

Frauenklinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

**Maternale Kohlehydratstoffwechselstörungen
und deren Auswirkung auf das fetale Wachstum, den
Schwangerschafts- und Geburtsverlauf**

Annette Vagner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. J. L. Gnirs
2. Univ.-Prof. Dr. K.-Th. M. Schneider

Die Dissertation wurde am 23. 04. 2001 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14. 11. 2001 angenommen.

Martin, Gerhard, Marie, Bernd und Ulla gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Historischer Überblick	1
1.2	Definitionen	2
1.2.1	Typ 1-Diabetes mellitus	2
1.2.2	Typ 2-Diabetes mellitus	3
1.2.3	Gestationsdiabetes mellitus (GDM)	3
1.2.4	Pathologische Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance = IGT)	4
1.2.5	Andere spezifische Diabetes-Typen	4
1.2.6	Diagnosekriterien zur Feststellung eines Diabetes mellitus	5
1.3	Klinische Relevanz des Gestationsdiabetes	5
1.4	Wirkmechanismus des Insulins und Insulinresistenz	6
1.5	Fetale Wachstumsstörungen	9
1.5.1	Plazentareifungsstörungen	9
1.5.2	Gestoseerkrankungen	9
1.5.3	Makrosomie	9
1.5.4	IUGR (Intrauterine Wachstumsretardierung)	11
1.6	Screening-Methoden für Gestationsdiabetes	12
1.6.1	1-Stunden-Screening-Test	13
1.6.2	3-Stunden-oraler Glucosetoleranztest (oGTT)	13
1.7	Ultraschalldiagnostik	14
1.8	Dopplersonografie bei Diabetes mellitus	15
1.9	Laborparameter	16
1.10	Fetale Anomalien	16
1.11	Therapie diabetischer Stoffwechselstörungen in graviditate	16
1.12	Fragestellung	17
2.	PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODIK	18
2.1	Patientenkollektiv	18
2.2	Methodik	20
2.2.1	Auswahlkriterien	20
2.2.2	Einteilung der Untersuchungsgruppen	20
2.2.3	Datenerfassung	21
2.2.4	Datenanalyse	22
3.	ERGEBNISSE	23
3.1	Anamnestische und befundete Risiken bei fetalen Wachstumsstörungen	24

3.2	Mütterliche Risikofaktoren	24
3.2.1	Nüchternblutzucker und postprandialer Blutzucker (BZ)	32
3.2.2	Maximalwerte im Blutzuckertagesprofil der 30.-40. SSW	33
3.2.3	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)	34
3.2.4	Weitere Laborbefunde	35
3.2.5	Applikation diabetogener Pharmaka	37
3.2.6	Diabetesdiät und Insulintherapie	37
3.2.7	Ultraschallbiometrie	38
3.2.8	Chronologie bei pathologischem Ultraschallbefund	39
3.2.9	Dopplersonografie	42
3.2.10	Chronologie pathologischer Dopplerbefunde	42
3.2.11	Fruchtwassermenge	43
3.3	Geburtsbefunde	44
3.3.1	Schwangerschaftsalter bei Geburt	44
3.3.2	Geburtsdauer	45
3.3.3	Geburtsmodus	47
3.3.4	Fetale Lage bei Geburt	48
3.3.5	Geschlecht des Neugeborenen	48
3.3.6	Geburtsgewicht	48
3.3.7	Länge bei Geburt	48
3.3.8	Indikationen für operative Entbindungen	49
3.3.9	1-Minuten-Apgar	50
3.3.10	Arterieller Nabelschnur-pH-Wert	51
3.3.11	Postpartale Blutzuckerwerte der Neugeborenen	51
3.3.12	Fetale Fehlbildungen und Geburtstraumata	52
3.3.13	Verlegung auf eine Neugeborenenintensivstation	53
4.	DISKUSSION	55
4.1	Problemstellung	55
4.2	Anamnestiche und befundete Risiken	57
4.2.1	Inzidenz	57
4.2.2	Familiäre Prädisposition für einen Diabetes mellitus	57
4.2.3	Mütterliche Erkrankung und Schwangerschaftspathologie	58
4.2.4	Mütterliches Alter	58
4.2.5	Parität und Geburtsgewichte vorheriger Schwangerschaften	59
4.2.6	Mütterliches Gewicht	59
4.2.7	Blutzuckerbestimmungen	60
4.2.8	Proteinurie und Glukosurie	62
4.2.9	Diabetesdiät und Insulintherapie	63
4.2.10	Ultraschallbiometrie und Dopplerflowbefunde	63
4.3	Geburtsbefunde	65
4.3.1	Schwangerschaftsalter bei Geburt	65
4.3.2	Geburtsdauer	66
4.3.3	Geburtsmodus	66
4.3.4	Geschlecht des Neugeborenen	67
4.3.5	Geburtsgewicht	67
4.3.6	Indikationen für operative Entbindungen	68
4.3.7	Laborparameter	68
4.3.8	Fetale Fehlbildungen und Indikationen zur Verlegung	69
5.	ZUSAMMENFASSUNG	71
6.	LITERATURVERZEICHNIS	73

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenosindiphosphat
AIR	Acute insulin response (Frühphase der Insulinantwort)
ATP	Adenosintriphosphat
BEL	Beckenendlage
BIP	Biparietaler Durchmesser
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CTG	Kardiotokogramm
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EWG	Excessive weight gain (übermäßige Gewichtszunahme während der SS)
FA	Familienanamnese
FBG	Fasting blood glucose (Nüchternblutglukose)
FW	Fruchtwasser
GDM	Gestationsdiabetes (gestational diabetes mellitus)
hHHL	hintere Hinterhauptslage
HPL	Humanes Placentalactogen
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Insezellantikörper
ICD	International Classification of Diseases
IFG	Impaired fasting glucose (Gestörter Nüchternblutzucker)
IGT	Impaired glucose tolerance (gestörte Glukosetoleranz)
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
IE	Internationale Einheiten
IUGR	Intrauterine growth retardation (Intrauterine Wachstumsretardierung)
LBW	Low birth weight (geringes Geburtsgewicht)
LGA	„large for gestational age“-infant (fetale Makrosomie)
MBG	Mittlere Blutglukose
MODY	Maturity onset diabetes of the young (Krankheitsbeginn im frühen Erwachsenenalter)
NDDG	National Diabetes Data Group
NIDDM	Non insulin dependent diabetes mellitus
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PDA	Periduralanaesthesie
pp	postprandial
QL	Querlage
SGA	„small-for-gestational-age“-infants (fetale Hypotrophie)
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SL	Schädellage
SS	Schwangerschaft
SSL	Scheitel-Steißlänge
SSW	Schwangerschaftswoche
Stdabw.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
Thq	Thoraxquerdurchmesser
US	Ultraschall
vHHL	vordere Hinterhauptslage
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

„There is hardly a subject of more importance in the study of diabetes than its prediction except its prevention or its cure.“(1978 S. 229)

Priscilla White, M.D.

1. Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Schon 1500 v. Chr. wurde von ägyptischen Ärzten eine Krankheit beschrieben, die mit übermäßigem Harnfluss einherging und im 2. Jahrhundert v. Chr. prägte Demetrios aus Apamaia mit dem griechischen Wort *diabeinein* = *ausschreiten* den heutigen Namen Diabetes (von Engelhardt 1989 S.3).

Diese in früherer Zeit auch als Wassersucht im Nachtopf (*hydrops ad matulam*) oder Durstkrankheit bezeichnete Erkrankung betraf auch Frauen im gebärfähigen Alter, denen jedoch die Erfüllung des Kinderwunsches versagt blieb. Doch auch selbst wenn eine Schwangerschaft zustande kam, war diese mit einem extrem hohen Risiko für die Mutter und das Kind behaftet. Zu Beginn dieses Jahrhunderts bewegte sich die perinatale Mortalitätsrate deshalb bei Diabetes mellitus zwischen 40 und 66% mit einer nicht geringeren mütterlichen Mortalität von 51% (Offergeld 1908 S.187 u. S.191).

1889 berichteten Mering und Minkowsky, dass die totale Pankreatektomie, welche sie an Hunden vorgenommen hatten, zu einer schweren Form eines Diabetes führte. Diese Entdeckung war von größter historischer Bedeutung (Houssay 1952 S.112).

Die Krankheit resultiert aus einem relativen oder absoluten Mangel des im Pankreas gebildeten Insulins. Seinen Namen erhielt dieses Hormon 1909, als ein Belgier namens Jean de Meyer (1878-1934) ein hypothetisches Pankreashormon „Insulin“ nannte, das aus den sog. Inselzellen stammen sollte. 1922 entdeckten schließlich Frederick Grant Banting (1891- 1941) und Charles Herbert Best (1899-1978) das Hormon und gaben ihm zunächst den Namen Isletin, später übernahmen sie den von de Meyer geprägten Begriff (von Engelhardt 1989 S.3).

Zwischen den Jahren 1898 und 1936 beobachtete Priscilla White an ihrer Klinik in der Präinsulinära lediglich 53% Lebendgeburten, in der Zeit seit der Entdeckung des Insulins 1922 bis 1936 hingegen bis zu 75% (White 1948 S.770).

Erst mit der Entdeckung des Pankreashormons Insulin durch Banting und Best und der ersten, nicht toxischen und somit applizierbaren Aufbereitung von Insulin durch den Biochemiker Collip (Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher, MacLeod u. Noble 1922 S.339ff) wurde es möglich, dass Diabetiker mittels Insulin eine weitgehend normale Lebenserwartung erreichten. Ebenso konnte nun durch Insulin eine Stoffwechselsituation geschaffen werden, die für eine normale fetale Entwicklung erforderlich war.

Die fetale Makrosomie ist das am häufigsten zu beobachtende Symptom bei unzureichender Diabetestherapie.

Die Arbeit von Gyves, Rodman, Little, Fanaroff und Merkatz (1977 S.609) konnte schon vor mehr als 20 Jahren zeigen, dass ein modernes geburtshilfliches Management schwangerer Diabetikerinnen positive Auswirkungen auf die perinatale Mortalitätsrate und Morbidität hat: so wurden perinatale Todesfälle auf 4,2% reduziert.

1.2 Definitionen

Der Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, welche sich alle in einer Hyperglykämie sowohl im Nüchternzustand als auch postprandial äußern können.

Von allen schwerwiegenden endokrinen Erkrankungen ist die des Diabetes mellitus mit Abstand am weitesten verbreitet.

Der Diabetes mellitus ist charakterisiert durch eine gestörte Insulinsekretion und fakultativ durch eine zelluläre Insulinresistenz, die durch Hyperglykämie oder andere metabolische Störungen hervorgerufen wird. Symptome des Diabetes können sich äußern in extremem Durst, der sog. Polydipsie, aber auch Polyurie, Gewichtsverlust, eingeschränkter Vigilanz bei Keto(azido)se und rezidivierenden Infektionen (American Diabetes Association 1996 S.S4). Patienten mit jeglicher Form eines Diabetes mellitus können in irgendeinem Stadium ihrer Erkrankung einer Insulintherapie bedürfen. Somit ist eine erforderliche Therapie mit Insulin kein geeignetes Klassifikationskriterium. Die Einteilung in „insulin dependent diabetes mellitus“ (IDDM) und „non insulin dependent diabetes mellitus“ (NIDDM) sollte daher nicht mehr gebraucht werden (Kuzuya, Matsuda 1997 S.219).

Die folgende mögliche Einteilung der verschiedenen Diabetestypen stützt sich auf die Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA 1997 S.S21 und Lebovitz 1998 S. 7).

1.2.1 Typ 1-Diabetes mellitus

Gewöhnlich tritt der Typ 1-Diabetes mellitus vor dem 30. Lebensjahr auf, hat einen abrupten Beginn und geht mit Symptomen einher, die eine sofortige Therapie erfordern. Etwa 10% aller Fälle mit Diabetes mellitus entfallen auf diesen Typ 1. Da der Krankheitsbeginn akut ist, bleibt dieser in der Regel nicht lange unentdeckt (ADA 1996 S. S5). Der Typ 1-Diabetes ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Dies führt üblicherweise zu einem absoluten Insulinmangel und einem möglichen Insulinmangelsyndrom. Das Spektrum der Manifestation reicht von der leichten gestörten Glukosetoleranz bis hin zur ketoazidotischen Entgleisung mit Bewusstseinsverlust (DDG 1999 S.11). Beim Typ 1-Diabetes mellitus lassen sich zwei verschiedene Formen unterscheiden:

1. Die immunologisch vermittelte Form (Typ 1A), die mit serologischen Markern wie Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der β -Zelle (GAD65A) und Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A) nachgewiesen werden kann.

2. Die idiopathische Form (Typ 1B) weist keine Marker eines Autoimmunprozesses auf, ist aber mit einer hohen genetischen Penetranz vergesellschaftet (DDG 1999 S.12).

1.2.2 Typ 2-Diabetes mellitus

Der Typ 2-Diabetes mellitus betrifft vor allem Erwachsene jenseits des 45. Lebensjahres. Typischerweise verläuft die Erkrankung oft jahrelang symptomlos. Ca. 90% aller diagnostizierten Diabetiker haben einen Typ 2-Diabetes mellitus. Da die Progression der Erkrankung schleichend verläuft, gehören die meisten nicht diagnostizierten Diabetiker dieser Gruppe an. Es besteht eine deutliche phänotypische Variabilität mit unterschiedlich schwer ausgeprägten Störungen der Insulinwirkung und der Insulinsekretion bei den meist übergewichtigen Patienten. Es gibt eine genetische Determinierung, im Detail sind die zugrundeliegenden genetischen Faktoren jedoch noch unbekannt (DDG 1999 S.12).

Beim Gesunden ist die Insulinsekretion eng verbunden mit der Insulinsensibilität insofern, als die Insulinresistenz durch eine erhöhte Produktion und Freisetzung von Insulin ausgeglichen werden kann (Hales 1994 S.166). Ein Haupt Gesichtspunkt in der Pathogenese dieser Form des Diabetes mellitus ist die gestörte, durch eine nicht adäquate Insulinmenge vermittelte Inkorporation von Glukose und der Umbau in Glykogen des Skelettmuskels (Beck-Nielsen et al. 1992 S.418). Die Pathogenese des Typ 2-Diabetes beruht zum einen auf einer gestörten Insulinsekretion (Polonsky et al. 1996 S.781), zum anderen kann eine Insulinresistenz vorliegen (Martin et al. 1992 S.927). Beim Typ 2-Diabetes mellitus findet in der Regel keine autoimmune Zerstörung der β -Zellen statt. Zumindest zu Beginn der Erkrankung ist noch keine Insulingabe erforderlich, da eine Restsekretion von Insulin existiert. Meist sind eine Diät, Bewegung und ggfs. orale Antidiabetika ausreichend (DDG 1999 S.13). Die Stammfettsucht gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine Typ 2-Diabetes-Manifestation (Carey et al. 1996 S.635).

1.2.3 Gestationsdiabetes mellitus (GDM)

Der Gestationsdiabetes ist durch eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels charakterisiert, welche in der Schwangerschaft beginnt bzw. erstmals erkannt wird. Problematisch ist dies, da man als Gestationsdiabetes sowohl einen sich während der Schwangerschaft entwickelnden Typ 1-Diabetes versteht als auch einen Typ 2-Diabetes, der bis zur Schwangerschaft unerkannt blieb (Hillebrand 1993 S.610). Die Verdachtsdiagnose erfolgt anhand reproduzierbarer, pathologischer oraler 50g Screeningtests. Erhebt sich hier der Verdacht auf einen Gestationsdiabetes, so wird ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75g Glukose angeschlossen, der den endgültigen Nachweis darstellt. Dies wird unter 1.6 genauer erläutert.

Zum Gestationsdiabetes gehört die Form des Diabetes, die postpartal nicht mehr nachweisbar ist ebenso wie die Form, die postpartal als manifester Diabetes mellitus persistiert. Ungefähr 3-4% aller Schwangerschaften sind davon betroffen. Die Definition gilt unabhängig davon, ob Insulin erforderlich ist oder nicht und ob eine pathologische Glukosetoleranz unbemerkt vor der Schwangerschaft bestanden hatte (Metzger 1991 S.197). Insgesamt 54% der ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen zeigten fünf Jahre nach dem Schwangerschafts-Screening eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels (Paulus et al. 1995 S.417).

Beischer und Mitarbeiter zeigten, dass Frauen mit Diabetes mellitus gehäuft (39,1% in den untersuchten Jahren 1991-1994) in der Vergangenheit einen Gestationsdiabetes gehabt hatten. (Beischer, Sheedy, Wein u. Dargaville 1996 S.654).

Eine Unterteilung des Diabetes während der Schwangerschaft hat Priscilla White (White 1949 S.612ff) vorgenommen. 1980 wurde eine modifizierte Klassifikation veröffentlicht:

GDM	Abnormaler Glukosetoleranztest, aber Euglykämie durch Diät alleine. Insulintherapie erforderlich, wenn Diät insuffizient
Klasse A:	Rein diätetische Therapie (ungeachtet der Krankheitsdauer)
Klasse B:	Insulintherapie; Erstdiagnose >20. Lebensjahr; kein Spätsyndrom
Klasse C:	Insulintherapie; Erstdiagnose vor dem 20. Lebensjahr (meist 10.-19.); kein Spätsyndrom
Klasse D:	Erstdiagnose vor dem 10. Lebensjahr oder mind. 20-jährige Dauer des Diabetes; nicht-proliferative Retinopathie, art. Hypertonie
Klasse F:	Diabetische Nephropathie mit >500 mg/d Proteinurie
Klasse R:	Proliferative Retinopathie oder Glaskörperblutung
Klasse FR:	Kombination aus Klasse F und R
Klasse H:	Klinisch relevante koronare Herzkrankheit
Klasse T:	Vorausgegangene Nierentransplantation

Tab. 1 Modifizierte Diabetes-Klassifikation nach WHITE (Hare, White 1980 S.394)
(Klasse E mit Kalzifizierung der Beckenarterien nicht mehr gebräuchlich)

Pedersen u. Molsted-Pedersen (1965 S.71) kritisierten die Klassifikation, weil die kindliche Prognose anhand von Kriterien beurteilt wird, die mehr den Schweregrad der mütterlichen Erkrankung und das Vorliegen von Spät komplikationen betreffen.

1.2.4 Pathologische Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance = IGT)

Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz haben einen pathologischen Zwei-Stunden-Blutglukosewert $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) und $< 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztestes, die Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus sind jedoch nicht erfüllt (Lebovitz 1998 S.6). Die American Diabetes Association (ADA) als auch die WHO haben neben diesem Begriff der pathologischen Glukosetoleranz einen weiteren eingeführt, den der **gestörten Nüchternblutglukose (impaired fasting glucose = IFG)**. Diese Grenzen des Nüchternblutzuckers liegen zwischen 6,1 mmol/l und 7,0 mmol/l (110 und 126 mg/dl) (EDEG 1998 S.51), (DDG 1999 S.15). Die relativ geringe Rate der Progression der Personen von einer moderaten Glukosetoleranzstörung bis zu einem manifesten Diabetes mellitus (nur 1-5% pro Jahr) rechtfertigt nicht die Klassifizierung solcher Menschen als Diabetiker (National Diabetes Data Group 1979 S.1052). Bislang ist nicht erwiesen, dass eine pathologische Glukosetoleranz schwerwiegende, chronische mikrovaskuläre Komplikationen wie z.B. eine Nephropathie hervorruft.

Viele Studien haben jedoch gezeigt, dass eine erhöhte Prävalenz besteht bezüglich einer arteriosklerotischen Erkrankung, elektrokardiografischen Abnormalitäten und zu anderen bekannten Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie oder Adipositas (Keen, Jarrett u. Fuller 1973 S.593).

1.2.5 Andere spezifische Diabetes-Typen

Zu einem geringen Teil entwickeln Patienten mit einer anderen Grunderkrankung sekundär einen Diabetes mellitus, z. B. als Nebeneffekt von Medikamenten oder Chemikalien. Endokrinopathien wie die Akromegalie, das Cushing-Syndrom, das Phäochromozytom, das Glukagonom und andere können zu einem Diabetes mellitus führen. Ferner können exokrine Pankreaserkrankungen wie Neoplasien, zystische Fibrose, Hämochromatose oder die fibrosierend verkalkende Pankreatitis einen Diabetes mellitus

induzieren (DDG 1999 S.11). Auch die verschiedenen Formen des maturity-onset of the young (MODY) gehören hierzu (Lebovitz 1998 S.7), ferner infektiöse Formen des Diabetes mellitus bei Cytomegalievirus, kongenitaler Rubellainfektion oder im Rahmen anderer genetischer Syndrome (z.B. Down, Turner, Prader-Willi, Klinefelter) (ADA 2000 S.S6).

1.2.6 Diagnosekriterien zur Feststellung eines Diabetes mellitus

Die Diagnose ist gestellt, wenn:

1. Klassische Symptome auftreten wie z.B. Polyurie, Polydipsie, unerklärter Gewichtsverlust und ein Gelegenheitsblutzuckerwert (unabhängig von Tageszeit oder Mahlzeit) von $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) venösen Vollbluts oder:
2. Ein Nüchternplasmaglukosewert $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) vorliegt. Der Nüchternzustand ist definiert als eine zumindest acht Stunden lange Fastenperiode oder:
3. Ein Zwei-Stunden-Plasmaglukosewert $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) nach einer 75g-Glukosedosis gemessen wurde (ADA 2000 S.S11)

1.3 Klinische Relevanz des Gestationsdiabetes

Die Schwangerschaft hat ein diabetogenes Potential, da sehr viele das Insulin antagonisierende Hormone gebildet werden (Cortisol, Östriol, humanes Plazentalaktogen (HPL) und Progesteron). Außerdem kommt es zur Stimulation der Lipolyse, während die Blutglukosespiegel ansteigen. Die Glukoneogenese aus Aminosäuren nimmt ab, da der fetale Bedarf an Alanin und anderen Fettsäuren erhöht ist.

Der Gestationsdiabetes und gleichermaßen auch der in der Schwangerschaft weniger häufige Typ 1-Diabetes gehen einher mit einer Vielzahl von mütterlichen und kindlichen Risiken. Die fetale und maternale Morbidität sind um so höher, je höher die Hyperglykämie in der Schwangerschaft gewesen war (Langer u. Mazze 1988 S.1478). Das perinatale Risiko ist bei Vorliegen eines Gestationsdiabetes signifikant höher (6,4% versus 1,5%) als das der Kontrollgruppe (O'Sullivan, Charles, Mahan u. Dandrow 1973 S.902).

Nach O'Sullivan entwickelten in den 20 Jahren nach Feststellung einer abnormen Glukosetoleranz in der Schwangerschaft 21% der Frauen einen manifesten Diabetes mellitus, im Vergleich zu 0,6% der Frauen mit normaler Glukosetoleranz in der Schwangerschaft (O'Sullivan 1979 S.428). O'Sullivan und Mahan zeigten, dass Frauen mit Gestationsdiabetes in späteren Jahren einen Diabetes mellitus häufiger als Frauen ohne Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte entwickelten (O'Sullivan u. Mahan 1964 S.278).

Letztlich sind Frauen mit einem Gestationsdiabetes besonders gefährdet, im späteren Leben an einem Typ 2-Diabetes mellitus zu erkranken, welcher teilweise erst Jahre später aufgrund diabetischer Spätkomplikationen diagnostiziert wird.

Für das Kind scheint aus der intrauterinen Hyperglykämie, die einen fetalen Hyperinsulinismus nach sich zieht, eine permanente „Fehlprogrammierung“ der metabolischen und/oder neuroendokrinen Systeme zu resultieren. Diese „funktionelle Teratogenese“ führt zur höheren Inzidenz einer gestörten Glukosetoleranz für Nachkommen von Müttern mit GDM oder Typ 1-Diabetes mellitus (Plagemann et al. 1997 S.1099). Ein Gestationsdiabetes tritt in 1-5% aller Schwangerschaften auf (Sepe, Connell, Geiss u. Teutsch 1985 S.15), (ACOG 1995 S.331), (Stephenson 1993 S.277), (ADA 1996 S.5).

Betroffene Frauen haben ein signifikant höheres Risiko für Gestoseerkrankungen während des dritten Trimenons: 2,1% für ein Polyhydramnion in der Gruppe mit Gestationsdiabetes versus 0,5% in der Kontrollgruppe; Kaiserschnitt in 29,9% in der Gruppe mit Gestationsdiabetes versus 18,9% in der Kontrollgruppe (Jacobson u. Cousins 1989 S.983).

Neben der fetalen Makrosomie oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung sind außerdem neonatale metabolische Komplikationen wie Hyperbilirubinämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, kongenitale Missbildungen, verzögerte Lungenreifung, Totgeburten und Polyzythämie assoziiert (Jacobson, Cousins 1989 S.984), (O'Sullivan et al. 1974 S.819) (Gabbe et al. 1977 S.467).

Die Häufigkeit kongenitaler Anomalien liegt bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 und guter Blutzuckereinstellung bei etwa 3% und erreicht bei Frauen mit schlechter Blutzuckerführung bis zu 22% (Miller et al. 1981 S.1332). Kitzmiller et al. zeigten, dass eine bereits präkonzeptionell erreichte gute Glukosestoffwechsellage das Risiko für kongenitale Anomalien bei diabetischen Schwangeren auf das Risiko der Normalbevölkerung (2-3%) reduziert, dagegen 10,9% bei schlechter Stoffwechselführung erreicht (Kitzmiller 1991 S. 733). Auch die Spontanabortrate wird durch eine gute Blutzuckereinstellung gesenkt (Rosenn et al. 1991 S.848). Daher muss eine straffe Stoffwechselführung schon präkonzeptionell und während der ersten kritischen sechs bis sieben Schwangerschaftswochen gewährleistet sein (Freinkel 1980 S.1028). Doch selbst wenn die Organogenese bereits abgeschlossen ist, kann eine schlechte Blutzuckereinstellung im zweiten und dritten Trimenon einen zwar subtileren, jedoch nicht minder langwirkenden Effekt auf Gehirnzellen, Muskelzellen oder β -Zellen des Pankreas haben (Metzger 1991 S. 100ff).

1.4 Wirkmechanismus des Insulins und Insulinresistenz

Insulin wird in den β -Zellen des Pankreas über größere, weniger wirkungsvolle Precursormoleküle gebildet. Insulin wird beispielsweise als Antwort auf Glukose freigesetzt. Glukose tritt carrier-gesteuert (GLUT-4=Transportmolekül) in die β -Zelle ein und wird durch eine Glukokinase phosphoryliert (Garvey 1992 S. 466). Weitere metabolische Schritte führen schließlich zu einem erhöhten ATP/ADP-Quotienten, gefolgt von einer Schließung der ATP-sensitiven Kaliumkanäle. Dies zieht eine Zelldepolarisation nach sich und führt zur Öffnung spannungsabhängiger ionisierter Calciumkanäle, welche wiederum einen Einstrom von Calcium in die β -Zelle zur Folge hat. Durch erhöhte intrazelluläre Calciumspiegel, in Zusammenspiel mit anderen Mechanismen, kommt es dann zur Sekretion von Insulin. Jedwede Störung dieser Kaskade kann daher auch zu einer gestörten Insulinausschüttung führen (Ashcroft FM, Ashcroft SJH 1992 S.131-133), (Ashcroft SJH 1994 S.S26).

Man unterscheidet eine basale Insulinsekretion zur Erhaltung des Ruhestoffwechsels von einer mahlzeitbedingten Insulinausschüttung für die Verwertung und Speicherung der Glukose aus der Nahrung. Die Sekretion von Insulin erfolgt nach einem typischen biphasischen Muster (Hedekov 1980 S.642), (Floyd et al. 1970 S.114). Die erste oder Frühphase der Insulinfreisetzung folgt einer intravenösen Glukoseerhöhung und dauert lediglich fünf bis zehn Minuten (Ward et al 1986 S. 299). Der „acute insulin response“ (AIR) ist ein wichtiger Parameter der β -Zellfunktion (Halter 1988 S.5). Der AIR spielt eine entscheidende Rolle in der Suppression des postprandialen Glukoseanstiegs. Anschließend kommt es zu einer zweiten oder Spätphase der Insulinausschüttung für die Dauer der Hyperglykämie, die somit zu einer Normalisierung des Plasmaglukosespiegels führt.

Die Störung der frühen Insulinantwort auf Glukose ist ein Hauptmerkmal, mit dem der Verlust der Glukosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus einhergeht (Hales 1994 S. S162), (Bruce et al. 1988 S.741-742) .

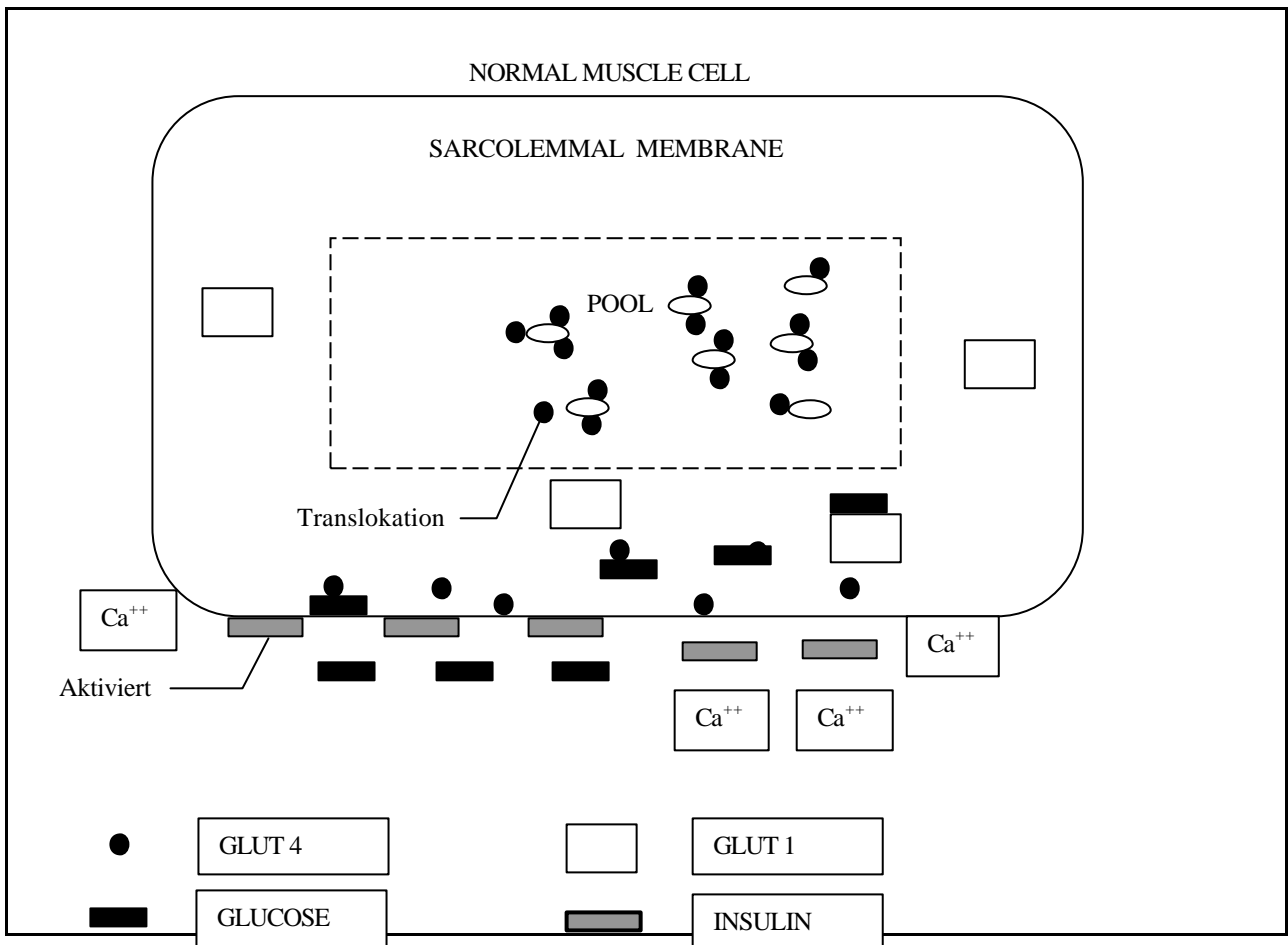


Abb. 1 Mechanismus der Insulinaktion. GLUT-1-Proteine in der Zellmembran sind bei basaler Insulinsekretion für den Glukosetransport zuständig, wohingegen sich GLUT-4 intrazellulär findet. Insulin und Calcium beschleunigen den Glukosetransport durch Aktivierung des intrazellulären GLUT-4 Pools, der die Translokation der Glukose an die Zellmembran fördert und so den Eintritt von Glukose in die Zelle erleichtert. Mangel an GLUT-4 Transportern kann für die Insulinresistenz verantwortlich sein. (nach Homko u. Khandelwal 1996 S.54).

