

## 1 Einleitung

Anekdoten über die Geburt von Riesenbabys gehen viele Jahrhunderte zurück. François Rabelais, ein Mönch und Arzt aus dem 16. Jahrhundert, erzählt die Geschichte vom „Gigant“-Baby Gargantua und dessen gleichfalls riesenhaftem Sohn Pantagruel. Gargantuas Frau starb bei der Geburt ihres Kindes Pantagruel „for he was so heavy that he could not come into the world without suffocating his mother.“ (Stevenson, Hopper et al. 1982).

Die maternale Mortalität bei Geburt eines makrosomen Kindes ist heute sehr gering, die Makrosomie ist dennoch immer noch mit erhöhtem Risiko für maternale und fetale Komplikationen verbunden. White beschrieb die Gruppe der Schwangeren mit besonderem Risiko für ein beschleunigtes fetales Wachstum, indem sie 1949 formulierte: „Diabetikerinnen gebären „Riesenkinder“ oder „Rubenskinder“ (White 1949). Heute gilt Makrosomie als klinisches Kennzeichen diabetischer Fetopathie. Die Inzidenz von Makrosomie beträgt 25% bis 42% bei Schwangerschaften mit Diabetes im Gegensatz zu 14% bis 8% bei normalen Schwangerschaften (Jovanovic-Peterson, Peterson et al. 1991). Daraus leitet sich die Notwendigkeit pränataler Diagnostik von Makrosomie bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes ab. Sie erfolgt heute auf der Grundlage der sonographischen Bestimmung der fetalen Biometrie.

Diese Arbeit untersucht den zeitlichen Ablauf der Entwicklung von fetaler Makrosomie bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes.

Einleitend wird eine Literaturdarstellung über Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes, Risiken und Folgen fetaler Makrosomie sowie Methoden, Genauigkeit und Grenzen pränataler Diagnostik von Makrosomie gegeben.

### 1.1 Gestationsdiabetes

#### 1.1.1 Definition und Pathophysiologie

Gestationsdiabetes (GDM) ist definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft auftretende oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung (Diabetesgesellschaft 2001). Dabei wird die Möglichkeit präkonzeptionell manifestierter, aber bisher nicht diagnostizierter Fälle von Typ-2-Diabetes eingeschlossen.

Die Angaben über die Häufigkeit des GDM schwanken international erheblich von unter 1 bis zu 20% (Diabetesgesellschaft 2001). Dies liegt zum einen an den verschiedenen

Diagnosekriterien des GDM, zum anderen an der unterschiedlichen Häufigkeit des Typ-2-Diabetes der untersuchten Bevölkerung.

Der Gestationsdiabetes ist pathogenetisch auf eine physiologische Insulinresistenz vor allem in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft zurückzuführen, was zu einem relativen Insulinmangel führt. Der erhöhte Bedarf an Insulin lässt sich durch die im Verlauf der Schwangerschaft physiologische Zunahme an antiinsulinär wirksamen Hormonen wie Cortison, Prolaktin, Progesteron und dem humanen Plazentalaktogen erklären. Die entstandene diabetogene Stoffwechsellaage wird durch eine vermehrte Insulinsekretion des Pankreas kompensiert. Wenn das Inselorgan den erhöhten Bedarf an Insulin nicht mehr decken kann, kommt es zu maternaler Hyperglykämie (Leipold 2002; Schaefer-Graf and Goecke 2002).

### 1.1.2 Diagnostik und Screening

Leider gibt es keinen allgemeinen methodischen Konsens bezüglich Diagnostik und Screening des GDM.

Die aktuellen Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der DGGG empfehlen ein generelles Screening mit einem 50g Suchtest mit 24 bis 28 Schwangerschaftswochen oder mit einem oralen 75g Glukosetoleranztest (oGTT). Bei selektivem Test nach Risikofaktoren, wie er in den deutschen Mutterschaftsrichtlinien vorgesehen ist, werden 50% der Frauen nicht erfasst (Schaefer-Graf and Goecke 2002).

Frauen mit besonderem Risiko für GDM (ältere, übergewichtige Frauen, Frauen mit GDM, Totgeburt oder Geburt eines Kindes  $\geq 4500\text{g}$  in der Anamnese oder familiärer Diabetesbelastung und Frauen aus bestimmten ethnischen Gruppen) sollten bereits im ersten Trimenon getestet werden (DGGG).

Bei pathologischem Ergebnis ( $\geq 140\text{mg/dl}$ ) des 50g Suchtestes wird ein 75g-oGTT Test durchgeführt. Entscheidend für die Diagnose des GDM ist das Auftreten von mindestens zwei pathologischen Werten im 75g-oGTT Test, bei nur einem pathologischen Wert liegt eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) vor (DGGG). Die Grenzwerte leiten sich von den Originaldaten von O'Sullivan 1964 ab. Diese Werte wurden entsprechend den veränderten Meßmethoden und der Abnahme von venösem Plasma statt Vollblut mehrmals angepasst. Die beste Modifizierung stellen die heute empfohlenen Grenzwerte von Carpenter und Coustan 1989 (Tabelle 1) dar, die von der DGGG übernommen wurden.

