>Abruptio</i>	10,8% (n=769)	10,6% (n=651)	11,9% (n=118)	n.s.
<i>GDM in vorangegangener Schwangerschaft</i>	12,3% (n=786)	11,2% (n=667)	18,5% (n=119)	<0,05
<i>Kardiovaskuläre Erkrankung</i>	13,5% (n=799)	13,1% (n=677)	15,6% (n=122)	n.s.
<i>Fam. Diabetes- belastung 1. o. 2. Gen</i>	55% (n=798)	55,1% (n=675)	54,5% (n=123)	n.s.
<i>Fam. Diabetes- belastung 1 + 2. Gen</i>	17,9% (n=798)	17,5% (n=675)	20,3% (n=123)	n.s.

Tabelle 14: Maternale Charakteristika. Auswertung nach Basalinsulin

	Gesamt- kollektiv	Diät, ICT, Bolus	Basal	p
<i>Prägravidies Gewicht In kg</i>	73,00 (63; 88) (n=800)	72,00 (62; 86) (n=679)	80,00 (69,5; 95,0) (n=123)	<0,01
<i>Prägravidier BMI in Gruppen</i>	Unter- gewicht 1,1% (n=800)	1,3% (n=679)	0% (n=121)	<0,05
	Normal- gewicht 40,9%	42,6%	31,4%	
	Über- gewicht 26,1%	26,1%	25,6%	
	Adipositas Grad I 16,5%	15,8%	20,7%	

	Adipositas Grad II	10,8%	9,9%	15,7%	
	Adipositas Grad III	4,6%	4,3%	6,6%	
Prägravidier BMI In kg/m ²		26,30 (22,95; 31,62) (n=800)	26,15 (22,55; 31,25) (n=279)	27,77 (24,47; 34,21) (n=121)	<0,01
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft in kg		12,00 (8,2; 16,50) (n=765)	11,90 (8,1; 16,28) (n=652)	14,00 (8,85; 17,00) (n=113)	n.s.
Systolischer Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnose		122 (113-132) (n=649)	123 (114,5; 132) (n=526)	126 (118-138) (n=123)	<0,01
Diastolischer RR zum Zeitpunkt der Diagnose		77 (70-83)	80 (70; 85)	80 (71-86)	<0,01

6.2.2. Stoffwechselfparameter und Ergebnisse GDM-Diagnostik

Bezüglich des Stoffwechselfparameters HbA1c zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Man sieht jedoch einen deutlichen, wenn auch nicht signifikanten Unterschied bezüglich zum isoliert pathologischen Nüchternblutzucker. Im Durchschnitt sind 38,1% der Gestationsdiabetespatientinnen nur durch einen erhöhten Nüchternblutzucker aufgefallen. Im Vergleich zwischen den Gruppen zeigten 54,1% der Basalinsulingruppe im oGTT isoliert einen erhöhten Nüchternblutzucker, während alle anderen Werte des oGTT im Normalbereich waren. In der Vergleichsgruppe betraf das 34,9% der Patientinnen.

Tabelle 15: Stoffwechselfparameter. Auswertung nach Basalinsulin

	Gesamt- kollektiv	Diät., ICT, Bolus	Basal	p
HbA1c zu Beginn In %	5,30 (5,00; 5,50) (n=733)	5,3 (5,0; 5,5) (n=627)	5,25 (5,0; 5,4) (n=106)	n.s.
HbA1c Ende In %	5,50 (5,2; 5,7) (n=625)	5,50 (5,2; 5,7) (n=528)	5,40 (5,2; 5,65) (n=97)	n.s.
Anstieg	0,20 (0,00; 0,40) (n=579)	0,2 (0,00; 0,40) (n=493)	0,20 (0,00; 0,40) (n=86)	n.s.

Tabelle 16: Ergebnisse GDM-Diagnostik. Auswertung nach Basalinsulin

	Gesamt- kollektiv	Diät, ICT, Bolus	Basal	p
<i>Blutglukose-wert</i>	8,0	7,94	8,2	n.s.
<i>Screening</i>	(5,9; 8,93)	(5,7; 8,83)	(5,95; 9,38)	
<i>In mmol/l</i>	(n=311)	(n=247)	(n=64)	
<i>75g oGTT durchgeführt</i>	99,2%	99,1	100%	n.s.
	(n=782)	(n=660)	(n=123)	
<i>Venöser Nüchtern- Wert</i>	5,2	5,2	5,45	<0,01
<i>In mmol/l</i>	(4,83; 5,51)	(4,8; 5,5)	(5,2; 5,7)	
	(n=702)	(n=591)	(n=111)	
<i>Venöser 1h-Wert</i>	9,7	9,8	9,3	<0,05
	(8,3; 10,8)	(6,32; 8,8)	(8,1; 10,4)	
	(n=686)	(n=579)	(n=107)	
<i>Venöser 2h-Wert</i>	7,5	7,6	6,95	<0,01
	(6,36; 8,7)	(6,32; 8,8)	(6,38; 7,9)	
	(n=685)	(n=579)	(n=106)	
<i>Isoliert path. NBZ</i>	38,1%	34,9%	54,2%	n.s.
	(n=732)	(n=378)	(n=111)	
<i>Path. Nüchtern venös</i>	70,1%	67%	86,5%	<0,01
	(n=702)	(n=591)	(n=111)	
<i>Path. 1h-Werte venös</i>	44,6%	45,9%	37,4%	n.s.
	(n=686)	(n=579)	(n=107)	
<i>Path. 2h-Werte venös</i>	28,9%	31,6%	14,2%	<0,01
	(n=685)	(n=579)	(n=106)	

6.2.3. Verlauf der Schwangerschaft

Es zeigen sich keine Unterschiede bezüglich der Schwangerschaftswoche bei Geburt (39 SSW). Deutlich signifikant ist jedoch der Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf Einleitung ($p < 0,01$). 53,5% der Basalinsulingruppe mussten eingeleitet werden. In der Vergleichsgruppe sind es 36,9%. Mit 12,9% haben die Patientinnen der Basalinsulingruppe signifikant häufiger Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, HELLP, SIH und/oder Eklampsie) im Vergleich zu den anderen Patientinnen (5,6%) ($p < 0,05$). Bezüglich der Sectionrate sieht man keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (36,2% in der Basalinsulingruppe, 30,6% in der Vergleichsgruppe).

Tabelle 17: Schwangerschaftsverlauf. Auswertung nach Basalinsulin

	Gesamt- kollektiv	Diät, ICT, Bolus	Basal	p
<i>SSW bei Geburt</i>	39,00	39,00	39,0	n.s.
	(38; 40)	(38; 40)	(38; 40)	
	(n=687)	(n=584)	(n=103)	

<i>Einleitung</i>	39,4% (n=685)	36,9% (n=559)	53,5% (n=104)	<0,01
<i>Sectio</i>	31,4% (n=690)	30,6% (n=585)	36,2% (n=105)	n.s.
<i>Präeklampsie/ HELLP/ SIH/ Eklampsie</i>	6,8% (n=571)	5,6% (n=478)	12,9% (n=93)	<0,05

6.2.4. Perinatales Outcome

Im Mittel sind die Kinder der Basalinsulinpatientinnen schwerer als die der anderen Gruppen (3540g versus 3430g; bzw. 61. Perzentile nach Voigt versus 54.P.). Dies unterscheidet sich jedoch nur in Bezug auf die Perzentile signifikant ($p < 0,05$). Diese liegen im Mittel auch jeweils im Normbereich. Auch unter der Therapie sind 15,8% der Kinder der Basalinsulinpatientinnen oberhalb der 90. Perzentile (LGA), allerdings ohne signifikanten Unterschied zu der anderen Gruppe (11,4% LGA Kinder).

Auch wenn sich wie oben bereits beschrieben die Perzentile des Geburtsgewichtes der Kinder der Frauen mit isolierter Basalinsulintherapie signifikant höher liegt im Vergleich zu denen der Kinder der übrigen Gestationsdiabetikerinnen sind die Kinder beider Gruppen im Mittel unauffällig bei einem Geburtsgewicht von 3540g versus 3430g; bzw. 61. Perzentile nach Voigt versus 54.Perzentile. 15,8% der Kinder der Basalinsulinpatientinnen lagen mit ihrem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile (LGA), das waren nicht signifikant mehr Kinder als in der Vergleichsgruppe (11,4% LGA Kinder).

In Bezug auf das Plazentagewicht, die Verlegungsrate auf die Neonatologie, respiratorischen Anpassungsstörungen und Geburtstraumata gibt es keine signifikanten Unterschiede, ebenso hinsichtlich Hyperbilirubinämie und Fototherapie, sowie Hypoglykämien.

Der Insulinspiegel und das C-Peptid-Spiegel liegen bei den Kindern aus der Gruppe mit isolierter Basalinsulintherapie höher, als bei den Kindern der Vergleichsgruppe, jedoch nicht signifikant.

Tabelle 18: Perinatales Outcome. Auswertung nach Basalinsulin

	<i>Gesamt-kollektiv</i>	<i>Diät., ICT, Bolus</i>	<i>Basal</i>	<i>p</i>
<i>Gewicht</i>	3440 (3120; 3768,8) (n=690)	3430,0 (3102,5; 3760) (n=585)	3540,0 (3220; 3832,5) (n=105)	n.s. (0,061)
<i>Perzentile</i>	56 (30; 77) (n=671)	54 (27,75; 77,0) (n=570)	61 (34,5; 85) (n=101)	<0,05
<i>LGA</i>	12,1%	11,4%	15,8%	n.s.
<i>AGA</i>	81,7%	82,1%	79,2%	

<i>SGA</i>	6,3%	6,5%	5%	
<i>Plazenta-gewicht</i>	570g (510; 630)	560g (505; 623,8) (n=344)	599g (510; 691,3)	n.s.
<i>NEO-Verlegung</i>	11,3% (n=628)	11,8% (n=535)	8,6% (n=93)	n.s.
<i>Respiratorische Anpassungs- störung</i>	7,6% (n=480)	7,5% (n=523)	8,3% (n=96)	n.s.
<i>Geburts-trauma</i>	1,3% (n=602)	1,4% (n=507)	1,1% (n=95)	n.s.
<i>Fototherapie</i>	5,8% (n=550)	5,8% (n=464)	5,8% (n=86)	n.s.
<i>Hyperbilirubin- ämie</i>	25,4% (n=480)	25,4% (n=402)	25,6% (n=78)	n.s.
<i>Hypoglykämien</i>	3,2% (n=566)	3,4% (n=476)	2,2% (n=90)	n.s.
<i>C-Peptid (µg/l)</i>	1,6 (1,1; 2,1) (n=239)	1,6 (1,1; 2,1) (n=197)	1,75 (1,2; 2,2) (n=42)	n.s.
<i>Insulin Kind (mU/l)</i>	6,3 (3,93; 10,58) (n=200)	6,2 (3,9; 10,45) (n=165)	7,9 (4; 12) (n=35)	n.s.

6.2.5. Ergebnisse der Nachsorge

Hinsichtlich der Blutzuckerwerte im postpartalen oGTT gibt es zwischen den Gruppen keinen deutlichen Unterschied, signifikant ist jedoch, dass der Test bei nur 4,6% der Basalinsulin-Patientinnen auffällig ist, im Vergleich zu 6,7% auffälligen Test bei den Patientinnen der Vergleichsgruppe ($p < 0,01$).

