

4 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte den zeitlichen Ablauf der Entwicklung von fetaler Makrosomie bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes mit dem Ziel, zu evaluieren, inwieweit sich die Anzahl der notwendigen Ultraschalluntersuchungen zur zuverlässigen Identifikation aller makrosomen Feten reduzieren lässt.

In der vorliegenden Studienpopulation von 1036 Schwangeren mit IGT und Gestationsdiabetes betrug die Inzidenz von fetaler Makrosomie in utero 28,5%, der Anteil von LGA-Neugeborenen an allen Neugeborenen 18,1%.

Der häufigste Zeitpunkt der Diagnose fetaler Makrosomie lag entweder vor 24/0 Schwangerschaftswochen oder in der Mitte des dritten Trimenons. Etwa ein Drittel der Feten mit AU=90 im Verlauf der Schwangerschaft würden nicht diagnostiziert werden, wenn, gemäß den deutschen Mutterschaftsrichtlinien, nach dem ersten Trimenon nur zwei weitere Ultraschalluntersuchungen stattfänden. Ultraschalluntersuchungen sollten bis zur Entbindung durchgeführt werden. Aus dem Kollektiv der makrosomen Feten, die bei Erstdiagnose normosom waren, werden noch etwa zwei Drittel (67,8%) mit 32/0 Schwangerschaftswochen und später diagnostiziert.

Mit der ersten Ultraschalluntersuchung war es möglich, 80,0 % aller Feten mit fetaler Makrosomie zu identifizieren. Von den verbleibenden 20% wurde fast die Hälfte beim 2. US erkannt. Um 96,9% aller makrosomen Feten zuverlässig nachzuweisen, waren vier Ultraschalluntersuchungen notwendig. Es ist nicht möglich, die Anzahl der US zu reduzieren, ohne Fälle von Makrosomie zu übersehen.

Die Anzahl der Ultraschalluntersuchungen zur zuverlässigen Erkennung aller makrosomen Feten hängt vom Zeitpunkt der Erstuntersuchung ab. Bei Erstuntersuchung mit 24/0 bis 27/6 SSW, dem empfohlenen Zeitpunkt für GDM-Screening, werden 75% der Feten mit einem US, 85% mit 2 US, 95% mit 3 US und 100% mit 4 US erkannt. Durch die Einbeziehung von Risikofaktoren in die Vorhersage kann die Anzahl der Ultraschalluntersuchungen nicht reduziert werden.

Bei Feten, die bei Erstuntersuchung normosom waren, ergaben sich als Prädiktoren für die Geburt eines LGA-Neugeborenen eine Schwangerschaft mit GDM in der Anamnese und ein BMI = 30 vor der Schwangerschaft.

Die Sensitivität und der positive Voraussagewert des sonographisch bestimmten Abdominalumfanges zur Prädiktion eines „Large for gestational age“ (LGA)

Neugeborenen stiegen mit zunehmender Anzahl der Schwangerschaftswochen. Die Spezifität und der negative prädiktive Voraussagewert (NPV) waren relativ unabhängig vom Gestationsalter. Der Anteil der LGA-Neugeborenen war am höchsten (43,8%), wenn die Makrosomie mit 28/0 bis 31/6 Schwangerschaftswochen diagnostiziert wurde. Die Sensitivität der Risikofaktoren betrug 56,8%, die anderen Parameter unterschieden sich nicht im Vergleich zum Abdominalumfang.

Die in der hier präsentierten Studie ermittelte Inzidenz fetaler Makrosomie in utero betrug 28,5% und lag damit signifikant höher als die Inzidenz von LGA-Neugeborenen mit 18,1%.

Die Angaben über die Inzidenz von Makrosomie bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes in der Literatur sind sehr unterschiedlich. Sie reichen von 17,6% (Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003), 27% (Steninger, Schollin et al. 1991), 35% (Casey, Lucas et al. 1997) bis 43% (Berk, Mimouni et al. 1989) oder sind bewusst in einer breiten Spanne angegeben: 25% bis 42% (Jovanovic-Peterson, Peterson et al. 1991) oder 10-50% (Rasmussen 2000). Dies liegt zum einen an der bis heute nicht einheitlichen Definition von Makrosomie. In dieser Studie wurde ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile nach Voigt (Jovanovic-Peterson, Peterson et al. 1991) verwendet. Es gibt jedoch auch Autoren, die nach Sacks Makrosomie als Geburtsgewicht gleich oder oberhalb von 4000g beschreiben (Sack 1968). Zum anderen differiert die Inzidenz von Makrosomie mit der geographischen oder ethnischen Herkunft (Collins and David 1993) und dem Geschlecht zugunsten der männlichen Neugeborenen (Wolff, Jung et al. 1982).

Die ermittelte Inzidenz von 18,1% liegt eher im unteren Bereich der Literatur.

Die in dieser Studie beschriebenen neonatalen und maternalen Charakteristika der LGA-Neugeborenen wie eine Hypoglykämie $< 40\text{mg/dl}$, eine Geburtseinleitung oder Sectio cesariae, ein höheres Geburtsgewicht, Makrosomie oder Gestationsdiabetes in der Anamnese, ein höherer BMI vor der Schwangerschaft und eine höhere Parität stehen in Einklang mit der gängigen Literatur (Modanlou, Dorchester et al. 1980; Wolff, Jung et al. 1982; Perlow, Morgan et al. 1992; Langer 2000). Wilcox 1996 weist auf das Zusammenspiel der Einflussfaktoren hin. Er zeigt auf, dass mit steigender Parität häufig auch das Alter und der BMI steigen. Dies sind alles Faktoren, die auch unabhängig

voneinander das Geburtsgewicht erhöhen und bei höherer Parität natürlich potenziert wirken.