Tabelle 1: Grenzwerte des 75g-oGTT Testes nach Carpenter und Coustan

Messzeitpunkt	kapilläres Vollblut		venöses Plasma	
	[mg/dl]	[mmol/l]	[mg/dl]	[mmol/l]
nüchtern	≥ 90	≥ 5,0	≥ 95	≥ 5,3
nach 1 h	≥ 180	≥ 10,0	≥ 180	≥ 10,0
nach 2 h	≥ 155	≥ 8,6	≥ 155	≥ 8,6

### 1.1.3 Fetale und maternale Komplikationen

In der Embryonalphase kann es zu Fehlbildungen besonders am Herzen, am ZNS und am Skelettsystem kommen. Die Fehlbildungsrate ist zwar beim manifesten Diabetes häufiger als beim Gestationsdiabetes, muss aber bei Frauen mit GDM mitbetrachtet werden, da die Definition des Schwangerschaftsdiabetes die Möglichkeit einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Glukoseintoleranz nicht ausschließt. Sie ist in hohem Masse vom Grad der Hyperglykämie zum Zeitpunkt der Konzeption abhängig. Bei Nüchternblutzuckerwerten  $\geq 120$  mg/dl muss mit einer 2,9-fach erhöhten Rate schwerer Fehlbildungen gerechnet werden (Schaefer, Songster et al. 1997).

Auch die fetalen und maternalen Komplikationen sind von den mütterlichen Blutglukosewerten abhängig, ein Schwellenwert fehlt jedoch (Diabetesgesellschaft 2001). Das erhöhte maternale transplazentäre Glukoseangebot zwingt den Feten zu gesteigerter Insulinproduktion mit der Folge der B-Zell-Hypertrophie/Hyperplasie (Leipold 2002). Der fetale Hyperinsulinismus ist für die meisten fetalen Komplikationen verantwortlich.

Der fetale Hyperinsulinismus ist außerdem verantwortlich für Reifungsverzögerungen von Lunge und Leber. Postpartal kann es nach Unterbrechung der Glukosezufuhr durch die Mutter zur Hypoglykämie kommen. Die Neugeborenen zeigen Adaptationsstörungen wie Hyperbilirubinämie oder respiratorische Probleme (Schaefer-Graf and Goecke 2002).

Langfristig kann die frühe Überbeanspruchung des fetalen Pankreas bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter zu verminderter Glukosetoleranz und Neigung zu Adipositas führen (Persson and Hanson 1998; Schaefer 2005).

Schwangere mit Gestationsdiabetes weisen ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie (Weiss 1992) auf. Die Geburt wird durch eine erhöhte Rate von Sectiones (1,6-fach erhöht nach Persson 1998) und vaginal-operativen Entbindungen erschwert (Diabetesgesellschaft 2001).

Der Gestationsdiabetes bildet sich nach der Schwangerschaft in der Mehrzahl der Fälle wieder zurück, bei 15% bleibt der Diabetes mellitus (DM) bestehen (Diabetesgesellschaft 2001). Das Wiederholungsrisiko für die Entwicklung eines GDM im Falle einer erneuten Schwangerschaft ist gesteigert bei erhöhten Blutglukose-Nüchternwerten, Insulinpflichtigkeit, Diagnose des GDM vor 24/0 SSW (Major, deVeciana et al. 1998), GDM in einer früheren Schwangerschaft, erhöhten Werten im postpartalen oGTT und Adipositas (Diabetesgesellschaft 2001). Nach Major 1998 liegt das Risiko bei 50%, nach Mac Neill 2001 bei 35,6%. Die Wahrscheinlichkeit, 10 Jahre postpartal einen manifesten Diabetes mellitus (meist Typ II) zu entwickeln, liegt zwischen 40 und 50% (Diabetesgesellschaft 2001), nach Weiss bei bis zu 70%.

#### 1.1.4 Therapie, Nachsorge und Prävention

Die Therapie des GDM beruht auf den vier Säulen von Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität, Blutzuckerkontrolle und, bei einem Teil der Frauen, zusätzlich Insulin.

Die Ernährungsempfehlung orientiert sich am Kalorienbedarf einer Schwangeren von 30 kcal/kg Körpergewicht, bei adipösen Frauen 25 kcal/kg Körpergewicht und einer Zusammensetzung der Ernährung aus 50% Kohlehydraten, 30% Fett und 20% Proteinen.

