

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

(Direktor: Prof. Dr. Nicolai Maass)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Stellenwert von Ultraschallparametern zur Bestimmung  
des fetalen Gewichtes bei Gestationsdiabetes und  
Einschätzung der fetalen Entwicklung in Abhängigkeit der  
Glukosewerte der Schwangeren**

Inauguraldissertation zur Erlangung

der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Christina Harders**

aus **Itzehoe**

**Kiel 2019**

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Christel Eckmann-Scholz

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Jan-Thorsten Gräsner

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 07.10.2020

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

gewidmet

Elfriede Harders „Oma Elfi“

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
<b>1. Einleitung und Zielsetzung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Gestationsdiabetes mellitus .....</b>	<b>2</b>
1.1.1. <i>Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes.....</i>	2
1.1.2. <i>Therapiemöglichkeiten bei einem Gestationsdiabetes.....</i>	3
<b>1.2. Risiken bei einem Gestationsdiabetes .....</b>	<b>6</b>
1.2.1. <i>Risiken für die Mutter .....</i>	6
1.2.2. <i>Risiken für das Kind .....</i>	6
1.2.2.1 Makrosomie.....	7
<b>1.3. Diagnostik durch den oralen Glukosetoleranztest .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4. Diagnostik durch den HbA1C- Wert.....</b>	<b>8</b>
<b>1.5. Zielsetzung.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Die Ein- sowie Ausschlusskriterien und die Patientenakquise .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2. Definitionen.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3. Die Untersuchung und die Datenerhebung.....</b>	<b>11</b>
2.3.1. <i>Der Untersuchungsablauf und -aufbau .....</i>	11
2.3.2. <i>Die Ultraschalluntersuchung .....</i>	13
2.3.2.1 Das fetale Bauchfett.....	13
2.3.3. <i>Die Art der Entbindung und das Geburtsgewicht .....</i>	14
<b>2.4. Die statische Analyse.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>17</b>

<b>3.1. Die Eigenschaften des Patientinnenkollektivs</b> .....	17
<b>3.2. Das fetale Bauchfett und der BMI der Mutter</b> .....	19
<b>3.3. Kinder mit einer Makrosomie</b> .....	19
3.3.1. Das fetale Bauchfett der Kinder mit Makrosomie .....	20
3.3.2. Der BMI der Mutter von Kindern mit Makrosomie .....	22
<b>3.4. Die Blutzuckerwerte und der HbA1C Wert</b> .....	24
<b>3.5. Die Pre-Test-Wahrscheinlichkeit und der positive und negative prädiktive Wert</b> .....	25
<b>3.6. Fehlende Daten</b> .....	26
3.6.1. Fehlende Bauchfettmessung .....	26
3.6.2. Fehlendes Geburtsgewicht .....	27
3.6.3. Annahme 1.....	29
3.6.4. Annahme 2.....	29
3.6.5. Annahme 3.....	30
3.6.6. Annahme 4.....	30
<b>4. Diskussion</b> .....	31
<b>4.1. Analyse der Methoden</b> .....	31
4.1.1. Das Patientinnenkollektiv .....	31
4.1.2. Der Studienaufbau .....	31
<b>4.2. Das FFL und der Zusammenhang mit einer fetalen Makrosomie</b> .....	33
<b>4.3. Der Zeitpunkt der Messung und die Genauigkeit der Vorhersage des geschätzten Geburtsgewichts</b> .....	33
<b>4.4. Die vorliegende Studie im Vergleich zu ähnlichen Studien</b> .....	34
<b>4.5. Der BMI der werdenden Mutter</b> .....	35
4.5.1. Ein erhöhter BMI der Mutter als Risiko für ein GDM .....	35
4.5.2. Der BMI der Mutter in Auswirkung auf das Geburtsgewicht des Kindes	36
<b>4.6. HbA1C-Wert als Parameter für die Vorhersage einer Makrosomie</b> .....	36

<b>4.7. Abnorme BZ-Werte als Indikator für makrosome Kinder</b> .....	37
<b>4.8. Die Limitation der vorliegenden Arbeit</b> .....	38
4.8.1. Die geringe Anzahl von makrosomen Kindern .....	38
4.8.2. Fehlende Daten .....	38
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	40
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	41
<b>7. Danksagung</b> .....	48
<b>8. Lebenslauf</b> .....	49

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Gestationsdiabetes (GDM) Behandlung.....	5
Abbildung 2: Blutglukoseplan. ....	12
Abbildung 3: Abdominelle Messung, gemessen in der 34. SSW.....	14
Abbildung 4: Fetales Bauchfett, gemessen in der 34. SSW. ....	14
Abbildung 5: Die ROC-Kurve zum FFL.....	20
Abbildung 6: Sensitivität und Spezifität des BMIs zur Vorhersage von Makrosomie	23
Abbildung 7: Die Auswirkung der verschiedenen Annahmen .....	28

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Blutglukose-Einstellungsziele nach Selbstmessung .....	4
Tabelle 2: Eigenschaften des Patientinnenkollektivs. ....	18
Tabelle 3: Die Schwellenwerte der FFL in der 34.und 37.SSW. ....	19
Tabelle 4: Die Daten der makrosomen Kinder.....	21
Tabelle 5: Auszug aus Tabelle 2. ....	22
Tabelle 6: Gewichtverteilung vor der Schwangerschaft.....	23
Tabelle 7: Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft .....	24
Tabelle 8: HbA1C-Werte bei der Diagnosestellung. ....	25
Tabelle 9: Die Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit einer Makrosomie geboren zu werden.....	26
Tabelle 10: Einfluss der verschiedenen Annahmen.....	27
Tabelle 11: Zusammenfassung zur Annahme 1. ....	29
Tabelle 12: Zusammenfassung zur Annahme 2. ....	29
Tabelle 13: Zusammenfassung zur Annahme 3. ....	30
Tabelle 14: Zusammenfassung zur Annahme 4. ....	30

## Abkürzungsverzeichnis

AU	Abdomenumfang
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Biparietaler Durchmesser
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
FL	Femurlänge
FFL	fetal fat layer (fetales Bauchfett)
GCT	Glucose Challenge Test (= 50 g Suchtest, Challenge - Herausforderung)
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HbA1C	Hämoglobin A1C
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IQR	Inter-Quartilsabstand
KE	Kohlenhydrateinheit
KU	Kopfumfang
M	Mittelwert
Mdn	Median
NPH Insulin	Neutral Protamin Hagedorn Insulin
oGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
PPV	positiver prädiktiver Wert
SD	Standardabweichung

## VII

SSW	Schwangerschaftswoche
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 1. Einleitung und Zielsetzung