Tabelle 19: Daten der Nachsorge. Auswertung nach Basalinsulin

	<i>Gesamt-kollektiv</i>	<i>Diät, ICT, Bolus</i>	<i>Basal</i>	<i>p</i>
<i>Teilnahme an Nachsorge</i>	N=260	N=223	N=37	
<i>oGTT Blutglukose- Nüchtern-wert (mmol/l)</i>	5,20 (4,73; 5,6)	5,2 (4,7; 5,6) (n=223)	5,2 (4,85; 5,7)	n.s.
<i>1h-Wert (mmol/l)</i>	8,20 (6,7; 9,83)	8,2 (6,7; 9,9) (n=203)	7,90 (6,6; 9,4)	n.s.
<i>2h-Wert (mmol/l)</i>	6,20 (5,4; 7,1)	6,2 (5,4; 7,15) (n=212)	6,10 (5,23; 6,8)	n.s.
<i>Auffälliger Test</i>	6,4%	6,7%	4,6%	<0,01

6.3. Analyse des Einflusses des Biorhythmus auf den maternalen

Stoffwechsel

6.3.1. Beschreibung des Biorhythmus des Gesamtkollektivs nach Therapieform

Der Rücklauf der Biorhythmusfragebögen betrug 29,2%. 94,5% der befragten Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Schwangerschaft arbeitstätig. Davon arbeiteten 70,5% Vollzeit. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Auch bei der Arbeitszufriedenheit findet sich kein signifikantes Ergebnis, jedoch scheinen die Patientinnen mit Kurzzeitinsulin insgesamt am zufriedensten zu sein. 92% der Frauen gaben ihre Zufriedenheit als gut oder sehr gut an und nur 4% mit befriedigend oder schlechter, was insgesamt eine Arbeitszufriedenheits-Note von 1,75 ergab. 88% dieser Frauen gaben außerdem an, dass sie ihren Beruf erneut wählen würden. Die Frauen der Basalinsulingruppe scheinen mit einer Durchschnittsnote von 2,35 am unzufriedensten mit ihrer Arbeit zu sein.

Die jeweils zu den vollen 100% fehlenden Prozente umfasst die Frauen, die die jeweilige Frage nicht beantwortet haben.

Die Patientinnen der Basalinsulingruppe gaben signifikant am häufigsten Überstunden an (46,2%, im Vergleich 33,2% im Gesamtkollektiv; $p < 0,05$).

Unterschiede in den Gruppen bezüglich regelmäßiger Mahlzeiten, Schichtarbeit und Nachtarbeit vor der Schwangerschaft waren nicht signifikant. Man sieht jedoch, dass Patientinnen der Basalinsulingruppe und der diätetisch geführten Gruppe am häufigsten unregelmäßige Mahlzeiten angeben (28,2% basal, 29,5% diätetisch). 40,5% der Patientinnen der ICT-Gruppe arbeiteten in Schichten (im Vergleich 31% im Gesamtkollektiv). Die Frauen der Basalinsulingruppe gaben mit 27% am häufigsten Nachtarbeit vor der Schwangerschaft an und die Mahlzeiteninsulinpatientinnen waren mit 8,3% die am seltensten in der Nacht arbeitende Gruppe. In der kombinierten Variable zeigen sich am häufigsten ungünstige Arbeitszeiten in der Basalgruppe (64,0%) und am seltensten mit 43,5% in der Diät-Gruppe.

Tabelle 20: Daten zum Arbeitsleben

	Gesamt- kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	P
<i>Biorhythmusdaten vorhanden?</i>	29,2% (n=805)	28,4% (n=464)	26,9% (n=93)	31,2% (n=125)	31,7% (n=123)	
<i>Arbeitstätig</i>	94,5% (n=236)	95,5% (n=132)	96,0% (n=25)	92,3% (n=39)	92,5% (n=40)	n.s.
<i>Vollzeit</i>	70,5%	67,2%	66,7%	77,1%	78,4%	n.s.

<i>Arbeitszufriedenheit nach Schulnoten</i>	2,14 (n=226)	2,13 (n=128)	1,79 (n=24)	2,19 (n=37)	2,35 (n=37)	n.s.
<i>Beruf erneut wählen</i>	80,4% (n=235)	83,3% (n=132)	88% (n=25)	76,9% (n=39)	69,2% (n=39)	n.s.
<i>Überstunden</i>	33,2% (n=235)	25,8% (n=132)	40% (n=25)	41% (n=39)	46,2% (n=39)	<0,05
<i>Schichtarbeit</i>	31% (n=229)	29% (n=131)	25% (n=24)	40,5% (n=37)	32,4% (n=37)	n.s.
<i>Nachtarbeit vor Schwangerschaft</i>	19,2% (n=229)	17,6% (n=131)	8,3% (n=24)	24,3% (n=37)	27% (n=37)	n.s.
<i>Kombination ungünstige Arbeitszeit*</i>	49,7% (n=235)	43,5% (n=132)	50% (n=25)	56,8% (n=39)	64,0% (n=39)	n.s.

*Überstunden und/oder Nachtarbeit und/oder Schichtarbeit

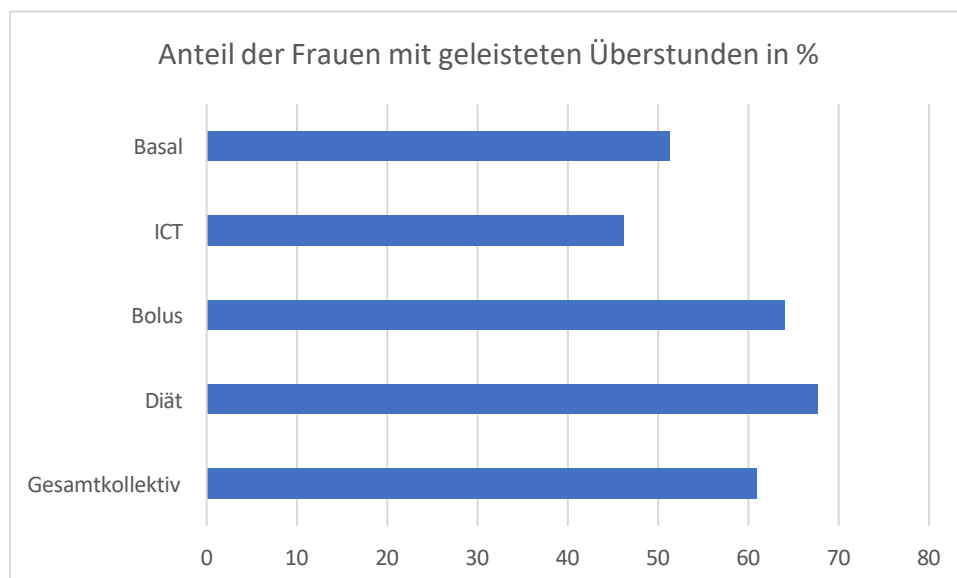


Abbildung 10: Anteil der Frauen, die mit Überstunden gearbeitet haben

Der Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf Schlafstörungen im Allgemeinen zeigt keine Signifikanz. Man sieht jedoch eine Tendenz dahingehend, dass Schlafstörungen am häufigsten in der ICT-Gruppe angegeben werden (33,3% versus 23,3% im Gesamtkollektiv). Die wenigsten Störungen des Schlafes gaben die Frauen der Mahlzeiteninsulingruppe an (20%). Deutlicher und auch signifikant sieht man diese Tendenz bei der Frage nach dem Durchschlafen. Hier zeigen die Patientinnen, deren Therapie basal enthält (Basalinsulin- und ICT-Gruppe), am häufigsten Durchschlafstörungen (41% ICT, 38,5% basal; $p < 0,05$). In der Mahlzeiteninsulingruppe gaben nur 12% der Patientinnen Durchschlafstörungen an. Bezüglich des Familienstandes zeigen sich keine signifikanten Unterschiede unter den Gruppen. In der kombinierten Variable zeigt sich signifikant am häufigsten ungünstiges Schlafverhalten in der

Basalgruppe (51,3%) und in der ICT-Gruppe (48,7%) und am seltensten mit 20% in der Bolus-Gruppe.

Tabelle 21: Daten zum Schlafverhalten

	Gesamt- kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	P
<i>Schlafstörungen</i>	23,2% (n=233)	21,4% (n=131)	20% (n=25)	33,3% (n=39)	21,1% (n=38)	n.s.
<i>Anzahl Schlafstunden</i>						n.s.
<5h	2,6% (n=234)	2,3% (n=131)	0% (n=25)	2,6% (n=39)	5,1% (n=39)	
5-7h	54,7%	48,9%	68%	56,4%	64,1%	
>7h	42,7%	48,9%	32%	41,0%	30,8%	
<i>Guter Tag-Nachtrhythmus</i>	66,7% (n=234)	67,9% (n=131)	68% (n=25)	53,8% (n=39)	74,4% (n=39)	n.s.
<i>Durchschlafen nein</i>	28,3% (n=233)	24,6% (n=130)	12% (n=25)	41% (n=39)	38,5% (n=39)	<0,05
<i>Kombination ungünstiges Schlafverhalten*</i>	38,7% (n=234)	35,6% (n=131)	20% (n=25)	48,7% (n=39)	51,3% (n=39)	<0,05

*Schlafstunden <5h, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen

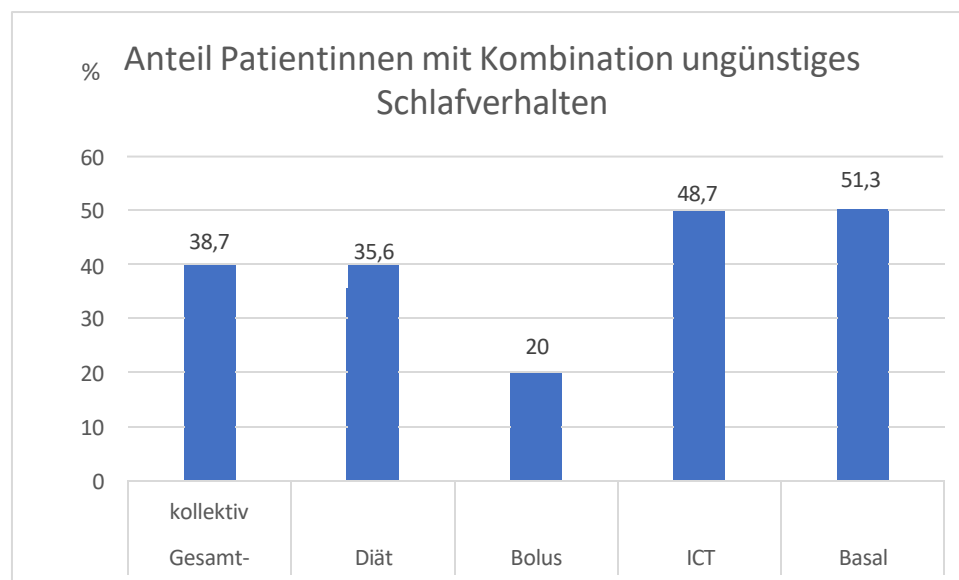


Abbildung 11: Ungünstiges Schlafverhalten (Schlafstunden <5h, Durch- und/oder Schlafstörungen)

Mit 23,1% am häufigsten gaben die Frauen der ICT-Gruppe an, nicht gut mit Stress umgehen zu können, jedoch nicht signifikant. 8,6% der Frauen gaben an unter psychischen Erkrankungen zu leiden, unter den Gruppen gibt es diesbezüglich keine signifikanten Tendenzen.