Regelmäßige körperliche Aktivität trägt durch den Verbrauch von Glukose und durch Verbesserung der Insulinsensitivität zur Senkung der Blutzuckerwerte bei. Anhand von jeweils zwei wöchentlich durchgeführten Blutzuckertagesprofilen wird ermittelt, ob durch die Ernährungsumstellung allein eine Normoglykämie (nüchtern < 90, postprandial 140-120 mg/dl) erreicht werden kann. Führen die diätischen Methoden nicht zum Erfolg, ist eine Insulintherapie indiziert. Bei der Einstellung sollte allerdings auch das durch Ultraschall bestimmte fetale Wachstum berücksichtigt werden (Buchanan, Kjos et al. 1994; Schaefer-Graf, Kjos et al. 2004).

Bei Wöchnerinnen mit insulinpflichtigem GDM sollen Blutglukose-Bestimmungen am 2. Tag nach der Geburt durchgeführt werden, um eine fortbestehende Behandlungsbedürftigkeit zu evaluieren. Bei allen Frauen sollte ein oraler Glukose-Toleranztest sechs bis zwölf Wochen nach der Entbindung - unabhängig davon, ob die Mutter stillt oder nicht - durchgeführt und bei normalem Ergebnis mindestens alle zwei Jahre wiederholt werden.

## 1.2 Makrosomie

### 1.2.1 Definition und Inzidenz von Makrosomie

Die Definition von Makrosomie ist nicht einheitlich.

Der Begriff Makrosomie berücksichtigt allein das Geburtsgewicht. Sack beschrieb Makrosomie als Geburtsgewicht gleich oder oberhalb von 4000g (Sack 1968). Modanlou postulierte 4536g, „The American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) 4500g oder mehr als Grenzwert des Geburtsgewichtes (Modanlou, Dorchester et al. 1980). Da das Geburtsgewicht wesentlich vom Gestationsalter abhängt, wurde der Begriff „large for gestational age“ (LGA) geprägt. LGA ist definiert als Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile (Jovanovic-Peterson, Peterson et al. 1991). Durch Berücksichtigung des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Entbindung in der Definition können falsch negative Befunde Frühgeborener vermieden werden.

Einige Autoren argumentieren, dass auch die Körperproportionen in die Definition eingebracht werden sollten, da disproportionales Wachstum das Risiko neonataler Komplikationen erhöht (Sacks 1993). Der sogenannte Body Mass Index ( $BMI = \text{Gewicht}/(\text{Länge})^2$ ) wird am häufigsten verwendet, während die vorgeschlagenen Definitionen „Ponderal Index“ ( $\text{Gewicht}/(\text{Länge})^3$ ) oder „Birth Symmetry Index“ ( $\text{Gewicht}/\text{Länge}$ ) sich jedoch nicht durchsetzen konnten. Unter den vorgeschlagenen Definitionen ist „LGA“ die exakteste Definition für Makrosomie.

Die uneinheitliche Definition der Makrosomie zieht sehr unterschiedliche Angaben über die Inzidenz von Makrosomie nach sich. Sie reichen von 0,3% (Sack 1968), 1,16% (Grassi and Giuliano 2000) über 6,9% (Wolff, Jung et al. 1982), 7,9% (Kolben, Schneider et al. 1990) bis zwischen 8% und 14% (Jovanovic-Peterson, Peterson et al. 1991) bei nichtpathologischen Schwangerschaften und von 17,6% (Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003) bis 43% (Jovanovic-Peterson, Peterson et al. 1991) bei Schwangerschaften mit Diabetes.

### 1.2.2 Fetales Wachstum und dessen Einflussfaktoren

95% seines Gewichtes gewinnt der Fetus erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Dieser enorme Wachstumszuwachs in den letzten 20 Schwangerschaftswochen bedingt einen erhöhten Sauerstoff- und Nährstoffverbrauch des Feten (Vorherr 1982). Das fetale Wachstum in dieser Zeit erfolgt vorwiegend auf der Grundlage des Substratangebotes an den Feten, währenddessen das Wachstum in der ersten Schwangerschaftshälfte

überwiegend genetisch kontrolliert wird. Bereits 1954 wurden von Caren und Morton diese beiden Wachstumsphasen unterschieden (Caren and Morton 1954). In der aktuellen Literatur wird vom Zusammenspiel zwischen genetischer Prädisposition überwiegend am Anfang der Schwangerschaft und exogenen Faktoren wie maternale Ernährung oder Plazentafunktion überwiegend im zweiten Teil der Schwangerschaft gesprochen (Grassi and Giuliano 2000; Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003).

Tabelle 2 (modifiziert nach Langer 2000) liefert einen Überblick über die verschiedenen Einflussfaktoren für vermehrtes fetales Wachstum. Grundlage der Einteilung bilden maternale, fetale und plazentäre Einflüsse, die jeweils entweder physiologischer oder pathologischer Natur sind.