Es wird angenommen, dass ein Carrier-gesteuertes System, bestehend aus verschiedenen Transportproteinmolekülen (Isomeren, GLUT-1, GLUT-4), den Eintritt von Glukose in die Zelle fördert (Barnard u. Youngren 1992 S.3238). Insulin aktiviert nicht nur seine Transportproteinmoleküle, sondern fördert auch die Translokation von GLUT-4 vom intrazellulären Pool zur Plasmamembran. Dementsprechend wird bei Diabetes mellitus die Hyperglykämie durch das Unvermögen verursacht, das hydrophile Glukosemolekül in die Zelle einzuschleusen. Daher können diabetische Stoffwechselstörungen aus einer Insulindefizienz, aus einer durch Transportmoleküldefizienz entstehenden Insulinresistenz oder aus beiden Mechanismen resultieren (Homko u. Khandelwal 1996 S.54).

Himsworth (1936 S.128) beobachtete eine verminderte Insulinempfindlichkeit bei erwachsenen Diabetikern nach einem oralen oder intravenösen Glukosetoleranztest. Weiterführende Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl der Skelettmuskel, als auch die Leber eine Insulinresistenz aufweisen können,

gleichwohl durch differente Mechanismen. Während die insulininduzierte Glukoseaufnahme in die Muskelzelle reduziert ist, ist in der Leber das Insulinhormon nicht in der Lage deren Glukosesynthese auch trotz umgebender Hyperglykämie zu drosseln (Reaven 1988 S.1595), (DeFronzo et al. 1992 S.318), (Consoli 1992 S.434).

Die Insulinwirkung an der Zielzelle wird initiiert durch die Bindung an einen spezifischen transmembranen Proteinrezeptor (ein Tetramer, bestehend aus zwei alpha- und zwei beta-Untereinheiten, die über Disulfidbrücken verbunden sind). Die alpha-Untereinheiten liegen extrazellulär und enthalten die Insulinbindungsseite, die beta-Untereinheiten haben einen transmembranösen Bereich und präsentieren die insulinabhängige Tyrosinkinase. Die Bindung von Insulin aktiviert die Tyrosinkinase und die Autophosphorylierung von Tyrosinresiduen am Rezeptor, so dass die Tyrosinkinase ihrerseits andere Proteine phosphorylieren kann, die für die weitere Kaskade erforderlich sind. Eine Hormonresistenz wird häufig verursacht durch eine Punktmutation und somit Störung der Hormonwirkung, jedoch auch durch erworbene Rezeptordefekte, durch Defekte an Postrezeptoreffekten, durch Bildung von Antikörpern gegen Insulin und/oder Insulinrezeptoren oder durch das Fehlen der Zielzellen (Wilson 1997 S.1968-1969).

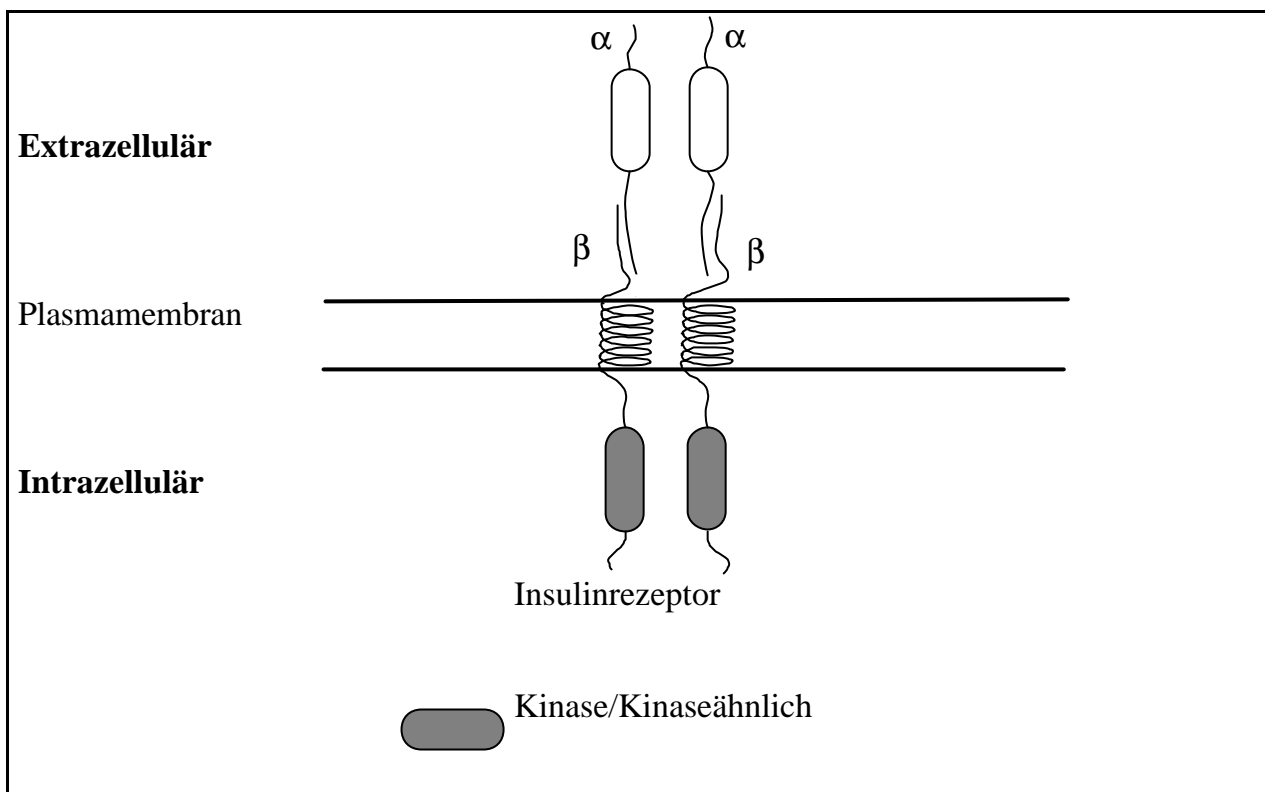


Abb. 2 Schematische Darstellung des Insulinrezeptors (Proteintyrosinkinase) an der Zelloberfläche (nach Wilson 1998 S.1969).

Eine Schwangerschaft ist ein physiologischer Zustand und assoziiert mit Kohlehydratstoffwechselveränderungen, die zu einer Insulinresistenz führen. Möglicherweise hat sich diese Resistenz aus den Vorteilen eines anhaltenden nutritiven Transfers von der Mutter zum Feten entwickelt (Csorba u. Edwards 1995 S.535)

1.5 Fetale Wachstumsstörungen

1.5.1 Plazentareifungsstörungen

Es wurden unspezifische Befunde mit einer Verminderung der Kapillarisation der Stamm- und Resorptionszotten beschrieben, die auf einer mangelnden Differenzierung der Tertiärzotten beruht (Lee u. Yeh 1986 S.1136) (Althabe, Labarrere u. Telenta 1985 S.268). Diese führt zu einer Abnahme des parenchymatösen Anteils der Plazenta zugunsten des Stromas. Es kommt zur Verklumpung der synzytialen Zotten, die als Knoten in den intervillösen Raum hineinragen. Die Muskelschicht der Spiralarterien bleibt erhalten, weil der Trophoblast die Gebärmutter Schleimhaut nicht vollständig durchdringt. Letztlich resultiert aus den genannten Veränderungen eine Plazentainsuffizienz, die zur Gefährdung des Feten führen kann. Aufgrund der diabetesbedingten Plazentaveränderungen muß zum Ende der Schwangerschaft hin vermehrt mit einer akuten Plazentainsuffizienz bis hin zu einem intrauterinen Fruchttod gerechnet werden (Heyl u. Rath 1995 S.133).

1.5.2 Gestoseerkrankungen

Gestoseerkrankungen sind schwangerschaftsspezifische Erkrankungen. Dem Hypertonus kommt hierbei eine herausragende pathogenetische Bedeutung zu, denn im Vergleich zur normotonen Schwangeren hat die hypertone Gravide eine signifikant höhere mütterliche und kindliche Morbidität und Mortalität (Chelsey 1978 S.2).

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH):

Sie bezeichnet das Vorliegen einer Hypertonie ohne gleichzeitige Proteinurie.

Proteinurie : > 0,3 g/l Proteinausscheidung in 24 Stunden (Arias 1994 S.220)
--

Die manifeste diabetische Nephropathie ist definiert als eine persistente Proteinurie von mehr als 300 mg/24h vor der 20. Schwangerschaftswoche ohne Anzeichen eines akuten Harnwegsinfektes (Barss 1989 S.688-689).

Präeklampsie

Als Präeklampsie wird die Hypertonie mit gleichzeitig bestehender Proteinurie genannt.

Der Begriff der EPH-Gestose (E=edema, P=proteinuria, H=hypertension) ist heute nicht mehr gebräuchlich.

1.5.3 Makrosomie

Als makrosom wird ein Kind bezeichnet, dessen Geburtsgewicht über 4000g liegt.

Während der Begriff „Makrosomie“ sich auf das absolute Geburtsgewicht ungeachtet des Gestationsalters oder anderer demografischer Variablen bezieht, ist das LGA-Kind (>90. Perzentile) in Relation zu seinem Gestationsalter definiert (ACOG 1992 S.341).

Vergesellschaftet mit dem zu hohen Geburtsgewicht ist ein erhöhtes mütterliches und kindliches Risiko während der Geburt und eine Verdoppelung der perinatalen Mortalität (Modanlou et al. 1980 S.420).

Hier ist insbesondere die Gefahr einer Schulterdystokie zu nennen, welche gehäuft zu Mekoniumaspirationen, kindlicher Asphyxie und Verletzungen des Plexus brachialis führt, sowie Frakturen und Todesfälle nach sich ziehen kann (Stevenson et al. 1982 S.517), (Boyd et al. 1983 S.718), (Modanlou et al. 1980 S.423).

Kolben und Mitarbeiter haben in einer Studie die klinische Relevanz übergewichtiger Neugeborener untersucht und forderten als Konsequenz, dass bereits der Verdacht auf eine Makrosomie die Einstufung als Risikogeburt erfordert. Hieraus resultieren folgende Empfehlungen (1990 S. 276):

- Erfahrener Geburtshelfer
- Vermeidung von Terminüberschreitungen
- Bei protrahierter Geburt großzügige Sectioindikation
- Indikation zur Episiotomie

Boyd et al. sehen in der fetalen Morbidität eine allgemeingültige Messlatte, nach der man die Geburtshilfe eines ungewöhnlich großen Kindes beurteilen kann (Boyd et al. 1983 S.720).

Klassischerweise hat man den mütterlichen Diabetes mellitus immer in Beziehung zu großen Kindern gesehen, denn die mütterliche Hyperglykämie führt diaplazentar zur Erhöhung des fetalen Blutzuckerspiegels und somit zur Stimulation der β -Zellen des fetalen Pankreas und zu einer „Insulinmast“ oder Hyperinsulinismus. Mütterliches Insulin ist im Gegensatz zu maternaler Glukose nicht plazentagängig. Also muss der Fetus selbst mit einer erhöhten Insulinproduktion reagieren. White (1949 S.614) hatte die Beobachtung der Riesenkinder bei Diabetikerinnen schon vor 50 Jahren gemacht. Neben dem Hyperinsulinismus kommt es zu einer Einlagerung von Fett in innere Organe, vor allem dem Herzen, aber auch in die Organe des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes. Diese morphologischen Veränderungen werden als Fetopathia diabetica metabolica bezeichnet (Heyl u. Rath 1992 S.133). Entfällt nach der Entbindung die maternogene Hyperglykämie, so kann häufig eine neonatale Hypoglykämie beobachtet werden, die in manchen Fällen eine intravenöse Glukosegabe erforderlich macht. In der Regel persistiert diese Hypoglykämieineigung bis zu 48 Stunden post natum, kann aber in Einzelfällen auch erst nach 24 Stunden auftreten (Briese et al. 1997 S.326).

Boyd et al. (1983 S.717) und Oats et al. (1980 S.185) konnten zeigen, dass eine gestörte Glukosetoleranz nur zum Teil bei Müttern großer Kinder zu finden ist. Darüber hinaus sind auch mütterliche Charakteristika wie Gewicht, Größe und hohe Parität mit einer fetalen Makrosomie vergesellschaftet (Wolff, Jung u. Bolte 1982 S. 804), (Falk, Falk u. Strobel 1989 S.539), (Buchanan et al. 1994 S.281). Mütterliche Glukosespiegel können daher nicht exakt das fetale Risiko für eine Makrosomie vorhersagen.

Shelley-Jones et al. fanden in einem 19-Jahre-Rückblick heraus, dass ein exzessives Geburtsgewicht signifikant assoziiert ist mit mütterlicher Hyperglykämie, jedoch nicht mit dem Vorkommen eines Gestationsdiabetes und auch nicht mit der späteren Entwicklung eines Diabetes mellitus (1992 S.321). Es wird heute postuliert, dass eher die mütterlichen Risikofaktoren, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln, für die Makrosomie und für die perinatale Morbidität verantwortlich zu machen sind als eine milde Glukoseintoleranz (Blank, Grave u. Metzger 1995 S.129). Dieses Postulat wird unterstützt durch Ergebnisse von Girz et al., die trotz mütterlicher Euglykämie eine höhere Totgeburtenrate in der Studiengruppe mit Gestationsdiabetes feststellten als in der Nichtdiabetikergruppe (1992 S. 230).

Andererseits wurde beobachtet, dass übergewichtige Frauen mit einem makrosomen Kind signifikant häufiger erhöhte Blutzuckerspiegel hatten, als übergewichtige Frauen mit normal großem Kind oder normalgewichtige Frauen mit makrosomem Kind O'Sullivan (1966 S. 685). Deshalb wurde gefordert, übergewichtige Schwangere bzw. Schwangere mit einem makrosomem Kind wie Risikoschwangerschaften zu überwachen.

Darüber hinaus nimmt mit höherem mütterlichen Alter die Zahl der pathologischen oralen Glukosetoleranztests zu (Mestman 1980 S.451), was zum Teil die Assoziation einer fetalen Makrosomie mit höherer Parität erklärt.

1.5.4 IUGR (Intrauterine Wachstumsretardierung)

Bei diabetischer Stoffwechsellage können Feten nicht nur eine Makrosomie, sondern auch eine fetale Wachstumsretardierung entwickeln. Üblicherweise ist eine intrauterine Wachstumsretardierung definiert als ein Geburtsgewicht kleiner als die 10. Gewichtsperzentile bezogen auf das jeweilige Gestationsalter (Goldenberg et al. 1989 S. 271). Eine solche Wachstumsretardierung kann in 3 bis 7% der Schwangerschaften von stoffwechselgesunden Frauen gesehen werden und in bis zu 20% der Schwangerschaften von Diabetikerinnen (Langer et al. 1989 S.650).

Untersuchungen in den USA ergaben, dass der perinatale Outcome von Patientinnen der White-Klasse F/FR signifikant schlechter als bei anderen Diabetikerinnen war. Bei ihnen war eine IUGR häufiger (10%) und es kam seltener zur Makrosomie (20%) als in den Klassen B bis D. Die perinatale Mortalität bei den Patientinnen der Klasse F/FR lag bei 10% im Vergleich zu 2% in den anderen Klassen (Barss 1989 S.689).

Es lassen sich grundsätzlich zwei Typen einer fetalen Wachstumsretardierung abgrenzen (Kurjak et al. 1978 S.105), die aufgrund des unterschiedlichen Größenwachstums von Kopf und Abdomen differenziert werden können. Die *symmetrische* Retardierung beginnt schon früh in der zweiten Schwangerschaftshälfte und ist oft genetisch determiniert. Chromosomale Störungen und fetale Missbildungen werden in dieser Gruppe häufiger gefunden als in der Gruppe mit *asymmetrischer* Wachstumsretardierung, bei der sich in der Regel eine reduzierte plazentare Perfusion und eine nutritive Unterversorgung des Feten finden. Die asymmetrische Retardierung wird insgesamt häufiger als die symmetrische beobachtet.

Bei fetaler Wachstumsretardierung ist die Rate perinataler Asphyxie, Azidosen, von Mekoniumaspirations-Syndromen, hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien und die perinatale Mortalität erhöht. Außerdem kommt es zu Stoffwechselstörungen wie Hypoglykämie, Hypokalzämie, sowie zu den jeweiligen Folgen der zugrundeliegenden ursächlichen Erkrankung.

Eine schwere IUGR ist häufig vergesellschaftet mit einem Oligohydramnion (Manning, Hill u. Platt 1981 S.256).

1.6 Screening-Methoden für Gestationsdiabetes

Zur Senkung der maternalen und fetalen Komplikationsrate ist neben der Einführung eines Screenings in der Schwangerschaft eine engmaschige geburtshilfliche und internistische Betreuung unabdingbar.

Die Vielzahl der Glukosestoffwechselstörungen verhinderte die Vereinheitlichung von Diagnostik und Therapie des Diabetes bis in die Gegenwart. Insbesondere die Festlegung der Methodik und der Grenzwerte des Screeningtestes werden immer wieder diskutiert (Moses 1995 S.886), (Pettitt et al. 1994 S.1266), (Jarrett 1993 S.38), (Coustan 1997 S.13).

Als grundlegende Risikofaktoren und Indikation für ein Screeningtest gelten:

Anamnese	Schwangerschaftsbefund
Vorangegangenes LGA-Kind	Polyhydramnion
Habituelle Aborte	Fetale Makrosomie > 90. Perzentile
Wiederholte Frühgeburten	Mütterliches Alter > 35 Jahre
Z.n. Infans mortuus	Adipositas
Z.n. fetaler Fehlbildung	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
Familiäre Diabetesbelastung	Rezidivierende Harnwegsinfekte
Z.n. Gestationsdiabetes	Rezidivierende Glukosurien
Ethnische Gruppen mit hoher Diabetesinzidenz	

Tab. 2 Potentielle Risikofaktoren für das Vorliegen eines Gestationsdiabetes
(nach Heyl u. Rath 1995 S.132).

Bereits in den sechziger Jahren konnten O'Sullivan et al. (1964 S.283) zeigen, dass ein oraler Glukosetoleranztest während der Schwangerschaft ein leistungsfähiges Screeningverfahren für potentielle Diabetikerinnen darstellt. Beard et al. (1980 S.471) forderten ein Screening bei allen schwangeren Frauen. Ein wesentliches Argument hierfür ist die Tatsache, dass fast die Hälfte der Frauen mit einem Gestationsdiabetes keine der obengenannten Risikofaktoren aufweist (Coustan et al. 1989 S.557), (Hopp et al. 1995 S.30). Ein vollständiges Screening ist nicht zuletzt deshalb von Bedeutung, weil 65% der Gestationsdiabetikerinnen innerhalb eines Zeitraumes von 12 bis 18 Jahren einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln (Coustan 1991 S.16).

Noch bis vor wenigen Jahren empfahl die American Diabetes Association (ADA) ein Screening *aller* Schwangeren (1996 S.S29) ungeachtet des Vorliegens von Risikofaktoren. Die Empfehlungen für ein Screening wurden jedoch geändert und die ADA unterscheidet nun Frauen mit niedrigem, durchschnittlichem und hohem Risiko, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln. Danach erhalten Frauen mit niedrigem Risiko kein Screening mehr. Eine Frau mit niedrigem Risiko wurde definiert als:

- jünger als 25 Jahre
- normales präkonzeptionelles Körpergewicht
- einer ethnischen Gruppe mit niedriger Prävalenz angehörend
- kein Familienmitglied ersten Grades mit Diabetes mellitus
- keine Anamnese einer gestörten Glukosetoleranz oder eines schlechten fetalen Outcomes (ADA 2000 S.S77).

1.6.1 1-Stunden-Screening-Test

Durchgeführt wird der 1-Stunden-Test mit einer 50 g-Glukoseeinnahme zwischen der 24. und 28. SSW. Ist das Ergebnis trotz erkennbarer Risikofaktoren negativ, wird eine Wiederholung nach drei bis vier Wochen empfohlen:

Kapilläres Vollblut/Venöses Plasma		Venöses Vollblut	
mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
140	≥7,8	≥120	≥6,7

Tab. 3 Screening-Test (24. bis 28. Schwangerschaftswoche) zur Diagnose eines Gestationsdiabetes (nach DDG 1992 S. 177)

War das Testergebnis positiv, d. h., übersteigt der Plasmaglukosespiegel eine Stunde postprandial den Wert größer oder gleich 7,8 mmol/l (140 mg/dl), so wird ein regulärer oraler Glukosetoleranztest angeschlossen, um die Diagnose eines Gestationsdiabetes zu verifizieren. Frauen mit Risikofaktoren profitieren möglicherweise von einem früheren Screening als in der 24. SSW (ACOG 1995 S.336).

1.6.2 3-Stunden-oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Die World Health Organization (WHO) empfiehlt den Glukosetoleranztest mit 75g Glukose. Ein oGTT mit einer Glucosegabe von 75g gilt dann als positiv beziehungsweise die Diagnose eines Gestationsdiabetes dann als gesichert, wenn zwei gemessene Blutglukosewerte pathologisch sind. Bei Überschreitung nur eines Grenzwertes des oGTT spricht man von einer gestörten Glukosetoleranz. Der höchste Blutglukosewert des Tages wird bei Gestationsdiabetes eine Stunde nach dem Frühstück beobachtet. Daher lag es nahe, dies für den oGTT auszunutzen. Alternativ kann ein Test mit 100g Glukose durchgeführt werden, der von der ADA wegen höherer Validität vorgezogen wird. Zwei oder mehr Messungen müssen die Grenzwerte erreicht oder überschritten haben (ADA 2000 S.578).

Die American Diabetes Association hat die nachfolgenden schwangerschaftsspezifischen Grenzwerte erstellt, welche denen der Deutschen Diabetesgesellschaft weitgehend entsprechen (DDG 1999 S.15).

	Kapilläres Vollblut		Venöses Vollblut	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Nüchtern	> 90	>5,0	> 90	> 5,0
60 Minuten	> 190	> 10,6	>165	> 9,2
120 Minuten	>160	>8,9	>140	>7,8

Tab. 4 Oraler Glukosetoleranztest (Grenzwert der Nüchternglukose für venöses Plasma 105 mg/dl (5,8mmol/l)); übrige Grenzwerte identisch mit denen für kapilläres Blut (DDG 1999 S.14).

Es gibt keine international verbindlichen Richtlinien für die Abgrenzung zwischen pathologischen und normalen oder grenzwertigen Blutzuckerwerten (Heyl u. Rath 1995 S.134). Nachstehend sind beispielhaft zwei Tabellen mit unterschiedlichen Diagnosekriterien aufgeführt.

mmol/l (mg/dl)	<i>O'Sullivan</i> 1987 (S.817) 100g	NDDG 1987 (S.1050) 100g	<i>Coustan,</i> <i>Carpenter et al.</i> 1993 (S.1140) 75g	ADA 2000 (S.S78) 100g
Nüchternblutzucker	5,0 (90)	5,8 (105)	5,3 (95)	5,3 (95)
1 h postprandial (pp)	9,2 (165)	10,5 (190)	10,0 (180)	10,0(180)
2 h pp	8,0 (145)	9,2 (165)	8,6 (155)	8,6 (155)
3 h pp	6,9 (125)	8,0 (145)	7,8 (140)	7,8 (140)

Tab. 5 Unterschiedliche Kriterien zur Diagnosestellung des Gestationsdiabetes
(nach Heyl u. Rath 1995 S.134)

Kriterien in mmol/l (mg/dl)	Nüchtern- Plasma- Glukose	1 Std. pp	2 Std. pp	3 Std. pp	Anzahl abnormaler Werte, die zur Diagnose GDM führen
NDDG (1979)	5,8 (105)	10,6 (190)	9,2 (165)	8,1 (145)	≥ 2
Coustan (1978)	5,3 (95)	10 (180)	8,6 (155)	7,8 (140)	≥ 2
Sacks (1989)	5,3 (96)	9,5 (172)	8,4 (152)	7,3 (131)	≥ 2
Langer (1987)	5,8 (105)	10,6 (190)	9,2 (165)	8,1 (145)	≥ 1
ADA (1997)	5,8 (105)	10,6 (190)	9,2 (165)	8,1 (145)	≥ 1

Tab. 6 Verschiedene Schwellenwerte für die Diagnose eines Diabetes mellitus
(Nach Berkus et al. 1995 S.893)

Zwölf Stunden vor Durchführung dieses Testes soll die Patientin nüchtern bleiben. Idealerweise soll der Test um zehn Uhr morgens durchgeführt und die Glukoselösung innerhalb von fünf Minuten zu sich genommen werden (Mazze 1993 S.498).

Der höchste Blutglukosewert des Tages wird bei Gestationsdiabetes eine Stunde nach dem Frühstück beobachtet.

1.7 Ultraschalldiagnostik

Das Diabetes-Screening wird flankiert von der Ultraschallbiometrie. Sie dient der genaueren Bestimmung des Gestationsalters und des regulären Wachstums. Bei makrosomen Kindern ist mit einer erhöhten Rate geburtshilflicher Komplikationen zu rechnen, denn insbesondere, wenn ein Mißverhältnis zwischen dem noch normalen Kopf und dem sehr voluminösen Rumpf des Kindes besteht, können Schwierigkeiten bei der Geburt der Schultern (Schulterdystokie) und des Rumpfes auftreten (Holländer 1975 S.140).

Die Ultraschalluntersuchung zur Gestationsalterbestimmung erfolgt vor der 14. SSW. Ferner haben Buchanan et al. (1994 S.280) gezeigt, dass mit Hilfe der Ultraschallbiometrie Frauen mit Gestationsdiabetes identifiziert werden konnten, die ohne die dann eingeleitete Insulintherapie ein hohes Risiko für eine fetale Makrosomie gehabt hätten. Die Insulintherapie führte zu einer Reduktion der Makrosomierate, so dass die fetale Ultraschalldiagnostik zur Führung und Kontrolle der metabolischen Therapie in Schwangerschaften, die durch einen Gestationsdiabetes kompliziert sind, geeignet scheint.

Umgekehrt kann Ultraschall auch einen SGA-Fetus identifizieren und so eine Prävention aller Komplikationen, die durch eine intrauterine Malnutrition entstehen, herbeigeführt werden (Harrington u. Campbell 1993 S.190).

Man hat sich auf die Messung folgender fetaler Strukturen geeinigt (Robinson 1973 S.30), (Holländer 1975 S.94ff), (Drumm et al. 1976 S.418-419):

- Die Scheitel-Steißlänge (≤ 14 SSW)
- mittlerer Fruchtblasendurchmesser (≤ 14 SSW)
- thorakoabdomineller Querdurchmesser (Abdomenumfang)
- biparietaler Kopfumfang

Zu einer pathologischen Biometrie kommt es in Abhängigkeit von einer Hyperglykämie und dem möglichen Vorliegen einer Vaskulopathie (nämlich der der uteroplazentaren Einheit), da das fetale Wachstum entscheidend hiervon beeinflusst wird (Reece et al. 1990 S. 162).

1.8 Dopplersonografie bei Diabetes mellitus

Durch Ausnützung des Doppler-Effektes, der auf der Reflexion von Ultraschallwellen an Erythrozyten beruht und Rückschlüsse auf die Fließeigenschaften des Blutes erlaubt, kann der Gefäßwiderstand ermittelt werden. In Blutgefäßen mit niedrigem Gefäßwiderstand wie bei der Umbilikalarterie oder den uterinen Arterien gibt es auch in der Diastole einen signifikanten Blutfluß und aus dem Verhältnis von systolischem zu diastolischem Fluss (Resistance-Index) ergibt sich der Gefäßwiderstand.

Der gepulste Doppler stellt die erste nicht-invasive Methode zur Diagnostik der utero-feto-plazentaren Hämodynamik dar. Durch die Diagnostik von Gewebswiderstandsänderungen lassen sich Rückschlüsse auf die Durchblutung bzw. auf eine fetale Kreislaufanpassung ziehen. In zahlreichen prospektiv-randomisierten Studien ergab sich durch die Berücksichtigung der Dopplersonografie bei der Überwachung von Risikoschwangerschaften (SIH, Präeklampsie, IUGR, etc.) eine signifikante Reduzierung intrauteriner Todesfälle und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathien, sofern aus den Befunden klinische Entscheidungen resultierten (Alfirevic u. Neilson 1995 S.1383).

1.9 Laborparameter

Kriterien für Normoglykämie (ADA 2000 S.S78):

Nüchternplasmaglukosewert: <6,1 mmol/l (110mg/dl)

2 h-Plasmaglukosewert nach einer Glukosemahlzeit von 75g: <7,7 mmol/l (140mg/dl)

Eine Normoglykämie ist für das normale Wachstum des Feten unabdingbar. Der oben beschriebene fetale Hyperinsulinismus als Kompensation für die mütterliche Hyperglykämie kann zu postpartalen Hypoglykämien führen, so dass dem post partum gemessenen Blutglukosespiegel beim Neugeborenen eine wichtige Bedeutung zukommt. Aber auch HbA1c-Wert, Triglyceride, Cholesterin, Ketonkörper im Urin der Schwangeren oder Elektrolytstörungen post partum sind relevant.

Dennoch haben das glykosylierte Serumprotein und das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c und HbA1) keine ausreichende Sensitivität, um als Screening-Methode für die Diagnose eines Gestationsdiabetes geeignet zu sein (McFarland 1984 S.517), (Shah et al. 1982 S.774).

1.10 Fetale Anomalien

Fetale Fehlbildungen können durch den teratogenen Effekt hoher Glukosespiegel perikonzeptionell und in den ersten Schwangerschaftswochen entstehen. Die höchste Inzidenz kongenitaler Anomalien betreffen das kardiovaskuläre System und das ZNS (Schoenfeld et al.1991 S.535), (Becerra et al. 1990 S.1).

Grundsätzlich wird die Organanlage gestört, die sich zum Zeitpunkt des Einwirkens einer Noxe gerade entwickelt.

Pedersen postulierte schon 1977, dass fetale Fehlbildungen im Zusammenhang mit einer unzureichenden metabolischen Einstellung im ersten Trimenon der Schwangerschaft stünden (1977 S.192).

Nur eine strenge normoglykämische Einstellung bereits präkonzeptionell kann diabetesbedingte kongenitale Anomalien verhindern, indem sie für optimale metabolische Bedingungen einer normalen Embryogenese sorgt.

1.11 Therapie diabetischer Stoffwechselstörungen in graviditate

Die Diabeteseinstellung in der Schwangerschaft muss die Normoglykämie zum Ziel haben. Allein das Erreichen einer Normoglykämie führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des fetalen Gewichts und somit zu einer Verringerung des Risikos für Mutter und Kind (Langer u. Mazze 1988 S.1481), (Mazze 1993 S.498). Außerdem sollten die Blutzuckerschwankungen so gering wie möglich gehalten werden. Hierzu werden im Falle insulinpflichtiger Zuckerstoffwechselstörungen morgens und abends Verzögerungsinsuline gespritzt, zu den Hauptmahlzeiten wird jeweils Altinsulin dazugegeben. Um den individuellen Insulinbedarf möglichst genau zu bemessen, sollte die Schwangere die Blutzuckerselbstmessmethode erlernen und in der Insulinanpassung geschult werden. Diese Form der Therapie wird intensivierete Insulintherapie genannt und hat sich international durchgesetzt, da sie den natürlichen physiologischen Gegebenheiten am nächsten kommt. Allerdings erfordert dies auch ein hohes Maß an Compliance der Patientinnen, da engmaschige Blutzuckerkontrollen erforderlich sind.

Technische Hilfsmittel sind Insulin-Dosiergeräte und Insulinpumpen mit kontinuierlicher Insulinabgabe. Ungefähr 85% der Patientinnen mit Gestationsdiabetes können suffizient mit reiner Diabetesdiät therapiert werden. Bei etwa 10 bis 15% wird eine Insulintherapie während der Schwangerschaft notwendig (Gabbe et al. 1977 S. 467).

1.12 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war:

- die Untersuchung der Inzidenz einer maternalen Kohlehydratstoffwechselstörung während der Schwangerschaft und deren Einfluss auf den Feten.
- die Überprüfung der Häufigkeit eines Diabetes/Gestationsdiabetes als Ursache für ein zu kleines oder zu großes Neugeborenes in Relation zu anderen Risikofaktoren.
- die Evaluierung diabetesassoziierter Risikofaktoren und Diagnoseparameter.
- die Untersuchung der klinischen Relevanz diabetischer Stoffwechselstörungen für den Schwangerschafts- bzw. Geburtsverlauf.

2. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODIK

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Geburtenjahrgänge (1/1987- 12/1989) der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar analysiert.

Insgesamt gab es während dieser Beobachtungsphase 2423 Entbindungen. Hiervon wurden 372 Frauen (15,3%) mit fetalen Wachstumsstörungen (Über- oder Unterschreitung der 90. bzw. 10. Gewichtsperzentile bei Geburt in Relation zum Gestationsalter) in die Studie aufgenommen. Das Gestationsalter wurde anhand früher sonographischer Untersuchungen gesichert (Voigt u. Schneider 1995 S.555). Ferner wurden Patientinnen, bei denen im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests (100g) ein Gestationsdiabetes nachgewiesen wurde und alle Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 in die Studie aufgenommen. Die Diagnose eines Gestationsdiabetes erfolgte anhand bestimmter Schwellenwerte, sofern mindestens zwei von drei Werten pathologisch waren:

Nüchternwert	≥ 5,8 mmol/l (105 mg/dl)
60 Minuten postprandial	≥ 10,6 mmol/l (190 mg/dl)
120 Minuten postprandial	≥ 9,2 mmol/l (165 mg/dl)

Tab. 7 Grenzwerte für die Diagnose eines Gestationsdiabetes nach oraler Belastung mit 100g Glukose. (nach Dickinson u. Palmer 1990 S. 6)

Bei einem pathologischen Wert galt der Test als grenzwertig, wenn der Nüchternblutzucker größer 5,3 mmol/l (95mg/dl) und kleiner 5,8 mmol/l (105 mg/dl) war oder ein postprandialer Wert den Schwellenwert überschritt.