Häufig wird in einer Zusammenstellung maternaler Einflussfaktoren auf fetale Makrosomie das Alter der Schwangeren miterwähnt (Voigt, Eggers et al. 1989; Berard, Dufour et al. 1998; Rohl, Huston-Presley et al. 2001; Jolly, Sebire et al. 2003). Jolly vermutet die mit dem Alter verbundenen Veränderungen im maternalen Metabolismus als Grund für das beschleunigte Wachstum (Jolly, Sebire et al. 2003). Der in dieser Studie ermittelte Mittelwert des Alters der Frauen mit LGA-Kindern war zwar größer als der der Mütter von nicht makrosomen Neugeborenen, es bestand aber kein signifikanter Unterschied.

Von einigen Autoren (Wolff, Jung et al. 1982) wird eine Geschlechterverteilung zugunsten der männlichen Neugeborenen beschrieben. Ein männliches Neugeborenes ist im Durchschnitt 150 bis 200g schwerer als ein weibliches (Langer 2000). In dieser Studie wurden unter den männlichen Neugeborenen relativ nicht mehr makrosome Neugeborene als unter den weiblichen geboren.

Es konnte kein Unterschied zwischen LGA- und nicht LGA-Neugeborenen in Bezug auf den Apgar-Score ermittelt werden. Damit besteht Konsens mit der Arbeit von Wolff 1982. Dahingegen fand Widness 1985 in der Gruppe der LGA-Neugeborenen eine höhere Anzahl von Apgar-Werten = 6 nach einer Minute, konnte aber keinen Unterschied in den Apgar-Werten nach 5 Minuten finden.

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose fetale Makrosomie erfolgte zweigipflig: Etwa ein Drittel wurde vor 24/0 Schwangerschaftswochen diagnostiziert, der Rest im mittleren dritten Trimenon.

Diese Daten sind aus mehreren Gründen allerdings nur eingeschränkt verwertbar.

Zum einen ist der Anteil aller makrosomen Feten, die in dieser Studie erst mit 32/0 bis 35/6 Schwangerschaftswochen diagnostiziert wurden (26,4%), wahrscheinlich real etwas niedriger. Denn bei den Feten, die auf Grund einer späten Diagnose des Gestationsdiabetes erst mit 32/0 Schwangerschaftswochen bei uns ihre erste Ultraschalluntersuchung bekamen und bei denen ein AU = 90. Perzentile festgestellt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Makrosomie schon länger bestand. Eine Diagnose des Gestationsdiabetes erst im dritten Trimenon war relativ häufig der Fall, da oft erst zu diesem Zeitpunkt

auftretende Risikofaktoren wie Gewichtszunahme oder Makrosomie des Feten zur Identifikation des Gestationsdiabetes führten.

Zum anderen muss in Betracht gezogen werden, dass die Deutschen Mutterschaftsrichtlinien den letzten Ultraschall mit 28/0 bis 32/0 SSW vorsehen. Zu diesem Zeitpunkt wurden also besonders viele Ultraschalluntersuchungen durchgeführt und damit entsprechend auch mehr Feten diagnostiziert. Andererseits sind Frauen mit Feten mit einer späten Entwicklung der fetalen Makrosomie nach 32/0 SSW gar nicht zu uns überwiesen und entsprechend nicht in die Analyse einbezogen worden.

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Makrosomie kann also nur mit Einschränkung angegeben werden.

Entsprechend vorsichtig ist die Zahl (etwa ein Drittel) derjenigen Feten zu beurteilen, die nicht identifiziert worden wären, wenn die Ultraschalluntersuchungen entsprechend der deutschen Mutterschaftsrichtlinien nur zwei Mal, nämlich vor 24/0 SSW und zwischen 28/0 und 31/7 SSW durchgeführt worden wären. Als sicher anzunehmen ist jedoch die Schlussfolgerung, dass Ultraschalluntersuchungen entsprechend den deutschen Mutterschaftsrichtlinien für eine zuverlässige Identifikation aller makrosomen Feten nicht ausreichen.

Eine zweizeitige Verteilung der Erstdiagnose fetale Makrosomie wurde schon 1982 von Vorherr beschrieben (Vorherr 1982). Er unterschied zwischen Entstehung in der ersten oder in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Für die frühe Ausbildung machte er die genetische fetale Prädisposition und für die späte exogene Faktoren wie Plazentafunktion und Nahrungsangebot als Wachstumsanreiz für den Feten verantwortlich. Erstere ist durch ein symmetrisches Wachstum charakterisiert, Kopf- und Abdominalumfang stehen im Verhältnis 1:1, während bei der Makrosomie durch exogene Faktoren der Abdominalumfang schneller zunimmt als der Kopfumfang. Diese Asymmetrie erklärt sich aus der Tatsache, dass das anabole Hormon Insulin den Wachstumsreiz bildet, welches selektiv auf die insulinsensitiven Organe wie die Leber, das subkutane Fettgewebe und die Milz wirkt und die knöchernen Strukturen von der Grössenzunahme ausgeschlossen sind.