Die subjektiv gesündesten Patientinnen in der Selbsteinschätzung finden sich in der diätetischen Gruppe (67,7%), die am subjektiv ungesündesten Frauen in der Selbsteinschätzung sind in der ICT-Gruppe (46,2%) und in der Basalinsulingruppe (51,3%). Nur 12% der Frauen mit Mahlzeiteninsulin gaben an gesund mit vorübergehenden leichten Beeinträchtigungen zu sein (im Vergleich 28,8% im Gesamtkollektiv), jedoch gaben 24% an, gesund mit geringen Dauerbeeinträchtigungen zu sein (im Vergleich 8,6% im Gesamtkollektiv). 2,6% der Patientinnen, deren Therapie basal enthält gaben an nicht gesund zu sein (1,7% im Gesamtkollektiv).

Tabelle 22: Daten zur Gesundheit

	Gesamt- kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	P
<i>Gut mit Stress umgehen nein</i>	17,2% (n=233)	15,4% (n=130)	16% (n=25)	23,1% (n=39)	17,9% (n=39)	n.s.
<i>Psych. Erkrankungen</i>	8,6% (n=233)	6,9% (n=130)	12% (n=25)	10,3% (n=39)	10,3% (n=39)	n.s.
<i>Subjektive Einschätzung der eigenen Gesundheit</i>						<0.01
<i>Gesund</i>	60,9% (n=233)	67,7% (n=130)	64% (n=25)	46,2% (n=39)	51,3% (n=39)	
<i>Gesund mit vorübergehenden leichten Beeinträchtigungen</i>	28,8%	28,5%	12,0%	33,3%	35,9%	
<i>Gesund mit geringen Dauerbeeinträchtigungen</i>	8,6%	2,3%	24,0%	17,9%	10,3%	
<i>Nicht gesund</i>	1,7%	1,5%	0%	2,6%	2,6%	
<i>Sportlich</i>	40%	41,7%	28,0%	33,3%	48,7%	n.s.
<i>Mahlzeiten regelmäßig?</i>	71,5% (n=235)	69,7% (n=132)	72% (n=25)	79,5% (n=39)	69,2% (n=39)	n.s.

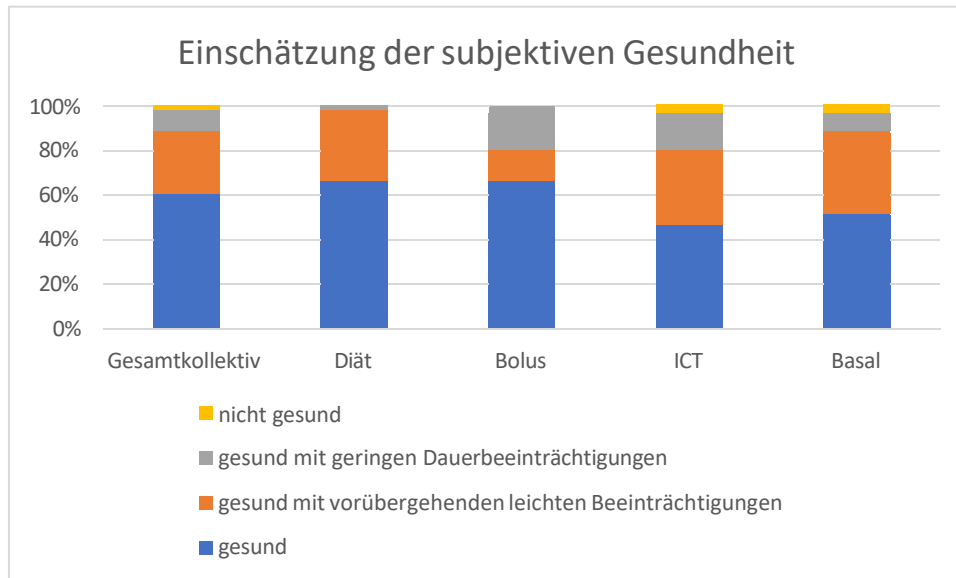


Abbildung 12: Einschätzung der subjektiven Gesundheit

Mit 79,3% am häufigsten unter den einzelnen Gruppen, hatten die Basalinsulinpatientinnen während der Schwangerschaft Kinder im Haushalt (im Vergleich 67,2% im Gesamtkollektiv). Dies unterscheidet sich aber nicht signifikant von den anderen Gruppen. Die im Median am wenigsten im Haushalt lebenden Kinder finden sich in der diätetisch geführten Gruppe (0), in allen andere haben die Frauen im median 1 Kind.

Des Weiteren findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Sportlichkeit.

Tabelle 23: Daten zur Familie

	Gesamt kollektiv	Diät	Bolus	ICT	Basal	P
<i>Familienstand</i>	1,7%	1,5%	4,0%	2,6%	0%	n.s.
<i>Ledig</i>	(n=233)	(n=130)	(n=25)	(n=39)	(n=39)	
<i>Verheiratet</i>	43,3%	40,8%	48%	35,9%	56,4%	
<i>geschieden</i>	1,3%	0,8%	0%	2,6%	2,6%	n.s.
<i>Feste Partnerschaft</i>	53,6%	56,9%	48%	59%	41,0%	
<i>Kinder im Haushalt</i>	67,2%	62,5%	72,7%	67,6%	79,3%	
	(n=189)	(n=104)	(n=20)	(n=34)	(n=29)	n.s. (0,06)
<i>Anzahl der Kinder</i>	1 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (0; 1,5)	1 (0; 2)	1 (0; 1)	

6.3.2. Beschreibung nach Basalinsulin versus Andere Therapieformen

Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Hinsicht auf die Arbeitstätigkeit. Die Patientinnen der Basalinsulingruppe sind signifikant unzufriedener mit ihrer Arbeit als die Vergleichsgruppe ($p < 0,05$). Nicht signifikant, allerdings deutlich zu sehen ist, dass nur 69,2% der Basalinsulinpatientinnen ihren Beruf erneut wählen würden, im Vergleich zu 85% in der Vergleichsgruppe.

Die Patientinnen mit Basalinsulintherapie machen signifikant häufiger Überstunden (69,2% versus 42,6%; $p < 0,05$) und nehmen unregelmäßiger Mahlzeiten ein. (unregelmäßige Mahlzeiten 71,1% versus 73,4%; $p < 0,05$). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Arbeiten in Schichten und Schlafstörungen, sowie hinsichtlich der Anzahl der Schlafstunden. 27% der Basalinsulinpatientinnen und 17,7% der Patientinnen der Vergleichsgruppe haben vor der Schwangerschaft in Nachtschichten gearbeitet. Der Unterschied ist deutlich zu sehen, allerdings nicht signifikant. In der aus Überstunden und/oder Nachtarbeit und/oder Schichtarbeit kombinierten Variable „ungünstige Arbeitszeit“ zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Mit 64,9% (versus 47,1%) gaben die Patientinnen der Basalinsulingruppe signifikant häufiger an, ungünstige Arbeitszeiten zu haben ($p < 0,05$). In der aus Schlafstunden unter 5h, Durchschlafstörungen und Schlafstörungen kombinierten Variable „ungünstiges Schlafverhalten“ zeigen sich zwar keine signifikanten Zusammenhänge, jedoch klare Unterschiede zwischen den Gruppen. Mit 51,3% zeigen die Patientinnen der Basalinsulingruppe deutlich häufiger ein ungünstiges Schlafverhalten, als die Patientinnen der anderen Therapieformen (36,2%) ($p = 0,078$).

Tabelle 24: Daten zum Arbeitsleben. Auswertung nach Basalinsulin

	Gesamt- kollektiv	Diät, ICT, Bolus	Basal	p
<i>Biorhythmusdaten vorhanden?</i>	29,2% (n=805)	27,3% (n=682)	31,7% (n=123)	
<i>Arbeitstätig</i>	94,5% (n=236)	94,9% (n=196)	92,5% (n=40)	n.s.
<i>Teilzeit</i>	29,5% (n=224)	31% (n=187)	21,6% (n=37)	n.s.
<i>Arbeitszufriedenheit nach Schulnoten</i>	2,14 (n=226)	2,10 (n=189)	2,35 (n=37)	<0,05
<i>Beruf nicht erneut wählen</i>	16,6% (n=235)	19,5% (n=190)	28,2% (n=39)	n.s.
<i>Überstunden</i>	46,7% (n=167)	42,6% (n=141)	69,2% (n=26)	<0,05

<i>Schichtarbeit</i>	31% (n=229)	30,7% (n=192)	32,4% (n=37)	n.s.
<i>Nachtarbeit</i>	19,2% (n=229)	17,7% (n=192)	27% (n=37)	n.s.
<i>Kombination ungünstige Arbeitszeit*</i>	48,7% (n=234)	47,1% (n=191)	64,9% (n=37)	<0,05

*Überstunden und/oder Nachtarbeit und/oder Schichtarbeit

Keine signifikanten Unterschiede zeigen sich bezüglich der Anzahl der Kinder im Haushalt, der Resilienz (bzw. Umgang mit Stress) und dem subjektiven Gesundheitszustand. 48,7% der Basalinsulin-Patientinnen machen regelmäßig Sport, im Vergleich dazu 39,5% der Patientinnen der anderen Therapieformen, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 25: Daten zum Schlafverhalten. Auswertung nach Basalinsulin

	Gesamt- kollektiv	Diät., ICT, Bolus	Basal	p
<i>Schlafstörungen</i>	23,2% (n=233)	23,6% (n=195)	21,1% (n=38)	n.s.
<i>Anzahl Schlafstunden</i>	(n=234)	(n=195)	(n=39)	n.s.
<i><5h</i>	2,6%	2,1	5,1%	
<i>5-7h</i>	54,7%	52,8%	64,1%	
<i>>7h</i>	42,7%	45,1%	30,8%	
<i>Guter Tag- Nachtrhythmus</i>	66,7% (n=234)	65,1% (n=195)	74,4% (n=39)	n.s.
<i>Durchschlafen nein</i>	28,3% (n=233)	26,3% (n=194)	38,5% (n=39)	n.s.
<i>Kombination ungünstiges Schlafverhalten *</i>	38,7% (n=235)	36,2% (n=196)	51,3% (n=39)	n.s. (p=0,078)

*Schlafstunden <5h, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen

Tabelle 26: Daten zur Gesundheit. Auswertung nach Basalinsulin

	Gesamt- kollektiv	Diät., ICT, Bolus	Basal	p
<i>Nicht gut mit Stress umgehen</i>	17,2% (n=233)	17,0% (n=194)	17,9% (n=39)	n.s.
<i>Psych. Erkrankungen</i>	8,6% (n=233)	8,2% (n=194)	10,3% (n=39)	n.s.
<i>Subjektive Einschätzung der eigenen Gesundheit</i>				n.s.
<i>Gesund</i>	60,9% (n=233)	62,9% (n=194)	51,3% (n=39)	
<i>Gesund mit vorübergehenden leichten Beeinträchtigungen</i>	28,8%	27,3%	35,9%	

<i>Gesund mit geringen Dauerbeeinträchtigungen</i>	8,6%	8,2%	10,3%	
<i>Nicht gesund</i>	1,7%	1,5%	2,6%	
<i>Mahlzeiten unregelmäßig</i>	26,4% (n=235)	26,6% (n=192)	28,9% (n=39)	n.s.
<i>Sportlich</i>	40%	39,5%	48,7%	n.s.