Tabelle 2: Einflussfaktoren beschleunigter fetaler Entwicklung

	Fetal	Maternal	Plazental
Physio- logisch	<i>Hormone</i> – Insulin – Somatomedin (IGF) – Somatostatin – Thyroxin – Leptin	<i>Risiken</i> – BMI = 30 kg/m <sup>2</sup> – Parität = 4 – Alter = 40 – Größe – starke Gewichtszunahme in der SS – LGA in der Anamnese – Übertragung = 294 Tage	<i>Funktion</i> – Durchblutung – Größe – Plazenta- Glukose- Transporter- aktivität
Patho- logisch	<i>Syndrome, Tumore</i> – Sotos-, Weaver- Beckwith Wiedemann Syndrom – Nesidioblastom	<i>Erkrankungen</i> – manifester Diabetes mellitus – Gestationsdiabetes – Toxine	

Der genetische Anteil an der Variation des Geburtsgewichtes beträgt etwa 15% (Langer 2000). Diese Zahl resultiert aus dem fetalen Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit sowie paternalem und maternalem Einfluss. Maternale genetische Faktoren spielen eine größere Rolle als paternale (25% im Gegensatz zu 1 bis 2 %) (Vorherr 1982). Frauen haben die Tendenz, in aufeinanderfolgenden Schwangerschaften Kinder mit ähnlichem

Geburtsgewicht zu gebären. Solche intrafamiliären Geburtsgewichtsmuster scheinen überwiegend durch den maternalen Stammbaum beeinflusst zu sein (Langer 2000).

Der physiologische fetale Einfluss auf das intrauterine Wachstum wird durch Hormone bestimmt, die allerdings erst im dritten Trimenon an Bedeutung gewinnen, da vorher die fetale genetische Kontrolle dominiert.

Die größte Bedeutung haben Insulin und die Somatomedine (=IGF). Somatostatin und Thyroxin dominieren in der postnatalen Wachstumsphase, die Rolle von Leptin ist derzeit noch Gegenstand der Forschung (Langer 2000).

Die fetalen Gründe für pathologisch beschleunigtes Wachstum sind überwiegend congenitale Syndrome und Tumore.

Die fetale Entwicklung ist entscheidend sowohl an eine adäquate Durchblutung der Plazenta (uteroplazentärer und plazentoumbilikaler Blutfluß) als auch an effiziente Transportmechanismen gebunden. Die zentrale Aufgabe der Plazenta besteht in dem Transport von Nährstoffen aus dem maternalen Blutkreislauf in den fetalen und umgekehrt in dem Abtransport vom Fet zurück zur Mutter. Diese transplazentären Nährstoffe, wie Glukose, Aminosäuren und Lipide, aber auch Mineralien und Vitamine stellen neben Insulin die essentielle Wachstumsgrundlage des Feten dar (Vorherr 1982).

Die maternalen physiologischen Einflussfaktoren für Makrosomie (Tabelle 2) gelten als anamnestische Hinweise und klinische Prädiktoren für die Entwicklung einer Makrosomie. Zur Abschätzung des Risikos der Geburt eines makrosomen Kindes sollten anamnestische Hinweise wie die Anzahl und das Gewicht schon entbundener Kinder, das Alter, der BMI und ein durchlebter GDM in der Anamnese deshalb vollständig erfasst werden (Grassi and Giuliano 2000; Rohl, Huston-Presley et al. 2001; Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003).

Maternal bedingtes pathologisch beschleunigtes Wachstum entsteht durch manifesten Diabetes oder Gestationsdiabetes. 1952, vor mehr als vier Jahrzehnten, formulierte Pederson seine legendäre Hypothese zur Entstehung diabetischer Fetopathie bei diabetogener Stoffwechsellage: Die mütterliche Hyperglykämie führt zum vermehrten transplazentären Transport von Glukose. Dies bedeutet einen Kohlenhydratüberschuss für den Feten, was über die Stimulation des fetalen Pankreas zur vermehrten Produktion von Insulin (Hyperinsulinismus) führt. Pedersons Hypothese gilt bis heute als Grundlage zum Verständnis der Entwicklung von diabetischer Fetopathie bei Hyperglykämie der Mutter. Langer und Jovanovic fügten hinzu, dass der fetale Hyperinsulinismus neben direkter

Wachstumsstimulation eine vermehrte Glykogenakkumulation in der Leber, eine erhöhte Triglyceridsynthese in Fettzellen und außerdem eine vermehrte Umwandlung von Aminosäuren zu Proteinen bewirkt (Jovanovic-Peterson, Peterson et al. 1991; Langer 2000). Das vermehrte Wachstum beschränkt sich auf die insulinresistenten Gewebe wie die Muskulatur (hauptsächlich Herzmuskulatur), die Leber, die Milz und das Fettgewebe. Es wird von der „Insulinmast“ gesprochen. Die knöchernen Strukturen sind von der Größenzunahme ausgeschlossen. Daraus erklärt sich das für Diabetes typische disproportionale Wachstum zugunsten des Abdomen.