Pathophysiologisch ist eine fetale Makrosomie durch eine diabetogene Stoffwechsellage der Mutter erst ab dem Zeitpunkt erklärbar, zu dem der Fet auf die Hyperglykämie der Mutter durch vermehrte Produktion von fetalem Insulin reagieren kann (Hypothese der Entstehung von Makrosomie durch fetalen Hyperinsulinismus nach Pederson 1952). Die

Insulinsekretion beginnt zwar mit 12/0 Schwangerschaftswochen, das anabole Hormon bleibt aber bis 20/0 Schwangerschaftswochen relativ inaktiv (Keller, Metzger et al. 1990). Von 19/0 bis 25/0 SSW erreichen die Insulinrezeptoren ihre volle Empfindlichkeit und erst ab 30/0 SSW ist das fetale Wachstum abhängig von der zirkulierenden Insulinmenge (Keller, Metzger et al. 1990). Deshalb ist eine Makrosomie durch fetalen Hyperinsulinismus erst in der Spätschwangerschaft vorstellbar.

Die meisten Autoren schlagen ebenfalls den Zeitraum zwischen 28/0 und 32/0 Schwangerschaftswochen als besten Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung zur Abklärung einer fetalen Makrosomie oder zur Einschätzung des Risikos für LGA-Neugeborene vor: Anfang drittes Trimenon (Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003), Ende zweites, Anfang drittes Trimenon (Biquard and Fournie 2002), nicht vor 30 SSW (Berk, Mimouni et al. 1989), Zeitraum zwischen 29/0 und 33/0 Schwangerschaftswochen (Bochner, Medearis et al. 1987; Buchanan, Kjos et al. 1994; Rasmussen 2000). Ogata 1980 schlägt eine sonographische Screeninguntersuchung zum Erkennen der fetalen Makrosomie ab 28/0 Schwangerschaftswochen, Rossi 2000 eine mit 28/0 und 32/0 Schwangerschaftswochen vor.

Andere Autoren empfehlen die sonographische Gewichtsbestimmung erst am Ende der Schwangerschaft (ab 38/0 Schwangerschaftswochen), da das makrosome Wachstum im Gegensatz zum normalen Wachstum nicht linear erfolgt, sondern zum Entbindungstermin hin beschleunigt ist (Rydhström 1989; Johnstone, Prescott et al. 1996; Berard, Dufour et al. 1998). Hesham 2001 schlägt eine intrapartale Messung des Abdominalumfanges als Prädiktor für neonatale Makrosomie vor. Eine späte Diagnose ist klinisch aber wenig relevant, da eine Behandlung des Gestationsdiabetes durch Insulin zu diesem späten Zeitpunkt die Entstehung einer fetalen Makrosomie nicht mehr verhindern würde. Nach Shushan sollte eine Stoffwechselkontrolle vor 34/0 Schwangerschaftswochen beginnen, da eine Therapiedauer von weniger als 7 Wochen nicht oder nur zum Teil die Entstehung von Makrosomie vermindert (Shushan, Ezra et al. 1997).

Interessanterweise ist der Anteil der LGA-Neugeborenen von Feten mit Erstdiagnose der fetalen Makrosomie am höchsten (43,8%), wenn die Makrosomie im mittleren dritten Trimenon (28/0 bis 31/6 Schwangerschaftswochen) diagnostiziert wurde.

Um die für den Geburtshelfer relevante Frage zu beantworten, ob auf die

Durchführung von weiteren Ultraschalluntersuchungen verzichtet werden kann, wenn bis zu einem bestimmten Gestationsalter kein Hinweis auf Makrosomie (definiert als AU = 90. Perzentile) besteht, muss man sich den Anteil der Feten mit AU = 90. Perzentile im Verlauf der SS (Kollektiv 2 (n=800)) vergegenwärtigen, die bei der ersten Ultraschalluntersuchung noch nicht makrosom waren, sondern die Makrosomie erst im weiteren Verlauf der Schwangerschaft entwickelt haben. Dies traf für nur 7,4% (59 von 800) der Feten zu. Es entwickelte also nur ein geringer Anteil der Feten noch ein makrosomes Wachstum, wenn bei der Erstuntersuchung ein normosomes Wachstum vorlag. Von diesen 59 Feten entwickelten ein Drittel (32,2%, 19/59) bis 31/6 SSW, 40,7 % (24/59) im Zeitraum 32/0-35/6 SSW und 27,1% (16/59) nach 36/0 SSW eine Makrosomie. Von den 16 Feten, die nach 36/0 SSW die Makrosomie entwickelten, wurde ein Drittel (37,5%, n=6) als LGA geboren. Selbst bei Schwangerschaften mit regelmässigen Ultraschalluntersuchungen seit 24/0 SSW wurden 21,2% (7/33) der Feten, die bei Erstuntersuchung nicht makrosom waren, erst nach 36/0 SSW identifiziert. Von diesen 7 Feten wurden 3 Feten (42,9%) als LGA geboren. Dies zeigt, dass eine fetale Makrosomie sich auch in der späten Schwangerschaft noch entwickeln kann und in knapp der Hälfte der Fälle auch einer neonatalen Makrosomie entspricht.