Tabelle 27: Daten zur Familie. Auswertung nach Basalinsulin

	<i>Gesamt- kollektiv</i>	<i>Diät., ICT, Bolus</i>	<i>Basal</i>	<i>p</i>
<i>Familienstand</i>				<i>n.s.</i>
<i>Ledig</i>	1,7% (n=233)	2,1% (n=194)	0% (n=39)	
<i>Verheiratet</i>	43,3%	40,7%	56,4%	
<i>geschieden</i>	1,3%	1%	2,6%	
<i>Feste</i>	53,6%	56,2%	41,0%	
<i>Partnerschaft</i>				
<i>Kinder im</i>	67,2%	65%	79,3%	<i>n.s.</i>
<i>Haushalt</i>	(n=189)	(n=160)	(n=29)	
<i>Anzahl der</i>	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	<i>n.s.</i>
<i>Kinder</i>				

6.3.3. Multivariate Analyse

Um die potenziellen zirkadianen Einflussgrößen auf die Notwendigkeit einer isolierten Basalinsulintherapie zu untersuchen wurden: ungünstige Arbeitszeiten, ungünstiges Schlafverhalten und Kinder im Haushalt in die multivariate Analyse einbezogen. Adjustiert wurde für Parität, Gravidität, Gewicht vor der Schwangerschaft und BMI. Das Modell als Ganzes ($\text{Chi-Quadrat}(8) = 16,094$, $p = 0,041$, $n = 174$) ist signifikant.

„Kinder im Haushalt“ und die kombinierte Variable „ungünstige Arbeitszeit“ zeigen sich mit einer Signifikanz von 0,019 bzw. 0,006 als signifikante unabhängige Variablen für die Basalinsulingruppe. Somit erhöhen Kinder und ungünstige Arbeitszeiten erhöhen das Risiko Basalinsulin als Behandlung zu benötigen. Beide Ergebnisse vervierfachen nahezu die Wahrscheinlichkeit signifikant unabhängig von den anderen beschriebenen Faktoren.

Tabelle 28: Adjustierte Analyse für das Risiko für Basalinsulin

	OR	CI	p
Ungünstige Arbeitszeiten	3.919*	1.483-10.354	0.006
Kinder im Haushalt	4.257*	1.267-14.308	0.019
Ungünstiges Schlafverhalten	0.867	0.337-2.229	0.767
*Adjustiert für Gravidität, Parität, Gewicht vor der Schwangerschaft und BMI			

7. Diskussion

7.1. Einstieg in die Diskussion

Das Hauptziel dieser Studie war die Analyse der potenziellen Auswirkungen des Lebensstils (vor bzw. während der Index-Schwangerschaft) auf die Abhängigkeit von Basalinsulin bei GDM-Schwangerschaften zu analysieren und herauszustellen welche Besonderheiten die Gruppe der Basalinsulinpatientinnen mit postulierter erhöhter Insulinresistenz charakterisieren, um gegebenenfalls ein erweitertes Risikoprofil erstellen zu können.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ungünstige Arbeitsbedingungen" und "schlechte Schlafqualität" als Stressoren für die mütterliche Circadiane Rhythmik die Insulinabhängigkeit und Behandlungsnotwendigkeit bei GDM-Schwangerschaften beeinflussen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patientinnen, deren Therapie aufgrund erhöhter Nüchternblutzucker Basalinsulin enthielt, signifikant (51,3% vs. 38,7% im Gesamtkollektiv, $p = <0,05$) häufiger ein ungünstiges Schlafverhalten (definiert als Schlafstunden $<5h$, Durchschlafstörungen und/oder Schlafstörungen) zeigten. Durchschlafstörungen traten in der ICT-Gruppe signifikant häufiger auf (41% vs. 28,3% im Gesamtkollektiv, $p = <0,05$). Diese Patientinnen schätzen sich selbst signifikant am seltensten vollständig gesund ein, arbeiteten vor der Schwangerschaft häufiger im Schichtbetrieb, gaben am seltensten einen regelrechten Tag-Nacht-Rhythmus an und beurteilten ihren Umgang mit Stress seltener als gut. In den Gruppen, die kein Basalinsulin benötigten, zeigten sich keine Auffälligkeiten bezüglich ihres Biorhythmus. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass Kinder im Haushalt und ungünstige Arbeitszeiten (unregelmäßige Arbeitszeiten, regelmäßig Überstunden) das Risiko für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Basalinsulin vervierfachen, unabhängig von den anderen oben beschriebenen Faktoren (OR 3,919 $p=0,006$). Patientinnen der ICT-Gruppe hatten prägravidar das höchste Gewicht, die häufigsten Schwangerschaften vor der untersuchten Schwangerschaft und mit der Basalinsulingruppe zusammen den höchsten systolischen und diastolischen Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnose.

In den letzten Jahren stieg die Prävalenz des GDM an und wird nach Schätzungen in der Perinatalstatistik noch immer deutlich unterschätzt (Melchior et al. 2017).

Der Anteil der Gestationsdiabetikerinnen mit isoliert erhöhtem Nüchternblutzucker, die dementsprechend ausschließlich eine Therapie mit Basalinsulin erhalten, in der Gruppe der Insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen nimmt in den letzten Jahren, wie in Abb. 4 zu sehen ist, deutlich zu.

Wie bereits beschrieben zeigen zahlreiche Studien potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes, die bisher noch keinen Eingang in die Leitlinien bezüglich der Diagnostik und Behandlung des Gestationsdiabetes gefunden haben. Weder in der Leitlinie von 2011, nach der die Patientinnen dieser Studie diagnostiziert bzw. behandelt wurden, noch in der erneuerten Leitlinie von 2018 werden Schichtarbeit, Ein- und Durchschlafstörungen oder aus anderen Gründen fragmentierter Schlaf mitbetrachtet. Einzig die Schlafapnoe wird in der Leitlinie von 2018 als Risikofaktor genannt.

Auch in den meisten der bisher veröffentlichten Studien zu Gestationsdiabetes wird nicht zwischen den einzelnen Therapie-Gruppen bei insulinpflichtigem Gestationsdiabetes unterschieden.

In dieser Studie wird zwischen 4 verschiedenen Behandlungsansätzen differenziert (eine diätetische und 3 mit Insulin therapierten Gruppen).

Die angewandten Methoden und Ergebnisse der erfolgten Untersuchungen werden im Folgenden kritisch diskutiert.

Auf einige im Ergebnisteil aufgeführten Ergebnisse wird in der Diskussion kein Bezug genommen, da sich bei diesen nicht signifikanten Ergebnissen keine Relevanz für diese Studie ableiten lässt.

In den bisher publizierten Studien wird die Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen immer als Ganzes betrachtet, eine Einteilung bezüglich der notwendigen Therapie, Insulintherapie, Form der Insulintherapie oder diätetisch geführten Behandlung werden nicht getroffen. In dieser Studie konnten 57,6% der Patientinnen rein diätetisch, im Sinne einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität, behandelt werden. Bei den insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen benötigen 11% Kurzzeitinsulintherapie zu den Mahlzeiten, um postprandiale Hyperglykämien zu vermeiden. 15,3% der Patientinnen mit erhöhten Nüchternblutzuckern wurden ausschließlich mit langwirksamen Basalinsulin behandelt. 15,5% der Gestationsdiabetikerinnen benötigten sowohl Bolusgaben, als auch Basalinsulin. Bei allen in unserem Zentrum behandelten Patientinnen konnte durch die Therapie eine gute Blutzucker-Kontrolle während der Schwangerschaft erreicht werden, es zeigten sich keine Unterschiede im als gut zu bewertenden neonatalem Outcome der Kinder.

Patientinnen mit isolierter Basalinsulintherapie unterschieden sich von den Patientinnen der anderen Therapiegruppen darin, dass diese häufiger einen GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft hatten (18,5% vs. 11,2%), ohne im Mittel häufiger schwanger gewesen zu

sein. Wenn eine Schwangere in einer vorangegangenen Schwangerschaft GDM hatte, besteht ein 16fach erhöhtes Risiko für GDM in der nächsten Schwangerschaft (Teh et al. 2011). Die diätetisch geführten Patientinnen haben am seltensten GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft bei im Mittel gleich vielen vorbestehenden Schwangerschaften. Dies könnte bedeuten, dass, wenn nach durchgemachtem GDM in einer weiteren Schwangerschaft erneut GDM auftritt, die Wahrscheinlichkeit für eine Insulintherapie erhöht ist. Gründe dafür könnten ein fragmentierter Schlafrythmus, bei bereits in der Häuslichkeit lebenden Kindern oder ein höheres Alter der Mutter sein, wobei sich letzteres in dieser Studie nicht signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet.

Bezüglich des Schlafverhaltens zeigen sich in unserer Studie signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Gestationsdiabetikerinnen. Die Patientinnen der Gruppen ICT und Basalinsulin gaben am häufigsten ungünstiges Schlafverhalten (Schlafstunden <5h, Durch- und/oder allgemeine Schlafstörungen) an (48,7% bzw. 51,3%; $p < 0,05$) und die der Bolus-Gruppe am seltensten (29%). Die Studie von Wang et al. (2021), die als eine chinesische Fall-Kontroll-Studie Schwangere in der Frühschwangerschaft bezüglich ihres Schlafverhaltens untersucht hat, sagt ebenfalls aus, dass sowohl zu kurzer Nachtschlaf (definiert als <7h) als auch ein langer Nachtschlaf über 9h in der Frühschwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes führt.

Die Frauen der Basalinsulingruppe haben signifikant seltener einen auffälligen postpartalen oGTT im Vergleich zu allen anderen Gruppen. Es lässt vermuten, dass bei diesen Patientinnen kein Sekretionsmangel, sondern aufgrund der gestörten zirkadianen Rhythmik eine zusätzlich erhöhte periphere Insulinresistenz vorliegt, die sich nach Beendigung der Schwangerschaft nicht mehr derart ausgeprägt zeigt, dass der oGTT auffällig ausfällt.

In der Basalinsulingruppe muss die Geburt signifikant häufiger eingeleitet werden (53,5% vs. 36,9%), am ehesten zu erklären aufgrund der ebenfalls signifikant häufiger auftretenden Schwangerschaftskomplikationen (12,9% vs. 5,6%). In dieser Gruppe treten ebenfalls häufiger als in den anderen Gruppe LGA-Kinder auf. Da Schwangerschaftskomplikationen und ein Schätzwert über 4000g eine Einleitungsindikation mit 38 SSW darstellen, kann die Häufung in dieser Gruppe ebenfalls die häufigeren Einleitungen erklären. Eine statistisch sichtbare Auswirkung der vermehrt in der Basalinsulingruppe auftretenden Schwangerschaftskomplikationen auf die mittlere Schwangerschaftswoche bei Entbindung hat dies aber nicht. Die Sectionrate ist in der Basalinsulingruppe nicht erhöht. Die Wahrscheinlichkeit in einer Schwangerschaft ohne Gestationsdiabetes an Präeklampsie zu

erkranken beträgt 2,7% im Vergleich zu Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes 6,8% (Weschenfelder et al. 2021). Besonders die Basalinsulingruppe hat mit 12,9% eine doppelt so hohe Inzidenz an Präeklampsie (oder HELLP/ Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie/ Eklampsie) zu erkranken. Diese erhöhte Rate könnte mit der erhöhten systemischen Inflammation prädiabetischer Patientinnen in Zusammenhang stehen. Insbesondere Patientinnen mit erhöhtem viszeralem Fett produzieren vermehrt Zytokine und andere bioaktive Substanzen, die zu lokalen und systemischen Entzündungen niedrigen Grades führen (Tsalamandris et al. 2019). Das deckt sich mit den bekannten Risikofaktoren für Präeklampsie, die unter anderem Adipositas und Diabetes mellitus beinhalten (Verloren und Dudenhausen 2012).