In annähernd jeder Ultraschalluntersuchung im Verlauf einer Schwangerschaft werden sowohl die Gynäkologen als auch die werdenden Eltern mit der Frage zum Geburtsgewicht sowie zum jetzigen Schätzwert konfrontiert. Das Gewicht des Fetus hat eine hohe Aussagekraft über die Versorgung im Mutterleib, die Entwicklung und die eventuellen Risiken während der Geburt beziehungsweise bereits im Verlauf der Schwangerschaft [1]. Inwiefern ein Gestationsdiabetes der Schwangeren Einfluss auf die Säuglinge nimmt, wurde in mehreren Studien untersucht [2]. Die vorliegende Studie befasst sich sowohl mit dem Geburtsgewicht des Kindes als auch mit den Risiken, die durch einen Gestationsdiabetes mellitus (GDM) für die Schwangere und das Kind bestehen. Weiterhin wird untersucht, wie eine bessere Vorhersage für eine mögliche Makrosomie des Neugeborenen anhand von Ultraschallaufnahmen erfolgen kann. Der Zusammenhang zwischen einem Gestationsdiabetes und weiteren Risiken für Mutter und Kind, wie zum Beispiel das Risiko für die Entwicklung eines makrosomen Kindes, stellt ein weit verbreitetes Forschungsgebiet dar [3]; [4]. Weitere Studien befassen sich mit den Einflüssen, die zu einem Gestationsdiabetes führen können und wie die Wahrscheinlichkeit hierfür minimiert werden kann [5]; [6]. Die möglichen Gefahren, die eine Makrosomie für das Kind mitbringen können, werden häufig und einheitlich beschrieben [7]; [8]; [9].

## **1.1. Gestationsdiabetes mellitus**

Die Prävalenz des Gestationsdiabetes liegt der Perinatalstatistik nach im Jahre 2014 bei 4,47 Prozent (31812 Fälle) [10]. Die Tendenz ist steigend, so lag der Wert im Jahre 2012 noch bei 1,47 Prozent [11]. Ein Gestationsdiabetes gehört zu den häufigsten Schwangerschafts-komplikationen. Die Prävalenz liegt in anderen Ländern bzw. anderen Städten, wie zum Beispiel in Bangkok, Hong Kong, oder Singapur sogar zwischen 9,3 und 25,5 Prozent [12]. In Europa ergeben sich Zahlen von 2 bis 6 Prozent [13]. Aus dieser Diagnose ergeben sich viele weitere Risiken für die Schwangere und ihr Kind, zum Beispiel ist ein GDM mit einem erhöhten Geburtsgewicht und einer fetalen Makrosomie assoziiert [3]; [14]. Aus diesen Risiken ergeben sich erhöhte Wahrscheinlichkeiten für eine geburtshilfliche Sectio sowie einer Schulterdystokie unter der spontanen Geburt [15]; [16]. Die steigende Prävalenz veranschaulicht ihre weiterhin zunehmende Relevanz im Klinikalltag. GDM ist definiert als Glukosetoleranzstörung, die das erste Mal in der Schwangerschaft auftritt und diagnostiziert wird [17]. Als Goldstandard der Screeningverfahren einer Glukosetoleranzstörung gilt der 75g- orale Glukosetoleranztest (oGTT). Dieser wird zwischen der 25. und 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt [19]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) legt die Grenzwerte der Diagnose wie folgt fest:

- Nüchternblutglukose: 5.1-6.9 mmol/l (92 -125 mg/dl)
- Blutglukose nach einer Stunde:  $\geq 10.0$  mmol/l (180 mg/dl)
- Blutglukose nach zwei Stunden: 8.5-11.0 mmol/l (153 -199 mg/dl)

Die Diagnose eines Gestationsdiabetes wird gestellt, sobald einer der aufgeführten Werte erreicht oder überschritten wird [18].

### **1.1.1. Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes**

Bei Frauen mit einem hohen Body-Mass-Index (BMI), bereits vor der Schwangerschaft, besteht ein erhöhtes Risiko an einem Gestationsdiabetes zu erkranken [20]. Zudem steht eine übermäßige Gewichtszunahme im jungen Erwachsenenalter in einem positiven Zusammenhang mit der Entwicklung eines GDM [21], auch ein Alter von über 40. Jahren wird als Risikofaktor benannt [5]. Weitere

risikobehaftete Faktoren stellen eine positive Familienanamnese in Bezug auf einen Diabetes Mellitus und der Konsum von Zigaretten dar [22]. Bei der Risikoanalyse sollte man einen Gestationsdiabetes, oder ein makrosomes Kind in der Vorgeschichte nicht außer Acht gelassen werden [23].

### *1.1.2. Therapiemöglichkeiten bei einem Gestationsdiabetes*

Als Basistherapie werden eine Umstellung der Ernährung und die Aufnahme von sportlicher Bewegung angestrebt, um die Therapieziele der schwangerschaftsspezifischen Blutglukosewerte ohne Ketose und Hypoglykämien, die empfohlene Gewichtszunahme der Mutter und ein normales Wachstum des Fetus zu gewährleisten [24]. Der Diätplan beinhaltet eine Nährstoffverteilung von 40-50% Kohlenhydrate, 30-35% Fett und 20% Eiweiß [25]. Der tägliche Kalorienbedarf variiert bedingt durch den BMI vor der Schwangerschaft, die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und die sportliche Bewegung der Schwangeren wie folgt:

- Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) ca. 35-40 kcal/kg Körpergewicht
- Normalgewicht (BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) ca. 30-34 kcal/kg Körpergewicht
- Übergewicht (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) ca. 25-29 kcal/kg Körpergewicht
- Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) ≤ 20-24 kcal/kg Körpergewicht

[24].

In einer Studie zur Prävention eines Gestationsdiabetes hat sich gezeigt, dass mit einer Umstellung der Ernährung bereits vor der 20. SSW eine geringere Gewichtszunahme und niedrigere Blutzuckerwerte erreicht werden können [26]. Einen wesentlichen Teil der Therapie macht eine Schulung der betroffenen Frauen aus. Diese beinhaltet laut Leitlinienempfehlung folgende Inhalte:

- Strukturiertes Erstgespräch nach Diagnosestellung mit Information und Beratung
- Einweisung in die Blutglukoseselbstkontrolle, Protokollführung, Nachkontrollen
- Ernährungstherapie: Erstellen eines individuellen schriftlichen Kohlenhydrateinheit (KE) Plans, KE-Training, Überprüfen der verordneten Ernährungsweise mit evtl. Anpassung (z.B. mittels Ernährungsprotokollen)

- Schulung zu Ernährung, Bewegung, Nikotinkarenz und allgemeiner Lebensführung
- Hinweis auf lokal verfügbare geeignete Bewegungsprogramme (z.B. an Kliniken, in Familienbildungsstätten oder Sportvereinen)
- Schulung in der individuell umzusetzenden Insulintherapie (ICT, CT)
- Hinweise zum Nachsorgeprogramm, beginnend mit einem oGTT 6-12 Wochen postpartal

[27].