### 1.2.3 Komplikationen und Prognose

Makrosomie erhöht sowohl die fetale als auch die maternale Morbidität und Mortalität (Berard, Dufour et al. 1998). Meist handelt es sich um perinatale Komplikationen, es kann aber auch zu längerfristigen und irreversiblen Folgen kommen. Tabelle 3 (modifiziert nach Jolly) gibt einen Überblick über die Auswirkungen fetaler Makrosomie (Jolly, Sebire et al. 2003).

Tabelle 3: Auswirkungen fetaler Makrosomie

Maternale Komplikationen	Fetale Risiken	Langfristige Folgen
- Perineale Verletzungen	Traumata	- Adipositas
- Kaiserschnitt	- Schulterdystokie mit Armplexusparese	- Diabetes
- operative vaginale Entbindung	- Klavikulafraktur	
	metabolische Komplikationen	
- Verlängerte Geburt	- Hypoglykämie	
	- Asphyxie	
- Uterusatonie	- Mekoniumaspiration	
- postpartale Blutungen	- Hyperbilirubinämie	
	Atemnotsyndrom	

Die Geburtskomplikationen beeinflussen sich gegenseitig, sind abhängig von der „Schwere“ der Makrosomie und sind bei gleichzeitig bestehendem Diabetes doppelt so häufig.

Grassi bezeichnet die fetalen Geburtstraumen als „Schlüsselkomplikation“ der Makrosomie und beschreibt eine Inzidenz für Geburtsverletzungen von 5% bis 26% (Grassi and Giuliano 2000; Schaefer-Graf, Kjos et al. 2003). Oral ermittelte in seiner



Studie eine Inzidenz von 1,2% (7/601) bei Neugeborenen zwischen 4000 und 4500g im Gegensatz zu einer Inzidenz von 9,3% (10/108) bei Entbindungen über 4500g. Er beschreibt eine um 2,5 erhöhte Inzidenz für Traumata, bei einem Gewicht ab 4500g ein sechsfach erhöhtes Risiko (Oral, Cagdas et al. 2001).

Hypoglykämie ist die am häufigsten beschriebene metabolische Komplikation bei makrosomen Neugeborenen, aber auch über Polyglobulie, Hyperbilirubinämie und Thrombopenie wurde berichtet (Berk, Mimouni et al. 1989; Grassi and Giuliano 2000; Schaefer-Graf, Rossi et al. 2002).

Langfristige Folge eines veränderten Kohlenhydratmetabolismus ist das erhöhte Risiko der Entwicklung von Adipositas in der späteren Kindheit und im Erwachsenenalter. Außerdem besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, im späteren Leben einen Diabetes zu entwickeln (Dabelea, Pettitt et al. 1999; Grassi and Giuliano 2000; Jolly, Sebire et al. 2003; Schaefer-Graf 2005).

Die Rate maternaler Komplikationen erhöht sich von 12,5% bei normal großen Kindern auf 16,1% bei makrosomen Kindern. In den meisten Fällen handelt es sich um Verletzungen im Genitaltrakt und postpartale Blutungen (Kolben, Schneider et al. 1990). Bei jeder 20. Frau, die ein makrosomes Kind vaginal spontan entbindet, entstehen ernste perineale Traumen, bei vaginal operativen Entbindungen bei jeder 10. Frau (Raio, Ghezzi et al. 2003).

#### 1.2.4 Management und Therapie

Die wichtigste Therapiemaßnahme zur Prävention bzw. Verringerung von neonataler Makrosomie bei GDM ist die maternale Glykämiekontrolle während der Schwangerschaft (Berk, Mimouni et al. 1989; Langer, Levy et al. 1989; Jovanovic-Peterson, Peterson et al. 1991). Bei der Einstellung auf Insulin sollten neben den maternalen Glykämiewerten auch fetale Parameter genutzt werden (Buchanan and Kjos 1994; Rossi, Somigliana et al. 2000; Schaefer-Graf, Kjos et al. 2004).

Während der Einsatz der elektiven Sectio zur Verringerung der mit Makrosomie assoziierten Morbidität wegen der Ungenauigkeit des Schätzwertes insbesondere bei diabetischer Schwangerschaft umstritten ist, kann eine Geburtseinleitung bei bekannter Makrosomie die Morbiditätsraten verringern. Bei Kindern, die mit einem Gestationsalter von 42 Wochen entbunden wurden, lag zu 21% eine Makrosomie vor, bei 40 Wochen Gestationsalter zu 12% und bei 37 Wochen nur zu 2% (Boyd, Usher et al. 1983).