Etwa bei zwei Drittel (67,8%) der Feten, die bei Erstuntersuchung normosom waren und im Verlauf der Schwangerschaft eine fetale Makrosomie entwickelten, trat diese erst nach 32/0 Schwangerschaftswochen erstmalig auf. Dieser Anteil aller makrosomen Feten wäre also nicht identifiziert worden, wenn nur bis 32/0 Schwangerschaftswochen Ultraschalluntersuchungen durchgeführt worden wären.

Die dargestellten Zahlen zeigen eindeutig, dass es für eine größtmögliche Aufdeckungsrate der Makrosomie nicht möglich ist, ab einem bestimmten Zeitpunkt der Schwangerschaft auf weitere Ultraschalluntersuchungen zu verzichten, sondern diese bis zur Entbindung fortgeführt werden müssen. Allerdings muss einschränkend bemerkt werden, dass eine Fallzahl von 59 (7,4% von 800) nicht repräsentativ ist. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die aufgestellte Hypothese zu überprüfen.

Die weiter in dieser Studie untersuchte Frage nach der Anzahl der Ultraschalluntersuchungen zur Erstdiagnose fetale Makrosomie wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Diese Anzahl ist abhängig vom Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Wurde die Erstuntersuchung mit 28/0 bis 31/6 Schwangerschaftswochen

gestellt, so war neben der Eingangsuntersuchung noch eine weitere, insgesamt also zwei Untersuchungen nötig, um 95,5% der Feten zu identifizieren. Eine Erstuntersuchung mit 24/0 bis 27/6 Schwangerschaftswochen machte drei Untersuchungen notwendig, eine Erstuntersuchung vor 24/0 Schwangerschaftswochen bedurfte vier Untersuchungen zur Identifikation von 95% aller Feten. Dass heißt, um etwa 95% der makrosomen Feten zu identifizieren, sind Ultraschalluntersuchungen bis 36/0 Schwangerschaftswochen nötig. Zur zuverlässigen Identifikation von 100% der makrosomen Feten müssen die Ultraschalluntersuchungen allerdings bis zur Entbindung durchgeführt werden. Dies bestätigt die oben gemachte Aussage.

Da eine Insulineinstellung nach 34/0 Schwangerschaftswochen zur Vermeidung der fetalen Makrosomie nicht mehr sinnvoll ist, könnte überlegt werden, die zweite Ultraschalluntersuchung bei Frauen mit Erstuntersuchung von 28/0 – 31/6 Schwangerschaftswochen nicht erst nach 36/0 Schwangerschaftswochen, sondern schon vor 34/0 Schwangerschaftswochen durchzuführen. Dagegen spricht, dass die prädiktive Wertigkeit des AU zum Termin hin steigt, und so gezielte Konsequenzen in Bezug auf die Entbindung gezogen werden könnten.

Weiterhin könnte in Erwägung gezogen werden, nach der ersten Ultraschalluntersuchung, die durchschnittlich etwa 80,0 % aller Feten mit fetaler Makrosomie zu diagnostizieren vermag, die nächste Untersuchung nur dann durchzuführen, wenn sie noch eine therapeutische Konsequenz hätte, im Falle der Insulineinstellung also bis 34/0 Schwangerschaftswochen. In diesem Fall wäre dann noch eine Untersuchung zur Abklärung der perinatalen Risiken notwendig. Diese sollte, wie oben erwähnt, wegen der steigenden Prädiktiven Wertigkeit zum Geburtstermin hin, möglichst nahe dem Termin, eventuell intrapartal durchgeführt werden.

Die Analyse von Prädiktoren für die Entstehung von Makrosomie ergab sich aus der Fragestellung, ob sich durch Einbeziehung von Risikofaktoren die Anzahl an Ultraschalluntersuchungen für die zuverlässige Diagnostik aller makrosomen Feten reduzieren lässt.

Die Regressionsanalyse dieser Studie ergab eine Schwangerschaft mit GDM in der Anamnese und einen BMI = 30kg/m^2 vor Beginn der Schwangerschaft als Prädiktoren für

die Geburt eines LGA-Neugeborenen. Stallone und Ziel sahen eine Schwangerschaft mit LGA-Kind in der Anamnese, Stevenson maternale Adipositas und BMI, Voigt Körpergewicht und Körperlänge der Schwangeren und Wolff das Zusammenspiel von Alter, Parität und Körpergewicht als wesentlichste Faktoren an (Stallone and Ziel 1974; Stevenson, Hopper et al. 1982; Wolff, Jung et al. 1982; Voigt, Eggers et al. 1989). Diese unterschiedlichen Wertungen könnten durch die starke gegenseitige Beeinflussung der Faktoren erklärt werden. Voigt beschrieb die Korrelation zwischen Alter, Parität und Körpergewicht der Frau mit der empirisch gewonnenen Beobachtung, dass mit steigendem Alter einer Frau auch ihre durchschnittliche Parität und ihr Gewicht steigen (Voigt, Eggers et al. 1989). Außerdem beschrieb Voigt, dass bei gleichem Alter Zweit- und Multiparae ein höheres Gewicht als die Erstparae haben. Gewicht der Mutter, Alter und Parität müssen also stets im Zusammenhang gesehen werden. Schaefer-Graf fand heraus, daß auch der Zeitpunkt eine Auswirkung auf die Gewichtung der Prädiktoren hat (Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003). Während Anfang des dritten Trimesters BMI und LGA in der Anamnese dominieren, spielen im weiteren Verlauf des letzten Trimesters die Glukosewerte die wichtigste Rolle.