Bei etwa 20% der Frauen mit einem Gestationsdiabetes kommt es zur Indikation einer Insulintherapie [23]. Eine medikamentöse Therapie wird eingeleitet, sollten die Grenzwerte der Selbstmessung innerhalb einer Woche bei  $\geq 50\%$  der Messergebnisse überschritten werden (siehe Tabelle 1), oder es zu Auffälligkeiten der biometrischen Daten bei Mutter und Kind kommen. Als Basisinsulin wird Neutral Protamin Hagedorn (NPH) - Insulin verwendet und als kurzwirksames Insulin wird Humaninsulin eingesetzt [24].

*Tabelle 1: Blutglukose-Einstellungsziele nach Selbstmessung*

[19]

Zeit	Plasma-Äquivalent	
	mg/dl	mmol/l
<b>nüchtern, präprandial</b>	65 – 95	3,6 - 5,3
<b>1 h postprandial</b>	< 140	< 7,8
<b>2 h postprandial</b>	< 120	< 6,7
<b>MBG 1 h postprandial</b>	90 – 110	5,0 - 6,1
<b>MBG 2 h postprandial</b>	80 – 100	4,4 - 5,6

*Die Messung erfolgte mit plasmakalibrierten Geräten.*

In der folgenden Abbildung wird das Therapieschema nochmals veranschaulicht und abgebildet.

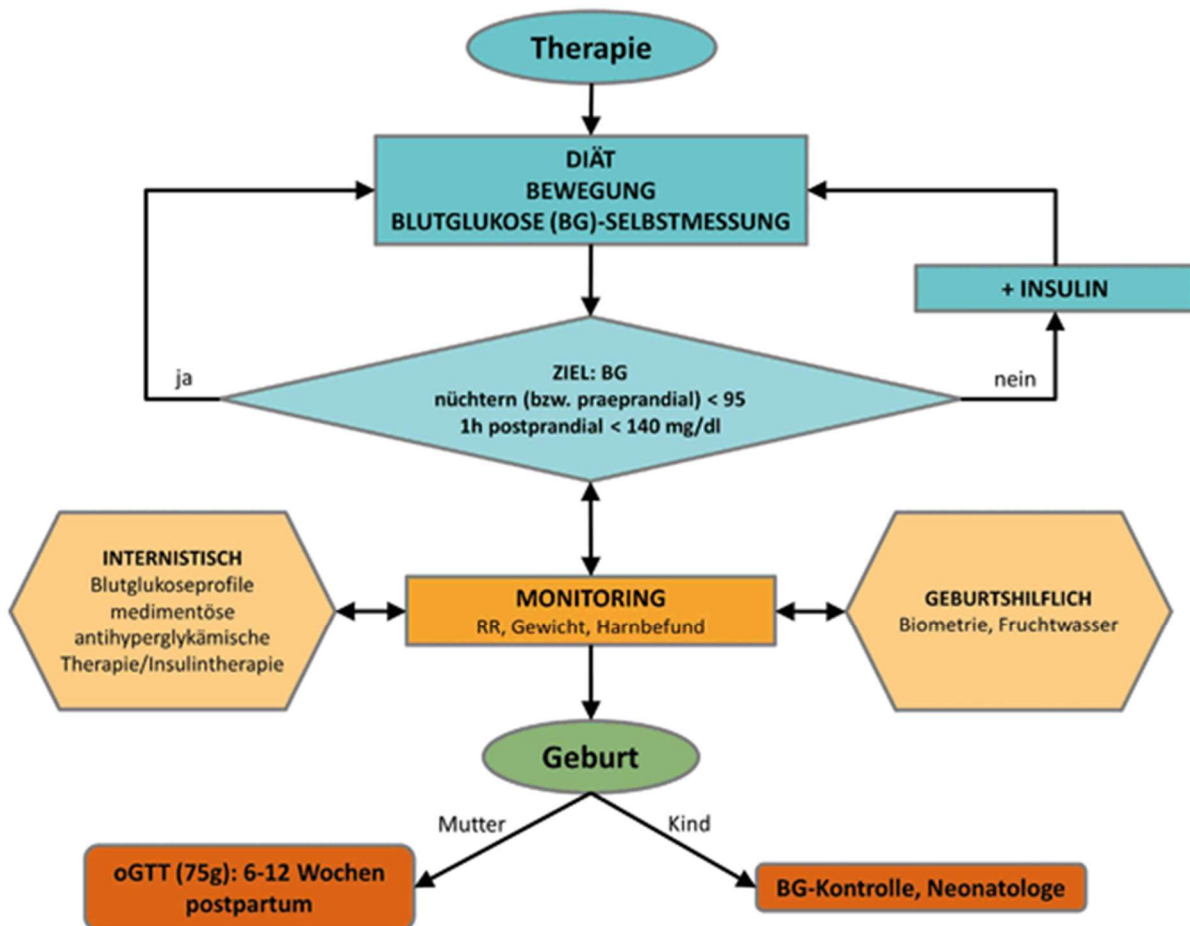


Abbildung 1: Flussdiagramm Gestationsdiabetes (GDM) - Behandlung

[25]

## **1.2. Risiken bei einem Gestationsdiabetes**

Die Risiken bei einem Gestationsdiabetes sind vielfältig, sowohl in der Schwangerschaft als auch nach der Entbindung.

### *1.2.1. Risiken für die Mutter*

Im Verlauf der Schwangerschaft besteht für Patientinnen mit einem GDM ein höheres Risiko einer Präeklampsie [17]. Zudem ist die Sectiorate aufgrund des Geburtsgewichtes erhöht [17]. Frauen, die während ihrer Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes entwickeln, haben Studien zufolge ein wesentlich höheres Risiko im Laufe des Lebens einen Typ-2 Diabetes zu entwickeln, im Gegensatz zu Schwangeren mit unauffälligen Glukosewerten [28]. Weitere Forschungen zeigen, dass im Verlaufe des Lebens ein erhöhtes Risiko besteht, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken [29].