### 1.3 Ultraschall

Ultraschall stellt die wichtigste apparative Diagnostik während der Schwangerschaft dar. Er dient dem Nachweis einer intakten Frühgravidität, der Plazentareife, der Fehlbildungsdiagnostik, der Bestimmung des kindlichen Wachstums und der Fruchtwassermenge (Pfleiderer 2001).

#### 1.3.1 Wachstumsmuster und Ultraschallbefunde bei Diabetes

Makrosomes Wachstum kann proportioniert oder disproportioniert erfolgen. Aufgrund des vermehrten Wachstums der insulinresistenten Gewebe besteht bei maternalem Diabetes ein disproportionaler Wachstum des Feten mit einem niedrigen Kopf-Abdomen-Index.

Weiterhin erfolgt makrosomes Wachstum zur Entbindung hin beschleunigt, während normales fetales Wachstum im III. Trimenon linear erfolgt (Berard, Dufour et al. 1998).

Bei Makrosomie durch Hyperglykämie der Mutter wurden verschiedene Wachstumsmuster beschrieben, während bei Makrosomie ohne Diabetes nur ein Wachstumsmuster identifiziert werden konnte (Langer, Kozlowski et al. 1991). Metzger beschrieb einen biphasischen Effekt des veränderten Metabolismus auf das fetale Wachstum (Metzger 1991). Während in der ersten Schwangerschaftshälfte das Wachstum beeinträchtigt ist, führt schlechte Stoffwechselführung im III. Trimenon zur beschleunigten Reifung der fetalen pankreatischen B-Zellen und damit zur Hyperinsulämie und Zunahme des Wachstums.

Darüber hinaus geht das fetale Wachstum beim mütterlichen Diabetes häufig mit einem Polyhydramnion und/oder einer Zunahme der Plazentadiecke einher (Merz). Fenichel beschrieb eine Korrelation von kardialer Septumhypertrophie und HBA1c und schlägt deshalb die sonographische Messung der kardialen Septumdicke als Hinweis für eine mögliche Makrosomie vor (Fenichel, Hieronimus et al. 1990).

#### 1.3.2 Pränatale Diagnostik von Makrosomie

Der pränatalen Diagnostik von Makrosomie kommt große Bedeutung zu, um perinatale Komplikationen zu vermeiden oder zu vermindern. Beispielsweise könnte bei rechtzeitigem Erfassen eines akzelerierten fetalen Wachstums eventuell eine Sectio caesaria durch eine gezielte vorzeitige Geburtseinleitung verhindert werden. Gezielte Insulintherapie bei Frauen mit GDM und einem fetalen Abdominalumfang = 75. Perzentile reduziert die Makrosomierate (Buchanan and Kjos 1994; Kjos, Schaefer-Graf et al. 2001;

Schaefer-Graf, Kjos et al. 2004).

Ergänzend zur sonographischen Diagnostik von Makrosomie stehen die Evaluation der maternalen Risikofaktoren und die manuelle Untersuchung zur Verfügung.

Obwohl es einige Studien gibt, in denen Palpation zumindest gleichwertige Ergebnisse wie die Sonographie erbringt (Combs, Jaekle et al. 1993; Johnstone, Prescott et al. 1996; Sherman, Arieli et al. 1998; O'Reilly-Green and Divon 2000; Jolly, Sebire et al. 2003), ist die sonographische Untersuchung wegen ihrer Reproduktivität und Objektivität überlegen. Die klinische Untersuchung sollte aber als zusätzliche Information durchgeführt werden. Ein weiterer Hinweis zum akzelerierten Wachstum kann sich aus dem Befragen einer Multipara ergeben, ob sich in der bestehenden Schwangerschaft der Fet kleiner oder grösser anfühlt (Jolly, Sebire et al. 2003). O'Reilly Green und Divon veröffentlichten eine Studie, in der 70% der maternalen Bestimmungen innerhalb von 10% des Geburtsgewichtes lagen, im Gegensatz zu 66% bei der klinischen und 42% bei der sonographischen Untersuchung (O'Reilly-Green and Divon 2000). Der große Nachteil besteht darin, dass die Mutter mindestens Zweitgebärene sein muss. Doch wenn dies zutrifft, sollten diese einfach erhebbaren Daten nicht unberücksichtigt bleiben.