Hypertrophe Neugeborene treten zudem gehäuft bei Patientinnen mit schlechter Blutzuckereinstellung auf. Law et al. (2019) veröffentlichten eine CGM-basierte Glukoseanalyse von GDM-Schwangerschaften und zeigten, dass Mütter von LGA-Kindern über Nacht einen deutlich höheren Glukosespiegel aufwiesen. Daher empfehlen die Autoren eine bessere Erkennung und Kontrolle der nächtlichen Glukosewerte um eine fetale Überernährung zu verhindern.

Es hat sich auch gezeigt, dass sogar der Nüchternglukosespiegel im ersten Trimester signifikant und unabhängig mit LGA-Neugeborenen assoziiert ist (Sesnilo et al. 2020). Erhöhte Nüchternglukosewerte sollten somit grundsätzlich und auch bereits im ersten Trimenon bei der Detektion und Behandlung des GDM mehr Beachtung erhalten.

Basalinsulinpatientinnen haben signifikant häufiger Adipositas bzw. einen höheren prägraviden BMI und ein höheres Gewicht vor der Schwangerschaft, als die anderen Therapieformen im Mittel, wobei jedoch in der Einzelbetrachtung die ICT-Gruppe noch häufiger von prägravidem Adipositas betroffen ist. Außerdem gaben Basalinsulinpatientinnen an, signifikant häufiger von Überstunden, Schichtarbeit und/oder Nachtarbeit vor der Schwangerschaft betroffen gewesen zu sein (siehe Variable „ungünstige Arbeitszeiten“).

Das höhere fetale Geburtsgewicht in der Gruppe der Basalinsulinpatientinnen kann möglicherweise auch durch den signifikant höheren mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft erklärt werden, der einen nachgewiesenen Einfluss auf das fetale Wachstum bei GDM- und Nicht-GDM-Schwangeren hat (Zhao et al. 2018; Miao et al. 2017).

Es ist zudem bekannt, dass übergewichtige Frauen häufiger an Schlafapnoe und anderen Schlafstörungen leiden (Maasilta et al. 2001; Reutrakul und van Cauter 2014) und daher nicht schlussendlich zu klären, ob schlechter Schlaf zu einem höheren BMI und damit zu LGA führt

oder, ob der höhere BMI durch z.B. Schlafapnoe eine schlechtere Schlafqualität verursacht, die dann folgend zu fetalem Überwachstum führt.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Studien, wie zum Beispiel der von Hansen et al. (2016), in der gezeigt werden konnte, dass bei Krankenschwestern, die Spät- und Nachtschichten arbeiteten die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Typ-2 Diabetes signifikant erhöht ist. Außerdem kommt in der Gruppe der Basalinsulinpatientinnen signifikant häufiger Adipositas vor. Auch die Studie von Mokhlesi et al. (2019) ergab, dass (prädiabetische) Patienten, die in Schicht- und Nachtdiensten arbeiteten einen insgesamt höheren BMI aufwiesen.

Wie von Lateef und Akintubosun (2020) gezeigt werden konnte, beeinträchtigen bestimmte Lebensstilbedingungen, wie Schlafmangel und Verlust der zirkadianen Rhythmik, die Fertilität von Frauen während ihrer fruchtbaren Lebensphase. Es kommt zu einer veränderten Gonadotropin- und Sekretion von Sexualsteroiden.

McMullan et al. (2013) fanden auch Hinweise darauf, dass die nächtliche Melatonin-Sekretion bei jungen nicht-diabetischen Frauen unabhängig und invers mit der Insulinresistenz verbunden ist, was hypothetisch zu einer höheren Anzahl von GDM-Schwangerschaften führen oder sogar den Schweregrad einer GDM-Erkrankung beeinflussen könnte.

Wir konnten zeigen, dass "ungünstiges Schlafverhalten" signifikant häufiger in der 'Basal'-Untergruppe auftrat (51,3%; $p < 0.05$). Die Untergruppen ICT und Basal wiesen die größte Häufigkeit von Schlafunterbrechungen (41 % und 38,5 %; $p < 0,05$) auf.

In der Analyse nach der Basalgruppe zeigte sich ebenfalls, dass die Frauen in dieser Gruppe signifikant am häufigsten vor der Schwangerschaft mit Überstunden, in Schichten und/oder Nachtdiensten gearbeitet haben. Diese Ergebnisse entsprechen denen der Studie von Ahmed et al. (2019). Dort wurde ein Zusammenhang zwischen schlechter Schlafqualität während der Schwangerschaft, dem Arbeitsrhythmus und Stimmungen der Frauen gefunden. In dieser Studie werden Interventionen, bezogen auf psychische Gesundheit und Lebensstil empfohlen, um die Schlafqualität während der Schwangerschaft und das mütterliche und fetale Wohlbefinden zu verbessern.

Es ist bereits bekannt, dass sich BMI und Parität auf die Notwendigkeit einer Insulinbehandlung bei GDM-Schwangerschaften auswirken. Soweit wir wissen, wurde der Effekt von ungünstigen Arbeitsbedingungen noch nicht nachgewiesen.

7.2. Betrachtung der Hypothesen

7.2.1. Hypothese 1

Die verschiedenen Behandlungsgruppen der Gestationsdiabetikerinnen spiegeln die Heterogenität der Erkrankung wider. Anhand charakterisierender Merkmale lassen sich Gruppen differenzieren, die sich bezüglich der Managementstrategien zur Glukosekontrolle unterscheiden. Dabei sind morphometrische und metabolische Parameter und der Biorhythmus der Schwangeren von Bedeutung.

Wie zu erwarten war, scheint es sich bei den Patientinnen, bei denen eine Lifestyle-Änderung und somit eine diätetische Therapie ausreichend ist, um die insgesamt gesündeste Gruppe zu handeln. Sie haben das geringste prägravid Gewicht und prägraviden BMI. Subjektiv schätzen sich diese Patientinnen signifikant am gesündesten ein. Im Alter unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. Die Patientinnen dieser Gruppe haben die seltensten vorbestehenden Geburten, am seltensten einen vorbestehenden GDM, und haben, wenn auch nicht signifikant, die wenigsten Kinder.

Der HbA1c vor der Schwangerschaft ist in dieser Gruppe am niedrigsten zu Beginn der Schwangerschaft. Allerdings zeigt sich ein Anstieg des HbA1c vergleichbar zu den Gruppen, die mit einem Insulin therapiert wurden. Dies könnte mit der milden Therapie begründet werden. Die diätetisch geführten Patientinnen leisten vor der Schwangerschaft signifikant am seltensten Überstunden und scheinen insgesamt von allen Gruppen die günstigsten Arbeitsbedingungen gehabt zu haben. Außerdem zeigen sich signifikant am seltensten Schwangerschaftskomplikationen. Allerdings fiel der postpartale oGTT dieser Patientengruppe häufiger pathologisch aus, als der der Basalinsulingruppe (nicht signifikant). Wir vermuten, dass dies darin begründet liegen kann, dass diese Patientinnen primär einen Insulinsekretionsmangel haben, der sich diätetisch ausgleichen lässt. Die Patientinnen der mit Mahlzeiteninsulin behandelten Gruppe scheinen mit im Mittel 33 Jahren am ältesten zu sein, jedoch nicht signifikant. Diese Frauen gaben an, am zufriedensten mit ihrer Arbeit zu sein und würden am häufigsten ihren Beruf erneut wählen (nicht signifikant), ebenso wie am wenigsten in Nacht- und Schichtarbeit vor der Schwangerschaft arbeiten. Sie schlafen signifikant am besten durch und haben signifikant am seltensten ungünstiges Schlafverhalten.

Die Patientinnen dieser Gruppe scheinen keine Probleme mit ihrer circadianen Rhythmik zu haben und zeigen keine prägravid Risikofaktoren diesbezüglich, wie Schicht- oder Nachtarbeit. Die Theorie dieser Arbeit besagt, dass durch eine Störung der circadianen Rhythmik und einen erhöhten Cortisolspiegel der morgendliche Nüchtern-Blutzucker gestört

ist. Die Frauen dieser Gruppe brauchen dementsprechend kein Basalinsulin, da sie keinen erhöhten Nüchternblutzucker durch eine Störung ihrer circadianen Rhythmik haben. Dies zeigt sich auch mit dem signifikant am seltensten isoliert erhöhten Nüchternblutzucker im 75goGTT.

Bezüglich weiterer Merkmale (Parität, Gravidität, Gewicht/-zunahme, BMI, HbA1c) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Gruppen.

Bei den Patientinnen der ICT-Gruppe müssen zur Behandlung alle Therapieschemata kombiniert eingesetzt werden. Dies könnte an den bekannten Risikofaktoren zur Entstehung eines Gestationsdiabetes liegen. Die Frauen dieser Gruppe sind signifikant mit 85kg vor der Schwangerschaft am schwersten, haben den höchsten prägraviden BMI mit $30,85\text{kg/m}^2$ und haben zusammen mit der Gruppe der Basalinsulinerinnen den höchsten prägraviden systolischen und diastolischen Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnose. Sie sind zudem signifikant am häufigsten schwanger.

Bezüglich des Biorhythmus arbeiteten die Patientinnen der ICT-Gruppe vor der Schwangerschaft am häufigsten in Schichtarbeit, gaben am seltensten einen guten Tag-Nacht-Rhythmus an und können am seltensten gut mit Stress umgehen, jedoch nicht signifikant. Signifikant kommen in dieser Gruppe am häufigsten Durchschlafstörungen vor, zudem schätzen sie sich signifikant am seltensten vollständig gesund ein.

Sie scheinen damit eine Kombination aus Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus und für einen erhöhten Nüchternblutzucker zu haben (unter anderem durch die Durchschlaf- und Tag-Nacht-Rhythmusstörungen), sodass sich damit erklären lassen könnte, dass eine isolierte Therapie nicht ausreichend zur Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft war.

Durch diese kombinierte Therapie sind die betreffenden Patientinnen während der Schwangerschaft gut eingestellt. Der initial signifikant höchste HbA1c aller Gruppen zeigt bis zur Geburt im Gegensatz zu den anderen Gruppen keinen weiteren Anstieg. Die Kinder dieser Patientinnen haben zwar signifikant am häufigsten ein Gewicht im Bereich der LGA, allerdings ist das mittlere Geburtsgewicht nicht höher als das der Basalgruppen. Es zeigen sich außerdem keine vermehrt auftretenden Schwangerschafts- oder postnatalen Komplikationen im Vergleich zu den anderen Gruppen. Allerdings zeigen sich in der postpartalen Kontrolle des oGTT die Werte signifikant am häufigsten auffällig. Dies könnte darin begründet sein, dass diese Patientinnen auch ein Risiko für die Entwicklung eines (Prä-) Diabetes mellitus haben.

7.2.2. Hypothese 2

Insbesondere Patientinnen, welche aufgrund isoliert erhöhter NBZ, als Ausdruck einer Insulinresistenz, eine Insulintherapie benötigen, weisen ein charakteristisches Risikoprofil auf, welches sie von den anderen Behandlungsgruppen unterscheidet.

Patientinnen, die aufgrund der isolierten Nüchternblutzucker eine Insulintherapie benötigen, werden mit Basalinsulin behandelt. Dementsprechend fallen die Basalinsulinpatientinnen signifikant am häufigsten mit einem isoliert pathologischen Nüchternblutzucker auf.