### *1.2.2. Risiken für das Kind*

Auch für das Kind ergeben sich aus der mütterlichen Erkrankung Risiken. Es kann nach der Geburt zu einer Hypoglykämie kommen [17]. Außerdem besteht eine Assoziation mit erhöhten Bilirubinwerten [17]. Laut HAPO-Studie ergibt sich eine Verbindung zwischen einem mütterlichen GDM und einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile [17]. In anderen Studien zeigen sich Zusammenhänge mit einem Übergewicht im Verlauf der Kindheit [30].

### 1.2.2.1 Makrosomie

Auf die Makrosomie, als Folge eines Gestationsdiabetes der Mutter, wird aufgrund der Bedeutung für diese Arbeit gesondert und ausführlicher eingegangen.

Kinder werden dann als makrosom beschrieben, wenn sie eins der folgenden Kriterien erfüllen. Eine Makrosomie liegt vor, wenn das fetale Gewicht die 90sten Perzentile (also ein erhöhtes Gewicht in Relation zum Gestationsalter) überschreitet, beziehungsweise Neugeborene ein Gewicht von über 4000 g bzw. 4500 g erreichen, oder sie bei der Geburt, gerechnet am mittleren Geburtsgewicht der betreffenden SSW, über der zweiten Standardabweichung (SD) liegen [31]. Es ergeben sich häufig erst unter der Geburt die Gefahren, die eine Makrosomie mit sich bringt.

Die Wahrscheinlichkeit, dass es bei einem makrosomen Kind unter der vaginalen Geburt zu einer Schulterdystokie kommt, ist signifikant erhöht [15].

Bedingt durch die Komplikationen, die sich bei einer spontanen Geburt durch eine fetale Makrosomie ergeben, wird deutlich häufiger eine Sectio caessarea durchgeführt, als bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 4000 g [16].

### **1.3. Diagnostik durch den oralen Glukosetoleranztest**

Die Untersuchung der Blutzuckerwerte mittels des 50 g Glucose Challenge Test (GCT) gehört seit dem 01.03.2012 zu den kassenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft und wird zwischen 24.+0 SSW und der 27.+6 SSW durchgeführt [32]. In der vorliegenden Studie wurde bei allen Teilnehmerinnen der 75 g oGTT angewendet.

Der von der Krankenkasse übernommene 50 g GCT wird unabhängig von der Tageszeit und unabhängig von der letzten Nahrungsaufnahme durchgeführt. Hier werden 50 g Glukose in 200 ml Wasser aufgelöst und innerhalb von 3-5 Minuten getrunken. Die Blutzuckerwerte werden nach einer Stunde kontrolliert [32]. Werden hierbei Blutzuckerwerte im venösen Plasma von über 135 mg/dl gemessen, schließt sich ein 75 g oGTT an. Bei Messwerten ab 201 mg/dl wird ein Gestationsdiabetes diagnostiziert und von weiteren Tests abgesehen [24].

Der 75 g oGTT wird von der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfohlen, jedoch nicht von den gesetzlichen Krankenkassen getragen. Der 75 g oGTT sollte morgens nüchtern und nach bestimmten Standards durchgeführt werden. Zu diesen Vorgaben gehören beispielsweise eine achtstündige Nahrungskarenz sowie die Durchführung am frühen Morgen. Im Vorwege sollten die Essgewohnheiten beibehalten werden. Die 75 g Glukose wird in 300 ml Wasser gelöst und zügig getrunken. Es erfolgt eine Messung der Nüchternblutzuckerwerte. Weitere Glukosemessungen folgen ein und zwei Stunden nach Testbeginn im venösen Plasma [19]; [33]. Laut WHO werden Nüchternwerte von über 92 mg/dl, ein Wert von über 180 mg/dl nach einer Stunde und Werte von über 153 mg/dl nach zwei Stunden als pathologisch eingestuft. Bei einem Wert von über 200 mg/dl nach zwei Stunden gilt ein manifester Diabetes als bewiesen [18].

#### **1.4. Diagnostik durch den HbA1C- Wert**

Das HbA1C ist eine normal vorkommende Hämoglobinvariante, die durch eine nichtenzymatische Glykosylierung des Hämoglobinmoleküls entsteht. Der Wert dient als Langzeit-Blutzuckerwert und ist von den Patienten nicht manipulierbar. Der Zielwert bei nicht schwangeren Personen liegt bei < 6,5% [34].

Bei schwangeren Frauen scheint dieser Zielwert nicht anwendbar. Es gibt Studien, die einen deutlich niedrigeren Grenzwert feststellten, u.a. die HAPO-Studie [35]. Eine weitere Arbeitsgruppe kam zu dem Fazit, dass Werte von 5,8%-6% im ersten Trimenon zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit führen, im Verlauf der Schwangerschaft an einem GDM zu erkranken [36]. Laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Diabetes gibt es bei einem Gestationsdiabetes keine Diagnosekriterien [19].

### **1.5. Zielsetzung**

Aufgrund der stetig steigenden Zahlen der Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes und den damit verbundenen Risiken für die Mutter und insbesondere für das Kind, besteht das Ziel dieser Arbeit darin, eine noch exaktere Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit einer fetalen Makrosomie zu erlangen und die frühzeitige Diagnose fetale Makrosomie zu stellen.

Hypothese: Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der fetalen Bauchfettmessung und der Vorhersage einer späteren Makrosomie des neugeborenen Kindes.

Zur Bestätigung der Hypothese wurden im Rahmen dieser Studie bei Frauen mit einem Gestationsdiabetes engmaschig und ergänzend zur Regelleistung in der 31., 34. und 37. SSW eine fetale Sonografie durchgeführt. Zusätzlich zu dem Femur, dem Abdomen und dem Kopfumfang wurde auch die Abdomenfettschicht des Feten gemessen. Es wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der abdominellen Fettschicht und einer Makrosomie besteht und diese als zusätzliche Messung aussagekräftig ist.

Zudem wurden Veränderungen des mütterlichen BMIs und der gemessenen Blutzuckerwerte aufgezeichnet und kontrolliert, um die Vorhersage einer fetalen Makrosomie zu überprüfen.

## **2. Material und Methoden**

### ***2.1. Die Ein- sowie Ausschlusskriterien und die Patientenakquise***

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Die Studie wurde an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins (UKSH), Campus Kiel, in Kooperation mit der Diabetologischen Schwerpunktpraxis Kiel, Dr. Kleinwechter/ Demandt, im Zeitraum von Januar 2014 bis Oktober 2015 durchgeführt. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat dem Antrag mit dem Aktenzeichen D 409/14 zur Durchführung der Studie stattgegeben.