Die Vorhersage des Geburtsgewichtes durch Ultraschall wurde erstmals 1975 durch Campbell und Wilkin beschrieben (Smith, Smith et al. 1997). Die sonographische intrauterine Gewichtsschätzung gelingt durch zweidimensionale Messungen. Für die Berechnung des Geburtsgewichtes werden Funktionen mit einem oder mehreren biometrischen Parametern der Messungen von Kopf, Abdomen und Femur genutzt. Um die ermittelten Daten durch Einordnung in Perzentilen bewerten zu können, ist die Kenntnis des Gestationsalters nötig. Es gibt aber auch vom Gestationsalter unabhängige Hinweise auf akzeleriertes Wachstum, die besonders für Feten genutzt werden können, deren Daten unbekannt sind. Hadlock zeigte, dass ein Femur-Abdomen-Umfang-Quotient kleiner als 0,205 einen Index vermehrten Wachstums darstellt (Hadlock, Harrist et al. 1984).

Laut Rohl wäre es auch möglich, allein durch Messung des Weichteilgewebes eine Gewichtsschätzung abzugeben, da subkutanes Fettgewebe und fetales Gewicht miteinander korrelieren (Rohl, Huston-Presley et al. 2001). Dies kann durch Messung des subkutanen Fettgewebes am Abdomen, am Oberarm oder an der Schulter, aber auch durch Messung des „Cheek to cheek“ Durchmessers erfolgen (Biquard and Fournie 2002). Da die Messung des subkutanen Fettgewebes jedoch eine geringe Reproduzierbarkeit hat, ist diese Messung

nicht in die Routine aufgenommen worden.

Weiterhin gibt eine intraventrikuläre Septumdicke größer als 6 mm einen Hinweis auf eine Makrosomie (Biquard and Fournie 2002).

### 1.3.3 Genauigkeit der sonographischen Makrosomiediagnostik

Bisher wurde weder eine Formel noch eine Variable gefunden, die mit einer ausreichenden Genauigkeit das Geburtsgewicht in der antenatalen Periode voraussagen vermag (Berard, Dufour et al. 1998).

Viele Studien untersuchten die Genauigkeit der zahlreichen Formeln zur Berechnung des Geburtsgewichtes in Bezug auf die Prädiktion des Geburtsgewichtes (Benacerraf, Gelman et al. 1988; Nzeh, Rimmer et al. 1992; Öcer 1999). Nach O'Reilly-Green reicht die Sensitivität von sonographisch bestimmtem Geburtsgewicht von 6,7% bis 89% und die Spezifität von 98 bis 62% (O'Reilly-Green and Divon 2000). Die größte Studie über die Fehlerquote der sonographischen Geburtsgewichtbestimmung umschloss insgesamt 1301 Feten, von denen 324 makrosom waren, und zeigte eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 90% bei Feten grösser als 4000g (Benacerraf, Gelman et al. 1988). Insgesamt hatten nur 74% der Babys Geburtsgewichte innerhalb von 10% der sonographisch bestimmten Gewichte.

Die erste sonographische Bestimmung des Geburtsgewichtes durch Campbell und Wilkin wurde bereits 1975 allein durch Messung des Abdominalumfanges durchgeführt (Smith, Smith et al. 1997). 15 Jahre später stellten Ogata und Mitarbeiter eine Assoziation zwischen dem Abdominalumfang und vermehrtem Geburtsgewicht bei Schwangeren mit Diabetes dar (Ogata, Sabbagha et al. 1980). Bochner zeigte, dass Feten mit einem Abdominalumfang über der 90. Perzentile im III. Trimenon ein höheres Geburtsgewicht aufwiesen (Bochner, Medearis et al. 1987). Nach Miller ist die Genauigkeit des Abdomenumfanges als einzelner biometrischer Parameter zur Prädiktion des Geburtsgewichtes mindestens so groß wie die Kombination mehrerer Parameter (Miller, Brown et al. 1988).

In der heutigen Literatur ist der Abdominalumfang ein etablierter Parameter zur Prädiktion des Geburtsgewichtes (Jazayeri, Heffron et al. 1999; Gilby, Williams et al. 2000; Holcomb, Mostello et al. 2000; Bethune and Bell 2003). Besonders gut geeignet ist er bei Schwangeren mit Diabetes, da das disproportionierte stammbetonte Wachstum der insulin sensitiven Gewebe Leber und subkutanes abdominelles Fettgewebe bei normal

großem Kopf und Extremitäten normaler Größe erfasst wird (Ogata, Sabbagha et al. 1980; Bochner, Medearis et al. 1987; Landon, Mintz et al. 1989; Keller, Metzger et al. 1990; Koukkou, Young et al. 1997; Biquard and Fournie 2002).

Der günstigste Zeitraum für ein Ultraschallscreening zur Beurteilung von fetaler Makrosomie ist die 28/0 bis 33/0 Schwangerschaftswoche (Ogata, Sabbagha et al. 1980; Bochner, Medearis et al. 1987; Buchanan and Kjos 1994; Rossi, Somigliana et al. 2000).