Über den Einfluss des BMI bzw. einer Adipositas der Mutter auf das fetale Wachstum besteht Einigkeit in der Literatur (Stallone and Ziel 1974; Modanlou, Dorchester et al. 1980; Perlow, Morgan et al. 1992). Modanlou beschrieb die Makrosomierate von adipösen Müttern mit 37%, Perlow 1992 mit bis zu 30,2%. Der pathophysiologische Mechanismus entspricht dem bei diabetogener Stoffwechsellage der Schwangeren: Durch die Überernährung der Schwangeren steht dem Feten ein erhöhtes Substratangebot, insbesondere Glukose, aber auch Lipide und Proteine, zur Verfügung, das die Sekretion des anabolen, wachstumsfördernden Insulins anregt (Jolly, Sebire et al. 2003).

Doch nur Schaefer-Graf beschrieb den BMI vor der Schwangerschaft als unabhängigen Prädiktor. Die ermittelte Odds Ratio (1,04 (CI: 1,01-1,08)) ähnelte dem Wert (1,050 (CI: 1,006-1,096)) in dieser Studie (Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003).

Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass die Rate an adipösen Frauen (definiert als $BMI=30\text{kg/m}^2$) in dieser Studie mit 27,5% weit über dem durchschnittlichen Anteil an Adipositas von etwa 10% in Deutschland liegt. Dies kann den Einfluss des BMI fälschlicherweise verstärkt haben.

Der in dieser Studie ermittelte Prädiktor für neonatale Makrosomie „Schwangerschaft mit

GDM in der Anamnese“ zeigt, dass die Glukoseintoleranz bei vorbestehender Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes ausgeprägter sein kann. Jede Schwangerschaft stellt eine erneute Belastung für den Stoffwechsel dar.

Die Geburt eines LGA-Neugeborenen in der Anamnese wird in zahlreichen Arbeiten (Stallone and Ziel 1974) als Risikofaktor, von Schaefer-Graf auch als unabhängiger Prädiktor für die erneute Geburt eines LGA-Neugeborenen beschrieben (Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003). Der Grund dafür, dass er in der vorliegenden Studie nicht als Vorhersagewert gefunden wurde, liegt unter Umständen an der untersuchten Teilpopulation. Diese bestand nur aus Schwangeren, die zu Beginn der Therapie des Gestationsdiabetes noch einen Abdominalumfang unterhalb der 90. Perzentile aufwiesen, deren Feten also noch nicht makrosom waren. Die Feten der Schwangeren mit einem LGA-Neugeborenen in der Anamnese haben aber eventuell auch eine genetische Prädisposition, bereits frühzeitig eine Makrosomie zu entwickeln. Da sich die genetisch determinierte Makrosomie schon in der ersten Schwangerschaftshälfte entwickelt, hatten diese Feten zu Beginn der Therapie des Gestationsdiabetes höchstwahrscheinlich die Makrosomie schon entwickelt und gehörten deshalb nicht zur untersuchten Population.

Es wurde kein Unterschied der maternalen Glukosewerte zwischen LGA- und nicht LGA-Neugeborenen und somit diese auch nicht als Prädiktor für die Entstehung von neonataler Makrosomie ermittelt.

Die Arbeiten von Buchanan, Kjos und Rossi kritisierten, die Insulineinstellung allein nach den maternalen Glykämiewerten zu richten (Buchanan, Kjos et al. 1994; Rossi, Somigliana et al. 2000). Rossi argumentiert, dass neben dem Blutzucker auch Aminosäuren die pankreatische Insulinsekretion von Glukose fördern und damit wie auch Lipide das fetale Wachstum beeinflussen. Kjos und Schaefer-Graf stellten die Indikation für eine Insulintherapie nicht nur auf Grundlage der mütterlichen Glukosewerte, sondern auch unter Berücksichtigung des sonographisch bestimmten Abdominalumfanges und konnten auf diese Weise eine Insulintherapie bei 38% der Frauen mit Hyperglykämie vermeiden (Schaefer-Graf, Kjos et al. 2004).

Ergänzend soll auf eine Arbeit von Schaefer-Graf über Schwangere mit Gestationsdiabetes und Adipositas hingewiesen werden. Bei diesen Frauen konnte trotz guter

Stoffwechselkontrolle die Makrosomierate nicht verringert werden, da der positive Effekt der guten Stoffwechseleinstellung durch die negative Wirkung von Adipositas überdeckt wurde. Dies soll zeigen, dass die Makrosomieentwicklung eine multifaktorielle Ätiologie besitzt und die Therapie nicht auf nur einem Parameter beruhen sollte (Schaefer-Graf, Heuer et al. 2002).

Die Evaluation der maternalen Risikofaktoren und Prädiktoren für akzeleriertes fetales Wachstum hat erheblichen praktischen Wert, da die Daten mit geringem Aufwand erhoben werden können. Auch eine selbständige Dokumentation der Schwangeren beispielsweise in Form eines Fragebogens wäre denkbar. Nahum beschrieb eine Genauigkeit des vorhergesagten Geburtsgewichtes allein durch maternale Charakteristika von $\pm 8,1\%$ ($\pm 280\text{g}$) (Nahum and Stanislaw 2002).