Die Diabetikerinnen und Gestationsdiabetikerinnen hielten eine Diät mit durchschnittlich 15 Broteinheiten ein (10-17 BE).

Basierend auf dem Geburtsgewicht wurden verschiedene Untersuchungsgruppen gebildet (<5. Perz., 5.-10. Perz., 90.-95. Perz., >95. Perz.), die in der Tabelle 9 ersichtlich sind.

Als Untersuchungsmaterial dienten die Geburtenbücher, Patientenakten, die Ultraschall-dokumentationen und die Ambulanzkartei.

Abb. 3 Datenblatt mit Untersuchungsprotokoll

Archiv - Nr. : _____
Sexe : _____
FA : _____
BA und GA : _____
Bisherige GS : _____
1.
2.
3.
Jetztige GS : _____
Verlauf : _____
Allgemeinbefund : EK/AK _____ Vers u. Länge _____ HK _____ F _____
Uria _____ Oidema _____ Varizen _____
Diagnose : _____
Therapie : _____
Medikation : _____
auffälligkeiten : _____
(z.B. Pleo. bravia, fröhliche Btug.)
Aufnahmebefund : HT positiv, CTG _____
FB steht _____
 gestört
Diagnostik
Serologie : Hb-Titer _____ DGST : _____
AK-Nuchtest _____
LSE durchgeführt _____
Irrong. AK _____
TFRA _____
HIV-AK und HIV-AB _____
Hepatitis-Serologie _____
Amniosenzwe (SSW): _____
Insulin u. Insulin-AK : _____
(SSW) _____
HbA_{1c} (m-e) % : _____
Lipidprofile :
Kisfette - Cholesterin : _____ - LDL : _____
= Triglyceride : _____ - HDL : _____
Hormone : T₃ _____ T₄ _____ TSH _____
Östriol (ng/ml) _____ HPL (µl/ml) _____ Proteinurie _____
(SSW) _____
BZ-Tagesprofil : (mg%)
Nü _____
1 h pp _____
2 h pp _____
10 h pp _____
11 h pp _____
12 h pp _____
13 h pp _____
15 h pp _____
16 h pp _____
17 h pp _____
18 h pp _____
21 h pp _____
22 h pp _____
Ultraschall
Biometrie : _____
(SSW rech. | BIP _____ cm | FRO _____ cm | KU _____ cm | _____
SSW sonog.) | THQ _____ cm | TAP _____ cm | THUM _____ cm | _____
Gewichtsschätzung : _____ FW : _____ Norm
Placenta : _____ Organdarst. : _____
Poleinstellung/Stellung : _____
zeitgerecht entw. : ja/nein gepulster Doppler : _____
proportioniert : ja/nein _____
(SSW rech. | BIP _____ cm | FRO _____ cm | KU _____ cm | _____
SSW sonog.) | THQ _____ cm | TAP _____ cm | THUM _____ cm | _____
Gewichtsschätzung : _____ FW : _____ Norm
Placenta : _____ Organdarst. : _____
Poleinstellung/Stellung : _____
zeitgerecht entw. : ja/nein gepulster Doppler : _____
proportioniert : ja/nein _____
(SSW rech. | BIP _____ cm | FRO _____ cm | KU _____ cm | _____
SSW sonog.) | THQ _____ cm | TAP _____ cm | THUM _____ cm | _____
Gewichtsschätzung : _____ FW : _____ Norm
Placenta : _____ Organdarst. : _____
Poleinstellung/Stellung : _____
zeitgerecht : ja/nein proportioniert : ja/nein _____

2.2 Methodik

2.2.1 Auswahlkriterien

IUGR und fetale Makrosomie

In der vorliegenden Untersuchung wurden Neugeborene von Frauen ausgewählt, die entweder schon präkonzeptionell an Diabetes mellitus erkrankt waren oder die im Laufe der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes entwickelten. Ferner wurden die Kinder stoffwechselgesunder Frauen berücksichtigt, die entweder ≤ 10 . Gewichtsperzentile oder ≥ 90 . Perzentile lagen. Die sonographische Diagnose einer fetalen Makrosomie bzw. Wachstumsretardierung erfolgte anhand eines über die 90. Perzentile erhöhten oder unter die 10. Perzentile erniedrigten thorakoabdominellen Querdurchmessers (nach Merz 1988 S.136). Eine Subgruppe mit normosomen Kindern diabetischer Mütter (11.-89. Perzentile) wurde ebenfalls erfasst.

Festlegung des Gestationsalters

Das rechnerische Gestationsalter wurde mit Hilfe der Naegele-Regel (1.Tag der letzten Regel +7 Tage - 3 Monate + 1 Jahr +/- n Tage bei regelmäßig verlängertem oder verkürztem Zyklus) festgelegt. Sämtliche Gestationsaltersberechnungen wurden anhand früherer Ultraschallunterlagen (Fruchtblasendurchmesser, SSL, Bip, Thq) verifiziert bzw. entsprechend korrigiert.

Verwendete Grenzwerte in der Doppler-Flow-Diagnostik

Ferner wurden, falls vorhanden, die Dopplerflowmessungen in den einzelnen Kollektiven erfasst.

In der vorliegenden Studie wurde die A/B-Ratio (Verhältnis der Blutflussgeschwindigkeit zwischen Systole und Diastole) berücksichtigt.

Aufgrund gestationsabhängiger Referenzkurven wurde eine Erhöhung der A/B-Ratio über die 90. Perzentile als pathologisch eingestuft.

2.2.2 Einteilung der Untersuchungsgruppen

Insgesamt wurden 372 Patientinnen untersucht und fünf Untersuchungsgruppen zugeordnet:

Gruppe 1	n= 75 (20,2 %) Fetale Makrosomie (> 95. Perzentile)
Gruppe 2	n= 80 (21,5 %) Fetale Makrosomie (90.-95. Perzentile)
Gruppe 3	n=110 (29,6 %) IUGR (5.-10. Perzentile)
Gruppe 4	n=79 (21,2 %) IUGR (< 5. Perzentile)
Gruppe 5	n= 28 (7,5 %) Fetale Normosomie (> 10. Bis < 90. Perzentile) bei mütterlichem Diabetes mellitus (n=12)/Gestationsdiabetes (n=16)

Tab. 8 Definition der Untersuchungsgruppen

Die Fälle mit Gestationsdiabetes und Diabetes mellitus Typ 1 wurden in einer Gruppe mit Diabetes mellitus subsummiert (El Mallah et al. 1997 S.208).

2.2.3 Datenerfassung

Insgesamt wurden 51 Variablen untersucht:

Tab. 9 Untersuchungsvariablen

Mütterliches Alter
Gravidität (Zahl aller Schwangerschaften pro Fall)
Parität
Maternales Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft
Maternales Gewicht am Ende der Schwangerschaft
Anamnestische und befundete mütterliche Risiken
Schwangerschaftsalter bei Geburt
Geburtsmodus
Indikation für operative Entbindung
Geburtsdauer
Anaesthesie
Geschlecht des Neugeborenen
Fetale Lage bei Geburt
Geburtsgewicht
Gewichtspersentile
Länge des Neugeborenen bei Geburt
1-Minuten-Apgar-Wert
5-Minuten-Apgar-Wert
10-Minuten-Apgar-Wert
Arterieller Nabelschnur-pH-Wert
Blutzucker des Neugeborenen post partum
Fruchtwassermenge (sonographisch bestimmt)
Verlegung auf eine neonatologische Intensivstation
Verlegungsindikation
Familienanamnese
Geburtsgewicht des Neugeborenen bei vorausgegangenen Schwangerschaften
Schwangerschaftsproteinurie
Schwangerschaftsdiabetes
Nüchternblutzucker
Postprandialer Blutzucker
Ergebnis des Glukosetoleranztests
HbA1-Wert
Cholesterinwert
Triglyceridwert
low density lipoproteine (LDL)
high density lipoproteine (HDL)
Blutzuckertagesprofile zwischen 30. – 40. SSW
Applikation von Betasympatomimetika

Applikation von Steroiden
Insulindosis (IE)
Diabetesdiät in Broteinheiten (BE)
Ultraschallbiometrie
Fetale Fehlbildung
SSW bei erster Auffälligkeit im Ultraschall
SSW bei Normalisierung des Ultraschallbefundes
SSW bei erneuter Verschlechterung der Ultraschallbefunde
Dopplersonographie
SSW bei erstem pathologischen Dopplerbefund
SSW bei Normalisierung des Dopplerbefundes
SSW bei erneuter Verschlechterung der Dopplerbefunde
Ketonurie in der Schwangerschaft

Außerdem wurden die höchsten postprandialen Werte eines Blutzuckertagesprofils in der 1.-10., 10.-20., 20.-30. und 30.-40. Schwangerschaftswoche registriert.

Die Diabetes-Diät wurde mit der Angabe der Broteinheiten (BE) protokolliert. Bei zusätzlich erforderlicher Insulinbehandlung wurde die täglich applizierte Dosis in internationalen Einheiten (IE) angegeben.

Die Gründe für eine Verlegung von Neugeborenen auf eine neonatologische Intensivstation wurden nach der International Classification of Diseases (ICD-9) dokumentiert.

Indikationen für operative Entbindungen wurden verschlüsselt registriert und unterteilt nach:

- Geburtsstillstand
- Drohende intrauterine Asphyxie / pathologisches CTG
- Drohende Uterusruptur
- Mutter nicht kooperativ
- Primäre Reseectio
- Beckenendlage
- Vorzeitige Plazentalösung
- Mütterliche Begleiterkrankungen

2.2.4 Datenanalyse

Die deskriptive Statistik erfolgte anhand eines statistischen Software-Paketes (SPSS für Windows, Vers.7.0/Fa. SPSS, München).

Signifikanzprüfungen wurden unter Zuhilfenahme des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben vorgenommen.

3. ERGEBNISSE

Von 2423 Entbindungen gingen 372 Neugeborene in die Studie ein.

- Die Inzidenz der **fetalen Makrosomie** betrug im Beobachtungszeitraum (155/2423 Geburten) 6,4%. Hiervon hatten 3,1% der Fälle (75/2423) ein Geburtsgewicht > 95. Perzentile.
- Eine **fetale Wachstumsretardierung** fand sich in 7,8% (189/2423) der Fälle. Davon unterschritten 3,3% (79/2423) die 5. Gewichtsperzentile.

In insgesamt 4,2% (101/2423) lag eine **diabetische Stoffwechsellage** vor. In 77,2% (78/101) wurde ein Gestationsdiabetes diagnostiziert (3,2% Inzidenz des Gestationsdiabetes), in den restlichen 23 Fällen (22,8%) handelte es sich um einen Typ 1-Diabetes. Nur 27,7% der Diabetikerinnen hatten ein normalgewichtiges Kind (28/101). In zwölf der 28 Fälle wurde ein Gestationsdiabetes diagnostiziert, bei den restlichen 16 ein Diabetes mellitus Typ 1.

72,3% (73/101) der Neugeborenen diabetischer Schwangerer wiesen Wachstumsstörungen auf. Von 50 Patientinnen mit fetaler Makrosomie (49,5%) hatten 46 einen Gestationsdiabetes, vier einen Typ 1-Diabetes. Von den 23 Fällen mit IUGR (22,8%) fand sich in 20 Fällen ein Gestationsdiabetes, in drei ein Typ 1-Diabetes. (Siehe auch Tab. 11). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Makrosomie und IUGR, wenn eine Form des Diabetes mellitus vorlag.

Tabelle 10 zeigt die Verteilung des Diabetes mellitus bei der fetalen Wachstumsretardierung und Makrosomie.

	Makrosomie		IUGR	
	n	%	n	%
Fälle gesamt Anzahl	155	45,1	189	54,9
Alle Diabetikerinnen (n=73)	50	68,5	23	31,5
-Typ 1-Diabetes	4	5,5	3	4,1
-Gestationsdiabetes	46	63,0	20	27,4
Kein Diabetes mellitus (n= 271)	105	38,7	166	61,3

Tab. 10 Verteilung der makrosomen und retardierten Fälle ohne und mit Diabetes mellitus

Die nachfolgende Tabelle zeigt die genaue Aufschlüsselung der Gruppen nach Perzentilenklassen.

Anzahl n	Mit GDM (n=66)		Mit Typ 1-Diabetes (n=7)		Ohne Diabetes mellitus (n=271)	
	n	%	n	%	n	%
> 95. Perzentile	29	43,9	3	42,9	43	15,9
90.-95. Perzentile	17	25,8	1	14,3	62	22,9
5.-10. Perzentile	11	16,7	1	14,3	98	36,2
< 5. Perzentile	9	13,6	2	28,6	68	25,1

Tab. 11 Aufteilung des Gesamtkollektivs von 344 Fällen nach Gewichtsperzentilenklassen

3.1 Anamnestische und befundete Risiken bei fetalen Wachstumsstörungen

3.2 Mütterliche Risikofaktoren

Eine fetale Wachstumsretardierung trat in 7,8% auf und war, bezogen auf alle Geburten des betrachteten Zeitraums (189/2423), häufiger als die Makrosomie (6,4%).

In 166 Fällen mit IUGR bzw. 105 Fällen mit Makrosomie lag keine diabetische Stoffwechsellaage als Risikofaktor vor. In 34,9% (66/189) der Fälle konnte trotz Vorliegen einer IUGR kein anderer Risikofaktor gefunden werden. Bei 52,3% (81/155) der Fälle mit Makrosomie fanden sich ebenfalls keine Zusatzrisiken.

Bei IUGR war in 12,2% (n=23) eine diabetische Stoffwechsellaage vergesellschaftet, bei Makrosomie in 32,3% (n=50).

Pathologie	IUGR		Makrosomie	
	n=189	100%	n=155	100%
Gestationsdiabetes	20	10,6	46	29,7
Typ 1-Diabetes mell.	3	1,6	4	2,6
Unauffällig	66	34,9	81	52,3
Sonstiges	100	52,9	24	15,5

Tab. 12 Häufigkeitsverteilung mütterlicher Risikofaktoren bei Auftreten einer Makrosomie bzw. einer IUGR

Unter „Sonstiges“ wurden folgende pathologische Befunde zusammengefasst:

Pathologie	IUGR		Makrosomie	
	n=100/189	%	n=24/155	%
Plazentainsuffizienz	30	15,9		
Nikotinabusus	25	13,2	6	3,9
Präeklampsie, SIH	13	6,9	9	5,8
Cervixinsuffizienz	7	3,7	1	0,6
Vorzeitige Wehen	3	1,6	-	-
Andere	22	11,6	8	4,2

Tab. 13 Sonstige mütterliche Risikofaktoren bei Auftreten einer Makrosomie bzw. einer IUGR

Risikofaktoren	GDM n=66/66		Typ 1-Diabetes n=7/7	
	n	%	n	%
Keine	36	54,5	1	14,3
Cervixinsuffizienz	4	6,1	-	-
Placentainsuffizienz	5	7,6	2	28,6
Nikotinabusus	4	6,1	-	-
Präeklampsie/SIH	5	7,6	3	42,9
Vorzeitige Wehen	7	10,6	1	14,3
Morbus Werlhof	1	1,5	-	-
Adipositas	1	1,5	-	-
Sonstige	3	4,5	-	-

Tab. 14 Zusätzliche Risikofaktoren bei Patientinnen mit GDM und Diabetes mellitus Typ 1

Mütterliches Alter

Das mütterliche Alter lag im Gesamtkollektiv durchschnittlich bei 28 Jahren (Median) mit einer Standardabweichung von 4,86 Jahren. Die jüngste Frau war 16, die älteste 44 Jahre alt. Zwischen den Untersuchungsgruppen mit IUGR und fetaler Makrosomie ergaben sich hinsichtlich des maternalen Alters keine signifikanten Unterschiede (27,6 Jahre bei IUGR versus 28,1 Jahre bei fetaler Makrosomie).

Abb. 6 und 7 zeigen die Häufigkeitsverteilung des mütterlichen Alters getrennt für Fälle mit fetaler Makrosomie und IUGR.

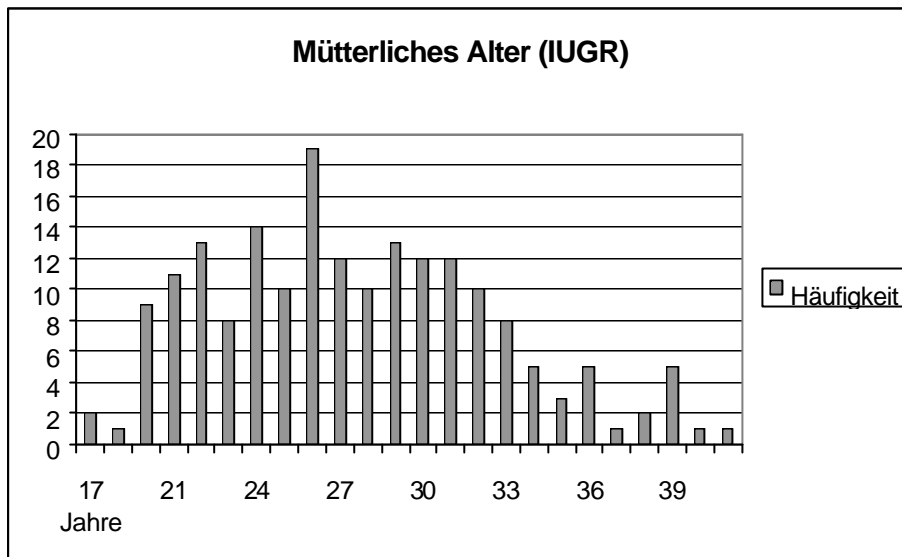


Abb. 4 Verteilung des mütterlichen Alters bei IUGR

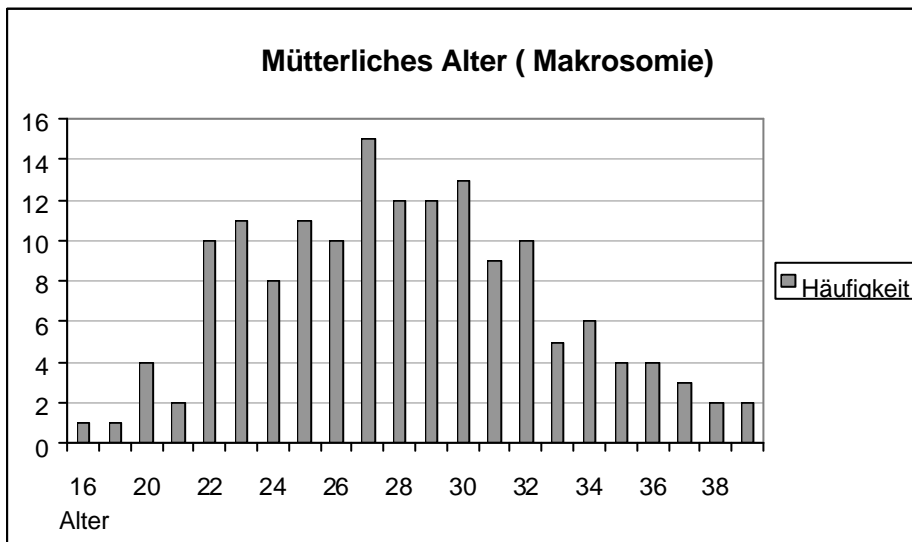


Abb.5 Verteilung des mütterlichen Alters bei fetaler Makrosomie

Bei Fällen mit IUGR waren Diabetikerinnen signifikant älter als in der Kontrollgruppe ohne diabetische Stoffwechselstörung ($p=0,0013$), während sich ansonsten zwischen den Untergruppen keine Unterschiede ergaben.

Belastete Familienanamnese

In Tab. 15 sind Risikofaktoren, die sich aus der Familienanamnese ergaben, für die einzelnen Untersuchungsgruppen angegeben.

Familienanamnese	IUGR n=189		Makrosomie n=155	
	n	%	n	%
Unauffällig	119	63,0	108	69,7
Diabetes mellitus	46	24,3	29	18,7
Arterielle Hypertonie	8	4,2	9	5,8
Schilddrüsenerkrankungen	-	-	1	0,6

Tab. 15 Familienanamnese in den einzelnen Studienkollektiven

Im Studienkollektiv mit fetaler Makrosomie fand sich häufiger eine unauffällige Anamnese der nächsten Angehörigen als in dem Kollektiv mit IUGR. Wenn Diabetes mellitus in der Familienanamnese auftrat, fand sich häufiger eine IUGR als eine fetale Makrosomie. Eine anamnestic bekannte arterielle Hypertonie war sowohl bei IUGR als auch bei fetaler Makrosomie gleich häufig registriert worden.

In Tabelle 16 ist die weitere Unterteilung der Fälle mit IUGR und fetaler Makrosomie mit und ohne Diabetes mellitus aufgezeigt.

Familienanamnese	Diabetes mellitus IUGR (n=23)		Kein Diabetes mellitus IUGR (n=166)	
	n	%	n	%
Unauffällig	12	52,2	107	64,5
Diabetes mellitus	10	43,5	36	21,7
Arterielle Hypertonie	-	-	8	4,8
Schilddrüsenerkrankung	-	-	1	0,6
Sonstiges	1	4,3	14	8,4

Familienanamnese	Diabetes mellitus Makrosomie (n=50)		Kein Diabetes mellitus Makrosomie (n=105)	
	n	%	n	%
Unauffällig	32	64,0	76	72,4
Diabetes mellitus	15	30,0	14	13,3
Arterielle Hypertonie	3	6,0	6	5,7
Große Kinder	-	-	1	1,0
Sonstiges	-	-	8	7,6

Tab. 16 Häufigkeitsverteilung familiärer Risikofaktoren mit und ohne Diabetes mellitus

Bei diabetischen Schwangeren fand sich eine spezifische Häufung der familiären Risikofaktoren für Diabetes mellitus. Diese war in den Fällen mit fetaler Wachstumsretardierung noch ausgeprägter. Die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen waren allerdings nicht signifikant.

Anzahl der Schwangerschaften

Bei der Klassifizierung der Gravität und Parität wurde der aktuelle Schwangerschaftsverlauf betrachtet.

Schwangerschaften	IUGR (n=189)		Makrosomie (n=155)	
	n	%	n	%
1	68	36,0	44	28,4
2	71	37,6	55	35,5
3	32	16,9	32	20,6
4	10	5,3	17	11,0
5	5	2,6	5	3,2
6	2	1,1	1	0,6
7	-	-	1	0,6
8	1	0,5	-	-

Tab. 17 Anzahl der Schwangerschaften pro Patientin in den Untersuchungsgruppen

Die Verhältnisse blieben auch unter Berücksichtigung einer diabetischen Grunderkrankung unverändert.

Parität

In der Untersuchungsgruppe mit fetaler Makrosomie fanden sich Mehrgebärende häufiger als Erstgebärende, der Unterschied erreichte jedoch kein Signifikanzniveau.

Parität	IUGR (n=189)		Makrosomie (n=155)	
	n	%	n	%
0	85	44,9	54	34,8
1	77	40,7	58	37,4
2	25	13,2	31	20,0
3	1	0,5	9	5,8
4	1	0,5	2	1,3
5	-	-	1	0,6

Tab. 18 Parität der Schwangeren in den Untersuchungsgruppen

Bei Fällen mit IUGR wiesen schwangere Diabetikerinnen/Gestationsdiabetikerinnen im Durchschnitt eine höhere Parität auf als in den Vergleichsgruppen ohne Diabetes mellitus, allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant ($p=0,218$).

Parität	Diabetes mellitus IUGR (n=23)		Kein Diabetes mellitus IUGR (n=166)	
	n	%	n	%
0	8	34,8	77	46,4
1	10	43,5	67	40,4
2	5	21,7	20	12
3	-	-	1	0,6
4	-	-	1	0,6

Parität	Diabetes mellitus Makrosomie (n=50)		Kein Diabetes mellitus Makrosomie (n=105)	
	n	%	n	%
0	16	32	38	36,2
1	19	38	39	37,1
2	10	20	21	20
3	4	4,8	5	4,8
4	1	2,0	1	1,0
5	-	-	1	1,0

Tab. 19 Parität in den Untersuchungsgruppen mit und ohne Diabetes mellitus

Geburtsgewichte bei vorangegangenen Schwangerschaften

In der Gruppe mit IUGR lag das mittlere Geburtsgewicht vorangegangener Schwangerschaften bei 2930g (Median), (Standardabweichung = 489,6g). Bei 26 Frauen (13,8%) gab es eine vorangegangene zweite Gravidität. Hier wurde ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 2905g (Median) errechnet. Die Standardabweichung betrug 544,6g.

In der Gruppe mit fetaler Makrosomie war dagegen das Geburtsgewicht bereits geborener Kinder mit 3540g (Median) signifikant höher als in dem Vergleichskollektiv IUGR ($p < 0,05$).

Geburtsgewichte bei vorangegangenen Schwangerschaften	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR	IUGR	Makrosomie	Makrosomie
Median	3000	2850	3500	3570
Standardabweichung	532,4	476,5	602,2	526,8

Tab. 20 Häufigkeitsverteilung der Geburtsgewichte bei vorangegangenen Schwangerschaften mit und ohne Diabetes mellitus

Auffällig war, dass bei Frauen in der Gruppe mit fetaler Makrosomie ohne diabetische Stoffwechsellaage die vorangegangenen Kinder im Mittel mehr als 100g schwerer waren als in der Subgruppe mit Diabetes mellitus.

Maternales Gewicht am Anfang der Schwangerschaft

Das mütterliche Ausgangsgewicht zu Beginn der Schwangerschaft lag in der Gruppe mit fetaler Makrosomie signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($p < 0,05$)(siehe Tab. 21).

Gewicht in kg	IUGR n=189	Makrosomie n=155
Median	55,8	65
Standardabweichung	10,1	12,5
Minimum und Maximum	42-96	45-121

Tab. 21 Mütterliches Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft

Dies war unabhängig von einer zugrunde liegenden Diabeteserkrankung (siehe Tab. 22).

Gewicht in kg	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR	IUGR	Makrosomie	Makrosomie
Median	59	55	65	65
Standardabweichung	11,5	9,7	14	11,8
Minimum und Maximum	50,7-94,5	42-96	50-121	45-105

Tab. 22 Mütterliches Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft

Frauen mit Diabetes mellitus/Gestationsdiabetes und IUGR hatten ein höheres Ausgangsgewicht als Frauen ohne Stoffwechselstörung. Ein signifikanter Unterschied fand sich jedoch nicht.

Gewicht am Ende der Schwangerschaft

In der Gruppe mit IUGR lag die Gewichtszunahme der Mutter („weight gain“) bei 12,2kg.

Die Gewichtsdiﬀerenz in der Untergruppe mit fetaler Makrosomie war mit 16,9kg signifikant höher ($p < 0,05$) als in der Gruppe mit IUGR. Diese Unterschiede waren unabhängig davon, ob mit der fetalen Wachstumsstörung ein mütterlicher Diabetes mellitus vergesellschaftet war oder nicht (siehe Tab. 23).

Gewicht in kg	IUGR n=189	Makrosomie n=155
Median	68	82
Standardabweichung	11,3	13,6
Minimum und Maximum	49,1-110	57-134

Tab. 23 Mütterliches Gewicht am Ende der Schwangerschaft

Betrachtet man die Kollektive in Abhängigkeit von einer diabetischen Stoffwechsellage, so ergibt sich folgendes Ergebnis:

Gewicht in kg	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR	IUGR	Makrosomie	Makrosomie
Median	66,4	68	83,3	81,8
Standardabweichung	9,6	11,5	14,6	13,0
Minimum und Maximum	55,8-101	49,1-110	58-134	57-120,5

Tab. 24 Mütterliches Gewicht am Ende der Schwangerschaft

Die Ergebnisse in den beiden Gruppen mit IUGR unterschieden sich nicht signifikant voneinander, ebensowenig die beobachteten Werte der beiden Gruppen mit fetaler Makrosomie. Die größte Gewichtszunahme war in der Gruppe mit fetaler Makrosomie *und* gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus zu beobachten (siehe Tab. 25).

	Diabetes mellitus Mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR n=23/23	IUGR n=166/166	Makrosomie n=48/50	Makrosomie n=105/105
Mittlere Gewichtszunahme in kg	6,5	13	17,3	16,6

Tab. 25 Durchschnittliche Gewichtsdiﬀerenz in den Untergruppen

In der Subgruppe mit IUGR und Diabetes mellitus war die Gewichtszunahme deutlich geringer als in den anderen Untersuchungsgruppen ($p < 0,01$).

Gewicht bei Geburt in kg	IUGR (n= 189)		Makrosomie (n=155)	
	n	%	n	%
< 70	99	52,4	18	11,6
70-90	69	36,5	92	59,4
≥ 90	21	11,1	45	29,0

Tab. 26 Mütterliche Gewichtsklassen in den Untersuchungsgruppen

In der Gruppe mit IUGR hatte die Mehrzahl der Mütter (52,4%) am Ende der Schwangerschaft ein Gewicht von weniger als 70kg.

Bei Fällen mit fetaler Makrosomie wiesen die Mütter in der deutlich überwiegenden Zahl ein Gewicht von mehr als 70kg auf. Ähnlich waren die Verhältnisse unter Berücksichtigung des mütterlichen Kohlehydratstoffwechsels.

Gewicht bei Geburt in kg	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR n=23/23		IUGR n=166/166		Makrosomie n=50/50		Makrosomie n=105/105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 70	14	60,9	85	51,2	4	8	12	11,4
70-90	6	26,1	63	38	28	56	66	62,9
≥ 90	3	13	18	10,8	18	36	27	25,7

Tab. 27 Mütterliche Gewichtsklassen mit und ohne Diabetes mellitus

3.2.1 Nüchternblutzucker und postprandialer Blutzucker (BZ)

Blutzucker mmol/l(mg/dl)	IUGR		Makrosomie	
	Nüchtern n=31/189	Postprandial n=30/189	Nüchtern n=80/155	Postprandial n=79/155
Median	4,6 (83)	7,6 (137)	4,5 (81,5)	6,6 (119)
Standardabweichung	0,7 (13,3)	1,8 (32,8)	0,9 (15,5)	2,0 (36,6)
Minimum und Maximum	3,1-5,9 (56-107)	3,7-11,5 (66-208)	2,8-8,0 (50-144)	4,2-19,0 (75-343)

Tab. 28 Mittlerer Nüchtern- und postprandialer Blutzuckerwert in den Untersuchungsgruppen

In 16,4% der Fälle mit IUGR wurde ein Nüchternblutzucker gemessen, bei Fällen mit Makrosomie waren es immerhin 51,6%. In der Gruppe mit IUGR wurde ein durchschnittlicher postprandialer Blutzucker von 7,6 mmol/l (137mg/dl) registriert. In der makrosomen Gruppe lag er durchschnittlich bei 6,6 mmol/l (119mg/dl). Es gab weder bei den Nüchtern-, noch bei den postprandialen Werten signifikante Unterschiede.

Nüchternblutzucker mmol/l (mg/dl)	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR n=18/23	IUGR n=13/166	Makrosomie n=40/50	Makrosomie n=40/105
Median	5,0 (90)	4,2 (75)	4,9 (88)	4,3 (77,5)
Standardabweichung	0,7 (13,2)	0,5 (9,9)	0,9 (17,0)	0,6 (11,3)
Minimum und Maximum	3,6-5,9 (64-107)	3,1-5,0 (56-90)	3,1-8,0 (55-144)	2,8-5,2 (50-93)

Postprandialer Blutzucker mmol/l (mg/dl)	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR n=18/23	IUGR n=12/166	Makrosomie n=40/50	Makrosomie n=39/105
Median	8,3 (149)	6,5 (117)	7,4 (132,5)	6,0 (109)
Standardabweichung	1,5 (27,1)	1,5 (27,3)	2,4 (43,4)	1,0 (18,1)
Minimum und Maximum	5,0-11,5 (81-208)	3,7-8,2 (66-148)	4,8-19,0 (87-343)	4,2-8,3 (75-150)

Tab. 29 Mittlerer Nüchtern- und postprandialer Blutzuckerwert mit und ohne Diabetes mellitus

Bei Diabetikerinnen und Gestationsdiabetikerinnen waren sowohl in der Gruppe mit IUGR als auch bei fetaler Makrosomie die BZ-Werte signifikant erhöht ($p < 0,05$). Postprandial war ein hochsignifikanter Unterschied in der Gruppe mit fetaler Wachstumsretardierung und diabetischer Stoffwechsellaage zu verzeichnen ($p = 0,006$).