Die Patientinnen dieser Gruppe unterscheiden sich hinsichtlich der bekannten und in der Leitlinie beschriebenen wichtigen Risikofaktoren wie Alter, Gewicht/BMI vor der Schwangerschaft und Gravidität/Parität nicht von den anderen Therapie-Gruppen, auch im HbA1c-Wert und dessen Anstieg während der Schwangerschaft nicht. Allerdings hatten diese Patientinnen am häufigsten bereits GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft, ohne im Mittel häufiger schwanger gewesen zu sein.

Die Frauen waren am unzufriedensten mit ihrer Arbeit und würden am seltensten ihren Beruf erneut wählen (nicht signifikant). Zudem werden in dieser Gruppe am häufigsten Nachtarbeit und Überstunden vor der Schwangerschaft angegeben, wobei ersteres nicht signifikant nachweisbar ist. In Kombination haben die Patientinnen der Basalinsulingruppe deutlich, wenn auch nicht signifikant, am häufigsten ungünstige Arbeitszeiten.

Ungünstiges Schlafverhalten in der Kombination (Schlafstunden <5h, Durchschlafstörungen und/oder Schlafstörungen) fällt signifikant am häufigsten in dieser Therapiegruppe auf. Bezüglich der Einschätzung der eigenen Gesundheit und psychischen Gesundheit, sowie Sportlichkeit zeigen sich keinerlei Unterschiede zu den anderen Gruppen. Patientinnen mit Basalinsulin leben am häufigsten mit Kindern im Haushalt (nicht signifikant). Meine Hypothese ist, dass Kinder dazu neigen, den Schlaf der Mütter zu unterbrechen, und dies den nächtlichen Insulinbedarf in dieser Gruppe auch aufgrund höherer Cortisolwerte steigert.

Überraschenderweise konnte in dieser Analyse dargestellt werden, dass Kinder und ungünstige Arbeitszeiten das Risiko Basalinsulin als Behandlung zu benötigen signifikant vervierfachen, unabhängig von den anderen beschriebenen Faktoren.

Der Therapieerfolg insgesamt ist schwierig zu messen, da es keine Vergleichsgruppe von nicht therapierten Gestationsdiabetikerinnen gibt. Allerdings spricht die nicht erhöhte Rate an SGA-Kindern in der Basalinsulingruppe nicht für eine Übertherapie.

Im Gegenteil, Patientinnen der Basalinsulin-Gruppe zeigen die höchste Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, wenn auch nicht signifikant. Des Weiteren treten signifikant am häufigsten in dieser Gruppe Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, HELLP, SIH oder Eklampsie auf. Zudem ist in dieser Gruppe die Notwendigkeit einer Einleitung sowie auch das Geburtsgewicht der Kinder am höchsten. Dies führt aber nicht zu einer erkennbar erhöhten Rate an Sectiones, Frühgeburten bzw. Verlegungen auf die Neonatologie oder postnatalen Komplikationen.

Da in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, dass sowohl der Risikofaktor "ungünstige Arbeitsbedingungen“, als auch „schlechte Schlafqualität“ vor allem bei den Gruppen, die Basalinsulin beinhalten, auftreten, spekuliere ich, dass der höhere Cortisolspiegel als physiologische Reaktion auf Stress ein Grund für die Insulinresistenz ist, und somit eine Insulinbehandlung erforderlich macht.

7.3. Kritische Betrachtung der angewandten Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektiv klinisch-statistische Arbeit, sodass nur von stattgehabten Verläufen/ Komplikationen auf zuvor vorliegende Risikofaktoren geschlossen werden kann. Die Befragungen der Mütter bezüglich des Biorhythmus (siehe Anhang) erfolgten ebenfalls zu Zeitpunkten bis maximal 5 Jahre nach der Entbindung, sodass es retrospektiv in der Wahrnehmung der Mütter v.a. bei den subjektiv zu beantwortenden Fragen zu leichten Verfälschungen gekommen sein könnte (z.B. könnte die tatsächliche Schlafqualität während der Schwangerschaft retrospektiv besser oder schlechter wahrgenommen worden sein, als sie tatsächlich war). Nicht alle Frauen entbanden auch ihre Kinder an der Universitätsklinik Jena, sodass uns insgesamt weniger direkt postnatale bzw. postpartale Daten zur Verfügung standen.

Im Allgemeinen könnte man annehmen, dass an einem Perinatalzentrum Level 1 eher morbidere Schwangere behandelt werden, als in peripheren Krankenhäusern, sodass die diätetisch geführten Patientinnen mit 57,6% im Vergleich zu den Daten aus Gestationsdiabetes-Register von 2016 mit 71% etwas unterrepräsentiert sind.

Insgesamt gab es beim Studienkollektiv Lücken in den Daten bzgl. der Dokumentation von Anamnese und Schwangerschaftskomplikationen, sowie des postnatalen Verlaufes, was die Auswertung der dokumentierten Daten als Teilmenge des Gesamtkollektivs leicht verzerrt haben könnte. Allerdings ist eine Stärke der Studie ihre Größe mit 805 Stichproben, sowie die

gleichmäßige Verteilung der Rückantworten der Biorhythmusumfrage. Davon waren 56,2% von diätetisch behandelten Frauen (57,6% im gesamten Studienkollektiv), und folglich 43,8% Insulinpflichtig. Davon 16,6% aus der ICT-Gruppe (15,5% im Studienkollektiv), 10,6% Mahlzeiteninsulin- (11,6%) und 16,6% Basalinsulingruppe (15,3% im gesamte Studienkollektiv).

Das mittlere Alter der Frauen in dieser Studie ist mit im Mittel 31 Jahren im Bereich des vom Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung angeben Alters von Müttern zum Zeitpunkt der Entbindung von Lebendgeburten (je nach Region 30,5-32 Jahre) (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2020). Dies deckt sich auch mit dem Mittleren Alter internationaler großen Studien (Teede et al. 2011; Rönö et al. 2019). Da laut Teh et al. (2011) unter anderem das Alter der Mütter ein großes Risiko für die Entwicklung des GDM darstellt, ist unsere Stichprobe diesbezüglich repräsentativ. Weitere Risikofaktoren wie der erhöhte prägravide BMI (Teede et al. 2011), die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und ein GDM in der vorangegangenen Schwangerschaft konnten in dieser Studie auch v.a. bei den mit Insulin behandelten Frauen bestätigt werden.

Ein weiterer initial betrachteter Risikofaktor ist die Ethnie. Diese wurde bei den Patientinnen in dieser Studie nicht erfasst. Wir gehen davon aus, dass in unserem Zentrum bei einem Geburtenkollektiv von >90% kaukasischer Ethnie dieser Bias vernachlässigbar klein ist.

8. Schlussfolgerungen

Meine Hypothese ist, dass der gestörte Biorhythmus einen Einfluss auf die Insulinresistenz in der Schwangerschaft hat und bei Frauen mit erhöhtem Nüchternblutzucker die bestehende Insulinresistenz durch Störfaktoren des Biorhythmus verstärkt wird und so die Notwendigkeit der Therapie mit Insulin häufiger auftritt. Entsprechend finden wir bei diesen Frauen häufiger Faktoren, die auf einen gestörten Biorhythmus hinweisen. Diese Hypothese konnten wir insoweit bestätigen, dass wir darstellen konnten, dass Kinder und ungünstige Arbeitszeiten das Risiko Basalinsulin als Behandlung des GDM zu benötigen, vervierfachen, und dies unabhängig von den anderen oben beschriebenen Einflussfaktoren.

Dass durch die Störung des Biorhythmus erhöhte Cortisolwerte vorliegen und folglich zu einem isoliert erhöhten Nüchternblutzucker führen, liegt zwar aufgrund der Ergebnisse dieser Studie nah, lässt sich jedoch hier nicht endgültig belegen. Dies bedarf einer Fall-Kontroll-Studie mit morgendlichen Cortisolmessungen.

Nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien wird weiterhin primär der 50g-Suchtest durchgeführt, zu dem keine Bestimmung des Nüchtern-BZ gehört. In dieser Studie wurden 38,1% der untersuchten Patientinnen aller Therapiegruppen ausschließlich über einen pathologischen Nüchtern-Blutzucker detektiert und wären beim 50g-Suchtest nicht aufgefallen. Daher ist es essenziell, dass die Empfehlung der Gestationsdiabetes-Leitlinie von 2018, primär einen 75g-oGTT durchzuführen, auch Einzug in die Mutterschaftsrichtlinien findet und nicht mehr nur als individuelle Gesundheitsleistung zu erhalten ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Faktoren, die die zirkadiane Rhythmik stören können, wie Nacharbeit/Schichtdienst vor der Schwangerschaft, Ein-/Durchschlafstörungen, und grundsätzlich zu wenig Schlafstunden (in dieser Studie <5h), Kinder im Haushalt und ebenso weitere ungünstige Arbeitsfaktoren wie Überstunden, laut dieser Studie zu einem Bedarf an Basalinsulin zur Behandlung des Gestationsdiabetes zu führen scheinen, aber noch nicht als Risikofaktoren für Entstehung eines GDMs bedacht werden. Auf diese Parameter sollte in Zukunft bei der Einleitung der Diagnostik und Therapie des GDM in einer Schwangerschaft vermehrt geachtet werden.

9. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Ahmed A H, Hui S, Crodian J; Plaut K, Haas D, Zhang L, Casey T. 2019. Relationship Between Sleep Quality, Depression Symptoms and Blood Glucose in Pregnant Women. *Western journal of nursing research*, 41 (9):1222–1240.
- Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. 2020. Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt ihrer Kinder (in Jahren) in Deutschland nach Kreisen. <https://www.bib.bund.de/Permalink.html?id=13583006>.
- Cai C, Vandermeer B, Khurana R, Nerenberg K, Featherstone R, Sebastiani M, Davenport M H. 2019. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221 (6):563–576.
- Catalano P M. 2014. Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 31 (3):273–281.
- Claudi-Böhm S, Böhm B O. 2007. *Diabetes und Schwangerschaft*. Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg:9-21, 69-76, 109-115.
- Claudi-Böhm S, Böhm B O. 2012. *Diabetes und Schwangerschaft*. Springer Berlin Heidelberg. 2. Auflage:9-18.
- Claustrat B, Leston J. 2015. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neuro-Chirurgie*, 61 (2-3):77–84.
- Cordero Y, Mottola M F, Vargas J, Blanco M, Barakat R. 2015. Exercise Is Associated with a Reduction in Gestational Diabetes Mellitus. *Medicine and science in sports and exercise*, 47 (7):1328–1333.
- Davari M H, Naghshineh E, Mostaghaci M, Mirmohammadi S J, Bahaloo M, Jafari A, Mehrparvar A H. 2018. Shift Work Effects and Pregnancy Outcome: A Historical Cohort Study. *Journal of family & reproductive health*, 12 (2):84–88.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2011. *Leitlinie Gestationsdiabetes*.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2018): S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Diagnostik, Therapie und Nachsorge. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-0081_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf.
- Gatford K L, Kennaway D J, Liu H, Kleemann D O, Kuchel T R, Varcoe T J. 2019. Simulated shift work disrupts maternal circadian rhythms and metabolism and increases gestation length in sheep. *The Journal of physiology*, 597 (7):1889–1904.
- Goerke K, Steller J, Valet A. 2018. *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 10. Auflage:158-159.