Um die Störfaktoren so gering wie möglich zu halten, wurden Frauen mit chronischen Erkrankungen, bei denen es zu einem untypischen fetalen Wachstum und angeborenen Fehlbildungen kommen kann, von der Studie ausgeschlossen. Das Patientenkollektiv umfasste 80 Schwangere (n=80), die in der diabetologischen Praxis vorstellig wurden und im Laufe ihrer Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes entwickelt haben, der sowohl nur diätetisch als auch durch Insulin eingestellt wurde. Sie befanden sich zwischen der 30.+0 und 38.+0 SSW. Bei den Patientinnen bestand eine Einlingsschwangerschaft, die bereits per Ultraschall vor der 16. Woche diagnostiziert wurde.

### ***2.2. Definitionen***

Der Gestationsdiabetes wurde in dieser Studie wie oben beschrieben entsprechend der international bzw. national gültigen Leitlinie definiert.

Die Makrosomie wurde in dieser Studie definiert als ein fetales Gewicht von über 4000g bei der Geburt.

### **2.3. Die Untersuchung und die Datenerhebung**

In dem folgenden Abschnitt wird auf die vollständige Diagnostik der Patientinnen eingegangen, von der Diagnosestellung bis zur Entbindung. Der Inhalt bezieht sich auf die für die Studie relevanten Punkte.

#### *2.3.1. Der Untersuchungsablauf und -aufbau*

Bei allen Schwangeren wurde ein oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose durchgeführt. Dieser erfolgte zwischen der 25. und 28. SSW. Der oGTT wurde stets morgens und nüchtern durchgeführt. Bei Patientinnen mit einem Nüchternwert von mehr als 92 mg/dl, einem Wert von über 180 mg/dl eine Stunde postprandial oder einem Glukosespiegel von über 153 mg/dl zwei Stunden nach der Aufnahme der Lösung wurde die Diagnose Gestationsdiabetes gestellt. Der HbA1C Wert der Mutter wurde bei der Feststellung eines GDMs mitbestimmt [24]. Diese wurden an die Studienleiter übermittelt und die Informationen in eine Microsoft Excel Tabelle 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) eingetragen.

Die Probandinnen haben in der diabetologischen Praxis eine Schulung zur Ernährung erhalten. Hierbei wurden unter anderem Ernährungspläne erstellt. Zudem wurden sie darin angeleitet ihren Blutglukosespiegel mittels Kapillarblut zu bestimmen. Hierzu stand jeder Patientin ein eigenes Blutglukose-Handmessgerät zur Verfügung.

Die Studienteilnehmerinnen wurden dazu angehalten ihre Blutzuckerwerte engmaschig zu kontrollieren. Nach der Diagnosestellung wurden diese viermal täglich überprüft. Zu den erhobenen Werten zählten der Nüchternwert sowie die Werte eine Stunde postprandial nach den drei großen Mahlzeiten (Frühstück, Mittagessen und Abendessen). Vor dem Frühstück sollte der Wert 95 mg/dl und nach den Mahlzeiten 140 mg/dl nicht überschreiten. War dies jedoch bei mehr als 50% der Werte innerhalb der ersten Woche der Fall, trotz Einhaltens der diätetischen Maßnahmen, wurde eine Insulintherapie begonnen [23]. Bei einem unauffälligen Verlauf wurde ein Stufenschemata zur Kontrolle eingeführt. Bei diesem Rotationsplan wurde der Glukosespiegel einmal täglich bestimmt. Als Parameter dienten der Nüchternwert und die Werte eine Stunde postprandial. Die Frauen stellten sich in regelmäßigen

Abständen zur Kontrolle der Aufzeichnungen vor. Zudem wurde das Gewicht der Mutter erhoben und bei Frauen mit einem BMI über 25 wurde in der ersten Woche täglich die Ketonkörperausscheidung mittels eines Urinsticks bestimmt, um eine Schwangerschaftsdiabetes zu vermeiden. Eine Übersicht der durchgeführten Messungen veranschaulicht Abbildung 2.

Datum	Blutzuckerwert						Insulin / Tabletten				
	🍏	🥛	🍏	🥛	🍏	🥛	spät				
25.10		139									
26.10			145								
27.10						135					
28.10	101										
29.10		126									
30.10			128								
31.10						120					

Bemerkungen  :

Abbildung 2: Blutglukoseplan.

Ein früher Ultraschall bei einem niedergelassenen Gynäkologen war für diese Studie unabdingbar, da eine möglichst exakte Bestimmung der SSW benötigt wurde. Die Schwangeren wurden, zusätzlich zu den Terminen in der diabetischen Schwerpunktpraxis und den Ultraschalluntersuchungen gemäß der Schwangerschaftsvorsorge, zu drei weiteren Untersuchungen in die Frauenklinik bestellt. Diese erfolgten in der 31., 34. und 37. SSW. Es wurde jeweils das Gewicht der Mütter festgehalten, um den aktuellen BMI zu bestimmen. Der BMI vor der Schwangerschaft wurde ebenfalls errechnet und vermerkt. Die Blutzuckeraufzeichnungen wurden von den Studienleitern eingesehen und die Werte dokumentiert. Waren mehr als drei Werte außerhalb der oben angegebenen Grenzwerte, wurden dieses als auffälliger Befund angenommen und gesondert in der Microsoft Excel Tabelle 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) vermerkt.

### 2.3.2. Die Ultraschalluntersuchung

Es wurden zusätzlich zu den festgelegten drei Screenings, die bei dem jeweiligen niedergelassenen Gynäkologen in der

- 8.+0 bis 11.+6. SSW (1. Screening)
- 18.+0 bis 21.+6. SSW (2. Screening)
- 28.+0 bis 31.+6. SSW (3. Screening)

erfolgten, drei weitere Ultraschalluntersuchungen durchgeführt [33]. Untersuchungen wurden in der 31., 34. und 37. SSW vorgenommen. Die Messungen erfolgten nach strikten Kriterien, die von der Studienleitung festgelegt wurden, auf diese Kriterien wird im folgenden Unterpunkt eingegangen. Die Ultraschalluntersuchung erfolgte mit einem Volusion E8 Expert (GE Healthcare – Product Technology). Die Daten wurden im ViewPoint (General Electric, USA) dokumentiert und gespeichert. Bei der fetalen Biometrie wurden der Kopfumfang (KU), der biparietale Durchmesser (BPD), der Abdomenumfang (AU) und die Femurlänge (FL) erfasst. Das fetale Gewicht wurde mithilfe der Hadlockformel geschätzt [37]. Zusätzlich zu den Vermessungen, die standardisiert sind, wurde im Zuge der vorliegenden Studie die fetale Fettschicht am Abdomen gemessen.