3.2.2 Maximalwerte im Blutzuckertagesprofil der 30.-40. SSW

Blutzuckertagesprofile wurden nahezu ausschließlich zwischen der 30.-40. SSW durchgeführt. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen mit IUGR und Makrosomie.

Maximaler Blutzuckerwert in mmol/l (mg/dl)	IUGR n=15/189	Makrosomie n=19/155
Median	9,7 (174)	10,2 (184)
Standardabweichung	3,3 (60)	2,9 (52,1)
Minimum und Maximum	5,9-16 (106-288)	5,7-15,3 (103-276)

Tab. 30 Blutzuckertagesprofil in der SSW 30-40 bei IUGR und Makrosomie

Aufgrund der zu geringen Fallzahlen einer Wachstumsstörung ohne Diabetes mellitus, bei der Blutzuckertagesprofile dokumentiert waren, wurden diese nicht berücksichtigt.

Die durchschnittlichen BZ-Werte waren bei IUGR und Makrosomie fast identisch.

3.2.3 Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

In 18% (n=34/189) der Fälle mit IUGR und in 56% der Fälle mit fetaler Makrosomie wurde ein oGTT durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden nach einer Normwertskala (siehe 2.1) als unauffällig, grenzwertig oder pathologisch eingestuft.

oGTT	IUGR		Makrosomie	
	n=34/189	%	n=86/155	%
Unauffällig	11	5,8	38	24,5
Pathologisch	8	4,2	19	12,3
Grenzwertig	15	7,9	29	18,7

Tab. 31 Ergebnisse des oralen Glukosetoleranztestes nach IUGR und Makrosomie

Pathologische und grenzwertige Befunde fanden sich in der Makrosomie-Gruppe *häufiger* als in der IUGR-Gruppe. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Deutliche Unterschiede ergaben sich zwischen den diabetischen und nichtdiabetischen Schwangerschaften mit fetaler Makrosomie.

oGTT	Diabetes mit/ohne				Diabetes mit/ohne			
	IUGR n=20/23		IUGR n=14/166		Makrosomie n=44/50		Makrosomie n=42/105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Unauffällig	2	8,7	9	5,4	7	14,0	31	29,5
Pathologisch	8	34,8	0	-	19	38,0	0	-
Grenzwertig	10	43,5	5	3,0	18	36,0	11	10,5

Tab. 32 Ergebnisse des oralen Glukosetoleranztestes mit und ohne Diabetes mellitus

Der oGTT war in der Gruppe IUGR mit Diabetes mellitus signifikant häufiger ($p=0,035$) pathologisch als ohne Diabetes mellitus. In dem Kollektiv mit makrosomen Feten war dieser Unterschied hochsignifikant ($p=0,0001$).

3.2.4 Weitere Laborbefunde

Cholesterin

Der Cholesterinwert wurde in der Gruppe mit wachstumsretardierten Feten seltener als in der Gruppe mit fetaler Makrosomie bestimmt. Der Median betrug 7,4 mmol/l (285 mg/dl), die Standardabweichung 0,8 mmol/l (32,3mg/dl).

In der Gruppe mit fetaler Makrosomie lag der Cholesterinwert bei 6,6 mmol/l (253 mg/dl) (Median), die Standardabweichung bei 1,9 mmol/l (72,5 mg/dl). Die Unterschiede waren nicht signifikant. Der HDL- und LDL-Wert war in nur vier Fällen bestimmt worden.

Triglyceride

Im Schnitt lag der Wert für Triglyceride in der Gruppe mit IUGR bei 2,7 mmol/l (233 mg/dl) (Median), die Standardabweichung bei 1,0 mmol/l (90,9mg/dl).

Der Median in der makrosomen Gruppe wurde mit 3,4 mmol/l (298 mg/dl) errechnet (Standardabweichung= 1,7 mmol/l (151,3 mg/dl). Auch bei den Triglyceriden gab es keine signifikanten Unterschiede.

HbA1

In der Gruppe mit IUGR wurde in 7 Fällen der HbA1-Wert bestimmt. Der Median lag bei 6,1 % (Standardabweichung= 2,2)

Im Teilkollektiv mit fetaler Makrosomie war in 19 Fällen ein HbA1-Wert dokumentiert. Der Median war mit 7,1 % (Standardabweichung= 0,74) höher als in der Vergleichsgruppe.

HbA1	Diabetes		Kein Diabetes
	IUGR	Makrosomie	Makrosomie
Median	6,2	7,3	6,65
Standardabweichung	2,34	0,79	0,43

Tab. 33 Durchschnittliche HbA1-Werte mit und ohne Diabetes mellitus

Schwangerschaftsproteinurie

Proteinurie	IUGR n=189		Makrosomie n=155	
	n	%	n	%
Keine Proteinurie	147	77,8	109	70,3
Proteinurie	42	22,2	46	29,7

Tab. 34 Häufigkeitsverteilung der Proteinurie in den Gruppen IUGR und Makrosomie

Die semiquantitative Bestimmung der Eiweißausscheidung im Urin zeigte, dass bei IUGR seltener eine Proteinurie beobachtet wurde als bei fetaler Makrosomie. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Dabei korrelierte die Proteinurie mit dem Auftreten eines Gestationsdiabetes (Tab. 35).

Proteinurie	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR n=23/23		IUGR n=166/166		Makrosomie n=50/50		Makrosomie n=105/105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Proteinurie	16	69,6	131	78,9	33	66,0	76	72,4
Proteinurie	7	30,4	35	21,1	17	34,0	29	27,6

Tab. 35 Häufigkeit der Proteinurie in den Untersuchungskollektiven

In der Gruppe mit IUGR war häufiger eine Proteinurie zu beobachten, wenn gleichzeitig ein Diabetes mellitus bestand (26,1% versus 18,7%). Allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant.

Insgesamt wurde eine Proteinurie bei 32,9% der Frauen gefunden, die einen Diabetes mellitus hatten (n=24/73). Dagegen fand sich dieses Symptom nur bei 23,6% der stoffwechselgesunden Frauen.

Schwangerschaftsdiabetes

In der makrosomen Gruppe wurde häufiger eine Glukosurie diagnostiziert als in der Gruppe der zu kleinen Kinder, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Glukosurie	IUGR n=189		Makrosomie n=155	
	n	%	n	%
keine Glukosurie	172	91	132	85,2
Glukosurie	17	9,0	23	14,8

Tab. 36 Häufigkeit der Glukosurie in den Gruppen IUGR und Makrosomie

Die Tabelle 37 zeigt die Häufigkeitsverteilung einer Glukosurie in Abhängigkeit vom Kohlehydratstoffwechsel.

Glukosurie	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR n=23		IUGR n=166		Makrosomie n=50		Makrosomie n=105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Glukosurie	15	65,2	157	94,6	36	72,0	96	91,4
Glukosurie	8	34,8	9	5,4	14	28,0	9	8,6

Tab. 37 Häufigkeit der Glukosurie in den Untergruppen des Studienkollektivs

In der Gruppe mit Makrosomie wurde signifikant häufiger ($p < 0,0013$) eine Glukosurie beobachtet, wenn gleichzeitig noch ein Diabetes mellitus vorlag. Im Kollektiv der Fälle mit IUGR und Diabetes mellitus war der Unterschied zur Gruppe ohne Diabetes mellitus sogar hochsignifikant.

Ebenfalls hochsignifikant war in derselben Gruppe der Unterschied für eine Ketonurie im Vergleich zu dem Kollektiv ohne Diabetes mellitus ($p < 0,0001$). Bezüglich der fetalen Makrosomie fand sich dieser Unterschied nicht.

3.2.5 Applikation diabetogener Pharmaka

Corticoid-Lungenreifung

7,9% der Mütter im Teilkollektiv mit IUGR ($n = 15$) erhielten eine Corticoidtherapie. Im Teilkollektiv mit fetaler Makrosomie war die Applikation von Corticoiden hingegen nur in 2 Fällen (1,3%) indiziert.

Fenoterol

Eine Tokolysetherapie mit Fenoterol erfolgte in 23,3% ($n = 44$) der Schwangerschaften mit IUGR. Bei fetaler Makrosomie kam es in 12% zu einer therapiebedürftigen Wehentätigkeit ($n = 18$). Dabei waren Diabetikerinnen mit makrosomen Kindern signifikant häufiger ($p < 0,0055$) betroffen als stoffwechselgesunde Mütter von Kindern mit fetaler Makrosomie (22,0% versus 6,7%).

3.2.6 Diabetesdiät und Insulintherapie

Die Diabetesdiät wurde nach Broteinheiten (BE) festgelegt. In der Gruppe mit fetaler Makrosomie erhielten die Schwangeren zwischen 10 und 17 BE. 6 Frauen wurden kombiniert mit Diät und Insulintherapie behandelt, die Insulindosis rangierte zwischen 20 und 71 IE Insulin. Bei 31 Schwangeren in der makrosomen Gruppe wurde keine Therapie dokumentiert, weil aus verschiedenen Gründen (z.B. fehlende Compliance) keine stattfand.

In der retardierten Gruppe erhielten 2 Frauen eine kombinierte Therapie mit 30 bzw. 43 IE Insulin, die BE-Anzahl der mit Diät behandelten Frauen bewegte sich zwischen 13 und 17. In dem Kollektiv mit fetaler Makrosomie wurde signifikant häufiger eine Insulintherapie durchgeführt ($p = 0,46$) als in dem Kollektiv mit IUGR. Bezüglich der Diabetesdiät gab es keine signifikanten Unterschiede.

In der Gruppe der Diabetikerinnen, die eine Kombinationstherapie erhielten, kam eine fetale Wachstumsanomalie signifikant seltener vor als wenn nur eine Diät durchgeführt wurde bzw. wenn natürlich gar keine Therapie erfolgte ($p < 0,05$). Es bestand also eine positive Korrelation zwischen der Therapie bzw. Stoffwechselführung und dem fetalen Outcome.

	IUGR mit Diabetes mellitus n=23		Makrosomie mit Diabetes mellitus n=50	
	n	%	n	%
Diabetesdiät	12	52,2	13	26%
Insulintherapie und Diabetesdiät	2	8,7%	6	12%
Keine Therapie	9	39,1%	31	62%

Tab.38 Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Therapien

3.2.7 Ultraschallbiometrie

Häufiger als bei IUGR wurde im Teilkollektiv mit fetaler Makrosomie ein pathologischer Ultraschallbefund dokumentiert. Als pathologisch galten die Kriterien, wie sie unter 2.1.1 erläutert wurden.

Anzahl n	IUGR n=179/189		Makrosomie n=142/155	
	n	%	n	%
Unauffällig	79	41,8	44	28,4
Pathologisch	100	52,9	98	63,2

Tab. 39 Häufigkeitsverteilung pathologischer und normaler Ultraschallbefunde

Anzahl n	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR n=23		IUGR n=166		Makrosomie n=50		Makrosomie n=105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Unauffällig	7	30,4	72	43,4	8	16,0	36	34,3
Pathologisch	16	69,6	85	51,2	39	78,0	59	56,2

Tab. 40 Häufigkeitsverteilung pathologischer und normaler Ultraschallbefunde mit/ ohne Diabetes mellitus

Bei fetaler Makrosomie in Kombination *mit* Diabetes mellitus wurde signifikant häufiger ($p < 0,0117$) ein pathologischer Befund erhoben. Bei den Fällen mit IUGR gab es keinen signifikanten Unterschied.

3.2.8 Chronologie bei pathologischem Ultraschallbefund

Sowohl in dem Kollektiv der zu kleinen als auch in dem der zu großen Kinder boten mehr als die Hälfte der Ultraschallbefunde irgendwann eine Auffälligkeit: Im Kollektiv der retardierten Kinder (n=189) wurden im Verlauf der Schwangerschaft 116 Feten (61,4%) sonografisch auffällig. Im Kollektiv der fetalen Makrosomie (n=155) wurde bei 100 Feten eine sonografische Auffälligkeit registriert (64,5%). Sowohl die erste Auffälligkeit im Ultraschall (p=0,012) als auch die Normalisierung des Ultraschallbefundes (p=0,019) wurde in der Gruppe mit IUGR signifikant früher dokumentiert als in der Gruppe mit fetaler Makrosomie und dies, obwohl in den Fällen mit fetaler Makrosomie häufiger eine Auffälligkeit gesehen wurde.

In lediglich 9,5% (11/116) der Fälle mit IUGR kam es im Verlauf zu einer Normalisierung, bei den makrosomen Feten waren es 13% (13/100). Dagegen blieben 90,5% (105/116) mit IUGR und 87% (87/100) mit fetaler Makrosomie weiter auffällig. In den nächsten beiden Tabellen sind die Fälle aufgeführt, die sich im Verlauf der Beobachtung nach dokumentierter Verschlechterung wieder verbesserten und später wieder verschlechterten.

SSW	IUGR n=189		
	1. Auffälligkeit n=11	Normalisierung n=11	Verschlechterung n=5
Median	30	31	32
Minim. u. Maxim.	15-36	19-40	29-40

SSW	Makrosomie n=155		
	1. Auffälligkeit n=13	Normalisierung n=13	Verschlechterung n=2
Median	36	39	-
Minim. u. Maxim.	20-41	32-41	34 und 38

Tab. 41 Erstes pathologisches Testergebnis im Rahmen der Ultraschalldiagnostik und weiterer Schwangerschaftsverlauf

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde je zwei Schwangerschaftswochen früher eine sonographische Auffälligkeit dokumentiert (sowohl bei den Kindern mit IUGR (p=0,0219) als auch mit fetaler Makrosomie (p=0,0031) wurde das Signifikanzniveau erreicht).

Alle retardierten Kinder von Diabetikerinnen (23/23) wiesen eine Auffälligkeit im Ultraschall auf. Ohne Diabetes mellitus waren es immerhin noch 56,0% (93/166) mit pathologischem Befund (siehe Abb.7). Bei ca. 10% der Diabetikerinnen kam es im Verlauf zu einer Normalisierung, allerdings trat doppelt so häufig eine erneute Verschlechterung auf als bei den Schwangeren ohne diabetische Stoffwechselstörung. In der Gruppe mit fetaler Wachstumsretardierung und Diabetes mellitus wurde signifikant früher (p=0,164) wieder eine Normalisierung festgestellt als in der Gruppe ohne Diabetes mellitus. Die übrigen Unterschiede waren nicht signifikant.

Makrosome Kinder von diabetischen Schwangeren hatten in 78% (39/50) einen auffälligen Ultraschall, ohne mütterliche Stoffwechselstörung waren es 58,1% (61/105) der makrosomen Feten. Hier gab es

keine zeitlichen Differenzen in den Gruppen mit und ohne Diabetes mellitus. Eine Normalisierung des Befundes wurde in allen Fällen nur selten registriert.

SSW	IUGR mit Diabetes mellitus (nur Fälle, die sich wieder normalisierten)		
	1. Auffälligkeit n=3/23	Normalisierung n=3/23	Erneute Verschlechterung n=2/23
Median	22	24	30,5
Minim. u. Maxim.	15 -24	19-26	29 und 32

SSW	IUGR ohne Diabetes mellitus (nur Fälle, die sich wieder normalisierten)		
	1. Auffälligkeit n=8/166	Normalisierung n=8/166	Erneute Verschlechterung n=3/166
Median	30	31,5	39
Minim. u. Maxim.	26-36	26-40	32-40

SSW	Makrosomie mit Diabetes mellitus (nur Fälle, die sich wieder normalisierten)		
	1. Auffälligkeit n=6/50	Normalisierung n=6/50	Erneute Verschlechterung n=1/50
Median	35	39	-
Minim. u. Maxim.	20-38	32-41	34

SSW	Makrosomie ohne Diabetes mellitus (nur Fälle, die sich wieder normalisierten)		
	1. Auffälligkeit n=7/105	Normalisierung n=7/105	Erneute Verschlechterung n=2/105
Median	35	39	39
Minim. u. Maxim.	21-38	35-40	38 und 40

Tab. 42 Ergebnisse der Sonografiebefunde mit/ ohne Diabetes mellitus

Aus der Tab. 42 wird die im Mittel erreichte Schwangerschaftswoche ersichtlich, in der es zu einer Auffälligkeit, einer Normalisierung aber auch wieder zu einer Verschlechterung kam. Es gab deutliche Unterschiede in den retardierten Gruppen, bei den makrosomen Feten mit Diabetes mellitus der Mutter wurden jedoch keine früheren Pathologika im Ultraschall festgestellt.

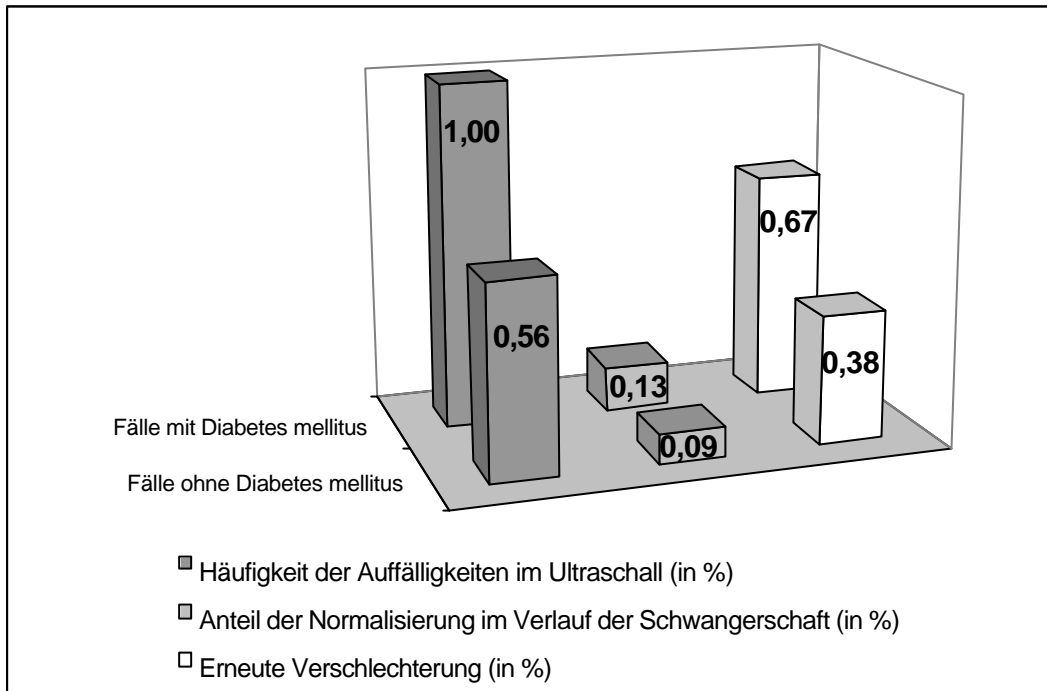


Abb.6 Sonografiebefunde in der Gruppe mit fetaler Retardierung

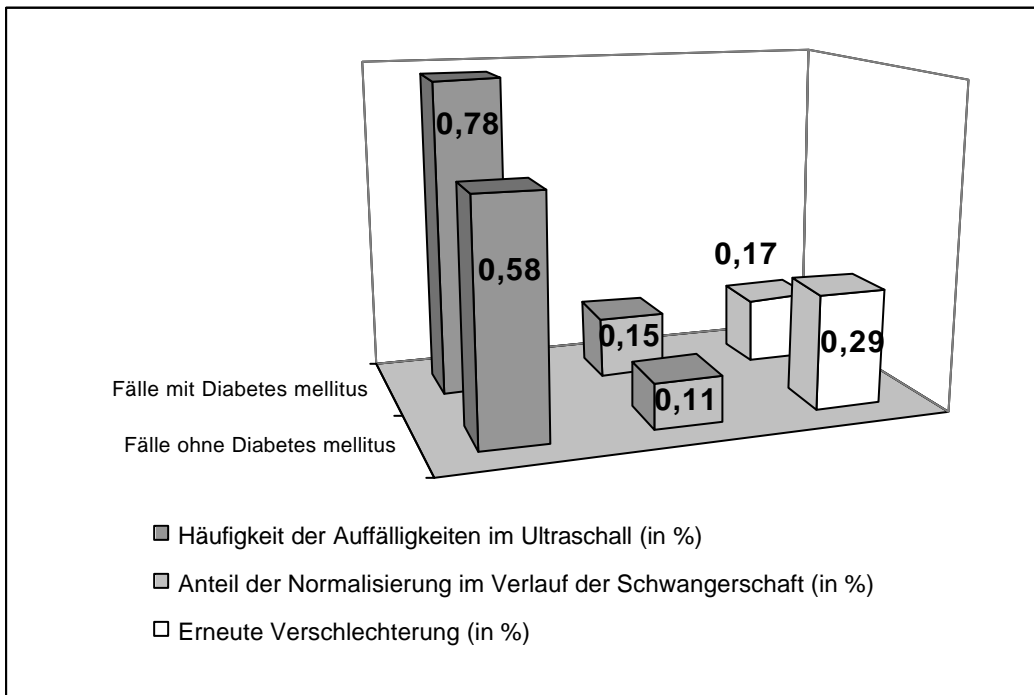


Abb.7 Sonografiebefunde in der Gruppe mit fetaler Makrosomie

3.2.9 Dopplersonografie

In der Gruppe mit IUGR wurden deutlich mehr ($p < 0,05$) pathologische Dopplerbefunde erhoben als in der Gruppe mit fetaler Makrosomie.

Anzahl n	IUGR n=189		Makrosomie n=155	
	n	%	n	%
Unauffällig	24	12,7	50	32,3
Pathologisch	51	27	4	2,6
Grenzwertig	11	5,8	0	-

Tab. 43 Ergebnisse dopplersonografischer Untersuchungen bei IUGR und fetaler Makrosomie

Anzahl n	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR n=19/23		IUGR n=67/166		Makrosomie n=22/50		Makrosomie n=32/105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Unauffällig	5	21,7	19	11,4	20	40,0	30	28,6
Pathologisch	13	56,5	38	22,9	2	4,0	2	1,9
Grenzwertig	1	4,3	10	6,0	0	-	0	-

Tab. 44 Ergebnisse dopplersonografischer Untersuchungen mit/ ohne Diabetes mellitus

Bei IUGR und Diabetes mellitus wurde am häufigsten ein pathologischer Dopplerflowbefund gesehen (56,5%). Es gab keine signifikanten Unterschiede.

3.2.10 Chronologie pathologischer Dopplerbefunde

In der Gruppe mit IUGR traten pathologische Dopplerbefunde im Mittel nach 34 SSW auf. Die Vorwarnzeit pathologischer Dopplerbefunde bis zur Entbindung betrug im Mittel maximal acht Wochen. Die Streubreite der Ergebnisse war bei Fällen mit IUGR größer als bei fetaler Makrosomie.

SSW	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR n=23	IUGR n=166	Makrosomie n=50	Makrosomie n=105
Median	33	35	32	37
Standard-abweichung	5,06	3,56	2,82	1,41
Minimum und Maximum	22-38	27-41	30-34	36-38

Tab. 45 Durchschnittliche SSW, in der erstmals ein pathologischer Dopplerflowbefund auftrat mit/ ohne Diabetes mellitus

Es fanden sich in keinem Kollektiv signifikante Unterschiede. Eine Normalisierung und erneute Verschlechterung des Dopplerbefundes wurde nur in sehr seltenen Fällen registriert.

3.2.11 Fruchtwassermenge

In der Gruppe mit IUGR waren signifikant häufiger Auffälligkeiten der Fruchtwassermenge zu verzeichnen, wenn gleichzeitig ein Diabetes vorlag ($p < 0,05$). Auch in der Gruppe mit Makrosomie fand sich signifikant häufiger eine abnorme Fruchtwassermenge bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus ($p < 0,05$). Bei fetaler Makrosomie und Diabetes mellitus wurde signifikant häufiger ein Polyhydramnion als ein Oligohydramnion beobachtet ($p < 0,05$).

Anzahl n	Diabetes mellitus mit/ohne n=174/189				Diabetes mellitus mit/ohne n=136/155			
	IUGR		IUGR		Makrosomie		Makrosomie	
	n=23/23	%	n=151/166	%	n=49/50	%	n=87/105	%
Normale FW-Menge	12	52,2	115	69,3	31	62,0	74	70,5
Polyhydramnion	4	17,4	2	1,2	14	28,0	2	1,9
Oligohydramnion	7	30,4	34	20,5	4	8,0	11	10,5

Tab. 46 Sonografisch bestimmte Fruchtwassermenge in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Bei IUGR wurde in 21,7% ein Oligohydramnion gefunden (41/189), bei fetaler Makrosomie nur in 9,7% (15/155).

Es konnten keine Unterschiede gefunden werden, welcher sonografische Parameter früher in Erscheinung trat, die somatischen Messungen einer fetalen Makrosomie oder das Polyhydramnion. In der Gruppe mit Diabetes mellitus und fetaler Makrosomie wurde im Mittel in der 34. SSW (Median) sowohl eine Makrosomie als auch ein Polyhydramnion diagnostiziert, ohne Diabetes mellitus wurde in der 38,5. SSW (Median) die Diagnose von beiden Parametern gestellt. Im Kollektiv mit Diabetes mellitus zeigten die Mittelwerte eine geringe Verschiebung zugunsten des Parameters Fruchtwasser, da es durchschnittlich in

der 33,9.SSW als Polyhydramnion erkannt wurde (Stdabw. 2,53), während der Mittelwert bei der Erkennung der fetalen Makrosomie bei 34,5 SSW (Stdabw. 2,24) lag.

3.3 Geburtsbefunde

3.3.1 Schwangerschaftsalter bei Geburt

Graviditäten mit IUGR wurden früher beendet als jene mit fetaler Makrosomie. Als mögliche Ursache war eine deutlich höhere Rate einer drohenden Asphyxie zu verzeichnen mit 17,5% im Vergleich zu 3,9% bei fetaler Makrosomie. Diabetische Schwangerschaften wurden im Mittel eine Woche früher als Patientinnen der Kontrollgruppe ohne Diabetes mellitus entbunden. Als Hauptursache ist hier auch eine doppelt so häufige Fallzahl an drohender Asphyxie zu nennen im Vergleich zum Kollektiv ohne Diabetes mellitus (siehe Tab. 57).

Gestationsalter in SSW	IUGR n=189/189	Makrosomie n=154/155
Median	38	40
Standardabweichung	2,61	1,6
Minimum und Maximum	27-42	33-42

Tab. 47 Gestationsalter bei der Entbindung in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Gestationsalter in SSW	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR	IUGR	Makrosomie	Makrosomie
Median	37	38	39	40
Standardabweichung	3,31	2,49	1,78	1,47
Minimum und Maximum	27-41	27-42	33-41	33-42

Tab. 48 Gestationsalter bei der Entbindung in den Untersuchungsgruppen mit und ohne Diabetes

In der Gruppe mit fetaler Makrosomie *und* Diabetes mellitus war das durchschnittliche Gestationsalter signifikant kürzer ($p < 0,05$) als in der Gruppe ohne Diabetes. Am häufigsten war die Ursache das pathologische Kardiotokogramm (CTG) (14% versus 8,5%), gefolgt von vorzeitiger Wehentätigkeit. (10,0% versus 3,8%) und Prä-/Eklampsie (6,0% versus 4,8%).

In der IUGR-Gruppe wurde ein signifikanter Unterschied des Schwangerschaftsalters ermittelt ($p < 0,05$), da doppelt so häufig eine drohende intrauterine Asphyxie bei Diabetes mellitus zur operativen Geburtsbeendigung zwang als ohne Stoffwechselstörung (siehe Tab.57).

3.3.2 Geburtsdauer

Zunächst ist die unterschiedliche Geburtsdauer bei IUGR und Makrosomie gegenübergestellt, die sich signifikant ($p=0,02$) unterschied. Vor der Auswertung wurden die Fälle, in denen eine Sectio caesarea vorgenommen wurde, ausgeschlossen und nur Spontangeburt sowie vaginaloperative Entbindungen berücksichtigt.

Geburtsdauer in Stunden	IUGR n=132/189	Makrosomie n=120/155
Median	5	7
Standardabweichung	4,51	5,51
Minimum und Maximum	1-25	1-33

Tab. 49 Mittlere Geburtsdauer bei pathologischem fetalen Wachstum

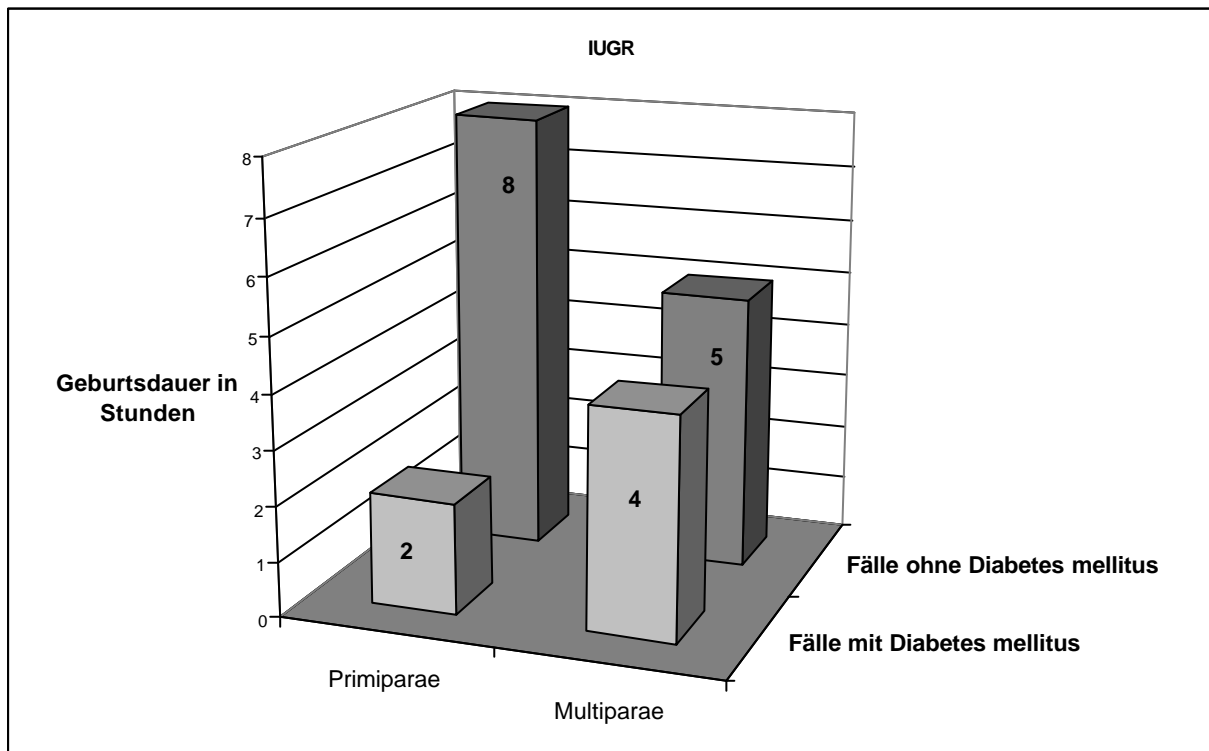


Abb. 8 Geburtsdauer (Median) der einzelnen Subgruppen bei IUGR

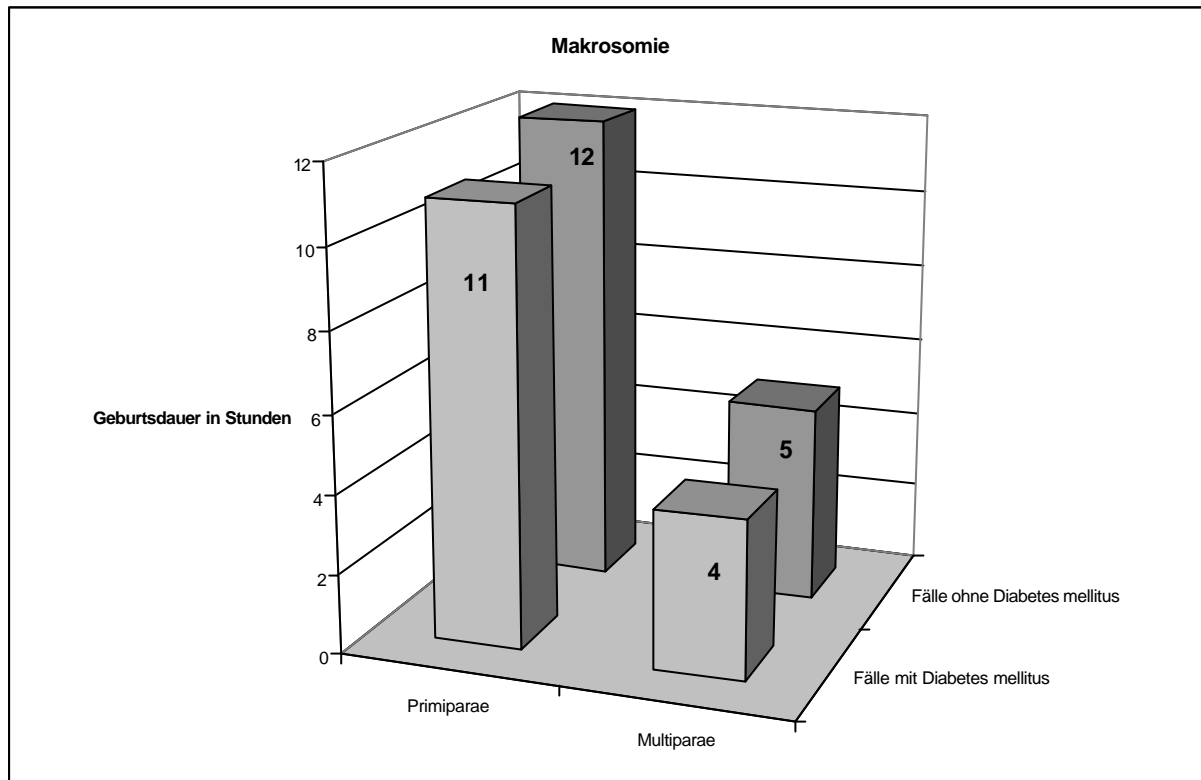


Abb. 9 Geburtsdauer (Median) der einzelnen Subgruppen bei fetaler Makrosomie

Bei fetaler Makrosomie lag die Geburtsdauer der Primiparae signifikant höher als bei den Multiparae ($p < 0,05$).