Eine Reihe neuerer Arbeiten (Jazayeri, Heffron et al. 1999; Gilby, Williams et al. 2000; Holcomb, Mostello et al. 2000; Bethune and Bell 2003) untersuchten die prädiktive Wertigkeit von Ultraschalluntersuchungen in Bezug auf die Geburt eines LGA-Neugeborenen. Die Autoren sehen den Abdominalumfang als verlässlichen Indikator für die Prädiktion von neonataler Makrosomie an.

Die in dieser Arbeit ermittelten Werte der Sensitivität und des positiv prädiktiven Voraussagewertes (PPV) des sonographisch bestimmten Abdominalumfanges zur Prädiktion eines LGA-Neugeborenen stiegen von 38,3% (Sensitivität) bzw. 40% (PPV) mit 24/0 Schwangerschaftswochen auf 53,8% bzw. 62,5% mit 36/0 Schwangerschaftswochen. Die Spezifität und der negative prädiktive Voraussagewert (NPV) waren relativ unabhängig vom Gestationsalter. Die Sensitivität der Risikofaktoren zur Prädiktion eines LGA-Neugeborenen betrug 56,8%.

Makrosomes Wachstum erfolgt nahe dem Entbindungstermin beschleunigt und nicht wie physiologisches Wachstum gleichmässig und proportioniert. Deshalb korrelieren Ultraschalluntersuchungen besser mit Makrosomie, je näher sie am Entbindungstermin liegen (Rydhström 1989; Johnstone, Prescott et al. 1996; Berard, Dufour et al. 1998).

Ähnliche Ergebnisse beschrieb Johnstone, der bei 137 diabetischen Frauen den Abdominalumfang mit 28/0 und 34/0 Schwangerschaftswochen und vor der Entbindung

bestimmte. Er benutzte allerdings einen hohen Grenzwert für den Abdominalumfang (nach einem britischen Standard größer als 95. Perzentile). Auch er ermittelte eine Steigerung der Sensitivität und des positiv prädiktiven Wertes von 28/0 Schwangerschaftswochen bis zur Entbindung (Sensitivität 28%, PPV 55% mit 28/0 SSW, 46% und 59% mit 34/0 SSW, 59% und 66% vor der Entbindung) (Johnstone, Prescott et al. 1996). Hesham bestimmte den Abdominalumfang intrapartal und erzielte damit eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 75% (Hesham 2001). Der Grund, trotzdem den Zeitraum zwischen 28/0 und 32/0 Schwangerschaftswochen als Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung zur Erkennung der fetalen Makrosomie vorzuschlagen, liegt in der Möglichkeit der Behandlung des Gestationsdiabetes und damit der Makrosomie mit Insulin, die vor 34/0 Schwangerschaftswochen begonnen werden sollte (Shushan, Ezra et al. 1997).

In der vorliegenden Studie änderten sich sowohl die Spezifität als auch der NPV im Verlauf der Schwangerschaft wenig. Dies steht im Konsens mit den Ergebnissen von Johnstone 1996. Er errechnete eine Spezifität bzw. einen NPV von 91% und 77% mit 28/0 SSW, 88% und 81% mit 34/0 SSW und 90% und 87% zur Entbindung. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine im Gegensatz zu Sensitivität und PPV relativ hohe Spezifität und relativ hohen NPV. Dies liegt wahrscheinlich an der relativ geringen Prävalenz der Makrosomie. Eine niedrige Prävalenz ergibt immer einen höheren NPV als PPV.

Auch Holcomb 2000 fiel eine Diskrepanz zwischen einem relativ niedrigen PPV (56%) und einem relativ hohen NPV (96,4%) auf. Er formulierte daraufhin, dass die Sonographie im dritten Trimenon signifikant besser negativ als positiv prädiktiv die Geburt eines LGA-Neugeborenen vorauszusagen vermag. Ähnliches ermittelten Bochner durch einen PPV von 50% und einen NPV von 96%, Rosati mit einem PPV von 53% und einem NPV von 95% und Henrichs mit 20% (PPV) und 97% (NPV) (Bochner, Medearis et al. 1987; Rosati, Exacoustos et al. 1992; Henrichs, Magann et al. 2003).

Die Stärke der Bestimmung des Abdominalumfanges in Bezug auf die Vorhersage des Geburtsgewichtes scheint also in dem Ausschluss von nicht makrosomen Feten und weniger in der Erkennung von makrosomen Feten zu liegen.

Einen ähnlich hohen NPV des AU, allerdings zur Vorhersage der Insulinkonzentration im Fruchtwasser, ergab eine Arbeit von Schaefer-Graf. Es wurde untersucht, ob durch

Messung des Abdominalumfanges Rückschlüsse auf die Insulinkonzentration im Fruchtwasser gezogen werden können, mit dem Ziel, keine Amniozentese durchführen zu müssen. Der NPV für einen Abdominalumfang < 75. Perzentile in Bezug auf eine Insulinmenge im Fruchtwasser < 16 microU/ml betrug 100% (Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003).