#### 2.3.2.1 Das fetale Bauchfett

Die Messung des fetalen Bauchfettes erfolgt in Verbindung mit der Erhebung des abdominalen Umfanges. Bei der Sonographie wurde stets der kindliche Magen in einem möglichst horizontalen Schnitt dargestellt, um eine festgelegte und einheitliche Ebene zu erlangen. Die Messskala wurde in einer adäquaten Vergrößerung und ventral angesetzt. Es wurde die Dicke des echoreichen Subkutanfettes von der inneren zur äußeren Schicht bestimmt. Dieses Vorgehen erfolgte während aller drei Ultraschallmessungen in der Frauenklinik des UKSHs in Kiel.



Abbildung 3: Abdominelle Messung, gemessen in der 34. SSW.



Abbildung 4: Fetales Bauchfett, gemessen in der 34. SSW.

### 2.3.3. Die Art der Entbindung und das Geburtsgewicht

Des Weiteren wurden Daten erhoben, die sowohl eine Aussage über die Art der Entbindung sowie den Geburtstermin als auch über das tatsächliche Geburtsgewicht lieferten. Bei Müttern, die ihr Kind in der Frauenklinik des UKSHs entbunden haben, konnte über das ViewPoint – System (General Electric, USA) auf die erforderlichen

Daten zugegriffen und diese in einer Microsoft Excel Tabelle 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) erfasst werden. Es wurde vermerkt, ob die Kinder spontan oder per Sectio geboren wurden. Bei einer Spontangeburt wurden zusätzlich noch Geburtsverletzung dokumentiert. Bei den Patientinnen, die nicht im gleichen Haus entbunden haben, wurden die Informationen telefonisch erfragt.

#### **2.4. Die statische Analyse**

Im Rahmen dieser Studie wurden alle verwendeten Daten in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) übernommen und dort verwaltet. Für die statistische Analyse wurden Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 20 (IBM, Armonk, NY, USA) und MedCalc für Windows, Version 12.3.0, verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte in der Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik der Universität in Alexandria in Ägypten.

Die qualitativen Daten wurden in Nummern und Prozent dargestellt. Die Verteilung von quantitativen Variablen wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes geprüft. Wenn die quantitativen Daten eine Normalverteilung gezeigt haben, wurden diese mit Mittelwert (M) und der Standardabweichung beschrieben und für die Statistik ein parametrisches Verfahren, der t-Test gewählt. Der Pearson Korrelationskoeffizient wurde genutzt, um die Korrelation zwischen den Gruppen zu veranschaulichen. Sollten die Daten keine Normalverteilung aufweisen, so wurden sie unter Nutzung des Medians und des Inter-Quartilsabstandes (IQR) zusammengefasst. Für die Statistik wurden in diesem Falle nicht-parametrische Verfahren genutzt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um quantitative Variablen aus zwei verschiedenen Gruppen miteinander zu vergleichen, bei denen keine Normalverteilung vorlag.

Um das Vorhersagen einer vorliegenden Schwangerschaft mit einem makrosomen Kind mithilfe der fetalen abdominalen Fettschicht in der 34. und 37. SSW darzustellen, wurde die Receiver Operating-Characteristic-Kurven Analyse verwendet. Eine relative Fläche unter der Kurve (AUC) für das fetale Bauchfett (FFL) von 1.0 sagt eine

vorliegende Makrosomie sicher voraus, bis zu 0.5 ist das Ergebnis ohne Relevanz. Die Orientierungshilfe für die Klassifikation der Genauigkeit des Tests sieht wie folgt aus:

- 0.9 - 1.0 = sehr gut
- 0.8 - 0.9 = gut
- 0.7 - 0.8 = befriedigend
- 0.6 - 0.7 = mangelhaft
- 0.5 - 0.6 = ungenügend

Der Cut-Off-Punkt mit der höchsten Vorhersagekraft wurde anhand des maximalen Youden-Index ermittelt. Außerdem wurde der prädiktive Wert des FFL in der 34. und 37. SSW für Makrosomie mit einer Pre-Test-Wahrscheinlichkeit verglichen. Die Pre-Test-Wahrscheinlichkeit wurde charakterisiert als die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer fetalen Makrosomie, ohne dass die Messung des fetalen Bauchfettes vorgenommen wurde. Die Ergebnisse wurden in einem zweiseitigen Test berechnet und mit einem 5%-igen Signifikanzniveau bewertet.

Um fehlende Daten des Geburtsgewichtes abzuschätzen, wurde eine lineare Regression genutzt. So konnte eine Gleichung gefunden werden, mit der das tatsächliche Geburtsgewicht am besten von dem gemessenen Gewicht bei der Ultraschaluntersuchung abgeleitet werden konnte. Die Abweichung der Prognose reichte von -575 g bis zu +732 g mit einem Mittelwert von null. Folgende Formel war zur Vorhersage der fehlenden Daten bestimmt:

Geschätztes Gewicht des Babys (in kg) =  $-54.268 + 0.993 * \text{das gemessene Gewicht beim Ultraschall}$ .

Anhand dieser Gleichung können drei Werte berechnet werden: der Mittelwert, die Werte oberhalb 95% Vorhersagegrenze und die, die unterhalb der 95% Vorhersagegrenze liegen. Aus diesem Grund kommen drei Szenarien in Abhängigkeit der Werte in Betracht. In dem vierten Szenarium wurde angenommen, dass alle Babys, bei denen das Geburtsgewicht fehlte, über 4.000 g bei der Entbindung gewogen haben, also makrosom seien (s. Ergebnisse 3.6.).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Die Eigenschaften des Patientinnenkollektivs**

Wie die Tabelle 2 veranschaulicht, betrug das Durchschnittsalter unserer Studienpopulation (n=80) 32.26 Jahre, mit einer SD von 5.06. 60 % der Schwangeren waren Erstgravida. Der Mittelwert des BMIs vor Eintritt der Schwangerschaft lag bei 27.77 kg/m<sup>2</sup> (SD 6.29) und das Gewicht bei 78.45 kg (SD 18.81). Das Geburtsgewicht hatte einen Mittelwert von 3498 g (SD 486). Bei dem zuvor durch den Ultraschall gemessenen Gewicht lag das Mittel bei 3571 g (SD 387). Hier ergab sich eine stark positive Korrelation zwischen dem tatsächlichen und dem geschätzten Geburtsgewicht (<p=0,001). Sechs Patientinnen wurden während der Schwangerschaft mit Insulin behandelt und 28 wurden per Sectio entbunden. Zehn Kinder wogen bei der Geburt mehr als 4000 g.

Tabelle 2: Eigenschaften des Patientinnenkollektivs.