Geburtsdauer in Stunden	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR n=8/23	IUGR n=79/166	Makrosomie n=31/50	Makrosomie n=84/105
Median Primiparae	2	8	11	12
Median Multiparae	4	5	4	5
Standardabweichung	1,72	5,31	3,4	5,7
Minimum und Maximum	1-7	2-25	1-17	2-33

Tab. 50 Mittlere Geburtsdauer bei IUGR und fetaler Makrosomie mit und ohne Diabetes mellitus

Im Teilkollektiv mit IUGR dauerte die Geburt in der Gruppe mit Diabetes mellitus signifikant kürzer ($p=0,0064$) als in der Gruppe ohne Stoffwechselstörung.

Die Geburtsdauer war in der Gruppe Makrosomie nicht signifikant anders, ob Diabetes mellitus vorhanden war oder nicht.

Eine Form der Anaesthetie (Pudendusblockade oder Periduralanaesthetie) wurde im Teilkollektiv IUGR häufiger vorgenommen, wenn gleichzeitig ein Diabetes mellitus vorlag. In der Tab. 51 ist die Häufigkeit der Periduralanaesthetie angegeben.

Anzahl n	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR		IUGR		Makrosomie		Makrosomie	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Periduralanaesthesie	3	13	42	25,3	11	22	35	33,3

Tab. 51 Häufigkeit der Periduralanaesthesie (PDA) mit und ohne Diabetes mellitus

3.3.3 Geburtsmodus

Bei IUGR wurde etwas seltener eine Spontangeburt abgewartet und hier lag die Sectiorate mit 30,2% am höchsten. Signifikante Unterschiede wurden nicht gefunden.

Geburtsmodus	IUGR n=189		Makrosomie n=155	
	n	%	n	%
Spontan	119	63	100	64,5
Forceps	9	4,8	18	11,6
Vacuum	1	0,5	2	1,3
Sectio	57	30,2	35	22,6
Spiegelentbindung	3	1,6	-	-

Tab. 52 Geburtsmodus bei IUGR und Makrosomie

Im Falle einer IUGR ebenso wie im Falle einer fetalen Makrosomie war bei gleichzeitig vorhandenem Diabetes mellitus die Sectiorate erhöht (39,1% bzw. 30,0%).

Einen signifikanten Unterschied gab es in der retardierten und auch in der makrosomen Gruppe nicht. Dennoch ist auffällig, dass bei fetaler Makrosomie und vorliegender Stoffwechselstörung in 30% eine Sectio notwendig wurde (19% bei stoffwechselgesunden Schwangeren).

Geburtsmodus	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR n=23/23		IUGR n=166/166		Makrosomie n=50/50		Makrosomie n=85/105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Spontan	13	56,5	106	63,9	29	58,0	71	67,6
Forceps	-	-	9	5,4	5	10,0	13	12,4
Vacuum	-	-	1	0,6	1	2,0	1	1,0
Sectio	9	39,1	48	28,9	15	30,0	20	19
Spiegelentbindung	1	4,3	2	1,2	-	-	-	-

Tab. 53 Geburtsmodus mit und ohne Diabetes mellitus

3.3.4 Fetale Lage bei Geburt

Die vordere Hinterhauptslage war bei Makrosomie häufiger als bei IUGR, in beiden Fällen kam sie jedoch in über 80% vor. Häufiger als bei Makrosomie wurden bei IUGR seltenere Lagen wie Beckenendlage (5,8% versus 3,2%) oder Querlage beobachtet. Die Querlage wurde bei IUGR dreimal dokumentiert und kam bei fetaler Makrosomie nicht vor. Es gab keine signifikanten Unterschiede.

3.3.5 Geschlecht des Neugeborenen

In der Gruppe mit IUGR fanden sich geringfügig mehr weibliche (51%) als männliche (49%) Neugeborene. Umgekehrt waren die Verhältnisse bei fetaler Makrosomie (57% männliche, 43% weibliche Neugeborene).

Hierbei ergab die Berücksichtigung diabetischer Stoffwechselstörungen keine wesentlichen Unterschiede (siehe Tab. 54). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Geschlecht des Neugeborenen	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR		IUGR		Makrosomie		Makrosomie	
	n=23	%	n=166	%	n=50	%	n=105	%
Weiblich	12	52,2	85	51,2	20	40,0	47	44,8
Männlich	11	47,8	81	48,8	30	60,0	58	55,2

Tab. 54 Verteilung des Geschlechts mit und ohne Diabetes mellitus

3.3.6 Geburtsgewicht

Die dystrophen Neugeborenen waren bei behandeltem mütterlichen Diabetes/ Gestationsdiabetes im Mittel 160g leichter, makrosome Kinder dagegen nur unwesentlich schwerer als bei stoffwechselgesunden Schwangeren.

Geburtsgewicht in Gramm	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR n=23	IUGR n=166	Makrosomie n=50	Makrosomie n=105
Median	2370	2530	4195	4170
Standardabweichung	590,3	457,3	341,2	234,5
Minimum und Maximum	730-2850	850-2950	3410-5020	2900-4650

Tab. 55 Geburtsgewicht in den Untersuchungsgruppen

3.3.7 Länge bei Geburt

Im Mittel waren die Kinder mit IUGR 48 cm, die Kinder mit fetaler Makrosomie 54 cm lang. In allen Teilkollektiven ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

3.3.8 Indikationen für operative Entbindungen

In 66,7% der retardierten Fälle und 65,8% der Fälle mit fetaler Makrosomie konnte eine Spontangeburt abgewartet werden. In den restlichen Fällen kam es zur operativen Geburtsbeendigung. Zwischen der makrosomen und der retardierten Gruppe gab es hochsignifikante Unterschiede. In Tab. 56 sind die Gründe im einzelnen aufgeführt:

Anzahl n	IUGR		Makrosomie	
	n=63/189	%	n=53/155	%
Geburtsstillstand	5	2,6	28	18,1
Drohende Asphyxie	33	17,5	6	3,9
Drohende Uterusruptur	2	1,1	6	3,9
Mutter nicht kooperativ	4	2,1	6	3,9
Resectio	1	0,5	2	1,3
Beckenendlage	6	3,2	3	1,9
Condyloma acc.	1	0,5	-	-
Vorzeitige Plazentalösung	2	1,1	1	0,6
Präeklampsie	9	4,8	1	0,6

Tab. 56 Häufigkeitsverteilung der Indikationen zur operativen Geburtsbeendigung in der retardierten und makrosomen Gruppe

In der nächsten Tabelle sind die Indikationen unter Berücksichtigung einer diabetischen Stoffwechselstörung aufgegliedert.

Anzahl n	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR		IUGR		Makrosomie		Makrosomie	
	n=8	%	n=55	%	n=21	%	n=32	%
Geburtsstillstand	-	-	5	3,0	10	20,0	18	17,1
Drohende Asphyxie	7	30,4	26	15,7	3	6,0	3	2,9
Drohende Uterusruptur	-	-	2	1,2	2	4,0	4	3,8
Mutter nicht kooperativ	-	-	4	2,4	1	2,0	5	4,8
Resectio	-	-	1	0,6	1	2,0	1	1,0
Beckenendlage	-	-	6	3,6	2	4,0	1	1,0
Condyloma acc.	-	-	1	0,6	-	-	-	-
Vorzeitige Plazentalösung	-	-	2	1,2	1	2,0	-	-
Präeklampsie	1	4,3	8	4,8	1	2,0	-	-

Tab. 57 Häufigkeitsverteilung der Indikationen zur operativen Geburtsbeendigung mit und ohne Diabetes mellitus

Bezüglich der Indikationen für eine operative Geburtsbeendigung gab es im Vergleich von fetaler Makrosomie und IUGR hochsignifikante Unterschiede. Die zusätzliche Diagnose eines Diabetes mellitus hatte lediglich bei der fetalen IUGR Auswirkungen auf die Indikationsstellungen bei doppelt so vielen Fällen mit drohender intrauteriner Asphyxie.

Häufig war in den Risikokollektiven grünes Fruchtwasser zu beobachten. Es kam in der Gruppe mit IUGR ohne Diabetes mellitus signifikant häufiger vor (12,0%) als bei Diabetes mellitus (4,3%).

Anzahl n	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR		IUGR		Makrosomie		Makrosomie	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grünes Fruchtwasser	1	4,3	20	12,0	6	12,0	16	15,2

Tab. 58 Häufigkeit grünen Fruchtwassers in den einzelnen Kollektiven

3.3.9 1-Minuten-Apgar

Sowohl in der retardierten als auch in der makrosomen Gruppe war der 1-Minuten-Apgar-Wert schlechter bei zusätzlich vorhandenem Diabetes mellitus.

Apgar 0-10	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR n=23/23	IUGR n=165/166	Makrosomie n=50/50	Makrosomie n=105/105
Median	8	9	8	9
Standardabwg.	1,85	1,9	1,44	0,98
Minimum u. Maximum	2-10	1-10	2-10	4-10
1-Min.-Apgar \leq 7	n=6 (26,1 %)	n=34 (20,5 %)	n=8 (16 %)	n=14 (13,3 %)

Tab. 59 1-Minuten-Apgar-Werte bei IUGR und fetaler Makrosomie mit und ohne Diabetes mellitus

In der IUGR-Gruppe *mit* Diabetes mellitus kam es häufiger zu einem reduzierterem 1-Minuten-Apgar-Score als ohne Diabetes. In der makrosomen Gruppe war der Unterschied nicht signifikant.

3.3.10 Arterieller Nabelschnur-pH-Wert

Der arterielle Nabelschnur-pH-Wert unterschied sich nicht signifikant in den Gruppen mit fetaler Makrosomie und fetaler Wachstumsretardierung. Bei den dystrophen Neugeborenen wurde ein durchschnittlicher Nabelschnur-pH-Wert von 7,29 ermittelt (Stdabwg= 0,07). Die Werte bewegten sich zwischen 7,048 und 7,486.

Der durchschnittliche Nabelschnur-pH-Wert in der Gruppe der makrosomen Kinder lag bei 7,30 (Standardabweichung=0,063). Alle Werte dieses Teilkollektivs rangierten zwischen 6,947 und 7,496. Makrosome diabetische Kinder sowie Fälle mit IUGR und Diabetes mellitus wiesen das höchste Azidoserisiko auf.

Arterieller Nabelschnur-pH-Wert	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR n=23	IUGR n=166	Makrosomie n=50	Makrosomie n=105
Median	7,268	7,295	7,307	7,297
Standard-abwg.	0,073	0,076	0,07	0,057
Minimum u. Maximum	7,148-7,398	6,947-7,408	7,048-7,486	7,103-7,496
pH < 7,20	n=3 (13,0%)	n=10 (6,0%)	n=4 (8%)	n=3 (2,9%)
pH < 7,10	n=1 (4,3%)	n=3 (1,8%)	n=1 (2%)	-

Tab.60 Arterieller Nabelschnur-pH-Werte in den einzelnen Kollektiven

Am häufigsten war ein niedriger Nabelschnur-pH-Wert in der retardierten Gruppe mit Diabetes mellitus zu beobachten. Die Werte waren jedoch nicht signifikant.

3.3.11 Postpartale Blutzuckerwerte der Neugeborenen

In der IUGR-Gruppe wurden generell geringere Blutzuckerwerte gemessen als in der makrosomen Gruppe, auch wenn diese Unterschiede nicht signifikant waren. Wenn gleichzeitig noch ein Diabetes mellitus vorhanden war, dann waren in der retardierten Gruppe die Werte am niedrigsten. In den beiden Subgruppen mit fetaler Makrosomie waren die Werte nahezu identisch. Allerdings wiesen makrosome Kinder bei diabetischer Stoffwechselstörung der Mutter das höchste Hypoglykämierisiko auf (24%).

Postpart. BZ in mmol/l (mg/dl)	Diabetes mellitus mit/ohne		Diabetes mellitus mit/ohne	
	IUGR n=23	IUGR n=166	Makrosomie n=50	Makrosomie n=105
Median	2,1 (37)	2,2 (39)	2,2 (40,5)	2,2 (40)
Standard-abwg.	1,2 (21,9)	1,0 (18,4)	1,0 (17,4)	1,0 (17,8)
Minimum u. Maximum	1,1-4,5 (19-81)	0,8-5,9 (15-106)	0,6-4,7 (11-84)	0,6-7,3 (11-131)
BZ < 1,7mmol/l (30mg/dl)	n=3 (13,0%)	n=14 (8,4%)	n=12 (24,0%)	n=14 (13,3%)

Tab. 61 Postpartale Blutzuckerwerte der Neugeborenen mit und ohne Diabetes mellitus

3.3.12 Fetale Fehlbildungen und Geburtstraumata

In der Gruppe mit IUGR wurden häufiger Fehlbildungen beobachtet (n=12; 6,3%) als in der makrosomen Gruppe (n=6; 3,9%).

Auffällig war, dass bei fetaler Makrosomie zwei fetale Geburtsverletzungen auftraten.

Fetale Fehlbildungen / Geburtstraumata	IUGR		Makrosomie	
	n=177/189	%	n=155/155	%
keine Fehlbildung	165	87,3	149	96,1
Klavikulafraktur	-	-	2	1,3
Kranio-spinale Defekte	1	0,5	-	-
Rumpf-u. Organdefekte	-	-	-	-
Bauchwanddefekte	2	1,1	-	-
Thoraxorgandefekte	1	0,5	-	-
Dystrophie	1	0,5	-	-
Offenes Foramen ovale	1	0,5	-	-
Hydrozele testis	2	1,1	3	1,9
Lippen-Kiefer-G.-Spalte	1	0,5	1	0,6
Struma	1	0,5	-	-
Kryptorchismus	1	0,5	-	-
Hydrozephalus	1	0,5	-	-

Tab. 62 Fehlbildungen oder Geburtstraumata in der Gruppe mit IUGR und fetaler Makrosomie

Die Fehlbildungsrate bei den 73 Diabetikerinnen betrug insgesamt 6,8% und lag damit über der erwarteten Prävalenz von 3-4%.

Die nächste Tabelle zeigt die Verteilung im Teilkollektiv mit und ohne Diabetes mellitus. Die Differenz zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant.

In der makrosomen Gruppe wurde unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl betroffener Kinder kein signifikanter Unterschied beobachtet.

Fetale Fehlbildungen/ Geburtstraumata	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR		IUGR		Makrosomie		Makrosomie	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Keine Fehlbildung	19	82,6	146	88	48	96	101	96,2
Klavikulafraktur	-	-	-	-	-	-	2	1,9
Kranio-spinale Defekte	-	-	1	0,6	-	-	-	-
Rumpf-u. Organdefekte	3	13,0	8	4,8	-	-	-	-
Bauchwanddefekte	-	-	2	1,2	-	-	-	-
Thoraxorgandefekte	-	-	1	0,6	-	-	-	-
Dystrophie	-	-	1	0,6	-	-	-	-
Offenes Foramen ovale	-	-	1	0,6	-	-	-	-
Hydrozele testis	-	-	2	1,2	2	4,0	1	1,0
Lippen-Kiefer-Gaumen S.	-	-	1	0,6	-	-	1	1,0
Struma	-	-	1	0,6	-	-	-	-
Kryptorchismus	-	-	1	0,6	-	-	-	-
Hydrozephalus	-	-	1	0,6	-	-	-	-

Tab. 63 Häufigkeitsverteilung fetaler Fehlbildungen und Geburtstraumata bei Schwangerschaften mit und ohne Diabetes mellitus

Rumpf- und Organdefekte kamen in der Gruppe mit IUGR und Diabetes mellitus nicht signifikant häufiger vor als in der Gruppe ohne diabetische Störung.

3.3.13 Verlegung auf eine Neugeborenenintensivstation

In der Gruppe mit IUGR wurden 48,7% der Kinder auf eine neonatologische Intensivstation verlegt, bei den makrosomen Kindern waren es 31%.

Anzahl n	Diabetes mellitus mit/ohne				Diabetes mellitus mit/ohne			
	IUGR		IUGR		Makrosomie		Makrosomie	
	n=23	%	n=166	%	n=50	%	n=105	%
Verlegung	15	65,2	77	46,4	18	36,0	30	28,6

Tab. 64 Häufigkeitsverteilung in den Gruppen mit IUGR und fetaler Makrosomie

Im Teilkollektiv mit IUGR wurde etwas häufiger eine Verlegung vorgenommen, wenn gleichzeitig ein Diabetes mellitus vorlag. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede.

In 18% (n= 34) der retardierten Fälle kam es wegen Unreife/Mangelgeburt zu einer Verlegung. 17 Kinder entwickelten einen Ikterus neonatorum (19,0%). Achtmal (4,2%) erfolgte die Verlegung wegen

einer Asphyxie. In 7 Fällen (3,7%) kam es zu einem Atemnotsyndrom. 5 Neugeborene litten an einer Adaptationsstörung (2,6%), ebenfalls 5 Kinder erlitten eine generalisierte Infektion.

In der Gruppe der makrosomen Kinder war der Ikterus der häufigste Verlegungsgrund (11%). Mit jeweils 5,2% war eine mütterliche Stoffwechselstörung bzw. eine Adaptationsstörung der Grund für eine intensivmedizinische Versorgung.

In der IUGR-Gruppe *ohne* Diabetes mellitus war der häufigste Verlegungsgrund die Unreife/Mangelgeburt (17,5%). Weiterhin häufig waren der Ikterus neonatorum (8,4%), die Asphyxie (4,2%) und das Atemnotsyndrom (3,6%).

Im Teilkollektiv mit IUGR und Diabetes mellitus war die häufigste Ursache einer Verlegung die Asphyxie (21,7%). Der Neugeborenenikterus kam in 23% vor und in 8,7% erfolgte eine Verlegung wegen Adaptationsstörungen.

In der makrosomen Gruppe kam es *ohne* Diabetes mellitus in 10,5% wegen eines Ikterus neonatorum zur Verlegung und in 12% der Fälle *mit* Diabetes mellitus. In weiteren 6,7% war eine Adaptationsstörung die Indikation zur Verlegung. In der Gruppe Makrosomie *mit* Diabetes mellitus war eine mütterliche Stoffwechselstörung am häufigsten für eine Verlegung verantwortlich (14%).

4. DISKUSSION

4.1 Problemstellung

Ein nicht diagnostizierter oder nicht behandelter Diabetes mellitus während der Schwangerschaft stellt nach wie vor ein großes Risiko für Mutter und Kind dar. Die Verbindung zwischen einer Hyperglykämie bei der Mutter und einem ungünstigeren Ausgang der Schwangerschaft wurde in der Literatur hinreichend dokumentiert (Soler, Soler, Malins 1978 S.343), (Al-Najashi 1995 S.133), (Bassaw et al. 1995 S.8).

Als Folge diabetischer Stoffwechselstörungen kommt es während der Schwangerschaft gehäuft zu fetalen Fehlbildungen, fetaler Makrosomie aber auch zu Funktionsstörungen der Plazenta mit Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsstörung. Fuhrmann et al. (1984 S. 175) berichteten einen Rückgang der fetalen Malformationen bei Einhaltung normaler mütterlicher Blutglukosewerte schon *vor* Konzeption von 6,6% auf 1,1%.

Zu den typischen Komplikationen in der Neonatalperiode zählen vor allem Hypoglykämien, Large-for-gestational-age-infants, Small-for-gestational-age-infants, Lungenunreife, die Hyperbilirubinämie, Hypokalzämie und Hypomagnesiämie (Suevo 1997 S.26). Während das ungeborene Kind der Typ 1-Diabetikerin bereits am Beginn der Schwangerschaft gefährdet ist, gilt dies für die Feten von Gestationsdiabetikerinnen vor allem im letzten Trimenon, da die insulinogene Kapazität des mütterlichen Stoffwechsels häufig erschöpft ist (Freinkel 1980 S.1033).

Da der Gestationsdiabetes eine sehr häufige Schwangerschaftsstörung ist, kommt dessen Therapie große Bedeutung zu. In den letzten Jahrzehnten ist die hierdurch bedingte perinatale Mortalität zwar gesunken, beträgt aber immerhin noch 3-5%, dagegen 1-2% bei nichtdiabetischen Schwangerschaften (Ullrich, Yeater 1995 S.148) bzw. 6,4% bei diabetischen Schwangerschaften und 1,5% bei unauffälligen Schwangerschaften (O'Sullivan et al. 1973 S. 902). Die Morbidität, welche das large-for-gestational-age-infant, das small-for-gestational-age-infant, die Unreife, Hypoglykämie und intrauterine Asphyxie umfasst, blieb problematisch (Suevo 1997 S.25), (Cordero u. Landon 1993 S.637), (Hod et al. 1991 S. 75), (Kolben et al. 1990 S.272), (Gabbe et al. 1977 S. 468).

Das Risiko einer Makrosomie steigt bei Gestationsdiabetes, vorheriger Geburt eines makrosomen Kindes oder bei mütterlichem Alter von mehr als 30 Jahren. (Pezzarossa et al. 1996 S.81), (Gabbe et al. 1977 S. 468), (Bianco et al. 1996 S. 921). Mütterliches Übergewicht führte bei Frauen mit Gestationsdiabetes nicht häufiger zur Makrosomie als bei übergewichtigen Frauen ohne Gestationsdiabetes (Pezzarossa et al. 1996 S. 81). Metzger fand Hinweise dafür, dass maternales Gewicht und maternale Plasmaglukosewerte unabhängige Faktoren für das fetale Wachstum sind (1991 S. 103). Gestützt wird diese Beobachtung auch durch O'Sullivan's Studienergebnisse, wonach die Zahl der Frauen, welche einen Diabetes mellitus entwickelten, in der Gruppe mit und ohne Übergewicht nicht signifikant unterschiedlich war (1982 S. 950).

Stützt man sich allein auf das Vorhandensein von solchen Risikofaktoren, werden maximal 50% aller betroffenen Fälle diagnostiziert (Coustan et al. 1989 S.558), (O'Sullivan et al. 1973 S. 897).

Ein weiteres Problem ist der Typ 2-Diabetes mellitus, der im Laufe des Lebens in bis zu 50% der Frauen mit vorangegangenen Gestationsdiabetes auftritt (Oats 1995 S.481).

Die variierenden Angaben zur Prävalenz eines Gestationsdiabetes von 1-5% sind durch nicht standardisierte Screeningtests zu erklären. (Metzger et al. 1991 S.197), (ACOG 1995 S.331). Darüber hinaus gibt es verschiedene weitere Kriterien wie zum Beispiel ein durchschnittlich höheres Alter der Schwangeren oder die Parität, die die Prävalenz beeinflussen. So fand sich in Gruppen mit durchschnittlich höherer Schwangerschaftsrate häufiger das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit dessen Komplikationen. Gesellschaftliche aber auch ethnische Unterschiede führen zu differenten Prävalenzdaten. Ein Gestationsdiabetes wird typischerweise in Ländern des mittleren Ostens häufig gesehen aber auch in bestimmten Bevölkerungsgruppen in England, hier insbesondere bei Immigranten aus dem indischen Subkontinent (Fraser 1994 S.F224), (ADA 1996 S.S5). Homko zeigte, dass in Pennsylvania, U.S.A. lateinamerikanische Frauen ein höheres Risiko hatten, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln als afroamerikanische Frauen (Homko et al 1995 S.1443).

Ursprünglich wurde der Screeningtest von O'Sullivan und Mahan (1974 S.817) entworfen mit einer Blutglukosemessung eine Stunde nach Gabe einer 50g Glukosedosis (O'Sullivan et al. 1973 S.896). Waren die Werte erhöht, wurde ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) zur Diagnosesicherung durchgeführt. Erfasst werden der Nüchternblutzucker sowie die postprandialen Werte nach ein, zwei und drei Stunden. Als pathologisch gelten ein oder mehr erhöhte Werte. Es gibt jedoch nach wie vor keine international einheitlichen Grenzwerte, wohl aber verschiedene Richtlinien, nach denen der oGTT als pathologisch eingestuft wird (Heyl u. Rath 1995 S.134), (Brustman et al. 1995 S.71) (Siehe Tabelle 5).

Aufgrund eines konsequenteren Screenings konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz eines Gestationsdiabetes höher ist, als in früheren Studien angenommen wurde (Engelgau et al. 1995 S.1029). Man fand auch heraus, dass sogar geringe mütterliche Hyperglykämien, die früher als eine normale Schwankungsbreite gedeutet wurden, das fetale Outcome verschlechtern konnten (Tallarigo et al. 1986 S. 989). Es wurden 50% mehr Frauen als Gestationsdiabetikerinnen eingeordnet, wenn die niedrigeren, von Carpenter und Coustan modifizierten Kriterien und nicht die von der National Diabetes Data Group empfohlenen angewandt wurden (Magee et al. 1993 S.615), (Coustan 1993 S. 599). Zwangsläufig erhöhte sich so die Inzidenz.

Kaufmann et al. diagnostizierten ebenfalls mehr Frauen mit Gestationsdiabetes (68,9%) unter Verwendung der Kriterien nach Carpenter und Coustan (Kaufmann et al. 1995 S.623), (Coustan et al. 1993 S.1140).

Pettitt et al. (1994 S.1265) verglichen den von der WHO empfohlenen einstufigen oralen Glukosetoleranztest mit dem zweistufigen Test, der von der National Diabetes Data Group (NDDG) in Anlehnung an O'Sullivan und Mahan empfohlen wird und fanden, dass bei den WHO-Kriterien häufiger eine kindliche Zustandsverschlechterung auftrat als bei Anwendung der NDDG-Kriterien.

Brustman et al. (1995 S.70) zeigten, dass bei einer Testdosis von 75g Glukose weniger Fälle mit Gestationsdiabetes diagnostiziert wurden als anhand der 100g- Dosis.

Um eine möglichst vollständige Erfassung von Frauen mit einem Gestationsdiabetes zu ermöglichen, empfahl die American Diabetes Association (ADA) noch bis vor wenigen Jahren ein Screening *aller* Schwangeren (1996 S.S29) ungeachtet des Vorliegens von Risikofaktoren. Ein vollständiges Screening ist nicht zuletzt deshalb von Bedeutung, weil 65% der Gestationsdiabetikerinnen innerhalb eines Zeitraumes von 12 bis 18 Jahren einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln (Coustan 1991 S.16). Die American Diabetes Association hat jedoch ihre Empfehlungen für ein Screening geändert und unterscheidet nun Frauen mit niedrigem, durchschnittlichem und hohem Risiko, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln. Danach erhalten Frauen mit niedrigem Risiko kein Screening mehr. Eine Frau mit niedrigem Risiko wurde definiert als: jünger als 25 Jahre, normalem präkonzeptionellen Körpergewicht, einer ethnischen Gruppe mit niedriger Prävalenz angehörend, kein Familienmitglied ersten Grades mit

einem Diabetes mellitus, keine Anamnese einer gestörten Glukosetoleranz oder eines schlechten fetalen Outcomes (ADA 2000 S.S77).

4.2 Anamnestische und befundete Risiken

4.2.1 Inzidenz

Im vorliegenden Kollektiv (2423 Entbindungen) wurde in den Jahren 1987 bis 1989 eine diabetische Stoffwechsellage bei insgesamt 101 Frauen (4,2%) festgestellt. In 3,2% handelte es sich hierbei um einen Gestationsdiabetes (78/2423), in 0,9% um einen Typ 1-Diabetes. Diese Ergebnisse stimmen mit den Angaben anderer Autoren überein. In einer Studie des Mount Sinai Hospitals in New York hatten 3,2% der Schwangeren einen Diabetes mellitus (Berkowitz et al. 1992 S.965), (Naylor et al. 1997 S.1591), (Engelgau et al. 1995 S.1029). Mikulandra et al. (1993 S.554) fanden einen Gestationsdiabetes in 4,8%. Zu fast gleichen Ergebnissen (4,2%) kamen Martin et al. (1995 S.147). O'Sullivan und Mahan berichteten eine Inzidenzrate von 1,99% (1964 S.282). Andere Untersuchungsgruppen gaben die Inzidenz zwischen 3,1% und 6% an (Merkatz et al. 1980 S.253), (Mestman 1980 S.447), (American Diabetes Association 2000 S.S20). Moses und Colagiuri beschrieben eine Rate von 2,2% und fanden, dass im untersuchten Kollektiv etwa 50% der Schwangeren einen Gestationsdiabetes hatten, welcher nicht diagnostiziert worden war (1997 S.15).

Je nach Bevölkerungsgruppe (Berkowitz et al. 1992 S.967), (Coustan 1991 S.16), (Homko et al. 1995 S. 1443) und Diagnosekriterien liegt die Inzidenz eines Gestationsdiabetes also zwischen 3-12% (El Mallah et al. 1997 S.205), (Poon-King et al.1968 S.157). Mather et al. zeigten, dass die Bevölkerung Mittelamerikas beispielsweise ein hohes Risiko trägt, an Diabetes zu erkranken (1985 S.1082). King zeigte die unterschiedliche Prävalenz in den einzelnen Ländern auf, die von 0,6% bis 15,0% rangierten (1998 S.B10).

Die erwähnte Inzidenzrate von 1,99% stammt aus dem Jahr 1964. In den vergangenen Jahrzehnten zeichnete sich jedoch eine Verschiebung des Alters der Schwangeren nach oben ab, so dass die Häufigkeit des Gestationsdiabetes mit zunehmenden Lebensalter der Frauen auch zunahm und für eine höhere Inzidenz sorgte (King 1998 S.B11).

4.2.2 Familiäre Prädisposition für einen Diabetes mellitus

Im Gesamtkollektiv dieser Studie hatten 21,8% (n=75/344) eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus. Die Diabetikerinnen dieser Studie (n=73) hatten in 34,2% (n=25) eine positive Familienanamnese bezüglich eines Diabetes mellitus. Diese Zahl deckt sich weitgehend mit den Literaturangaben. Danach haben 30% aller Diabetikerinnen eine positive Familienanamnese (O'Sullivan, Mahan 1964 S.281), (Stoz et al. 1995 S. 139), nach Poon-King et al. hatten 33,7% der Diabetiker Angehörige mit dieser Stoffwechselsstörung (1968 S.157). Solomon et al. (1997 S. 1079) fanden ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes, wenn eine familiäre Prädisposition vorhanden war.

War ein Diabetes mellitus bei der Schwangeren bekannt, so war auch in diesem Studienkollektiv (n=344) in beiden Gruppen (IUGR und Makrosomie) häufiger eine positive Familienanamnese vorhanden. Allerdings waren die Unterschiede im Gegensatz zu Solomon und Mitarbeiter nicht signifikant. Möglicherweise wurde bei der Anamneseerhebung dezidiert nachgefragt, ob in der Familie eine diabetische Stoffwechselstörung bekannt war, wenn die Schwangere selbst darunter litt.

Eine deutlich höhere Rate für eine positive Familienanamnese (68,9%) fanden dagegen Bassaw et al. (1995 S.6). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die von ihnen untersuchte ethnische Gruppe darstellen (ADA 2000 S.S21).

4.2.3 Mütterliche Erkrankung und Schwangerschaftspathologie

Häufigste Ursache für ein zu kleines Neugeborenes war die Plazentainsuffizienz (18,1%) ohne weitere Angabe zur Ätiologie. In 13,2% war die Ursache ein Nikotinabusus und in 10,6% der Gestationsdiabetes. Makrosome Kinder fanden sich am häufigsten bei Gestationsdiabetikerinnen (28,4%). Zu geringeren Zahlen kamen Nasrat et al. (1996 S.119), die eine Makrosomierate von 19,1% in der Gruppe mit Gestationsdiabetes fanden. In ihrer Kontrollgruppe lag die Makrosomierate lediglich bei 6,8%.

Diese relativ hohe Zahl von knapp 30% steht im Widerspruch zu den Daten von Modanlou et al., die besagten, dass 10-13% der Makrosomiefälle durch einen Diabetes mellitus verursacht werden (Modanlou et al. 1980 S. 422), (Khan et al. 1994 S.24) und könnte durch eine weniger straffe Stoffwechselführung erklärt werden.