- Haag P, Hanhart N, Müller M. 2016. Gynäkologie und Urologie. Für Studium und Praxis. Medizinische Vlg- u. Inform.-Dienste. 8. Auflage:95-176.
- Hansen A B, Stayner L, Hansen J, Andersen Z J. 2016. Night shift work and incidence of diabetes in the Danish Nurse Cohort. *Occupational and environmental medicine*, 73 (4):262–268.
- Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, Adelantado J M, Devlieger R. 2016. IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy. *Diabetes care*, 39 (7):e90-2.
- Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner O F. 1997. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes care*, 20 (11):1717–1723.
- Kiechle M. 2007. Gynäkologie und Geburtshilfe. Elsevier, Urban und Fischer. 1. Auflage: 264-266, 312,372-374.
- Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A. 2016. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) –Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). *Diabetologie* 2016a, 11 (Suppl 2):182–194.
- Kleinwechter H. 2013. Neue Deutsche Leitlinie zum Gestationsdiabetes: Konsequenzen für die Praxis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013, 6 (4):16–21.
- Knutsson A. 2003. Health disorders of shift workers. *Occupational medicine (Oxford, England)*, 53 (2):103–108.
- Lateef O M, Akintubosun M O. 2020. Sleep and Reproductive Health. *Journal of circadian rhythms*, 18:1.
- Law G R, Alnaji A, Alrefaii L; Del E, Cartland S J, Gilbey S G. 2019. Suboptimal Nocturnal Glucose Control Is Associated With Large for Gestational Age in Treated Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 42 (5):810–815.
- Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M. 2006. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 55 (3):792–797.
- Lowe L P, Metzger B E, Dyer A R, Lowe J, McCance D R, Lappin T R J. 2012. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes care*, 35 (3):574–580.
- Luque-Fernandez M A, Bain P A, Gelaye B, Redline S, Williams M A. 2013. Sleep-disordered breathing and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of 9,795 participants enrolled in epidemiological observational studies. *Diabetes care*, 36 (10):3353–3360.
- Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen L A. 2001. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest*, 120 (5):1448–1454.

- McMullan C J, Curhan G C, Schernhammer E S, Forman J P. 2013. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *American journal of epidemiology*, 178 (2):231–238.
- Melchior H, Kurch-Bek D, Mund M. 2017. The Prevalence of Gestational Diabetes. *Deutsches Ärzteblatt international*, 114 (24):412–418.
- Metzger B E, Gabbe S G, Persson B, Buchanan T A, Catalano P A, Damm P. 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 B E, Lowe L P, Dyer A R, Trimble, E R, Chaovarindr U, Coustan D R. 2008. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine*, 358 (19):1991–2002.
- Miao M, Dai M, Zhang Y, Sun F, Guo X, Sun G. 2017. Influence of maternal overweight, obesity and gestational weight gain on the perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Scientific reports*, 7 (1):305.
- Mirghani Dirar A, Doupis J. 2017. Gestational diabetes from A to Z. *World journal of diabetes*, 8 (12): 489–511.
- Mokhlesi B, Temple K A, Tjaden A H, Edelstein S L, Utzschneider K M, Nadeau K J. 2019. Association of Self-Reported Sleep and Circadian Measures With Glycemia in Adults With Prediabetes or Recently Diagnosed Untreated Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 42 (7):1326–1332.
- Muktabhant B, Lawrie T A, Lumbiganon P, Laopaiboon M. 2015. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6:CD007145.
- Mullington J M, Haack M, Toth M, Serrador J M, Meier-Ewert H K. 2009. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Progress in cardiovascular diseases*, 51 (4):294–302.
- Pamidi S, Pinto L M, Marc I, Benedetti A, Schwartzman K, Kimoff R J. 2014. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 210 (1):52.e1-52.e14.
- Perera N J, Molyneaux L, Constantino M I, McGill M, Yue D K, Twigg S M, Ross G P. 2011. Suboptimal performance of blood glucose meters in an antenatal diabetes clinic. *Diabetes care*, 34 (2):335–337.
- Piper L K, Stewart Z, Murphy H R. 2017. Gestational diabetes. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 27 (6):171–176.
- Prayag A S, Münch M, Aeschbach D, Chellappa S L, Gronfier C. 2019. Light Modulation of Human Clocks, Wake, and Sleep. *Clocks & sleep*, 1 (1):193–208.
- Klinke R, Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. 2010. *Physiologie*. Thieme. 6. Auflage:860-861
- Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Martius G, Baltzer B. 2010. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. Georg Thieme Verlag. 2. Auflage:26-28, 330-341

- Reitzle L, Schmidt C, Heidemann C, Icks A, Kaltheuner M et al. 2021. Gestationsdiabetes in Deutschland: Zeitliche Entwicklung von Screeningquote und Prävalenz. *Journal of Health Monitoring* 6(2):3–19
- Reutrakul S, van Cauter E. 2014. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1311:151–173.
- Rönö K, Masalin S, Kautiainen H, Gissler M, Raina M, Eriksson J G, Laine M K. 2019. Impact of maternal income on the risk of gestational diabetes mellitus in primiparous women. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 36 (2):214–220.
- Rowan J A, Hague W M., Gao W, Battin M R, Moore M P. 2008 Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *The New England journal of medicine*, 358 (19):2003–2015.
- Sacks D A, Hadden D R, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer A R, Metzger B E. 2012 Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes care*, 35 (3):526–528.
- Schäfer-Graf U. 2015. Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes mellitus. *Gynäkologische Praxis*:17–26.
- Schmidt R F, Lang F, Heckmann M. 2010. Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. Springer. Sonderausgabe der 31. Auflage:190-191.
- Sesmi G, Prats P, Garcia S, Rodríguez I, Rodríguez-Melcón A, Berges I, Serra B. 2020. First-trimester fasting glycemia as a predictor of gestational diabetes (GDM) and adverse pregnancy outcomes. *Acta diabetologica*, 57 (6):697–703.
- Sinturel F, Makhoul A, Meyer P, Tran C, Pataky Z, Golay A. 2019. Cellular circadian period length inversely correlates with HbA1c levels in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 62 (8):1453–1462.
- Stamatakis K A, Punjabi N M. 2010. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*, 137 (1):95–101.
- Teede H J, Harrison C L, Teh W T, Paul E, Allan C A. 2011. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 51 (6):499–504.
- Teh W T, Teede H J, Paul E, Harrison C L, Wallace E M, Allan C. 2011. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 51 (1):26–30.
- Tsalamandris S, Antonopoulos A S, Oikonomou E, Papamikroulis G, Vogiatzi G, Papaioannou S. 2019. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *European cardiology*, 14 (1):50–59.
- Uhl B. 2018. Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Georg Thieme Verlag. 6. Auflage:175-186.

- Verlohren S, Dudenhausen J. 2012. Schwangerschaftshypertonie. Präeklampsie und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Geburtsh Frauenheilk, 72 (06):496–498.
- Wang W, Li M, Huang T, Fu Q, Zou L, Song B. 2021. Effect of nighttime sleep duration and midday napping in early pregnancy on gestational diabetes mellitus. Sleep & breathing, 25 (1):487–492.
- Weiss P A M. 2002. Diabetes und Schwangerschaft. Springer (Springer Medizin):25-60.
- Werder K. 1998. Klinische Neuroendokrinologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg:53-64
- Weschenfelder F, Hein F, Lehmann T, Schleußner E, Groten T. 2021. Contributing Factors to Perinatal Outcome in Pregnancies with Gestational Diabetes-What Matters Most? A Retrospective Analysis. Journal of clinical medicine, 10 (2).
- Zhao R, Xu L, Wu M L, Huang S H, Cao X J. 2018. Maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain influence birth weight. Women and birth: journal of the Australian College of Midwives, 31 (1):e20-e25.

2002 – Bundesauswertung Geburtshilfe 2002 der BQS (Perinatalstatistik)

2016 – Bundesauswertung Geburtshilfe 2016 der IQTIG (Perinatalstatistik)

2016 - Gestationsdiabetes-Register

Einige der Inhalte finden sich in dem bereits in dem über Teile dieser Arbeit veröffentlichten Artikel wieder:

- Weschenfelder F, Lohse K, Lehmann T, Schleußner E, Groten T. Circadian rhythm and gestational diabetes: working conditions, sleeping habits and lifestyle influence insulin dependency during pregnancy. Acta Diabetol. 2021 Sep, 58(9):1177-1186.

10. Anhang

10.1. 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. med. Tanja Groten, Dr. med. Friederike Weschenfelder, Dr. Thomas Lehmann.
- 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,
- ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- 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

10.2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: relative Häufigkeit des GDM in Deutschland aus Daten des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG)	10
Abbildung 2: Diagnostik des GDM.....	16
Abbildung 3: Freies Cortisol-Profil im Urin über 24h	21
Abbildung 4: Anteil Insulinpflichtiger GDM, Anteil Basalinsulinpatientinnen	25
Abbildung 5: Auswertung der allgemeinen Daten. Die grau hinterlegten Gruppen wurden miteinander verglichen	28
Abbildung 6: Auswertung der Biorhythmusfragebögen. Die grau hinterlegten Gruppen wurden miteinander verglichen	29
Abbildung 7: prägravid BMI - Verteilung innerhalb der Therapiegruppen	36
Abbildung 8: Anteil Patientinnen mit Präeklampsie, HELLP, SIH oder Eklampsie	40
Abbildung 9: Anteil auffälliger postpartaler oGTT	44
Abbildung 10: Anteil der Frauen, die mit Überstunden gearbeitet haben	51
Abbildung 11: Ungünstiges Schlafverhalten (Schlafstunden <5h, Durch- und/oder Schlafstörungen)	52
Abbildung 12: Einschätzung der subjektiven Gesundheit.....	54
Abbildung 13: GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 1.	80
Abbildung 14: GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 2.	81
Abbildung 15: GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 3.....	82
Abbildung 16: GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 4	83
Abbildung 17: GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 5	84
Abbildung 18: GDM-Therapieprotokoll.....	85
Abbildung 19: Biorhythmus-Fragebogen vor der Schwangerschaft	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lang- und Kurzfristige Folgen für Mutter.....	13
Tabelle 2: Empfohlene Zielwerte für die Blutzuckereinstellung	18
Tabelle 3: Normalwerte für den postpartalen oGTT mit Blutglukosemessungen nüchtern und 2 Stunden nach Belastung im venösen Plasma.....	19
Tabelle 4: Entwicklung der Anteile der unterschiedlichen Therapien im Kompetenzzentrum für Diabetes und Schwangerschaft des Uniklinikums Jena	25
Tabelle 5: Maternale Anamnese	35
Tabelle 6: Maternale Charakteristika.....	35
Tabelle 7: Stoffwechselfparameter.....	37
Tabelle 8: Ergebnisse GDM-Diagnostik	38
Tabelle 9: Schwangerschaftsverlauf	39
Tabelle 10: fetale Wachstumsverläufe.....	40
Tabelle 11: Neonatales Outcome.....	42
Tabelle 12: Nachsorge	43
Tabelle 13: Maternale Anamnese. Auswertung nach Basalinsulin	45
Tabelle 14: Maternale Charakteristika. Auswertung nach Basalinsulin.....	45
Tabelle 15: Stoffwechselfparameter. Auswertung nach Basalinsulin.....	46
Tabelle 16: Ergebnisse GDM-Diagnostik. Auswertung nach Basalinsulin.....	47
Tabelle 17: Schwangerschaftsverlauf. Auswertung nach Basalinsulin	47
Tabelle 18: Perinatales Outcome. Auswertung nach Basalinsulin	48
Tabelle 19: Daten der Nachsorge. Auswertung nach Basalinsulin.....	49
Tabelle 20: Daten zum Arbeitsleben	50
Tabelle 21: Daten zum Schlafverhalten.....	52
Tabelle 22: Daten zur Gesundheit	53
Tabelle 23: Daten zur Familie	54
Tabelle 24: Daten zum Arbeitsleben. Auswertung nach Basalinsulin.....	55
Tabelle 25: Daten zum Schlafverhalten. Auswertung nach Basalinsulin.....	56