	Das gesamte Kollektiv		Patientinnengruppen				Statistische Tests (p-Wert)
			Keine Makrosomie		Makrosomie		
	<i>n</i>	<i>M</i> ( <i>SD</i> )	<i>n</i>	<i>Mdn</i> ( <i>IQR</i> )	<i>n</i>	<i>Mdn</i> ( <i>IQR</i> )	
<b>Alter in Jahren</b>	80	32 (5)	62	33 (8)	10	34 (6)	(0.596)
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>							
<b>Vor der Schwangerschaft</b>	80	28 (6)	62	26 (8)	10	31 (8)	(0.090)
<b>31. SSW</b>	76	30 (6)	59	29 (7)	9	30 (5)	(0.286)
<b>34. SSW</b>	70	31 (6)	56	29 (6)	9	32 (10)	(0.189)
<b>37. SSW</b>	62	31 (6)	51	30 (8)	8	33 (9)	(0.114)
<b>FFL</b>							
<b>31. SSW</b>	71	0.33 (0.07)	56	0.31 (0.11)	8	0.35 (0.10)	(0.143)
<b>34. SSW</b>	71	0.42 (0.09)	56	0.39 (0.11)	10	0.50 (0.10)	(0.037)
<b>37. SSW</b>	66	0.49 (0.12)	53	0.48 (0.13)	10	0.60 (0.25)	(0.042)
<b>Geburtsgewicht in g</b>	72	3.498 (486)	62	3.374 (387)	10	4.270 (286)	
<b>Schätzung beim Ultraschall in g</b>	80	3.571 (387)	70	3.508 (371)	10	4.010 (137)	(<0.001)

Die Tabelle vergleicht Patientinnen mit makrosomen Kindern mit den Frauen, deren Kinder ein Geburtsgewicht von unter 4000g haben. Der BMI vor der Schwangerschaft, die FFL in der 34. und 37. SSW sowie das geschätzte Geburtsgewicht zeigen ein hoch signifikantes Ergebnis:  $p < 0.05$ .

### 3.2. Das fetale Bauchfett und der BMI der Mutter

In der 31. SSW betrug der Mittelwert des fetalen Bauchfettes 0.33 cm (SD 0.07), der BMI 30.16 kg/m<sup>2</sup> (SD 5.80) und das Gewicht 85.17 kg (SD 18.18). Ein Anstieg der Werte war in der 34. SSW zu beobachten. Hier ergaben sich Mittelwerte beim FFL von 0.42 cm (SD 0.09), ein BMI von 30.64 kg/m<sup>2</sup> (SD 5.55). In der 37. SSW kam es zu einer erneuten Erhöhung der aufgezeichneten Parameter. Die abdominelle Fettschicht erreichte einen Mittelwert von 0.49 cm (SD 0.12), der BMI der Mutter lag bei 31.30 kg/m<sup>2</sup> (SD 6) (s. Tabelle 2).

### 3.3. Kinder mit einer Makrosomie

Bei der Geburt hatten zehn der Babys ein Gewicht von über 4000 g. Der Median des FFL bei den makrosomen Kindern lag in der 34. und 37. SSW bei 0.50 cm (IQR 0.10) bzw. 0.60 cm (IQR 0.25) (s. Tabelle 2). Das abdominelle fetale Bauchfett in der 34. und 37. SSW, mit einem jeweiligen Cut-Off-Wert von >0.48 cm in der 34. SSW und >0.59 cm in der 37. SSW, zeigte eine Sensitivität von 60% für beide SSW und eine Spezifität von 89.3% in der 34. SSW und 90.6% in der 37. Woche für das Vorliegen einer fetalen Makrosomie. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Makrosomie erhöht sich demnach, wenn einer dieser Schwellenwerte überschritten wird.

Tabelle 3: Die Schwellenwerte der FFL in der 34. und 37. SSW.

<b>FFL</b>	<b>AUC (95% CI)</b>	<b>Cut-off- Werte</b>	<b>Sn (95% CI)</b>	<b>Sp (95% CI)</b>
<b>34. SSW</b>	0.71	> 0.48	60.0	89.3
	(0.58, 0.81)		(26.2, 87.8)	(78.1, 96.0)
<b>37. SSW</b>	0.704	> 0.59	60.0	90.6
	(0.58, 0.81)		(26.2, 87.8)	(79.3, 96.9)