In dem Kollektiv aller 2423 Geburten lag die Inzidenz eines Typ 1-Diabetes mellitus und eines Gestationsdiabetes mit bestehender Makrosomie bei 2,06 % (50/2423) und war somit höher als die 0,44%, die von Kolben et al. (1990 S.275) beschrieben wurde. Kolben und Mitarbeiter begründeten dies selbst damit, dass nur präpartal bereits bekannte Diabetesfälle dokumentiert wurden.

Die Makrosomie im Gesamtkollektiv wies eine Inzidenz von 6,4% (155/2423) auf und deckt sich dagegen mit deren Angaben (Bayrische Perinatalerhebung 8,4%; eigene Klinik 7,9%), sowie mit den 5%, die von Lauszus et al. angegeben wurden (1999 S. 524). Niedrigere Zahlen fanden Modanlou und Mitarbeiter mit 1,3% (1980 S.421), ebenso wie Essel und Opai-Tetteh mit einer Inzidenz von 3,43 % (1995 S. 44), welche abhängig von den gewählten Einschlusskriterien für ein Screening und den Diagnosekriterien differierten.

In dieser retrospektiven Arbeit betrug die Häufigkeit einer Makrosomie bei vorliegendem Diabetes mellitus 31%. Pezzarossa et al. (1996 S.80) gaben 40% an, gegenüber lediglich 21% makrosomer Fälle bei Frauen ohne Diabetes mellitus. Nasrat et al. fanden ebenfalls signifikant höhere Geburtsgewichte, je schlechter die Glukoseeinstellung war (1996 S.120). In deutlich geringerem Ausmaß war der Diabetes mellitus in dieser Studie für IUGR verantwortlich (12,2%).

4.2.4 Mütterliches Alter

Zahlreiche Studien belegten, dass Frauen, deren Schwangerschaft durch Diabetes mellitus belastet wurde, älter waren als Schwangere ohne diese Stoffwechselstörung (Lauszus et al. 1999 S.523), (Nasrat et al. 1994 S.3), (Nasrat et al. 1996 S.119), (Engelgau et al.1995 S.1032). Ein Trend hin zur älteren Schwangeren innerhalb der Industriestaaten kann dafür verantwortlich sein, dass die Prävalenz des Gestationsdiabetes heute höher liegt als früher (Engelgau et al. 1995 S.1032).

In den Kollektiven der Frauen sowohl mit retardiertem als auch mit makrosomem Kind lag der Median bei 28 Jahren. Die Grafiken mit der Häufigkeitsverteilung zeigen zwar eine Betonung des jüngeren Alters bei den retardierten Neugeborenen. Dennoch kann anhand dieser vorliegenden Daten nicht bestätigt werden, dass eine fetale Makrosomie signifikant häufiger bei älteren Frauen vorkommt, wie es die Studie von Wolff et al. beschrieb. Dort betrug das durchschnittliche Alter bei normalgewichtigen Kindern 27,4 Jahre, bei mäßig übergewichtigen Neugeborenen schon 29,4 Jahre und bei Kindern über 4500g durchschnittlich 30,3 Jahre (1982 S.804). Eine andere Studie fand heraus, dass Teenager-Mütter häufiger leichtere Kinder gebären als ältere (Cogswell u. Yip 1995 S. 232). Dennoch gab es neben

diesen Studien aber auch die Beobachtung, dass sich in fortgeschrittenen mütterlichen Altersgruppen wiederum leichtere Kinder befanden als in der Altersgruppe zwischen 20 und 34 Jahren (Cogswell u. Yip 1995 S. 231), (Milner et al. 1992 S.284).

Ein signifikanter Unterschied des mütterlichen Alters wurde in dieser Arbeit nur in der Gruppe der retardierten Kinder mit Diabetes mellitus der Mutter gefunden: diese waren signifikant älter als jene mit retardiertem Kind aber *ohne* Diabetes mellitus. Andere Autoren kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Frauen mit Gestationsdiabetes älter waren als Frauen ohne diese Stoffwechselstörung. Die Treffsicherheit des mütterlichen Alters ist auf den kindlichen Zustand bezogen nicht sehr hoch, in Bezug auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde die Wichtigkeit bestätigt (King 1998 S.B9).

4.2.5 Parität und Geburtsgewichte vorheriger Schwangerschaften

Viele Studien belegten, dass Erstgeborene, bezogen auf ihr Gestationsalter, durchschnittlich leichter waren als ihre nachfolgenden Geschwister (Thomson et al. 1968), (Modanlou et al. 1980, S. 423), (Kolben et al. 1990 S. 271), (Essel u. Opai-Tetteh 1995, S. 44), (Cogswell u. Yip 1995 S. 230), (Nasrat et al. 1996, S. 119).

Bezüglich der Parität deckte sich die Studie mit den Angaben in der Literatur (Kolben et al. 1990, S. 274), denn es handelte sich in der Gruppe mit IUGR häufiger um Primiparae als in der Gruppe mit Makrosomie, signifikant waren diese Unterschiede jedoch nicht. Möglicherweise handelte es sich hier um ein zu kleines Kollektiv, so dass das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, denn die Tendenzen der oben genannten Zahlen sind eindeutig.

Wird nun noch auf das Vorhandensein eines Gestationsdiabetes fokussiert, so war in der Gruppe IUGR mit Diabetes mellitus die Anzahl der Primiparae (34,8%) geringer als in der Gruppe *ohne* Diabetes mellitus (46,4%). Die von vielen Autoren beschriebene Beobachtung der Häufung von gestörter Glukosetoleranz und Multiparität konnte reproduziert werden (Nasrat et al. 1994 S.3), (Lauszus et al. 1998 S.523), (King 1998 S.B11).

4.2.6 Mütterliches Gewicht

Viele Studien haben bereits auf den Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Gewicht und dem Gewicht des Neugeborenen hingewiesen. Mütter von makrosomen Feten waren bereits vor der Gravidität signifikant schwerer als Mütter, deren Kind normalgewichtig war (Udall et al. 1978 S.20). Die Ergebnisse dieser Studie entsprachen denen von Udall et al., denn Mütter, die ein makrosomes Kind zur Welt brachten, waren zu Beginn der Schwangerschaft ebenfalls signifikant schwerer als Mütter von retardierten Kindern. Dieser Befund war unabhängig von einem Vorhandensein eines Diabetes mellitus. In dieser Studie hatten nur 11,4% der Mütter mit makrosomen Kindern bei Geburt ein Gewicht von weniger als 70kg, während es bei den retardierten immerhin 52,4% waren. Diese Korrelation von Makrosomie und Übergewicht der Mutter wird durch andere Studien bestätigt. Übergewichtige Frauen haben ein höheres Risiko, ein makrosomes Kind zur Welt zu bringen als Frauen mit einem normalen Gewicht. In der Regel ist eine Frau mit makrosomem Kind schon präkonzeptionell übergewichtig (Pezzarossa 1996 S.81), (Lauszus et al. 1998 S.523), (Cogswell u. Yip 1995 S.233), (Essel u. Opai-Tetteh 1995 S.44).

In der Gruppe mit IUGR hatten 52,4% der Mütter am Ende der Schwangerschaft ein Gewicht von weniger als 70kg. Auch Kurjak und Zmijanac (1992 S.185) beobachteten, dass Frauen mit niedrigem Ausgangsgewicht oder einer geringen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ein höheres Risiko haben, ein Kind mit IUGR zur Welt zu bringen.

Leider fehlt in der vorliegenden Arbeit der Parameter der maternalen Körpergröße, so dass die Angabe des Body-Mass-Index (BMI) nicht möglich ist, welcher jedoch Voraussetzung für eine korrekte

Einordnung der Gewichtsangaben wäre. Von einem exzessiven Gewichtszuwachs (excessive weight gain=EWG) während der Schwangerschaft spricht man, wenn mehr als 12 kg zugenommen werden. Die mittlere Gewichtszunahme des Kollektivs mit den Merkmalen Makrosomie und Diabetes mellitus betrug 17,3kg, und auch ohne diabetische Stoffwechselstörung noch 16,6kg. Dies bestätigt Pezzarossa et al., der in einem bestimmten Gewichtszuwachs, bezogen auf das Geburtsgewicht, einen guten Vorhersagewert für alle Schwangerschaften sieht (1996 S.82). Diese Studie konnte jedoch nicht die von Pezzarossa et al. gemachte Beobachtung bestätigen, dass ein EWG >9-14 kg ein zweifach höheres Risiko für Makrosomie bei Frauen mit Gestationsdiabetes darstellt als bei Frauen ohne Gestationsdiabetes (1996 S. 81-82).

Legt man die Ergebnisse dieser Studie für das Prüfkriterium maternaler Gewichtszuwachs zugrunde, so zeigte sich nur in der Gruppe mit Makrosomie ein direkter Zusammenhang. Tabelle 25 zeigt einen mittleren Gewichtszuwachs in der Gruppe mit IUGR ohne Diabetes mellitus von immerhin 13kg, der zwar etwas geringer als in der Gruppe mit Makrosomie war, jedoch definitionsgemäß einem EWG entsprach. Anhand der Höhe der Gewichtszunahme innerhalb der Schwangerschaft läßt sich analog zur Makrosomie nicht auf die Wahrscheinlichkeit einer IUGR schließen. In dieser Studie war der Zuwachs in der Gruppe IUGR und Diabetes mellitus moderat mit 6,5kg, es läßt sich jedoch nicht daraus ersehen, ob in diesem Kollektiv nicht eine straffere Stoffwechselführung der Schwangeren erreicht werden konnte als in dem Kollektiv Makrosomie mit Diabetes mellitus. Der in dieser Studie beobachtete exzessive Gewichtszuwachs in einer retardierten Gruppe wurde auch von Johnson et al. in einer Untersuchung festgestellt und belegt, dass bei einem erhöhten Gewichtszuwachs während der Schwangerschaft die Gefahr eines retardierten Kindes (low birth weight=LBW) nicht reduziert ist, nur weil es ein signifikant erhöhtes Risiko für makrosome Kinder bei einer exzessiven Gewichtszunahme besteht (1992 S.366). Die Resultate in den Gruppen mit IUGR decken sich nicht mit den Befunden von Seidman et al., der zeigen konnte, dass mit der mütterlichen Gewichtszunahme eine statistisch signifikante lineare Beziehung zu dem Geburtsgewicht besteht (1989 S. 242).

Nach neueren Untersuchungen hat der präkonzeptionelle BMI einen höheren Vorhersagewert für Makrosomie als die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (DiGianni et al. 1996 S.445). Dies war auch in den vorliegenden Kollektiven so. Aufgrund der obengenannten Beobachtungen läßt das tatsächliche Gewicht mehr als der Gewichtszuwachs mit hoher Treffsicherheit insbesondere bei Makrosomie auf das zu erwartende fetale Gewicht schließen.

Diabetes mellitus hatte in keiner Gruppe einen signifikanten Einfluß auf den Gewichtszuwachs oder das tatsächliche Gewicht zu Beginn oder am Ende der Gravidität. Zum einen kann die Begründung darin liegen, dass Gestationsdiabetikerinnen, die als solche diagnostiziert wurden, eine intensivere Überwachung der Gewichtszunahme und der Diät erfuhren. Andererseits spielen mütterliches Gewicht und Blutglukosespiegel eine Rolle als unabhängige, aber signifikante Risikofaktoren für das fetale Outcome (Metzger 1991 S.103), (Engelgau et al. 1995 S.1032), (Langer u. Mazze 1988 S.1482). Langer et al. fanden eine signifikante Häufung von Übergewicht und höherem Lebensalter bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes im Vergleich zu Frauen ohne Gestationsdiabetes (Langer 1994 et al. S.1039).

4.2.7 Blutzuckerbestimmungen

In etwa 18% ist bei den Müttern retardierter Kinder ein oGTT durchgeführt worden, hingegen in 55,5% der Frauen mit makrosomen Kindern. Ein ähnliches Verhältnis wiesen die nüchtern und postprandial gemessenen Werte auf. Als mögliche Ursache für dieses Ungleichgewicht der Bestimmungen kann nicht gelten, dass eine IUGR später als eine Makrosomie erkannt worden wäre und zu Konsequenzen führte,

denn durchschnittlich ist bei IUGR in einer früheren SSW sonographisch ein pathologischer Befund erhoben worden als bei Makrosomie. Plausibel wäre die Erklärung, dass überwiegend nur eine Makrosomie in Verbindung mit einem Gestationsdiabetes gebracht worden ist und deshalb ein oGTT veranlasst wurde. In den makrosomen Teilkollektiven fanden sich häufiger als bei den retardierten Kindern grenzwertige und pathologische oGTT's.

Zwischen den Kollektiven mit IUGR und Makrosomie fanden sich bei keiner der verschiedenen Blutzuckermessungen signifikante Unterschiede. Bei Diabetikerinnen und Gestations-diabetikerinnen hingegen waren sowohl bei IUGR als auch bei Makrosomie die prä- und postprandialen Blutzuckerwerte signifikant erhöht im Gegensatz zu den Kollektiven ohne Diabetes mellitus. Hochsignifikant war der Unterschied sogar in der Gruppe IUGR mit Diabetes mellitus ($p < 0,006$). Ebenfalls signifikante Unterschiede wurden in diesen Kollektiven am Prüfkriterium des oralen Glukosetoleranztests gemessen. Im Teilkollektiv Makrosomie mit Diabetes mellitus war der Unterschied des oGTT hochsignifikant im Vergleich zu dem Teilkollektiv Makrosomie ohne Diabetes mellitus. Diese Ergebnisse mögen nicht überraschen, da der oGTT ja eine Säule in der Diagnostik des Diabetes mellitus darstellt, zeigen aber die Wichtigkeit desselben. In etwa 87 % der Fälle mit Diabetes mellitus wurde sowohl bei den retardierten und in 84% bei den makrosomen Kindern ein oGTT durchgeführt. Anhand der Ergebnisse ist zu fordern, dass bei jeder schwangeren Frau ein oGTT durchgeführt werden sollte, wie es Friedman et al. ebenfalls forderten, da sonst zuviele Frauen übersehen werden (1985 S. 642). Mello et al. beobachteten in ihrer Studie ein siebenfach höheres Risiko für ein LGA-Kind bei Frauen mit je einem pathologischem oGTT in der Früh- und Spätphase der Schwangerschaft (1997 S.30). Bereits 1972 wurde deutlich, dass die Behandlung eines Gestationsdiabetes zwei prinzipielle Funktionen hatte: die Reduktion der Totgeburtenrate sowie die Reduzierung der fetalen und maternalen Morbidität (Karlsson u. Kjellmer 1972 S.217). Eine straffe Blutzuckereinstellung ist in der Lage, diese Morbidität positiv zu beeinflussen (Langer u. Mazze 1988 S.1482). Dies ist nur durch konsequente Blutzuckermessungen und auch durch Screeningtests zu erreichen. Auch der Zeitpunkt des Screeningtests und des eventuell nachfolgenden oralen Glukosetoleranztests ist nicht unumstritten. In der vorliegenden Arbeit wurde innerhalb der 24. bis 28. SSW ein Screening vorgenommen und je nach Ergebnis ein oGTT angeschlossen. Die Arbeitsgruppe um Bartha fand jedoch heraus, dass Gestationsdiabetikerinnen, die bereits bei ihrer ersten ambulanten Vorstellung -weit vor der 24. SSW- diagnostiziert wurden, zu einer Hochrisikogruppe in Bezug auf die perinatale Morbidität zählten (2000 S.348). Wird der Test erst in der 24. bis 28. SSW durchgeführt, entgeht dieser Hochrisikogruppe eine notwendige Therapie und somit die Chance einer Morbiditätsreduktion.

In dieser Studie sind lediglich 56% der Frauen mit makrosomen Feten einem oGTT unterzogen worden, und somit nicht annähernd eine suffiziente Kontrolle über die Morbidität erreicht worden. Seit einigen Jahren hat die American Diabetes Association die Richtlinien für ein Screening geändert. Schwangere, die unter 25 Jahre alt sind, vor der Graviddität normalgewichtig waren, einer ethnischen Gruppe mit niedriger Prävalenz angehören, keine Verwandte ersten Grades mit Diabetes mellitus haben und weder eine Anamnese für eine pathologische Glukosetoleranz noch für ein schlechtes geburtshilfliches Outcome haben, werden keinem Screening mehr unterzogen (ADA 2000 S.577). Diese Kriterien werden den Charakteristika mit niedrigem Risiko („low-risk“) für einen Gestationsdiabetes zugeordnet. In einer Studie von Williams et al. wurde die Höhe des Prozentsatzes an Frauen geprüft, die unter einem Gestationsdiabetes litten aber dennoch kein Screening erhalten hätten, da sie negativ für alle low-risk-Charakteristika waren. Nach dieser Studie wären 4% der Frauen mit Gestationsdiabetes nicht diagnostiziert worden und nur etwa 10% wiesen alle low-risk-Charakteristika auf, so dass doch immerhin noch 90% der Schwangeren ein Screening benötigten (1999 S.419). Es bleibt zu fragen, ob der Aufwand der Selektion der Schwangeren anhand der low-risk-Charakteristika und die möglicherweise

dadurch entstehende Verwirrung sich tatsächlich lohnt, da dennoch 90% untersucht werden müssen. Auch ist im einzelnen schwer zu klären, welches eine ethnische Gruppe mit niedrigem Risiko darstellt.

4.2.8 Proteinurie und Glukosurie

Proteinurie

Die glomeruläre Permeabilität für Proteine ist abhängig von der renalen Hämodynamik, der Gefäßdurchlässigkeit, der glomerulären Basalmembran und der Größe der gefilterten Proteine. Alle diese Faktoren sind durch die diabetische Stoffwechselstörung alteriert. In Europa und den U.S.A. ist der Diabetes mellitus mittlerweile die häufigste singuläre Ursache für ein chronisches Nierenversagen, insbesondere beim Typ 2-Diabetes (ADA 2000 S.S69). Die diabetische Nephropathie kann über einen sehr langen Zeitraum silent verlaufen (10-15 Jahre). Zunächst sind die Nieren vergrößert und die glomeruläre Filtrationsrate kann 40% über normal liegen. Als nächstes Stadium kommt es zu einer Mikroalbuminurie von 30-300mg/24h. Gesunde Personen scheiden weniger als 30mg/24h aus. Die Mikroalbuminurie läßt sich mit den gebräuchlichen Teststäbchen für Urinprotein nicht nachweisen, welche im allgemeinen erst bei einer Proteinurie von mehr als 550mg/24h positiv werden (Foster 1998 S.2076). So kommt der Mikroalbuminurie ein hoher prognostischer Wert zu.

Viberti und Mitarbeiter konnten zeigen, dass es bei Diabetes mellitus signifikant häufiger zu einer Albuminurie kam, während die β 2-Mikroglobulinurie davon unbeeinflusst blieb. Eine sogar nur kurzfristig erreichte strikte Euglykämie vermochte die Albuminurierate zu reduzieren (1979 S.639). In dieser Studie wurde ebenfalls bei Diabetes mellitus häufiger eine Proteinurie (Mikroalbuminurie) festgestellt und sie wurde bei fetaler Makrosomie häufiger beobachtet (29,7%) als bei fetaler Retardierung (22,2%). Das Signifikanzniveau wurde jedoch in keinem Fall erreicht. Friedman et al. wiesen dagegen einen signifikanten Unterschied in der Gruppe mit Gestationsdiabetes im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nach. Bei Vorliegen eines Gestationsdiabetes war eine Mikroalbuminurie häufiger (Friedman et al. 1995 S. 358). Ein Nachsorge und Kontrolle der renalen Funktion solcher Patientinnen ist unbedingt zu fordern, da die Mikroalbuminurie bereits ein Zeichen der Nierenerkrankung ist, wenn sonst noch keine Symptome aufgetreten sind. Im gesamten Kollektiv fand sich eine Proteinurie in 25,6%, Friedman et al. gaben 30,5% an (1995 S.359). 32,9% der Frauen mit Diabetes mellitus (n=24/73) hatten eine Proteinurie. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Bar et al., die in 30% bei Frauen mit Gestationsdiabetes eine Mikroalbuminurie fanden (Bar et al. 1995 S.649).

Glukosurie

Neben der Proteinurie wurde in dieser Studie auch nach einer Glukosurie gesucht. Historisch gesehen war die Uringlukosemessung und Ketonkörperbestimmung die einzige praktikable Möglichkeit für Diabetiker, Auskunft über ihre Glukoseeinstellung zu erhalten. Seit es handliche, bequeme und relativ genaue Blutglukosemessgeräte gibt, ist die Urinrestung als Kontrolle über die Blutzuckereinstellung obsolet. Die Selbstmessung der Blutglukose ist heute aus vielen Gründen für jeden insulinpflichtigen Diabetiker zu empfehlen (ADA 1996 S35): Die Uringlukoseschwelle liegt zwar bei 9,9mmol/l (180mg/dl) Glukose, diese Schwelle kann jedoch besonders bei schon lange bestehendem Diabetes mellitus ansteigen. Obwohl eine Glukosurie meist eine Hyperglykämie anzeigt, kann letztere auch einmal ohne eine Glukosurie einhergehen. Ferner gibt es Fälle (Kinder oder Schwangere), die variable renale Glukoseschwellen haben.

In der vorliegenden Arbeit wurde häufiger bei fetaler Makrosomie (14,8%) eine Glukosurie beobachtet als in der retardierten Gruppe (9,0%). In 30,1% der Fälle mit Diabetes mellitus (22/73) fand sich eine Glukosurie. In dem Kollektiv mit fetaler Makrosomie war der Unterschied signifikant (28,0% im Vergleich zu 8,6% in der Makrosomiegruppe ohne Diabetes mellitus). Bei IUGR und Diabetes mellitus

war sogar ein hochsignifikanter Unterschied zu verzeichnen. In einer Studie von Gribble et al. konnte ein ähnlicher Zusammenhang gezeigt werden, denn bei Frauen, die im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft eine Glukosurie aufwiesen, wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von 21% in der 24. bis 28. SSW ein Gestationsdiabetes diagnostiziert. Durch die Erfassung einer Glukosurie könnte bei einem Teil der Gestationsdiabetikerinnen bereits vor der 24. bis 28. SSW eine Diagnose und somit ein frühzeitiger Therapiebeginn erfolgen (1995 S.408). Diese Arbeitsgruppe wand jedoch ein, dass in ihrer Studie nur eine Minderheit von 7,1% Frauen mit Gestationsdiabetes im ersten und zweiten Trimenon überhaupt eine Glukosurie aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit waren es 30,1%, wobei jedoch hier die Erfassung der Glukosurie nicht auf das erste und zweite Trimenon beschränkt blieb. Im Falle des negativen Vorhersagewertes wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. In 93,4% (253/271) der Fälle wurde keine Glukosurie beobachtet, wenn kein Diabetes mellitus vorhanden war. Gribble et al. gaben 97,1% an (1995 S.407).

4.2.9 Diabetesdiät und Insulintherapie

In der Gruppe der Diabetikerinnen, die eine Kombinationstherapie erhielten, kam eine fetale Wachstumsanomalie signifikant seltener vor als wenn nur eine Diät durchgeführt wurde bzw. wenn natürlich gar keine Therapie erfolgte ($p < 0,05$). Der Grund hierfür liegt möglicherweise in einer nicht streng genug geführten alleinigen Diät. Eine andere Erklärung wäre, dass die Grenzwerte, ab wann eine Diät alleine nicht mehr ausreicht, vor 10 Jahren nicht so niedrig lagen wie heute: Die ADA empfiehlt eine Hinzunahme von Insulin dann, wenn durch Diät alleine ein Nüchternblutglukosewert $\leq 95\text{mg/dl}$ ($5,3\text{mmol/l}$) oder der postprandiale 2-Stundenwert $\leq 120\text{mg/dl}$ ($6,7\text{mmol/l}$) nicht mehr zu halten ist (ADA 2000 S.S78). In der vorliegenden Arbeit bestand eine positive Korrelation zwischen der Therapie bzw. Stoffwechselführung und dem fetalen Outcome, welches die Wichtigkeit der Diagnostik belegt.

4.2.10 Ultraschallbiometrie und Dopplerflowbefunde

Wie ursprünglich von Pedersen postuliert, scheint der Glukosegehalt des mütterlichen Kreislaufs eine wichtige Regulierungsfunktion für das fetale Wachstum darzustellen (Pedersen 1977 S.211). Insbesondere bewirkt die maternale Hyperglykämie eine Akzeleration des fetalen Wachstums durch das exzessive Glukoseangebot an den Fetus in einem Stadium, in dem das fetale Pankreas dieses Angebot mit einer Erhöhung der Insulinproduktion, einem wichtigen fetalen Wachstumsfaktor, beantworten kann (Buchanan et al. 1998 S.B99). Das fetale Wachstum ist besonders in der 28. bis 32. SSW erhöht vor allem durch die heranreifende Fähigkeit, Triglyceride in Körperfett umzubauen. Pedersens Hypothese ist weithin anerkannt, dass die maternale Hyperglykämie ein Risikofaktor für ein überhöhtes fetales Wachstum und für damit verbundene Komplikationen der diabetischen Schwangerschaft darstellt. Dennoch sind die Einflüsse des fetalen Wachstums in einer diabetischen Schwangerschaft weit komplexer, als dass sie allein durch die mütterlichen Blutglukosespiegel erklärt werden könnten. Die Plazenta mit dem komplexen maternalen-fetalen Nährstofftransport spielt ebenso eine Rolle wie der Fetus selbst (Buchanan 1998 S.B100). Es besteht eine ethnische Variabilität bezüglich des Risikos fetaler Wachstumsstörungen während der Schwangerschaft. Homko et al. haben diese ethnische Variationsbreite des Risikos einer Makrosomie bei Gestationsdiabetes beschrieben (1995 S.1443). Diese Wachstumsstörungen sind durch die fetale Ultraschallbiometrie erfassbar und ein wichtiger Bestandteil der pränatalen Diagnostik, auch wenn der Ultraschall sich nicht dazu eignet, das exakte fetale Geburtsgewicht vorherzusagen (Buchanan 1998 S.B102). In der Studie von Buchanan et al. wurde der Abdomenquerdurchmesser sonographisch innerhalb der 29. und 33. SSW bestimmt. Die Studie zeigte, dass in der Gruppe \geq der 75. Perzentile des Abdomenquerdurchmessers mit ausschließlicher Diättherapie ein makrosomes Kind (LGA-infant) signifikant häufiger vorkam als wenn Insulin in Kombination mit Diät verabreicht wurde (1998 S.B103). So ist die Ultraschallbiometrie unter anderem in der Lage, Feten zu

identifizieren, die aufgrund ihrer messbaren Körpergröße eine erhöhtes Risiko für eine Makrosomie haben.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei fetaler Makrosomie häufiger als bei IUGR ein pathologischer Befund erhoben. Das Signifikanzniveau wurde aber nicht erreicht. Bei Makrosomie in Kombination *mit* Diabetes mellitus wurde signifikant häufiger als ohne Diabetes mellitus ein pathologischer Befund erhoben. Bei den retardierten Kindern fand sich dieser Unterschied nicht. Es kam also bei Gestationsdiabetes häufiger zu einer fetalen Makrosomie, die häufiger durch einen pathologischen Ultraschallbefund dokumentiert wurde. Die pränatale Beobachtung von erhöhtem fetalen Wachstum bestätigt eine frühere Studie (Santolaya et al. 1994 S.693). Pollack und Mitarbeiter kamen zu anderen Ergebnissen. Sie beobachteten in ihrer Studie, dass lediglich 56% der Feten mit Makrosomie als solche diagnostiziert wurden, wenn als Grundlage die sonografische Gewichtsschätzung diente (Pollack et al. 1992 S.10). In ihrer Arbeit hatte das prospektive Ultraschallscreening in einem Bevölkerungskollektiv mit erhöhtem Makrosomierisiko einen sehr niedrigen positiven Vorhersagewert.

Im Schnitt wurde bei den retardierten Kindern in einer früheren Schwangerschaftswoche als bei den makrosomen Kindern ein auffälliger Befund erhoben. Dies betraf sowohl die sonografische Fetometrie als auch die Dopplersonografie. Auch in der Phase der Normalisierung und erneuten Verschlechterung des Ultraschallbefundes wurden die Befunde bei den zu kleinen Kindern früher erhoben als bei den makrosomen Neugeborenen. Eine Normalisierung und erneute Verschlechterung des Dopplerbefundes wurde nur in sehr seltenen Fällen registriert. Möglicherweise lag dies daran, dass es sich bei der Gruppe IUGR häufiger um eine symmetrische Retardierung handelte, die schon relativ früh sonografisch nachgewiesen werden kann und häufiger mit fetalen Fehlbildungen und Chromosomenanomalien einhergeht, wie auch die Häufigkeitsverteilung der Missbildungen in 3.4.12 gezeigt hat.

Von allen Teilkollektiven wurde bei IUGR *und* Diabetes mellitus am häufigsten ein pathologischer Dopplerflowbefund gesehen (56,5 %). van den Elzen und Mitarbeiter fanden ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen auffälligem Dopplerflowbefund der Umbilikalarterie und SGA-Kind, hypertensiver Erkrankung und Gestationsdiabetes (1995 S. 331). Es handelte sich in der untersuchten Gruppe von van den Elzen aber nur um 35 Jahre alte und ältere Schwangere. In dieser Studie wurde die Untersuchung am häufigsten *nicht* durchgeführt in der Makrosomiegruppe ohne Diabetes mellitus. Sie war aber, wenn sie gemacht wurde, in beiden makrosomen Gruppen meist unauffällig.

Generell wurde in der Gruppe mit Diabetes mellitus häufiger ein pathologischer Befund gesehen. Zu gleichen Ergebnissen kamen Santolaya et al (1994 S.694). Bezogen auf die Ultraschallbiometrie betraf das die Gruppe mit Makrosomie, bezogen auf die Dopplerflowmessungen betraf es die Gruppe mit IUGR. Dies liegt daran, dass in den meisten Fällen mit IUGR eine Störung der Plazentazottenreife auftritt, so dass sich die fetoplazentare Hämodynamik verändert und der hohe plazentare Widerstand, der die Frühgravidität kennzeichnet, bis zur Entbindung persistiert (Hoffmann et al. 1989 S.1279). Auch Hütter et al. (1993 S.39) fanden nur bei 29 von 40 schwangeren Diabetikerinnen normale Dopplerbefunde während des gesamten Gestationszeitraums und ebenso wie die vorliegende Arbeit einen höheren Anteil pathologischer Befunde bei den Kindern mit IUGR als bei Makrosomie (1993 S.40). Insgesamt wurde bei IUGR in dieser Arbeit früher ein auffälliger Befund erhoben als bei fetaler Makrosomie. Ein normaler Dopplerbefund bei einem trotz IUGR sonst physisch normalen Feten scheint allerdings ein benignes Zeichen zu sein (Burke et al. 1990 S.1045).

Fruchtwassermenge

Auch der wichtige, sonografisch fassbare Parameter der Fruchtwassermenge lässt Rückschlüsse auf das Wachstum und damit indirekt auf die Stoffwechselsituation des Feten zu. In dieser Studie wurde bei 174 Fällen mit IUGR ein Oligohydramnion in 23,6% beobachtet. Weiter wurde beobachtet, dass bei Diabetes mellitus mit IUGR häufiger (30,4%) ein Oligohydramnion auftrat als ohne Diabetes mellitus (22,5%). Der

Zusammenhang zwischen Oligohydramnion und IUGR stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Manning et al. 1981 S.256). Schmidt et al. fanden bei Fällen mit IUGR in 55 % eine verminderte Fruchtwassermenge (Schmidt et al. 1989 S.173), (Hadlock et al. 1984 S.346). Chamberlain und Mitarbeiter gaben die Inzidenz einer IUGR bei Oligohydramnion mit 38,6 % an (1984 S. 247). Der Befund eines Oligohydramnions erhält um so mehr Bedeutung, je fraglicher das Gestationsalter ist. Bei Oligohydramnion und Abwesenheit eines Blasensprungs, einer kongenitalen Anomalie oder Überschätzung des Alters ist eine IUGR wahrscheinlich (Zimmer u. Divon 1992 S.177).

Ein Oligohydramnion trat zwar auch in der Makrosomie-Gruppe in 11,3% der Fälle auf im Vergleich zu 9,8% mit Polyhydramnion. Dennoch war in der Gruppe mit Diabetes mellitus und Makrosomie das Polyhydramnion mit 23,9% deutlich häufiger als das Oligohydramnion. Dies wird von anderen Studien bestätigt. Lazebnik und Mitarbeiter fanden ebenfalls eine 2,7-fach höhere Prävalenz von large-for-gestational-age-infants bei Vorliegen eines Polyhydramnions, die jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung keine Korrelation zum Vorliegen eines Diabetes mellitus finden konnten (Lazebnik et al. 1996 S.387), (Zimmer u. Divon 1992 S.180). Anhand der vorliegenden Daten ist erkennbar, dass bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus signifikant häufiger eine pathologische Fruchtwassermenge registriert worden war als ohne diabetische Stoffwechselstörung. Bei IUGR war es das Oligohydramnion, bei fetaler Makrosomie das Polyhydramnion. Lag kein Diabetes mellitus vor, war diese Korrelation nicht gegeben. Nach den Ergebnissen dieser Studie trat ein Polyhydramnion im Mittel nicht früher auf als eine fetale Makrosomie (der Median lag jeweils bei 34 SSW), wenngleich im Teilkollektiv mit Diabetes mellitus eine Tendenz zugunsten einer früheren Erkennung der Fruchtwasseranomalie ersichtlich war (durchschnittliche SSW 33,9). Für die fetale Makrosomie lag die durchschnittliche SSW bei 34,5. Möglicherweise lassen die zu geringen Fallzahlen keine deutlicheren Ergebnisse zu (siehe Tab. 46).