Die ermittelte Diskrepanz zwischen Inzidenz der sonographisch bestimmten pränatalen fetalen Makrosomie (27,6%) und Inzidenz LGA-Neugeborener (19,2%) könnte durch eine hohe Anzahl an falsch positiven Ultraschallbefunden erklärt werden, was einem niedrigen PPV entspräche.

In der Literatur gibt es auch Arbeiten, die neben einer hohen Spezifität und einem hohen NPV ebenfalls eine hohe Sensitivität und einen hohen positiv prädiktiven Wert beschreiben. Tamura 1986 führte Ultraschalluntersuchungen mit 36/0 Schwangerschaftswochen durch und erreichte eine Sensitivität von 78% und einen PPV von 78%, eine Spezifität von 81% und einen NPV von 78%. Jazayeri 1999 untersuchte zwei Wochen vor der Entbindung eine kleine Gruppe von Hochrisikopatientinnen unter Definition einer Makrosomie ab einem Abdomenumfang grösser als 35 cm, womit er mehr als 90% der makrosomen Feten identifizierte. Er ermittelte durch seine Untersuchungen eine Sensitivität von 89% bei einem PPV von 93%, eine Spezifität von 93% und einen NPV von 88%.

Die höheren Werte für Sensitivität und PPV dieser Autoren sind nicht sicher zu erklären. Sie könnten zum einen an dem späten Zeitpunkt (jeweils kurz vor der Entbindung) der sonographischen Bestimmung liegen, was nachgewiesenermaßen die Genauigkeit erhöht. Zum anderen wurden verschiedene Geburtsgewichtsstandards zur Definition eines LGA-Neugeborenen verwendet. In dieser Studie wurden die in Deutschland gängigen Geburtskurven nach Voigt benutzt (Voigt, Schneider et al. 1996). Tamura hingegen verwendete den Geburtsgewichtsstandard nach Brenner 1976 und Bethune nutzte die Vorgaben von Kehl 1996. Holcomb verglich die Standards von Brenner 1976 und Williams 1982 und stellte signifikante Unterschiede fest. Des Weiteren gab es Unterschiede in den verwendeten Perzentilentabellen des Abdominalumfanges für die Bestimmung der fetalen Makrosomie in utero. In der vorliegenden Studie wurden die Standards von Hadlock 1984 benutzt, Tamura verwendete selbst entwickelte Standards,

Bethune benutzte die von Chitty 1994. Holcomb verglich die Standards von Hadlock 1984 und Bochner 1987 und ermittelte wiederum einen signifikanten Unterschied.

Einen Einfluss auf die unterschiedlichen Ergebnisse der Bestimmung von Sensitivität und PPV könnte auch der höhere Anteil der LGA-Neugeborenen in der Studie von Tamura 1986 (46%) und Holcomb (38%) im Gegensatz zu 19,2% in dieser Studie haben. Holcombs Studienkollektiv bestand aus Frauen mit vorbestehendem Diabetes und Gestationsdiabetes, unser Kollektiv und das von Bochner nur aus Gestationsdiabetikerinnen.

In dieser Studie wurde als Grenzwert für die Annahme einer fetalen Makrosomie ein Abdominalumfang größer als die 90. Perzentile angenommen. Eine andere Möglichkeit des Grenzwertes ist ein Abdominalumfang in cm unabhängig vom Gestationsalter. Die Schwierigkeit besteht dabei in der Definition des Grenzwertes. Sowohl in der Arbeit von Smith 1997 als auch in der von Gilby 2000 war ein kleiner Abdominalumfang mit einer sehr hohen Sensitivität für SGA, aber niedrigen Spezifität assoziiert und ein hoher Abdominalumfang umgekehrt mit einer niedrigen Sensitivität bei hoher Spezifität für LGA. Der optimale Grenzwert wurde mit Hilfe einer „Receiver operator characteristic (ROC)“-Kurvenanalyse ermittelt. Smith erreichte bei einem Grenzwert von 37 cm Abdominalumfang eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 94% (Smith, Smith et al. 1997).

Ebenfalls durch eine „Receiver operator characteristic (ROC)“-Kurvenanalyse bestimmte Landon einen weiteren Grenzwert zur Definition von fetaler Makrosomie. Er analysierte die durchschnittliche Zunahme des Abdominalumfanges im Verlauf des dritten Trimenons und ermittelte einen Grenzwert von 1,2cm Vergrößerung des Abdominalumfanges pro Woche. Dadurch verbesserte er die Sensitivität von 70,9% auf 84% und die Spezifität auf 85% (Landon, Mintz et al. 1989). Eine solche Analyse an den eigenen Daten könnte die Testgenauigkeit späterer Untersuchungen eventuell ebenfalls verbessern.

In dieser Studie wurde der sonographisch bestimmte Abdominalumfang mit dem Einfluss von Risikofaktoren für die Voraussage der Geburt eines LGA-Neugeborenen verglichen. Der Abdominalumfang war der Einbeziehung von Risikofaktoren überlegen, letztere brachten nur einen geringen Vorteil in Bezug auf die Sensitivität. Holcomb 2000 verglich

den AU und das aus mehreren Variablen (Femurlänge, Abdominalumfang und Kopfumfang) errechnete Geburtsgewicht und beschrieb die Überlegenheit des AU. Smith 1997 beschrieb, dass die zusätzliche Messung der Femurlänge zu der des Abdominalumfanges die Genauigkeit des vorhergesagten Geburtsgewichtes nicht verbessert. Bethune untersuchte den unterschiedlichen Einfluß des fetalen Unterhautfettgewebes im Abdomen, die Dicke des interventrikulären Septums und die Abdominalumfangsperzentile (Bethune and Bell 2003). Der Abdominalumfang erwies sich als der Parameter mit der höchsten Sensitivität, das abdominelle Unterhautfettgewebe hatte aber den höheren positiv prädiktiven Wert. Bethune 2003 schlug deshalb die kombinierte Messung dieser Parameter zur Prädiktion der neonatalen Makrosomie vor.