Tabelle 26: Daten zur Gesundheit. Auswertung nach Basalinsulin.....	56
Tabelle 27: Daten zur Familie. Auswertung nach Basalinsulin.....	57
Tabelle 28: Adjustierte Analyse für das Risiko für Basalinsulin.....	58

GESTATIONS DIABETES		Dokumentationsprotokoll
Etikett		Datenerhebung erfolgt: ☐ EMIL ☐ Diabetesakte ☐ Krankenblatt ☐ Geburtsinfo
Name		
Vorname		
Geburtsdatum		
Entbindungstermin; voraussichtl.		
Anamnesebogen vorliegend	☐ ja ☐ nein	
Geburt in:		
ANAMNESE MUTTER		
Diabetes mellitus Typ?	☐ diät. GDM ☐ ins.-pfl. GDM	
GDM Rezidiv	☐ ja ☐ nein	
Einlingsschwangerschaft	☐ ja ☐ 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: 0=nein, 1=ja	☐ ja ☐ nein	
FA: D.m.: 2. Generation: 0=nein, 1=ja	☐ ja ☐ nein	
Nikotin während der SS aufgehört	☐ ja ☐ nein InSSW	
Größe (cm)		
Gewicht vor Gravidität (kg)		
Gewicht vor Entbindung. (kg)		
Gewichts-Zunahme in Gravidität (kg)		
RR-Therapie vor SS: 0=nein; 1=ja	☐ ja ☐ nein	
syst. RR vor Entbindung		
Diast. RR vor Entbindung		
RR-Therapie vor Entbindung	☐ ja ☐ nein	
syst. RR nach SS		
diast. RR nach SS		
RR-Therapie nach Entbindung	☐ ja ☐ nein	

Abbildung 13: GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 1.

SOZIALSTATUS

Familienstand NU 0=allein lebend, 1=Partnerschaft, 2=verheiratet	☐ allein lebend ☐ Partnerschaft ☐ verheiratet		
Soz. Anamnese/ Beruf			
Schulklassenabschluss	☐ unbekannt ☐ 1<9. Klasse (kein Abschluss) ☐ Hauptschule (9.Kl.) ☐ 10. Klasse ☐ Abitur		
Ausbildungsabschluss	☐ unbekannt ☐ keinen ☐ Lehre ☐ FS ☐ Ing-Schule ☐ HS		
arbeitslos	☐ ja	☐ nein	☐ unbekannt
berufliche Tätigkeit	☐ ja	☐ nein	☐ unbekannt

GYNÄKOLOGISCHE ANAMNESE

Entbindungstermin (vET)			
Gravida:	Para:		
Frühgeburt	☐ ja	☐ nein	Anzahl
Lebendgeburten	☐ ja	☐ nein	Anzahl
Totgeburt	☐ ja	☐ nein	
Abort	☐ ja	☐ nein	
Abruptio	☐ ja	☐ nein	
Extrauterine Gravidität	☐ ja	☐ nein	Anzahl
Geburt	SSW		Gewicht

STOFFWECHSEL DER MUTTER

50g-Screening	☐ ja ☐ nein Wert (mmol/l): Datum:
75g-oGTT	☐ extern ☐ intern 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)	

GDM-Anamnese und -behandlungsprotokoll

2

Abbildung 14: GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 2.

Postpartaler oGTT vorliegend	☐ ja	☐ nein
Postpartaler oGTT unauffällig	☐ ja	☐ 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		

DIABETESTHERAPIE

Ausschließlich diät. Behandlung	☐ ja	☐ nein
Insulintherapie	☐ ja	☐ nein
Beginn Insulin	Datum: SSW:	
Grund für Insulintherapie:	☐ nicht Erreichen Therapieziel strenge Normoglykämie ☐ makrosomes fetales Wachstum ☐ Akzeleration des Wachstums ☐ AU >75%, asymmetrisches Wachstum ☐ hochpath. oGTT und Nüchtern-BZ > 6 mmol/l ☐ Wdh. nüchtern Werte >5,0 mmol/l ☐ Unzureichende KE-Mengen/d ☐	
Art Insulin	☐ Mahlzeiteninsulin ☐ Basalinsulin ☐ beides ☐ Actrapid ☐ Novorapid ☐ Protaphane ☐	
Verlauf (subjektiv)	☐ problemlos ☐ kompliziert	
Stationäre Einstellung im Verlauf:	☐ ja ☐ 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	☐ ja	☐ nein

Abbildung 15 – GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 3.

SCHWANGERSCHAFT/GEBURT		
Präeklampsie/ Eklampsie/SIH/HELLP in SSW	☐ ja	☐ nein
Harnwegsinfekt SS	☐ ja	☐ nein
Antibiotikatherapie	☐ ja	☐ nein
vorzeitige Wehen	☐ ja	☐ nein
vorzeitige Wehen (SSW)		
Cervixinsuffizienz	☐ ja	☐ nein
Cerfixinsuffizienz (SSW)		
Anmerkungen zur Schwangerschaft:		
Abort, nein=0, spontan=1, induziert=2	☐ nein	☐ spontan ☐ induziert
Totgeburt (aktuell); 0=nein; 1=ja	☐ ja	☐ nein
SSW des Aborts / Totgeburt		
Verlust gesamt (induzierter Abort + Totgeburt)	☐ ja	☐ nein
Fehlbildung (einschl. Abort + Totgeburt)	☐ ja	☐ nein
	Diagnose:	
Geburtsdatum		
Geburtsort		
SSW am Entbindungstermin		
Spontangeburt; 0=nein; 1=ja	☐ ja	☐ nein
Sectio; 0=nein; 1=ja	☐ ja	☐ nein
primäre Sectio 0=nein; 1=ja	☐ ja	☐ nein
sekundäre Sectio 0=nein; 1=ja	☐ ja	☐ nein
Forceps/Vakuumentraktion 0=nein; 1=ja	☐ ja	☐ nein
Indikation zur Sectio/Forceps		
Anmerkung zur Entbindung	☐ Geburtseinleitung	
APGAR 1		
APGAR 5		
APGAR 10		
arterieller Nabel pH		
Plazentagewicht		

Abbildung 16: GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 4.

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

Abbildung 17: GDM-Anamnese- und Behandlungsprotokoll, Seite 5.

GESTATIONS DIABETES		Therapieprotokoll	
Etikett		☐ vollständig	
Nachname			
Vorname			
Geburtsdatum			
voraussichtl. Entbindungstermin			

Termin	Erstkontakt	2. Termin	3. Termin
Datum			
SSW (vollendete SSW +d)			
Gewicht in kg			
RR sys/dias in mmHg			
Fetale Parameter			
SG / Perz.			
AU / Perz.			
KU/AU – Perz			
BHD			
CPR (PI _{ACM} /PI _{UA})			
Besonderheiten			
Stoffwechselformparameter			
HbA1c/Normbereich			
Anzahl der Messungen			
MBG (mind. 6 Werte/d)			
MBG präprandial			
MBG postprandial			
BG Max.			
Hypoglyk. $\leq 3,5$ mmol/l			
Therapie			
Therapie			
Insulinmenge/-art			

Anmerkungen:

Abbildung 18: GDM-Therapieprotokoll



Gestationsdiabetes - Anamnese

Biorhythmus VOR DER Schwangerschaft

Waren sie vor der Schwangerschaft berufstätig?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, welchen Beruf übten Sie aus?

Mussten Sie häufig Überstunden leisten?

☐ Ja ☐ Nein

Wie waren Sie beschäftigt?

☐ Vollzeit ☐ Teilzeit mit |_|_| %

Wenn ja, wie viele Stunden pro Woche im Durchschnitt?

☐ < 2 h ☐ 2–5 h ☐ > 5 h

Wie beurteilen Sie Ihre damalige Arbeitszufriedenheit?

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Befriedigend
☐ Genügend ☐ Ungenügend

Würden Sie Ihren Beruf noch einmal wählen?

☐ Ja ☐ Wahrscheinlich ☐ Eher nein
☐ Bestimmt nicht

Haben Sie in Schichten gearbeitet?

☐ Ja ☐ Nein

Haben Sie nachts gearbeitet?

☐ Ja ☐ Nein

Hatten Sie die Möglichkeit und Zeit geregelte Mahlzeiten einzunehmen?

☐ Immer ☐ Meistens ☐ Selten
☐ Nie

Litten Sie damals an Schlafstörungen?

☐ Ja ☐ Nein

Wieviele Stunden Schlaf pro Nacht haben Sie im Durchschnitt vor der Schwangerschaft geschlafen?

☐ < 5 h ☐ 5–7 h ☐ > 7 h

Würden Sie Ihren Tag-Nacht-Rhythmus vor der Schwangerschaft als „ungestört“ bezeichnen?

☐ Ja ☐ Nein

Konnten Sie durchschlafen ohne dass Ihre Nachtruhe regelmäßig gestört wurde (z.B. durch Straßenlärm, Nachbarn, Kinder etc.)?

☐ Ja ☐ Nein

Wie viele Kinder lebten vor bzw. während der Schwangerschaft in ihrem Haushalt?

Anzahl: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Wie war ihr Familienstand zum Zeitpunkt der Schwangerschaft?

☐ Ledig ☐ Verheiratet ☐ Verwitwet
☐ Feste Partnerschaft ☐ Geschieden/ Getrennt lebend

Können Sie im Allgemeinen gut mit Stress umgehen?

☐ Ja ☐ Nein

Leiden Sie an psychischen Erkrankungen (Depressionen, Angststörungen etc.)?

☐ Ja ☐ Nein

Wie gesund fühlten Sie sich vor der Schwangerschaft?

☐ Gesund
☐ Gesund mit geringen Dauerbeeinträchtigungen
☐ Gesund mit vorübergehender Beeinträchtigung
☐ Nicht Gesund

Waren Sie vor der Schwangerschaft in Ihrer Freizeit körperlich aktiv?

(bitte setzen Sie ein Kreuz pro Zeile setzen)

	Mehrmals pro Woche	Einmal pro Woche	Seltener	Nie
Laufen	☐	☐	☐	☐
Schwimmen	☐	☐	☐	☐
Radfahren	☐	☐	☐	☐
Spazieren/Wandern	☐	☐	☐	☐
Kraftsport	☐	☐	☐	☐
andere	☐	☐	☐	☐

Abbildung 19: Biorhythmus-Fragebogen vor der Schwangerschaft

10.3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen herzlich danken, die mich bei der Erarbeitung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein großer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Tanja Groten für die hervorragende Betreuung, die vielen Ideen und Denkanstöße, sowie die unendliche Geduld und Motivation.

Ich danke Dr. med. Friederike Weschenfelder für die dauerhafte Unterstützung, Anregung und versierte Beratung, auch besonders in statistischen Fragen, während der gesamten Zeit.

Ich danke den Patientinnen für die Teilnahme und Mitarbeit, ohne die die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Vielen Dank auch an meine lieben KollegInnen. Der Zusammenhalt, die Unterstützung und Motivation auch während der Pandemie und den anstrengenden Zeiten sind unbezahlbar.

Nicht zuletzt danke ich Michael, der mich immer unterstützt, ermutigt und mich durch Höhen und Tiefen während dieser Zeit begleitete und meiner Familie, ohne deren liebevolle Unterstützung mein Studium und die Dissertation nicht möglich gewesen wären.