Dagegen fanden El Mallah et al. nicht häufiger ein Polyhydramnion bei Diabetes mellitus (El Mallah et al. 1997 S. 207) und Lazebnik und Mitarbeiter fanden, dass ein Diabetes mellitus nicht die Prävalenz eines LGA-infants beeinflussen konnte, wenn ein Polyhydramnion erst einmal diagnostiziert worden war (Lazebnik et al. 1996 S. 385). Kjos und Mitarbeiter fanden in diabetischen Schwangerschaften keine signifikanten Differenzen der Fruchtwassermenge in den einzelnen Diabetesklassen und ihre Durchschnittswerte waren denen von normalen Schwangerschaften vergleichbar (Kjos et al. 1995 S. 1538).

4.3 Geburtsbefunde

4.3.1 Schwangerschaftsalter bei Geburt

Die Tatsache, dass die Inzidenz der Makrosomie eine deutliche Korrelation zur Tragzeit aufweist (Boyd et al. 1983 S.721), (Johnson et al. 1992 S.360), (Essel, Opai-Tetteh 1995 S.44), lässt eine prophylaktische Geburtseinleitung bei sonografisch und klinisch begründetem Verdacht auf beginnende Makrosomie noch vor Erreichen des errechneten Geburtstermins als eine sinnvolle Maßnahme erscheinen um die Probleme während der Geburt zu verringern (Kolben et al. 1990 S.276).

Bei einer diabetischen Schwangerschaft ist durch den Hyperinsulinismus des Feten die Gefahr einer Makrosomie gegeben, insbesondere wenn keine strikte Euglykämie der Graviden erreicht werden kann. In dieser Studie hatten immerhin 49% der Schwangeren mit Diabetes mellitus ein makrosomes Kind und erhielten in der Schwangerschaft keine Therapie in Form von Diät oder Insulin, weil sie diese ablehnten bzw. die Diagnose erst kurz vor der Geburt gestellt werden konnte (verspätete Zuweisung). Wenn

Diabetes vorkam, wurde die Schwangerschaft in beiden Kollektiven (IUGR und Makrosomie) früher beendet im Vergleich zu den Gruppen ohne Diabetes mellitus. In der makrosomen Gruppe war der Unterschied signifikant. Möglicherweise ist dies die Folge einer „prophylaktischen“ Geburtseinleitung, wenn der Geburtshelfer bei manifestem Diabetes ein höheres Risiko für ein makrosomes Kind erwartet (Kolben et al. 1990 S.276). In der Gruppe mit fetaler Wachstumsretardierung und Diabetes erfolgte eine frühere Beendigung der Schwangerschaft aufgrund einer drohenden intrauterinen Asphyxie bzw. pathologischem CTG doppelt so häufig wie in der Gruppe ohne Stoffwechselstörung. Zu ähnlichen, allerdings nicht signifikanten Ergebnissen kamen Nasrat et al., die bei Gestationsdiabetes eine kürzere Gestationsdauer (38,5 SSW) im Vergleich zur Gruppe der Nichtdiabetikerinnen (39 SSW) beobachteten (1996 S.119).

4.3.2 Geburtsdauer

Im vorliegenden Kollektiv dauerte die Geburt in der makrosomen Gruppe signifikant länger als in der retardierten Gruppe. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Hansmann und Hinckers (1974 S.90) überein. Wolff et al. dagegen konnten eine längere Eröffnungs- und Austreibungsperiode bei makrosomen Kindern nicht bestätigen (Wolff et al. 1982 S.807). Auch die Studie von Kolben et al. fanden nur eine geringfügige Verlängerung der Geburtsdauer bei den makrosomen Kindern im Vergleich zu den normalgewichtigen Säuglingen (1990 S.272).

Im Teilkollektiv IUGR *ohne* Diabetes mellitus dauerte die Geburt signifikant länger als in der IUGR-Gruppe mit Diabetes mellitus. Diabetes mellitus verlängerte auch in der Makrosomiegruppe nicht die Geburtsdauer. Makrosomie scheint also ein unabhängiger Risikofaktor für eine protrahierte Geburt zu sein. Die Abbildungen 8 und 9 zeigen eindeutig, dass zumindest bei fetaler Makrosomie die Geburtsdauer der Primiparae signifikant höher lag als bei den Multiparae ($p < 0,05$). Da ein Gestationsdiabetes sich über die Zeit entwickelt, wäre es möglich, dass das Screening von Schwangeren mit makrosomen Kindern, die nicht zur Gruppe mit Diabetes mellitus gehörten, einfach nur die empirisch festgelegte Glukoseintoleranzschwelle nicht überschritten hatte, in Wahrheit diese aber doch zu den Fällen mit Gestationsdiabetes gehört hätten, wenn man sie in einem anderen Zeitfenster „gescreent“ hätte (Blank, Grave, Metzger 1995 S.128). Unabhängig davon bleibt aber die diskrepante Beobachtung der Geburtsdauer bei Makrosomie. Einige Untersucher fanden kaum Unterschiede in der Geburtsdauer ungeachtet des Geburtsgewichts. Bereits Hansmann und Hinckers begründeten dies mit der Tatsache, dass früher die Geburtseinleitung sehr konservativ gesehen wurde, was in einer überdurchschnittlichen Verlängerung der Austreibungsperiode resultierte im Gegensatz zu der moderneren Haltung mit einer aktiven Geburtseinleitung (1974 S.90).

4.3.3 Geburtsmodus

Diese Studie konnte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geburtsmodus zwischen den einzelnen Kollektiven feststellen. Bei IUGR wurde etwas seltener eine Spontangeburt abgewartet (30,2%) im Vergleich zur makrosomen Gruppe (22,6%). In den Kollektiven mit Diabetes mellitus sah dies ähnlich aus, hier wurde bei Fällen mit IUGR sogar in 39,1% eine Sectio vorgenommen im Vergleich zu 30,0% bei fetaler Makrosomie. Dies Ergebnis überrascht, da viele andere Studien eine höhere Sectionrate eher im Zusammenhang mit einer fetalen Makrosomie sahen (Johnson et al. 1992 S.360), (Boyd et al. 1983 S.716). Die Prozentzahlen bezüglich der Makrosomie stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein. Essel und Opai-Tetteh gaben die Sectionrate bei makrosomen Kindern sogar mit 33 % an (1995 S. 44), kamen aber ebenfalls auf eine Spontangeburt rate von 62,9 % welches sich mit unseren Daten deckt (64,5%). Nasrat et al. gaben die Sectionrate deutlich niedriger an (14,3 % für Nichtdiabetikerinnen; 13,8 % für Gestationsdiabetikerinnen), allerdings betraf dies *alle* Perzentilegruppen

(1996 S.119), also auch die Normalgewichtigen. Wie bei den Ergebnissen von Lauszus und Mitarbeiter war in diesem Kollektiv die Sectiorate bei Diabetikerinnen erhöht (1999 S.520).

Eine Vacuumgeburt wurde in unserem Kollektiv bei makrosomen Kindern in 1,3% durchgeführt, 3,2% waren es in einer anderen Studie (Essel u. Opai-Tetteh 1995 S.44), bzw. 2,9% (Mello et al. 1997 S.31). Eine Forcepsentbindung bei Makrosomie wurde ohne Diabetes mellitus in 12,4% durchgeführt, wenn Diabetes mellitus vorlag in 10,0%. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Kolben et al., die ein zunehmendes Risiko für eine vaginal- operative Entbindung bei sehr großen Kindern im Falle einer Vermeidung einer sekundären Sectio beobachteten (1990 S.272). Im Gegensatz dazu gaben Wolff et al. nur in 3,1% eine Forcepsentbindung an (Wolff et al. 1982 S.807).

Auch ohne Signifikanz lag die Sectiorate mit 30% bei Makrosomie *und* Diabetes mellitus deutlich höher als die 19% bei Makrosomie *ohne* Glukosestoffwechselstörung. Dies Resultat bestätigt die Angaben von El Mallah et al., die eine signifikant höhere Sectiorate in der Diabetesgruppe (17% versus 7,5% in der Kontrollgruppe) fanden (1997 S.206). Es ist zu diskutieren, ob aus rein subjektiven Gründen des Geburtshelfers, nämlich aufgrund des Wissens um einen Diabetes mellitus der Schwangeren, bei diagnostizierter Makrosomie eine Entscheidung für eine primäre Sectio leichter fiel. In dieser Arbeit war die Sectiohäufigkeit in der retardierten Gruppe (Diabetikerinnen eingeschlossen) sogar häufiger (30,2%) als in der Gruppe mit fetaler Makrosomie (22,6%).

Wenn auch nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Sectiohäufigkeit bei Makrosomie *und* Diabetes mellitus statistisch signifikant zunahm, bleibt die Makrosomie ein starker Risikofaktor für eine operative Geburt (Kolben et al. 1990 S.271).

4.3.4 Geschlecht des Neugeborenen

In der Gruppe mit IUGR wurden geringfügig mehr weibliche als männliche Neugeborene gezählt, in der makrosomen Gruppe waren es mehr männliche Nachkommen. Cogswell und Yip (1995 S.225) kommen zu ähnlichen Resultaten. Auch hier überwogen in der makrosomen Gruppe die männlichen Neugeborenen. Der Unterschied in weiblichem und männlichem Geburtsgewicht ist das beste Modell, um die biologisch bedingte Varianz des Geburtsgewichtes zu belegen, denn alle anderen das Gewicht und das Überleben beeinflussende Faktoren sind bei weiblichen und männlichen Neugeborenen gleich verteilt (Cogswell u. Yip 1995 S.227).

In der vorliegenden Studie war der (nicht signifikante) Unterschied am deutlichsten, wenn gleichzeitig ein Diabetes mellitus *und* eine Makrosomie vorlagen. Dann waren 60 % der Neugeborenen männlich und 40 % weiblich. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit den Angaben der Literatur überein, dass männliche Kinder ein höheres Risiko haben (64,4 % versus 35,6%), makrosom zu sein als weibliche (Essel u. Opai-Tetteh 1995, S. 45), (Chase 1969 S. 1620-1621), (Williams et al. 1982 S. 625). Modanlou et al. (1980 S. 423) gaben eine Häufigkeit von 69,7% männlichen Neugeborenen in der makrosomen Gruppe an. Wolff, Jung und Bolte konnten zeigen, dass mit steigendem Geburtsgewicht eine Verschiebung der Geschlechtsverteilung zugunsten männlicher Neugeborener stattfand (1982 S.806).

4.3.5 Geburtsgewicht

Ohne Zweifel scheint es eine schwach positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht oder der Makrosomiehäufigkeit und dem mütterlichen Glukosespiegel zu geben (Langer et al. 1989 S.652), (Nasrat et al. 1994 S.3). Dennoch ist der maternale Blutglukosespiegel nur für einen kleinen Teil in der Schwankungsbreite des fetalen Gewichts verantwortlich, denn andere mütterliche Faktoren wie Gewicht (Lauszus et al. 1999 S.524) oder Lipidspiegel im Blut wirken sich ebenso auf das fetale Gewicht aus (Knopp et al. 1992 S.1610).

In dieser Hinsicht kam diese Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Zwischen den gewählten Kollektiven gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Kinder mit IUGR waren geringfügig leichter bei gleichzeitig vorhandenem Diabetes mellitus, makrosome Kinder dagegen waren nur unwesentlich schwerer als jene stoffwechselgesunder Schwangerer. Eine andere Studie beobachtete sogar einen überraschend hohen Prozentsatz an makrosomen Feten bei Frauen mit prägravidem Typ 1-Diabetes trotz sehr guter, strenger Blutglukoseeinstellung (Persson u. Hanson 1998 S.882).

4.3.6 Indikationen für operative Entbindungen

Zwischen den beiden Kollektiven mit fetaler Makrosomie und IUGR gab es hochsignifikante Unterschiede. Bei den retardierten Kindern war die häufigste Ursache für eine operative Geburtsbeendigung die drohende intrauterine Asphyxie (17,5%) im Vergleich zu 3,9% in der makrosomen Gruppe, gefolgt von 4,8% (0,6%) mit Präeklampsie. Bei den Fällen mit Makrosomie war es mit 18,1% der Geburtsstillstand (2,6% in der IUGR-Gruppe) und in je 3,9% drohende Asphyxie, drohende Uterusruptur oder eine nicht kooperative Mutter.

Die Verhältnisse änderten sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant, wenn ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden war. Ähnliche Ergebnisse konnten Kolben et al. (1990 S.275) berichten. Zu anderen Resultaten kamen Persson und Hanson, die in der Gruppe mit Gestationsdiabetes signifikant häufiger eine Präeklampsie und Notfallsectiones fanden (1998 S.882).

Die in dieser Studie ermittelten 18,1% Häufigkeit des Geburtsstillstandes in der makrosomen Gruppe war zwar die häufigste Ursache für eine operative Entbindung, lag aber deutlich unterhalb der 43,6% die Wolff und Mitarbeiter angaben. Auch hier war der Geburtsstillstand an erster Stelle (Wolff et al. 1982 S. 807).

4.3.7 Laborparameter

1-Minuten-Apgar-Score

Der 1-Minuten-Apgar war bei den makrosomen Kindern dieser Studie durchschnittlich besser als bei den retardierten (8,31 versus 7,95), unterschied sich jedoch nicht signifikant.

Die Fälle mit Makrosomie *ohne* Diabetes mellitus hatten durchschnittlich den besten 1-Minuten-Apgar-Score (8,4), den schlechtesten Score hatten die Kinder mit IUGR *und* Diabetes mellitus (7,61). Die Feten der Diabetikerinnen hatten in dieser Studie den schlechteren Apgar-Score nach einer Minute als die Kinder von stoffwechselgesunden Frauen. In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse. Einen signifikant niedrigeren Apgar-Score ≤ 7 nach 5 Minuten hatten Gestationsdiabetikerinnen in Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe in einer Arbeit von Persson und Hanson (1998 S.882).

Wolff et al. (1982 S.806) fanden bei zu großen Kindern schlechtere Apgar-Werte, allerdings verglichen sie diese mit dem Normalkollektiv.

Arterieller Nabelschnur-pH-Wert

Die Nabelschnur-pH-Werte differierten nicht zwischen der Gruppe mit IUGR und Makrosomie (7,29 bzw. 7,3). Im Teilkollektiv *mit* Diabetes mellitus waren sie diskret und nicht signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Diabetes mellitus.

Kolben et al. fanden ebenfalls bei makrosomen Neugeborenen eine etwas höhere Azidoserate, die jedoch im Vergleich zur Normosomie nicht signifikant war (1990 S. 275).

Nagel und Mitarbeiter beschrieben ein höheres fetales Risiko unmittelbar nach der Entbindung. Haben die Neugeborenen aber erst einmal die Intensivstation ohne größere Probleme verlassen, so kann eine normale Entwicklung prognostiziert werden (Nagel et al. 1995 S.1758).

Postpartale Blutzuckerwerte der Neugeborenen

Der fetale Hyperinsulinismus ist als Gegenregulation auf die mütterliche Hyperglykämie zu verstehen und um so ausgeprägter, je höher die Blutglukosespiegel in der Schwangerschaft sind. Der plötzliche postpartale Abfall der Plasmaglukose ist charakteristisch für das Neugeborene der diabetischen Mutter (Briese et al. 1997 S.326). Solche metabolischen Schwankungen verlaufen häufig unerkannt, wenn nicht gezielt nach ihnen gesucht wird und es gibt Arbeiten, die belegen, dass Hypoglykämien zur Beeinträchtigung der Gehirnentwicklung führen (Lucas et al. 1988 S.1304).

In der IUGR-Gruppe wurden generell geringere Blutzuckerwerte gemessen als in der makrosomen Gruppe. Allerdings unterschieden sich die durchschnittlichen Werte nicht wesentlich voneinander (2,1mmol/l und 2,2mmol/l). Am niedrigsten waren sie in der IUGR-Gruppe mit Diabetes mellitus (2,1mmol/l; 37mg/dl). Ebenso wenig fanden Soler et al. deutliche Unterschiede der Glukosespiegel bei makrosomen versus leichteren Neugeborenen (1978 S.346), was in Diskrepanz zur Theorie von Pedersen steht, die besagt, dass die maternale Hyperglykämie zu fetalem Hyperinsulinismus und somit zur höheren Inzidenz makrosomer Kinder führt (Pedersen 1977 S. 211). Betrachtet man die Häufigkeit der postpartalen Blutzuckerwerte $< 1,7\text{mmol/l}$ ($<30\text{mg/dl}$), so sind diese in den Gruppen mit Diabetes mellitus eindeutig häufiger vertreten gewesen (13,0% versus 8,4% in IUGR-Gruppe; 24,0% versus 13,3% in der makrosomen Gruppe). Andere Arbeitsgruppen fanden ebenfalls in zwischen 6,8% und 19% Blutzuckerwerte unter 30 mg/dl bei Neugeborenen von Diabetikerinnen (Hopp et al. 1995 S.30), (El Mallah et al. 1997 S.206), (Heyl u. Rath 1992 S.136). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit engmaschiger Blutzuckerkontrollen bei Neugeborenen von Gestationsdiabetikerinnen in den ersten 48 Stunden post partum.

4.3.8 Fetale Fehlbildungen und Indikationen zur Verlegung

In der vorliegenden Studie wurde bei Retardierung häufiger eine Fehlbildung beobachtet (6,3%) als bei Makrosomie (3,9%). Auch Casson et al. stellten fest, dass Kinder mit Malformation leichter waren als ohne Anomalie (1997 S.315).

Auffällig ist, dass in unserem Kollektiv häufiger Fehlbildungen in der wachstumsretardierten Gruppe ohne Diabetes mellitus auftraten als in der *mit* Diabetes mellitus. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant, ebenso wenig gab es in der makrosomen Gruppe einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Vorkommens einer kongenitalen Anomalie. Nominell war die Anzahl der Anomalien bei Diabetes mellitus sogar geringer als bei den stoffwechselgesunden Fällen. Da jedoch die Fälle ohne diabetische Stoffwechselstörung keine Normalbevölkerung repräsentieren, kann nicht daraus geschlossen werden, dass die Fehlbildungsrate in diesem diabetischen Kollektiv niedriger lag als in der Normalbevölkerung. Insgesamt 6,8% der Diabetikerinnen dieser Studie wiesen eine Malformation des Feten auf. Heyl und Rath berichteten eine Häufigkeit von 5,5% gegenüber 1,4% eines gleichgroßen Normalkollektivs (1995 S.134). Ähnliche Ergebnisse stammen von Casson und Mitarbeitern, die bei Prägestationsdiabetes ein 10-fach größeres Risiko einer kongenitalen Anomalie fanden als in der Normalbevölkerung und ein 5-fach erhöhtes Risiko für eine Totgeburt (Casson et al. 1997 S.275), (Suevo 1997 S.29). Auch andere Untersuchungen geben ein höheres Risiko für Malformationen bei Diabetes mellitus an (Janssen et al. 1996 S.59). Selbst bei mütterlicher Euglykämie ist eine höhere Totgeburtenrate unter den Diabetikerinnen beobachtet worden (Girz et al. 1992 S.229), was nicht unbestritten ist. Heyl und Rath berichteten von einer Fehlbildungsinzidenz von präkonzeptionell normoglykämisch eingestellten Frauen von lediglich 0,8% (1995 S.134).

Bei den Kindern mit Wachstumsstörungen wurde in dieser Studie in 40,7% (140/344) eine Verlegung auf eine Neugeborenenintensivstation veranlasst. Kinder mit Retardierung wurden häufiger verlegt als mit fetaler Makrosomie (48,7% gegenüber 31%). Die Verlegungsfrequenz von Neugeborenen auf eine Neugeborenenintensivstation betrug 5,8% bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum und deckt sich mit den Angaben von Kolben et al. 1990 S.272). Diese berichteten ebenfalls in der Gruppe der leichteren Neugeborenen eine höhere Verlegungsfrequenz (12,3%) im Vergleich zur makrosomen Gruppe (7,0%).

5. Zusammenfassung

Ebenso wie die Pubertät stellt die Schwangerschaft mit ihrem Inzidenzpeak des insulinabhängigen Diabetes mellitus eine Belastung für den Glukosestoffwechsel dar. Zahlreiche Studien ergaben, dass die Schwangerschaft bei Typ 1- und Typ 2- Diabetes einschließlich des Gestationsdiabetes mit zahlreichen Risiken für die Mutter wie für das Kind assoziiert ist. Ferner haben Frauen mit einem Gestationsdiabetes ein signifikant höheres Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Diabetes mellitus zu erkranken als Frauen, bei denen es während der Gravidität nicht zu einer Glukosestoffwechselstörung kam.

Unzweifelhaft kommt den diabetischen Stoffwechselstörungen in der Gravidität aber auch hinsichtlich der kindlichen Morbidität und Mortalität große Bedeutung zu. So ist ein Gestationsdiabetes die dritthäufigste Ursache für intrauterine Todesfälle. In der vorliegenden Studie lag die Inzidenz eines Diabetes mellitus in graviditate bei 4,2%. Hierbei entfielen 3,2% auf den Gestationsdiabetes. Die klinische Relevanz dieser Stoffwechselstörung für Mutter und Kind ist unbestritten, dennoch herrscht kein Konsens in Bezug auf das Screening, die Diagnostik und Einschätzung verschiedener maternaler und fetaler Risikofaktoren.

Diabetes mellitus war als alleiniger mütterlicher Risikofaktor für eine fetale Makrosomie in 32,3% und für eine intauterine Wachstumsretardierung in 12,2% verantwortlich. Ohne jeden weiteren Risikofaktor war die Makrosomie ebenfalls häufiger (52,3%) im Vergleich zur Retardierung (34,9%).

Die Diabetikerinnen hatten in 34,2% eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus, die positive Anamnese war insgesamt bei Fällen mit IUGR und in den Untergruppen *mit* einer diabetischen Stoffwechselstörung häufiger.

Ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Alter und fetaler Makrosomie bzw. IUGR konnte nicht festgestellt werden, wohl aber hinsichtlich des maternalen Alters und dem Auftreten eines Diabetes mellitus. Fälle mit IUGR und Diabetes mellitus waren signifikant älter ($p=0,0013$) als jene ohne Stoffwechselstörung. Ebenso gab es eine Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Multiparität, die jedoch mit zunehmendem Alter ohnehin ansteigt. Bei Fällen mit IUGR wiesen schwangere Diabetikerinnen im Durchschnitt eine höhere Parität auf und die Parität war bei Frauen mit Diabetes mellitus und makrosomem Kind ebenfalls höher als ohne Stoffwechselstörung.

Das mütterliche Gewicht hat einen hohen diagnostischen Stellenwert hinsichtlich des fetalen Outcomes. Mütter, deren Kinder makrosom waren, hatten bereits zu Beginn der Schwangerschaft ein signifikant ($p<0,05$) höheres Gewicht als jene mit IUGR. Dieser Zusammenhang war unabhängig von einer diabetischen Stoffwechselstörung, so dass die Adipositas als unabhängiger Risikofaktor für das fetale Gewicht angesehen werden muss. Der Gewichtszuwachs während der Schwangerschaft korrelierte nur im Falle der Makrosomie mit dem fetalen Gewicht, denn die Gewichts Differenz im Kollektiv mit fetaler Makrosomie war signifikant größer als in der Gruppe mit fetaler Wachstumsretardierung ($p<0,05$).

Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerwerte waren in den Teilkollektiven mit Diabetes mellitus signifikant erhöht ($p<0,05$), der postprandiale Wert unterschied sich in der Gruppe mit IUGR und Diabetes mellitus hochsignifikant ($p=0,006$). Bei fetaler Makrosomie war der orale Glukosetoleranztest häufiger pathologisch als bei der Retardierung. In beiden Teilkollektiven mit Diabetes mellitus fanden sich signifikante Unterschiede ($p<0,05$ für IUGR, $p=0,0001$ für Makrosomie).

Durch eine Kombinationstherapie aus Diabetesdiät und Insulinapplikation kam eine fetale Wachstumsanomalie signifikant seltener vor als wenn nur eine Diabetesdiät bzw. gar keine Therapie erfolgte ($p < 0,05$). Der HbA1-Wert war in der makrosomen Gruppe signifikant höher ($p < 0,05$) als in der retardierten Gruppe, war aber zu wenig sensitiv, um sich als Screeningparameter zu eignen. Eine Proteinurie in graviditate kam in 32,9% der Schwangeren mit Diabetes mellitus vor im Vergleich zu 23,6% der stoffwechselgesunden Frauen. Eine hohe Treffsicherheit dagegen hatte in dieser Studie die Glukosurie. In der Gruppe mit Makrosomie wurde signifikant häufiger ($p < 0,001$) eine Glukosurie beobachtet, wenn gleichzeitig ein Diabetes mellitus vorlag als ohne Stoffwechselstörung. Im Kollektiv mit IUGR war dieser Unterschied hochsignifikant ebenso wie eine Ketonurie häufiger bei IUGR mit Diabetes mellitus auftrat. Bei fetaler Makrosomie wurde signifikant häufiger eine Insulintherapie verordnet als bei IUGR.

Der Ultraschallbefund war bei fetaler Makrosomie mit diabetischer Stoffwechselstörung signifikant häufiger pathologisch ($p < 0,05$). Dagegen wurden in der Gruppe mit IUGR signifikant früher pathologische Befunde erhoben als in der makrosomen Gruppe ($p < 0,05$). Im Falle einer diabetischen Stoffwechselstörung wurde signifikant früher ein pathologischer Befunde in den jeweiligen Kollektiven erhoben. Mit dem Prüfkriterium der Dopplersonographie verhielt es sich umgekehrt. Hier wurden in der Gruppe der small-for-gestational-age-infants signifikant mehr pathologische Befunde erhoben als in der Gruppe mit fetaler Makrosomie ($p < 0,05$).

Eine hohe Treffsicherheit fand sich bezüglich des Prüfkriteriums der Fruchtwassermenge. Es wurde bei Vorliegen eines Diabetes mellitus signifikant häufiger ($p < 0,05$) eine Auffälligkeit der Fruchtwassermenge beobachtet als ohne Kohlehydratstoffwechselstörung. Bei fetaler Makrosomie wurde dabei gehäuft ein Polydramnion, bei IUGR häufiger ein Oligohydramnion diagnostiziert.

In dem Teilkollektiv mit fetaler Makrosomie und Diabetes mellitus wurden die Schwangerschaften nicht signifikant früher beendet als ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus. In der Gruppe mit IUGR wurden sie signifikant früher bei Vorliegen eines Diabetes mellitus als ohne Diabetes beendet. Außerdem dauerte die Geburt makrosomer Feten signifikant länger ($p < 0,05$) als bei retardierten oder normalgewichtigen Kindern. Die Makrosomie ist ein von Diabetes mellitus unabhängiger Risikofaktor für eine protrahierte Geburt.

In der makrosomen Gruppe wurde signifikant häufiger aufgrund eines Geburtsstillstandes eine operative Geburtsbeendigung vorgenommen als in der Gruppe mit IUGR. Dort war die drohende Asphyxie die häufigste Ursache für eine operative Entbindung.

Es bleibt weiterhin ein generelles Screening der Frauen zu fordern, insbesondere auch deshalb, weil sich einerseits einige Prüfkriterien bei der Risikostratifikation als nicht sehr treffsicher erwiesen haben und andererseits nicht alle gefährdeten Frauen Risikofaktoren aufweisen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):
Technical Bulletin 159
Fetal macrosomia
Int J Gynecol Obstet 39 (1992) 341-345
2. ACOG Technical Bulletin 200:
Diabetes and pregnancy
Int J Gyn Obstet (1995) 331-339
3. Alfirevic Z, Neilson JP:
Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis
Am J Obstet Gynecol 172 (1995) 1379-1387
4. Al-Najashi SS:
Control of gestational diabetes
Int J Gynaecol Obstet 49 (1995) 131-135
5. Althabe O, Labarrere C, Telenta M:
Maternal vascular lesions in placentas of small-for-gestational-age-infants
Placenta 6 (1985) 265-276
6. American Diabetes Association (ADA):
Clinical Practice. Recommendations 1996
Diabetes Care 19 Suppl 1 (1996) S1-S107
7. American Diabetes Association:
Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of
glucose intolerance
Diabetes Care 20 Suppl 1(1997) S21
8. American Diabetes Association:
Clinical Practice Recommendations 2000
Diabetes Care 23 Suppl 1(2000) S20-S79
9. Ashcroft FM, Ashcroft SJH:
Mechanism of insulin secretion
In: „Insulin: Molecular biology to pathology“
Ashcroft FM, Ashcroft SJH (eds.), IRL Press at Oxford University Press
Oxford (1992) 97-150

10. Ashcroft SJH:
Protein phosphorylation and beta-cell function
Diabetologia 37 Suppl 2 (1994) S21-S29
11. Arias F:
Präeklampsie und Eklampsie
In: Risikoschwangerschaft und –geburt
Bernd-J. Hackelöer (Hrsg.), Ullstein Mosby, Berlin/Wiesbaden, 1994, 2nd Edition, 219-247
12. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, McLeod JJR, Noble EC:
The effect produced on diabetes by extracts of pancreas
Transact Ass Amer Physicians 37 (1922) 337-347
13. Bar J, Hod M, Erman A, Friedman S, Ovadia Y:
Microalbuminuria: prognostic and therapeutic implications in diabetic and hypertensive pregnancy
Diabetic Med 12 (1995) 649-656
14. Barnard RJ, Youngren JF:
Regulation of glucose transport in skeletal muscle
FASEB J 6(1992) 3238-3244
15. Barss VA:
Diabetes and pregnancy
Med Clin North Am 73 (1989) 685-700
16. Bartha JL, Martinez-del-Fresno P, Comino-Delgado R:
Gestational diabetes mellitus diagnose during early pregnancy
Am J Obstet Gynecol 182 (2000) 346-350
17. Bassaw B, Ataullah I, Roopnarinesingh S, Sirjusingh A:
Diabetes in pregnancy
Int J Gynecol Obstetr 50 (1995) 5-9
18. Beard RW, Gillmer MDG, Oakley NW, Gunn PJ:
Screening for gestational diabetes
Diabetes Care 3 (1980) 468-471
19. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD:
Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects:
A population-based case-control study
Pediatrics 85 (1990) 1-9
20. Beck-Nielsen H, Vaag A, Damsbo P, Handberg A, Nielsen OH, Henriksen JE, Zhye-Ronn P:
Insulin resistance in skeletal muscles in patients with NIDDM
Diabetes Care 15 (1992) 418-429
21. Beischer NA, Desmedt E, Ratten G, Sheedy M:
The significance of recurrent polyhydramnios
Aust NZ J Obstet Gynaecol 33 (1993) 25-30

22. Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Dargaville RM:
Effect of follow-up of women with gestational diabetes on the ratio of IDDM to NIDDM in pregnancy
Diabetes Care 19 (1996) 653-655
23. Benedetti TJ, Gabbe SG:
Shoulder dystocia. A complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labour with midpelvic delivery
Obstet Gynecol 52 (1978) 526-529
24. Berkus MD, Langer O, Piper JM, Luther MF:
Efficiency of lower threshold criteria for the diagnosis of gestational diabetes
Obstet Gynecol 86 (1995) 892-896
25. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D:
Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes
Am J Epidemiol 135 (1992) 965-973
26. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL:
Pregnancy outcome at age 40 and older
Obstet Gynecol 87 (1996) 917-922
27. Blank A, Grave GD, Metzger BE:
Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed
Diabetes Care 18 (1995) 127-129
28. Blohme G, Nyström L, Arnqvist HJ, Lithner F, Littorin B, Olsson PO, Schersten B, Wibell L, Östman J:
Male predominance of type-1(insulin-dependent) diabetes mellitus in young adults: Results from a 5-year prospective nationwide study of the 15-34-year age group in Sweden
Diabetologia 35 (1992) 56-62
29. Boyd ME, Usher RH, McLean FH:
Fetal macrosomia: prediction, risks, proposed management
Obstet Gynecol 61 (1983) 715-722
30. Briese V, Stiete H, Stiete S:
Gestationsdiabetes-Perinataler Hyperinsulinismus und postnatale Entwicklungsstörungen
Zentralbl Gynäkol 119 (1997) 324-330
31. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW:
Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes
Diabetes 37 (1988) 736-744
32. Brustman LE, Boguslawski DG, Moore M, Reilly KD, Langer O:
Variations in oral glucose tolerance tests: The 100- versus 75-g controversy
J Assoc Acad Minor Phys 6 (1995) 70-72