Obwohl viele Fälle von Makrosomie unentdeckt bleiben, ist das sonographisch bestimmte fetale Gewicht derzeit der sensitivste und objektivste Indikator für die pränatale Diagnostik. Der Ultraschall sollte stets in Verbindung mit alternativen Möglichkeiten der Diagnostik angewandt werden, da es noch (?) keine Methode oder Variable gibt, die das Geburtsgewicht mit einer zufrieden stellenden Genauigkeit vorauszusagen vermag (Rydhström 1989; Weiner, Ben-Shlomo et al. 2002).

#### 1.4 Fragestellung

Die Vermeidung bzw. Verringerung der fetalen Makrosomie ist das vorrangige Ziel der Behandlung von Schwangeren mit Gestationsdiabetes. Makrosomie erhöht nicht nur die perinatale und neonatale kindliche und maternale Morbidität, sondern bedingt auch langfristig ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Adipositas und Diabetes sowohl in der Kindheit (Vohr and McGarvey 1997; Bethune and Bell 2003) als auch im Erwachsenenalter (Dabelea, Pettitt et al. 1999; Schaefer-Graf 2005).

Die rechtzeitige Diagnose der fetalen Makrosomie in utero ermöglicht die Einleitung einer Insulintherapie bzw. eine strengere Einstellung bei präexistentem Diabetes, aber auch eine gezielte Vorbereitung auf mögliche Geburtskomplikationen wie z.B. durch die Wahl des Entbindungsmodus (Rasmussen 2000).

In den bisherigen Studien, die die Effektivität eines GDM-Managements basierend auf dem fetalen Wachstum untersuchten, wurden engmaschige Ultraschalluntersuchungen gefordert, die bei früher Diagnose des GDM zu bis zu fünf Ultraschalluntersuchungen zur Überprüfung der Entwicklung einer fetalen Makrosomie führten. Dieser Aufwand ist sehr hoch und betrifft nicht nur hochqualifiziertes medizinisches Personal, sondern auch aufwendige Technik sowie die Schwangeren selbst. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, im Sinne der Ersparnis von Zeit und Kosten zu evaluieren, inwieweit sich die Anzahl der notwendigen Ultraschalluntersuchungen reduzieren lässt.

In dieser Arbeit soll die zeitliche Entwicklung der Makrosomie bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes mit dem Ziel untersucht werden, den besten Zeitpunkt und die Anzahl der mindestens notwendigen Ultraschalluntersuchungen zur zuverlässigen Identifikation aller makrosomen Feten sowie die prädiktive Wertigkeit des Abdominalumfanges als Prädiktor für neonatale Makrosomie zu ermitteln.

Im Einzelnen wurden umseitige Fragen untersucht:

### 1. **Inzidenz von Makrosomie und Kollektivbeschreibung**

#### 2. **Zeitpunkt der Entwicklung einer fetalen Makrosomie**

(I) In welcher Schwangerschaftswoche wird die Diagnose fetale Makrosomie in utero, definiert als Abdominalumfang AU = 90. Perzentile, am häufigsten gestellt?

(II) Wie viele Feten würden nicht diagnostiziert werden, wenn, gemäß der deutschen Mutterschaftsrichtlinien, nur zwei Ultraschalluntersuchungen durchgeführt würden?

(III) Kann auf die Durchführung von weiteren Ultraschalluntersuchungen verzichtet werden, wenn bis zu einem bestimmten Gestationsalter kein Hinweis auf Makrosomie besteht?

#### 3. **Anzahl der Ultraschalluntersuchungen**

(I) Welcher Anteil aller Feten mit AU = 90. Perzentile im Verlauf der Schwangerschaft wird mit dem 1. (2., 3. oder 4.) Ultraschall identifiziert? Welcher Anteil wird bei der folgenden Ultraschalluntersuchung diagnostiziert?

(II) Wie viele Ultraschalluntersuchungen werden benötigt, um einen Feten mit Risiko für LGA zuverlässig zu identifizieren? Ist es möglich, die Anzahl der US zu reduzieren? Welcher Anteil der makrosomen Feten würde bei Limitierung der US nicht diagnostiziert werden?

(III) Kann die Anzahl der Ultraschalluntersuchungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter oder unter Einbeziehung von Risikofaktoren reduziert werden?

#### 4. **Prädiktoren für die Entstehung von Makrosomie**

Gibt es bei Feten mit einem fetalen Abdominalumfang < 90. Perzentile zum Zeitpunkt der Diagnose GDM Prädiktoren für die Geburt eines LGA-Neugeborenen?

#### 5. **Prädiktive Wertigkeit**

Welche prädiktive Wertigkeit (Spezifität, Sensitivität, positiver und negativer prädiktiver Voraussagewert) für die Geburt eines LGA-Neugeborenen besitzt die Bestimmung des AU = 90. Perzentile? Welche prädiktive Wertigkeit besitzen die Risikofaktoren?