Doch die Bestimmung eines einzigen Parameters bietet Vorteile: die Messung erfolgt standardisiert und schnell (Holcomb, Mostello et al. 2000), und die Fehlerrate ist dabei geringer als bei der Messung mehrerer Parameter (Smith, Smith et al. 1997). In der Literatur herrscht zurzeit Konsens, dass als alleiniger Parameter einzig der Abdominalumfang eine Makrosomie zuverlässig voraussagen vermag (Gilby 2000, Jazayeri 1999, Smith 1997, Tamura 1996). Weder die Messung des Weichteilgewebes (Abdomen, Oberarm oder Schulter), noch die Messung des „Cheek to cheek“ Durchmessers, noch das Verhältnis aus subkutanem Fettgewebe und Femurlänge nach Chauhan liefert vergleichbare Ergebnisse (Chauhan, West et al. 2000).

Die prädiktive Wertigkeit sonographischer Messung lässt sich verbessern, wenn nicht nur ein alleiniger Parameter eine Makrosomie voraussagen soll. Dies geschieht jedoch zu Lasten der genannten Vorteile der Berücksichtigung eines einzigen Parameters.

Tamura 1986 und Gandhi 1999 untersuchten unabhängig voneinander die Kombination der alleinigen Verwendung des Abdominalumfanges und eines durch mehrere Variable (Femur, BPD, AU) vorhergesagten Geburtsgewichtes. Sie beschrieben eine Verbesserung des PPV von 78 auf 88,8% bzw. von 72 auf 96%.

Eine andere Methode zur Verbesserung des Vorhersagewertes des Geburtsgewichtes, die die Testgenauigkeit und Reproduktivität viel weniger einschränkt als die Messung zusätzlicher biometrischer Parameter, ist die Einbeziehung maternaler Charakteristika in die Analyse. In dieser Studie konnte durch die zusätzliche Einbeziehung von Risikofaktoren zum AU die Anzahl an Ultraschalluntersuchungen bzw. der Anteil an nicht diagnostizierten Feten nicht verringert werden.

Sokol 2000 erzielte eine Steigerung der Sensitivität des vorhergesagten Geburtsgewichtes von 71,4% auf 85,7%, indem er maternale Parameter wie Größe, Gewicht oder das Vorhandensein von Diabetes in die Berechnung des Geburtsgewichtes einbezog. Nahum 2002 erreichte eine Genauigkeit des Schätzwertes allein durch maternale Charakteristika von $\pm 8,1\%$ ($\pm 280\text{g}$). Der Vorschlag von Crane 1996 und Parretti 2003, die Messung der Körperproportionen in die Routineultraschalluntersuchung mit aufzunehmen, um Fehler, die durch disproportioniertes Wachstum (besonders bei Diabetes) zustande gekommen sind, zu verringern, könnte in einer Weiterentwicklung dieser Studie bedacht werden.

Über die Auswirkung von maternalem Diabetes auf die Genauigkeit der Geburtsgewichtsbestimmung herrscht Uneinigkeit: Nach Bernstein führt das vermehrte Fettgewebe bei Diabetes zu einer generellen Überschätzung des Geburtsgewichtes (Bernstein and Catalano 1992). Die Ungenauigkeit wird dadurch erklärt, dass Fettgewebe eine viel geringere Dichte als Knochenmasse hat und die Dichte eines Gewebes in keiner Formel enthalten ist. Alsulyman hingegen fand keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diabetischen und nicht diabetischen Frauen in Bezug auf die Genauigkeit der Gewichtsbestimmung. Er wies auf eine häufige Überschätzung bei einem Geburtsgewicht größer als 4500g hin (Alsulyman, Ouzounian et al. 1997).

Die vorliegende Studie hatte unter einigen Begrenzungen zu leiden, die zu erwähnen sind. Die Schwangeren dieser Studie begannen zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Therapie ihres Gestationsdiabetes. Diese hingen weitgehend von dem Diagnosezeitpunkt des Gestationsdiabetes und der Überweisung des ambulanten Gynäkologen in die Schwangerenberatung für Gestationsdiabetikerinnen ab. Da die Frauen erst von diesem Zeitpunkt an bis zur Entbindung im Abstand von vier Wochen sonographisch untersucht wurden, war die Gesamtzahl der Ultraschalluntersuchungen unterschiedlich. Bei einer in der ersten Ultraschalluntersuchung diagnostizierten fetalen Makrosomie konnte nicht sicher geschlossen werden, wie lange die Makrosomie schon bestanden hat. Außerdem erschienen die Patientinnen nicht immer regelmäßig zur Ultraschalluntersuchung, so dass unter Umständen die fetale Makrosomie erst später diagnostiziert wurde, als sie wirklich aufgetreten ist.