33. Buchanan TA, Gonzalez M, Kjos SL, Nunez V, Montoro MN, Pantoja PM, Wu PYK, Madrilejo NG, Xiang A:
Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes
Diabetes Care 17 (1994) 275-283
34. Buchanan TA, Kjos SL, Schafer U, Peters RK, Xiang A, Byrne J, Berkowitz K, Montoro M:
Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus
Diabetes Care 21 (1998) B99-B106
35. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination
Periodic Health Examination, 1992 update: 1. screening for gestational diabetes
Can Med Assoc J 147 (1992) 435-442
36. Carpenter MW, Coustan DR:
Criteria for screening tests for gestational diabetes
Am J Obstet Gynecol 144 (1982) 768-773
37. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ:
Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women. Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk in NIDDM
Diabetes 45 (1996) 633-638
38. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah POD, Platt MJ, Stanisstreet M, vanVelszen D, Walkinshaw S:
Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study
Br Med J 315 (1997) 275-278
39. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR:
Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome
Am J Obstet Gynecol 150 (1984) 245-249
40. Chase HC:
Infant mortality and weight at birth: 1960 United States birth cohort
Am J Public Health 59 (1969) 1618-1628
41. Chesley LC:
Orientation. In: Hypertensive disorders in pregnancy
New York, Appleton-Century Crofts, 1978 : 2-17
42. Clapp JF, Szeto HH, Larrow R, Hewitt J, Mann LI:
Umbilical blood flow response to embolization of the uterine circulation
Am J Obstet Gynecol 138 (1980) 60-67
43. Cogswell ME, Yip R:
The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight
Semin Perinatol 19 (1995) 222-240

44. Consoli A:
Role of liver in pathophysiology of NIDDM
Diabetes Care 15 (1992) 430-441
45. Cordero L, Landon MB:
Infant of the diabetic mother
Clin Perinatol 20 (1993) 635-648
46. Coustan DR, Lewis S:
Insulin therapy for gestational diabetes
Obstet Gynecol 51 (1978) 306-310
47. Coustan DR, Imarah J:
Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes
reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma
Am J Obstet Gynecol 150 (1984) 836-842
48. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA:
Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study
Obstet Gynecol 73 (1989) 557-561
49. Coustan DR:
Diagnosis of gestational diabetes: What are our objectives ?
Diabetes 40 (1991) 14-17
50. Coustan DR:
Gestational diabetes
Diabetes Care 16 Suppl. 3 (1993) 8-15
51. Coustan DR:
Methods of screening for and diagnosing of gestational diabetes
Clin Perinatol 20 (1993) 593-602
52. Coustan DR, Carpenter MW, O`Sullivan PS, Carr SR:
Gestational diabetes: Predictors of subsequent disordered glucose metabolism
Am J Obstet Gynecol 168 (1993) 1139-1145
53. Coustan DR:
Gestational diabetes: a continuum of risk
Eur J Endocrinol 137 (1997) 13-14
54. Cundy T, Gamble G, Manuel A, Townsend K, Roberts A:
Determinations of birth-weight in women established and gestational diabetes
Aust NZ J Obstet Gynaecol 33 (1993) 249-254
55. Csorba TR, Edwards AL:
The genetics and pathophysiology of type II and gestational diabetes
Crit Rev Clin Lab Sci 32 (1995) 509-550

56. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E:
Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview
Diabetes Care 15 (1992) 318-368

57. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG):
Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes:
Richtlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
Akt Endokr 13 (1992) 177-178

58. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG):
Deutsche Evidenz-basierte Diabetes-Leitlinien:
Diskussionsentwurf. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus
Diabetes und Stoffwechsel 8 Suppl 3 (1999) 11-17

59. Dickinson JE, Parker SM:
Gestational Diabetes: Pathophysiology and Diagnosis
Semin Perinatol 14 (1990) 2-11

60. DiGianni G, Benzi L, Bottone P, Volpe L, Orsini P, Murru S, Casadidio I,
Clemente F, Navalesi R:
Neonatal outcome and obstetric complications in women with gestational diabetes:
effects of maternal body mass index
Int J Obesity 20 (1996) 445-449

61. Drumm JE, Clinch J, MacKenzie G:
The ultrasonic measurement of fetal crown-rump length as
a method of assessing gestational age
Brit J Obstet Gynaecol 83 (1976) 417-421

62. El Mallah KO, Narchi H, Kulaylat NA, Shaban MS:
Gestational and pre-gestational diabetes: comparison of maternal and fetal
characteristics and outcome
Int J Gynecol Obstetr 58 (1997) 203-209

63. Engalgau MM, German RR, Herman WH, Aubert RE, Smith PJ:
The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988
Diabetes Care 18 (1995) 1029-1033

64. Essel JK, Opai-Tetteh ET:
Macrosomia-maternal and fetal risk factors
S Afr Med J 85 (1995) 43-46

65. European Diabetes Epidemiology Group (EDEG):
Epidemiological considerations related to the new diagnostic criteria for diabetes mellitus
Diabetologia 41 (1998) 51-52

66. Falk C, Falk S, Strobel E:
Übergewichtige Neugeborene-Häufigkeit, Ursachen und klinische Bedeutung
Geburtsh Frauenheilk 49 (1989) 536-541

67. Floyd JC, Fajans SS, Pek S, Thiffault CA, Knopf RF, Conn JW, Arbor A:
Synergistic effect of essential amino acids and glucose upon insulin secretion in man
Diabetes 19 (1970) 109-115
68. Foster DW:
Diabetes mellitus
In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*
Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL,
Longo DL (Hrsg.), McGraw-Hill Companies Inc., New York, 1998, 14th Edition, 2060-2081
69. Fraser R:
Diabetes in pregnancy
Arch Dis Childh 71 (1994) F224-F230
70. Freinkel, N:
Banting lecture 1980. Of pregnancy and progeny
Diabetes 29 (1980) 1023-1035
71. Friedman S, May JY, Hod M, Rusecki Y, Ovadia J:
Glucose tolerance in Israeli pregnant women
Isr J Med 21 (1985) 639-643
72. Friedman S, Rabinerson D, Bar J, Erman A, Hod M, Kaplan B, Boner G, Ovadia J:
Microalbuminuria following gestational diabetes
Acta Obstet Gynecol Scand 74 (1995) 356-360
73. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Glöckner E:
The effect of intensified conventional insulin therapy before and
during pregnancy on the malformation rate in the offspring of diabetic mothers
Experimental Clin Endocrinology 83 (1984) 173-177
74. Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, Anderson GV, Lowensohn RI:
Management and outcome of Class A diabetes mellitus
Am J Obstet Gynecol 127 (1977) 465-469
75. Garvey WT:
Glucose transport and NIDDM
Diabetes Care 15 (1992) 396-417
76. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ:
Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance:
Pathological correlation.
Brit J Obstet Gynecol 92 (1985) 31-38
77. Girz BA, Divon MY, Merkatz IR:
Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored
gestational diabetes
J Perinatol 12 (1992) 229-233
78. Gluckman PD, Harding JE:
Fetal growth retardation: underlying endocrine mechanisms and postnatal consequences
Acta Paediatr Suppl 42 (1997) 69-72

79. Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffmann HJ, Foster JM, Nelson KG, Hauth JC:
Intrauterine growth retardation: Standards for diagnosis
Am J Obstet Gynecol 161 (1989) 271-277
80. Gribble RK, Meier PR, Berg RL:
The value of urine screening for glucose at each prenatal visit
Obstet Gynecol 86 (1995) 405-410
81. Gyves MT, Rodman HM, Little AB, Fanaroff AA, Merkatz IR:
A modern approach to management of pregnant diabetics. A two-year
analysis of perinatal outcomes
Am J Obstet Gynecol 128 (1977) 606-616
82. Hales CN:
The pathogenesis of NIDDM
Diabetologia 37 Suppl. 2 (1994) S162-S168
83. Halter JB:
Pancreatic islet defects in NDDM
Prog Clin Biol Res 265 (1988) 1-12
84. Hansmann M, Hinckers HJ:
Das große Kind
Gynäkologe 7 (1974) 81-94
85. Hanson U, Persson B, Thunell S:
Relationship between haemoglobin A1c in early Type 1 (insulin-dependent) diabetic
pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden
Diabetologia 33 (1990) 100-104
86. Hare JW, White P:
Gestational diabetes and the White classification
Diabetes Care 3 (1980) 394-396
87. Harrington K, Campbell S:
Fetal size and growth
Curr Opin Obstet Gynecol 5 (1993) 186-194
88. Hedekov CJ:
Mechanism of glucose-induced insulin secretion
Physiol Rev 60 (1980) 442-509
89. Heyl W, Rath W:
Die Überwachung der schwangeren Diabetikerin
Z Geburtsh Neonatol 199 (1995) 132-137
90. Hillebrand B:
Gestationsdiabetes-eine Herausforderung für den Geburtshelfer.
Screening, Diagnostik und Therapie einer vernachlässigten Schwangerschaftskomplikation
Gynäkol Praxis 17 (1993) 609-621

91. Himsworth H:
Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types
Lancet 1 (1936) 127-130

92. Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J:
Gestational Diabetes mellitus.
A survey of perinatal complications in the 1980s
Diabetes 40 Suppl.2 (1991) 74-78

93. Hoffmann H, Chaoui R, Bollmann R, Bayer H:
Klinische Anwendungsmöglichkeiten des Doppler-Ultraschalls in der Geburtshilfe
Zentralbl Gynäkol 111 (1989) 1277-1284

94. Holländer HJ:
Die diagnostische Anwendung des Ultraschalls in der Medizin.
In: Die Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft
Urban u.Schwarzenberg; München-Berlin-Wien 1975, 2. Auflage, 45-47

95. Holländer HJ:
Eigene Untersuchungen. In: Die Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft
Urban u.Schwarzenberg; München-Berlin-Wien 1975, 2. Auflage, 49-152

96. Homko CJ, Nyirjesy P, Sivan E, Reece EA:
The interrelationship between ethnicity and gestational diabetes in fetal macrosomia
Diabetes Care 18 (1995) 1442-1445

97. Homko CJ, Khandelwal M:
Glukose monitoring and insulin therapy during pregnancy
Obstet Gynecol North Am 23 (1996) 47-74

98. Hopp H, Vollert W, Ragosch V, Pritze W, Ebert A, Entezami M, Weitzel H:
Vermeidung kindlicher Risiken durch ein generelles Gestationsdiabetes-Screening,
intensivierte Diagnostik und konsequente Therapie
Geburtsh Frauenheilk 55 (1995) 28-31

99. Houssay BA:
The discovery of pancreatic diabetes. The role of Oscar Minkowski
Diabetes 1 (1952) 112-116

100. Hütter W, Grab D, Ehmann I, Stoz F, Wolf A:
Die Wertigkeit dopplersonographischer Untersuchungen bei
insulinpflichtigen Diabetikerinnen
Z Geburtsh Perinat 197 (1993) 38-42

101. Jacobson JD, Cousins L:
A population-based study of maternal and perinatal outcome in
patients with gestational diabetes
Am J Obstet Gynecol 161 (1989) 981-986

102. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM:
Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984-1991
Paediatr Perinat Epidemiol 10 (1996) 52-63
103. Jarrett RJ:
Gestational diabetes: a non-entity?
Br Med J 306 (1993) 37-38
104. Johnson JWC, Longmate JA, Frentzen B:
Excessive maternal weight and pregnancy outcome
Am J Obstet Gynecol 167 (1992) 353-372
105. Karlsson K, Kjellmer I:
The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood glucose level
Am J Obstet Gynecol 112(1972) 213-220
106. Kaufmann RC, Schleyhahn FT, Huffman DG, Amankwah KS:
Gestational diabetes diagnostic criteria: Long-term maternal follow-up
Am J Obstet Gynecol 172 (1995) 621-625
107. Keen H, Jarrett RJ, Fuller JH:
Tolbutamide and arterial disease in borderline diabetics
In: *Diabetes. Proceedings of the VIII. Congress of the International Diabetes Federation*, Malaisse WJ, Pirart J, Vallance-Owen J (Eds.)
Excerpta Medica, Amsterdam (1974) 588-602
108. Khan KS, Syed AH, Hashmi FA, Rizvi JH:
Relationship of fetal macrosomia to a 75g glucose challenge test in nondiabetic pregnant women
Aust NZ J Obstet Gynaecol 34 (1994) 24-27
109. King H:
Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age
Diabetes Care 21 Suppl 2 (1998) B9-13
110. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD:
Preconception care of diabetes
Glycemic control prevents congenital anomalies
JAMA 265 (1991) 731-736
111. Kjos SL:
Maternal implications of gestational diabetes
Semin Perinatol 18 (1994) 470-474
112. Kjos SL, Leung A, Henry OA, Victor MR, Paul RH, Medearis AL:
Antepartum surveillance in diabetic pregnancies:
Predictors of fetal distress in labour
Am J Obstet Gynecol 173 (1995) 1532-1539

113. Knopp RH, Magee MS, Walden CE, Bonet B, Benedetti TJ:
Prediction of infant birth weight by GDM screening tests: Importance of plasma triglyceride
Diabetes Care 15 (1992) 1605-1613

114. Kolben M, Schneider KTM, Thieme C, Schöffel J, Graeff H:
Makrosomie des Feten und klinische Relevanz
Geburtsh Frauenheilk 50 (1990) 270-277

115. Kurjak A, Latin V, Polak J:
Ultrasonic recognition of two types of growth retardation by measurement of four fetal dimensions
J Perinat Med 6 (1978) 102-108

116. Kurjak A, Zmijanac J:
Antepartum and intrapartum management of the growth retarded fetus
Clin Obstet Gynecol 35 (1992) 185-193

117. Kuzuya T, Matsuda A:
Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency
Diabetes Care 20 (1997) 219-220

118. Landon MB, Gabbe SG:
Diabetes mellitus and pregnancy
Obstet Gynecol Clin North Am 19 (1992) 633-654

119. Lang U, Künzel W:
Maternale Blutglukose als Screening für Kohlehydrattoleranzstörungen in der Schwangerschaft
Gynäkologe 23 (1990) 303-306

120. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A:
The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy
Am J Obstet Gynecol 157 (1987) 758-763

121. Langer O, Mazze R:
The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes
Am J Obstet Gynecol 159 (1988) 1478-1483

122. Langer O, Levy J, Brustmna L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M:
Glycemic control in gestational diabetes mellitus-How tight is tight enough: Small for gestational age versus large for gestational age?
Am J Obstet Gynecol 161 (1989) 646-653

123. Langer O, Langer N:
Diabetes in women older than 40 years of age. Social and medical aspects
Obstet Gynecol Clin North Am 20 (1993) 299-311

124. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arredondo F:
Intensified versus conventional management of gestational diabetes
Am J Obstet Gynecol 170 (1994) 1036-1047

125. Lauszus FF, Paludan J, Klebe JG:
Birthweight in women with potential gestational diabetes mellitus-an effect of obesity rather than glucose intolerance?
Acta Obstet Gynecol Scand (1999) 520-525
126. Lazebnik N, Hill LM, Guzick D, Martin JG, Many A:
Severity of polyhydramnios does not affect the prevalence of large-for-gestational-age newborn infants
J Ultrasound in Med 15 (1996) 385-388
127. Lazer S, Biale Y, Mazer M, Lewenthal H, Insler V:
Complications associated with the macrosomic fetus
J Reprod Med 31 (1986) 501-505
128. Lebovitz HE:
Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. In:
Therapy for Diabetes mellitus and related disorders
Lebovitz HE (ed.)
Americian Diabetes Association, Clinical education series
Alexandria, Virginia (1998) 3rd ed., 5-7
129. Lee MML, Yeh M:
Fetal microcirculation of abnormal human placenta: I. scanning electron microscopy of placental vascular casts from small-for-gestational-age fetuses
Am J Obstet Gynecol 154 (1986) 1133-1138
130. Levine AB, Lockwood CJ, Brown B, Lapinski R, Berkowitz RL:
Sonographic diagnosis of the large for gestational age fetus at term:
Does it make a difference?
Obstet Gynecol 79 (1992) 55-58
131. Lucas A, Morley R, Cole TJ:
Adverse neurodevelopmental outcome of neonatal hypoglycaemia
Br Med J 297 (1988) 1304-1308
132. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp ,RH:
Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity
JAMA 269 (1993) 609-615
133. Mather HM, Keen H:
The Southall Diabetes Survey: Prevalence of known diabetes in Asians and Europeans
Br Med J 291 (1985) 1081
134. Manning FA, Hill LM, Platt LD:
Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound:
Antepartum detection of intrauterine growth retardation
Am J Obstet Gynecol 139 (1981) 254-258
135. Mazze RS:
Treatment of glucose intolerance in pregnancy: staged diabetes management
Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 31 (1993) 497-505

-
136. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR:
Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus:
Results of a 25-year follow-up study
Lancet 340 (1992) 925-929
137. Martin FIR, Ratnaïke S, Wooton A, Condos P, Suter PEN:
The 75 g oral glucose tolerance in pregnancy
Diabetes Research Clin Practice 27 (1995) 147-151
138. McFarland KF, Murtiashaw M, Baynes JW:
Clinical value of glycosylated serum protein and glycosylated hemoglobin
levels in the diagnosis of gestational diabetes mellitus
Obstet Gynecol 64 (1984) 516-518
139. Mello G, Parretti E, Mecacci F, Lucchetti R., Lagazio C, Pratesi M, Scarselli G:
Risk factors for fetal macrosomia: The importance of a positive oral glucose challenge test
Eur J Endocrinology 137 (1997) 27-33
140. Menticoglou SM, Manning FA, Morrison I, Harman C:
Must macrosomic fetuses be delivered by a caesarean section?
A review of outcome for 786 babies greater than or equal to 4500g
Aust NZ J Obstet Gynaecol 32 (1992) 100-103
141. Merkatz IR, Duchon MA, Yamashita TS, Houser HB:
A pilot community-based screening program for gestational diabetes
Diabetes Care 3 (1980) 453-457
142. Merz E:
Biometrie des Fetus im zweiten und dritten Trimenon
In: „Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe“
Merz E (Hrsg.) unter Mitarb. Von Goldhofer W,
Thieme Verlag Stuttgart; New York (1988) 1. Auflage, 134-146
143. Mestman JH:
Outcome of diabetes screening in pregnancy and perinatal morbidity in
infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance
Diabetes Care 3 (1980) 447-452
144. Metzger BE:
Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth.
Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis
Diabetes 40 Suppl.2 (1991) 99-105
145. Metzger BE and the Organizing Committee:
Summary and recommendations of the Third International
Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus
Diabetes 40 Suppl.2 (1991) 197-201
146. Mikulandra F, Stojnic E, Perisa M, Merlak I, Sikic D, Zenic N:
Fetal macrosomia-pregnancy and delivery
Zentralbl Gynäkol 115 (1993) 553-561

-
147. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason KE, Soeldner JS, Kitzmiller JL:
Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers
N Engl J Med 304 (1981) 1331-1334
 148. Milner M, Barry-Kinsella C, Unwin A, Harrison RF:
The impact of maternal age on pregnancy and its outcome
Int J Gynecol Obstet 38 (1992) 281-286
 149. Modanlou HD, Dorchester WL, Thorosian A, Freeman RK:
Macrosomia-maternal, fetal, and neonatal implications
Obstet-Gynecol. 55 (1980) 420-424
 150. Mogensen CE, Osterby R, Gundersen HJG:
Early functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state
Diabetologica 17 (1979) 71-76
 151. Moses RG:
Is it time to modify the glucose tolerance test for the diagnosis of gestational diabetes? (letter)
Diabetes Care 18 (1995) 886
 152. Moses RG, Colagiuri S:
The extent of undiagnosed gestational diabetes mellitus in New South Wales
Med J Aust 167 (1997) 14-16
 153. Nagel HTC, Vandenbussche FPHA, Oepkes D, Jennekens-Schinkel A, Laan LAEM, Gravenhorst JB:
Follow-up of children born with an umbilical arterial blood pH <7
Am J Obstet Gynecol 173 (1995) 1758-1764
 154. Nasrat AA, Augensen K, Abushal M, Shalhoub JT:
The outcome of pregnancy following impaired glucose tolerance
Int J Gynecol Obstet 47 (1994) 1-6
 155. Nasrat H, Fageeh W, Abalkhail B, Yamani T, Ardawi MSM:
Determinants of pregnancy outcome in patients with gestational diabetes
Int J Gynecol Obstet 53 (1996) 117-123
 156. National Diabetes Data Group:
Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance
Diabetes 28 (1979) 1039-1057
 157. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D:
Selective Screening for gestational diabetes mellitus
N Engl J Med 337 (1997) 1591-1596
 158. Offergeld H:
Zuckerkrankheit und Schwangerschaft in ihren Wechselbeziehungen
Arch Gyn 86 (1908) 160-209
 159. O'Sullivan JB, Mahan CM:
Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy
Diabetes 13 (1964) 278-285

160. O'Sullivan JB, Gellis SS, Tenney BO, Mahan CM:
Aspects of birth weight and its influencing variables
Am J Obstet Gynecol 92 (1965) 1023-1029
161. O'Sullivan JB, Gellis SS, Tenney BO, Mahan CM:
Gestational blood glucose levels in normal and potentially diabetic women
related to the birth weight of their infants;
Diabetes 15 (1966) 466-470
162. O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, Tenney BO:
The potential diabetic and her treatment in pregnancy
Obstet Gynecol 27 (1966) 683-689
163. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV:
Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients
Am J Obstet Gynecol 116 (1973) 895-900
164. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV:
Gestational diabetes and perinatal mortality rate
Am J Obstet Gynecol 116 (1973) 901-904
165. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV:
Medical treatment of the gestational diabetic
Obstet Gynecol 43 (1974) 817-821
166. O'Sullivan JB:
Gestational Diabetes: Factors influencing the rates of subsequent diabetes. In:
Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn 1978
Sutherland HW, Stowers JM (eds.), Springer-Verlag, New York (1979) 425-435
167. O'Sullivan JB:
Body weight and subsequent diabetes mellitus
JAMA 248 (1982) 949-952
168. O'Sullivan JB:
Subsequent morbidity among gestational diabetic women. In:
Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn
Sutherland HW, Stowers JM (ed.),
Churchill Livingstone, New York (1984) 174-180
169. Oats JN, Abell DA, Beischer NA, Broomhall GR:
Maternal glucose tolerance during pregnancy with excessive size infants
Obstet Gynecol 55 (1980) 184-186
170. Oats JN:
Diabetes
Bailliere's Clin Obstet Gynaecol 9 (1995) 481-495
171. Parks DG, Ziel HK:
Macrosomia: a proposed indication for primary cesarian section
Obstet Gynecol 52 (1978) 407-409

172. Paulus WE, Stoz F, Bugan S, Kreienberg R:
Gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz nach Gestationsdiabetes
Zentralbl Gynäkol 117 (1995) 417-422
173. Pedersen J, Molsted-Pedersen L:
Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetics. A new classification
Acta Endocrinol 50 (1965) 70-78
174. Pedersen J, Molsted-Pedersen L:
Sonographic estimation of fetal weight in diabetic pregnancy
Brit J Obstet Gynaecol 99 (1992) 475-478
175. Pedersen J:
The pregnant diabetic and her newborn: Problems and management
2.Edition; Munksgaard, Copenhagen (1977) 188-197
176. Pedersen J:
The pregnant diabetic and her newborn: Problems and management
2.Edition; Munsgaard, Copenhagen (1977) 98-105
177. Pehrson SL:
A study of the relationship between some prediabetic stigmas,
glucose tolerance in late pregnancy and the birth weight of the children
Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.33 (1974) 7-152
178. Perlow JH, Morgan M, Montgomery D, Towers CV, Porto M:
Perinatal outcome in pregnancy complicated by massive obesity
Am J Obstet Gynecol 167 (1992) 958-962
179. Persson B, Hanson U:
Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus
Diabetes Care 21 (Suppl.2)(1998) B79-B84
180. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC:
Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women:
long-term effects on offspring
Diabetes 40 (Suppl.2)(1991) 126-130
181. Pettitt DJ, Bennett PH, Hanson RL, Venkat Narayan KM, Knowler WC:
Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group
procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy
Diabetes Care 17 (1994) 1264-1268
182. Pezzarossa A, Orlandi N, Baggo V, Dazzi D, Ricciarelli E, Coppola F:
Effects of maternal weight variations and gestational diabetes mellitus on neonatal birth weight
J Diabet Comp 10 (1996) 78-83
183. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G:
Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent
diabetes or gestational diabetes
Int J Obesity 21 (1997) 451-456

-
184. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G:
Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational
IDDM or gestational diabetes
Diabetologia 40 (1997) 1094-1100
185. Pollack RN, Hauer-Pollack G, Divon MY:
Macrosomia in postdates pregnancies: The accuracy of routine
ultrasonographic screening
Am J Obstet Gynecol 167 (1992) 7-11
186. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston:
Non-insulin-dependent diabetes mellitus-a genetically programmed failure of the beta cell
to compensate for insulin resistance
N Engl J Med 334 (1996) 777-783
187. Poon-King T, Henry MV, Rampersad F:
Prevalence and natural history of diabetics in Trinidad
Lancet (1968) i: 155
188. Reaven GM:
Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease
Diabetes 37 (1988) 1595-1607
189. Reece EA, Smikle C, O'Connor TZ, Holford T, Nelson-Robinson L, Degennaro N,
Hobbins JC:
A longitudinal study comparing growth in diabetic pregnancies with
growth in normal gestations : I. The fetal weight
Obstet Gynecol Surv 45 (1990) 160-164
190. Robinson HP:
Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of
assessing maturity in first trimester of pregnancy
Br Med J 4 (1973) 28-31
191. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA:
Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: Improvement of pregnancy outcome
Obstet Gynecol 77 (1991) 846-849
192. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N:
Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid
conversion of O'Sullivan's original criteria?
Am J Obstet Gynecol 161 (1989) 638-641
193. Santolaya J, Kahn D, Nobles G, Ramakrishnan V, Warsof SL:
Ultrasonographic growth and Doppler hemodynamic evaluation of fetuses of obese women
J Reprod Med 39 (1994) 690-694
194. Schmidt W, Hendrik HJ, Gnirs J:
Die fetale Mangelentwicklung
In: Das Restrisiko gegenwärtiger Geburtshilfe
Hrsg. Hillemanns HG, Schillinger H.; Springer-Verlag, Heidelberg (1989) 170-177

-
195. Schoenfeld A, Hod M, Friedman S, Ovadia J, Merlob P:
The fetus of the diabetic mother: Growth, malformations and methods of surveillance
by ultrasonography-the Beilinson Medical Centre experience
Isr J Med Sci 27 (1991) 532-540
196. Sepe S, Connell FA, Geiss LS, Teutsch SM:
Gestational diabetes. Incidence, maternal characteristics and perinatal outcome
Diabetes 34 Suppl. 2 (1985) 13-16
197. Shah BD, Cohen AW, May C, Gabbe SG:
Comparison of glycohemoglobin determination and the one-hour oral glucose screen
in the identification of gestational diabetes
Am J Obstet Gynecol 144 (1982) 774-777
198. Shelley-Jones DC, Beischer NA, Sheedy MT, Walstab JE:
Exzessive birth weight and maternal glucose tolerance. A 19 year-review
Aust NZ J Obstet Gynecol 32 (1992) 318-324
199. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA:
Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers
Diabetes Care 18 (1995) 611-617
200. Soler NG, Soler SM, Malins JM:
Neonatal morbidity among infants of diabetic mothers
Diabetes Care 1 (1978) 340-350
201. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA,
Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE:
A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus
JAMA 278 (1997) 1078-1083
202. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ:
Macrosomia - Maternal characteristics and infant complications
Obstet Gynecol 66 (1985) 158-161
203. Stiete H, Stiete S, Jähig D, Briese V, Willich SN:
Risikogruppen Neugeborener diabetischer Mütter in Abhängigkeit von ihrem somatischen
Outcome und der mütterlichen diabetischen Stoffwechsellage in der Schwangerschaft
Z Geburtsh Neonatol 199 (1995) 156-162
204. Stephenson MJ:
Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review
J Fam Pract 37 (1993) 277-283
205. Stevenson DK, Hopper AO, Cohen RS, Bucalo LR, Kerner JA, Sunshine P:
Macrosomia: Causes and consequences
J Pediatr 100 (1982) 515-520
206. Stoz F, Paulus W, Flock F, Kreineberg R:
Diabetes-Screening bei Schwangeren mit unterschiedlichem Risiko
Z Geburtsh Neonatol 199 (1995) 138-141

207. Suevo DM:
The infant of the diabetic mother
Neonat Network 16 (1997) 25-33
208. Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R:
Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women
N Engl J Med 315 (1986) 989-992
209. Thomson AM, Billewicz WZ, Hytten FE:
The assessment of fetal growth
Obstet Gynaecol Br Commonw 75 (1968) 903-916
210. Udall JN, Harrison GG, Vaucher Y, Walson PD, Morrow G:
Interaction of maternal and neonatal obesity
Pediatrics 62 (1978) 17-21
211. Ullrich I, Yeater R:
Gestational diabetes
West Virg Med J 91 (1995) 148-151
212. van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobee DE, Quatero RWP, Wladimiroff JW:
Early uterine artery doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women
aged 35 years and older
Ultrasound Obstet Gynecol 5 (1995) 328-333
213. Viberti GC, Pickup JC, Jarrett RJ, Keen H:
Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and β_2 -microglobulin
in insulin-dependent diabetes
N Engl J Med 300 (1979) 638-641
214. Voigt M, Schneider KTM, Jährig K:
Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland
Geburtsh Frauenheilk 56 (1996) 550-558
215. von Engelhardt D:
Grundzüge der historischen Entwicklung. In: Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte
Hrsg. Dietrich von Engelhardt
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg (1989) 3-10
216. Ward WK, Beard JC, Porte D Jr.:
Clinical aspects of islet B-cell-function in non-insulin-dependent diabetes mellitus
Diabetes Metab Rev 2 (1986) 297-313
217. Weller U, Jorch G:
Aktuelle Perzentilenkurven für Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang
von Neugeborenen ab 25 Schwangerschaftswochen
Monatsschr Kinderheilk 141 (1993) 665-669
218. White P:
Pregnancy complicating diabetes mellitus
Am J Med 7 (1949) 609-616

219. White P:
Classification of obstetric diabetes
Am J Obstet Gynecol 130 (1978) 228-230
220. Williams CB, Iqbal S, Zawacki CM, Yu D, Brown MB, Herman WH:
Effect of selective screening for gestational diabetes
Diabetes Care 22 (1999) 418-421
221. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M:
Fetal growth and perinatal viability in California
Obstet Gynecol 59 (1982) 624-632
222. Wilson JD:
Endocrinology and metabolism. Approach to the patient with endocrine and metabolic disorders.
In: Harrison's Principles of Internal Medicine.
Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL,
Longo DL (Hrsg.), Mc Graw-Hill Companies, Inc., New York (1998) 14. Edition, 1965-1972
223. Wolff F, Jung K, Bolte A:
Häufigkeiten und Ursachen der fetalen und neonatalen Makrosomie
Geburtsh Frauenheilk (1982) 803-809
224. Zimmer EZ, Divon MY:
Sonographic diagnosis of IUGR-macrosomia
Clin Obstet Gynecol 35 (1992) 172-184

6.1 Danksagung

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dr. med. habil. Joachim Gnirs. Er gab mir den Anstoss zu dieser Arbeit, führte mich in das wissenschaftliche Arbeiten ein und beriet und unterstützte mich in den verschiedenen Phasen der Arbeit.

Großer Dank gehört Carola Gnirs, die mich in der Phase der Fertigstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat unterstützte.

Bei Dr. rer. nat. Udo Weese, seiner Frau Ute, Bernard Kolodziej und Dr. Bertil Kluthe möchte ich mich für die Hilfe und Beratung bei der rechnerunterstützten Analyse auf das Herzlichste bedanken.

Meinem Mann Martin Vagner danke ich für seinen Rat und das Verständnis, das er mir beim Schreiben der Arbeit entgegenbrachte. Dank auch ihm und Dr. Joachim Aspacher für das Korrekturlesen.

Danke an Line, Nicole, Ruth und Susanne, die die Anfänge miterlebten und mit Anregungen und Anmerkungen diese Arbeit auf den Weg brachten.

LEBENS LAUF

Name: Annette Vagner, geb. Lederer
Geburtsdatum: 10. September 1966
Geburtsort: Offenbach a. M.

Schul Ausbildung

1972-76 Grunds chule am Ruppertsberg St. Georgen
1976-85 Gymnasium St. Georgen/Schwarzwald
1985 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

9/1985-3/1987 Studium der Germanistik, Romanistik und Kommunikationswissenschaft an der Ludwig-Maximilians- Universität München
9/1986-2/1990 Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar
2/1990-9/1990 Medizinstudium an der Universität Wien
10/1990-2/1992 Weiterstudium in Homburg/Saar
4/1992-5/1993 Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
1992-1993 Praktisches Jahr am St. Vincentius-Krankenhaus Karlsruhe und am Kantonsspital CH-Luzern

8/1988 Ärztliche Vorprüfung
8/1989 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
8/1991 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
5/1993 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

8/1993-2/1995 Ärztin im Praktikum am St. Vincentius-Krankenhaus Karlsruhe, Innere Medizin
seit 2/1995 Assistenzärztin am St. Vincentius-Krankenhaus, Abt. Kardiologie