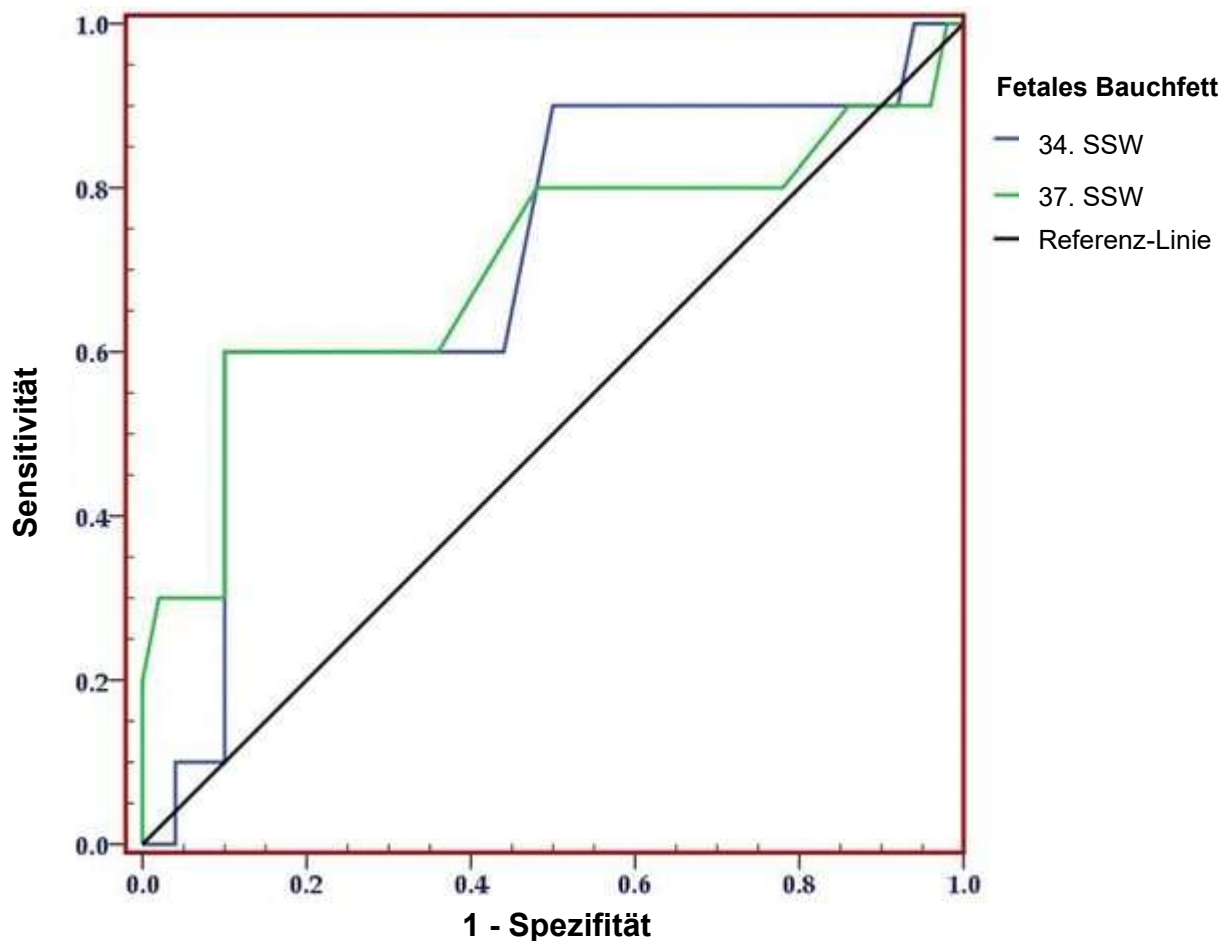


Abbildung 5: Die ROC-Kurve zum FFL.

Die Schwellenwerte der abdominalen Fettschicht von  $>0,48$  und von  $>0,59$  in den jeweiligen SSW zeigen eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von circa 90%.

### 3.3.1. Das fetale Bauchfett der Kinder mit Makrosomie

Acht der makrosomen Kinder hatten ein fetales Bauchfett von  $\geq 0,4$  cm in der 34. SSW und sieben Babys ein FFL  $\geq 0,5$  cm in der 37. Woche. Der höchste im Rahmen der Studie gemessene Wert der abdominalen Fettschicht betrug 0,8 cm in der 37. SSW. Dieser Säugling hatte bei der Entbindung ein Gewicht von 4850 g und kam per Sectio zur Welt. Zwei der Patientinnen mit einem Kind, das makrosom geboren wurde, haben während der Schwangerschaft eine Insulintherapie erhalten. Bei den anderen acht Frauen wurde ein Diätplan eingehalten. Sieben der zehn Frauen haben ihr Kind vaginal entbinden können (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Die Daten der makrosomen Kinder.

Geburts- gewicht (g)	FFL cm 31. Woche	FFL cm 34. Woche	FFL cm 37. Woche)	Insulin	Diät	Vaginale Entbindung	Sectio	Geschätztes Geburts- gewicht (g)
4.030	0,3	0,6	0,7	-	+	+	-	4.000
4.850	0,4	0,5	0,8	-	+	-	+	4.600
4.680	0,4	0,5	0,7	-	+	+	-	4.300
4.150	0,4	0,5	0,6	+	-	-	+	4.000
4.310	-	0,4	0,5	-	+	+	-	4.000
4.220	0,3	0,5	0,6	-	+	+	-	4.100
4.020	-	0,3	0,3	-	+	+	-	4.000
4.120	0,4	0,5	0,6	-	+	-	+	4.100
4.310	0,3	0,4	0,4	-	+	+	-	3.900
4.010	0,3	0,4	0,5	+	-	+	-	3.800

*In der oben dargestellten Tabelle werden alle zehn Kinder dargestellt, die ein Geburtsgewicht von über 4000 g hatten. Die Auflistung erhält das tatsächliche Geburtsgewicht, das geschätzte Geburtsgewicht, die drei Bauchfettmessungen, die Art der Entbindung und die Form der Blutzuckereinstellung.*

### 3.3.2. Der BMI der Mutter von Kindern mit Makrosomie

Die Aufzeichnung der BMI-Werte von den Müttern, deren Kinder bei der Geburt ein Gewicht von 4000g überschritten haben, zeigt einen Median von 31 vor der Schwangerschaft, von 30 (IQR 8) in der 31. SSW, in der 34. SSW Werte von 33 (IQR 5) und einen Median von 33 (IQR 9) in der 37. Woche. In dem unten gezeigten Auszug aus der Tabelle 2 sieht man die Werte im Vergleich zu dem Patientinnenkollektiv von Frauen mit Babys, deren Geburtsgewicht unter 4000 g lag. Hier wurde der Median wie folgt berechnet: vor der Schwangerschaft 26, in der 31. SSW 29 (IQR 7), 34. SSW ebenfalls 29 (IQR 6) und in der 37. SSW 30 (IQR 8) (s. Tabelle 5).

Von den zehn Frauen, die ein makrosomes Kind zur Welt gebracht haben, war eine Frau vor der Schwangerschaft normal gewichtig, drei hatten einen BMI von über 25 und sechs waren adipös (s. Tabelle 6).

*Tabelle 5: Auszug aus Tabelle 2.*

<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>	<b>Das gesamte Kollektiv</b>		<b>Patientinnengruppen</b>				<b>Statistische Tests</b>
			<b>Keine Makrosomie</b>		<b>Makrosomie</b>		
	<i>n</i>	<i>M</i> ( <i>SD</i> )	<i>n</i>	<i>Mdn</i> ( <i>IQR</i> )	<i>n</i>	<i>Mdn</i> ( <i>IQR</i> )	<i>(p-Wert)</i>
<b>Vor der Schwangerschaft</b>	80	28 (6)	62	26 (8)	10	31 (8)	(0.090)
<b>31.SSW</b>	76	30 (6)	59	29 (7)	9	30 (5)	(0.286)
<b>34. SSW</b>	70	31 (6)	56	29 (6)	9	32 (10)	(0.189)
<b>37. SSW</b>	62	31 (6)	51	30 (8)	8	33 (9)	(0.114)

*Der BMI der Schwangeren und die Gegenüberstellung von Schwangeren, die ein Kind mit einer Makrosomie zur Welt gebracht haben und Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 4000 g.*

Tabelle 6: Gewichtverteilung vor der Schwangerschaft.

BMI	Das gesamte Kollektiv n=80	Patientinnengruppen		Mütter mit makrosomen Kind
		Keine Makrosomie n=70	Makrosomie n=10	
<b>Adipös (&gt;=30)</b>	26 (32,5 %)	20 (28,6 %)	6 (60,0 %)	23,1 %
<b>Über-gewichtig (&gt;=25)</b>	27 (33,8 %)	24 (34,3 %)	3 (30,0 %)	11,1 %
<b>Normal (&lt;25)</b>	27 (33,8 %)	26 (37,1 %)	1 (10,0 %)	3,7 %

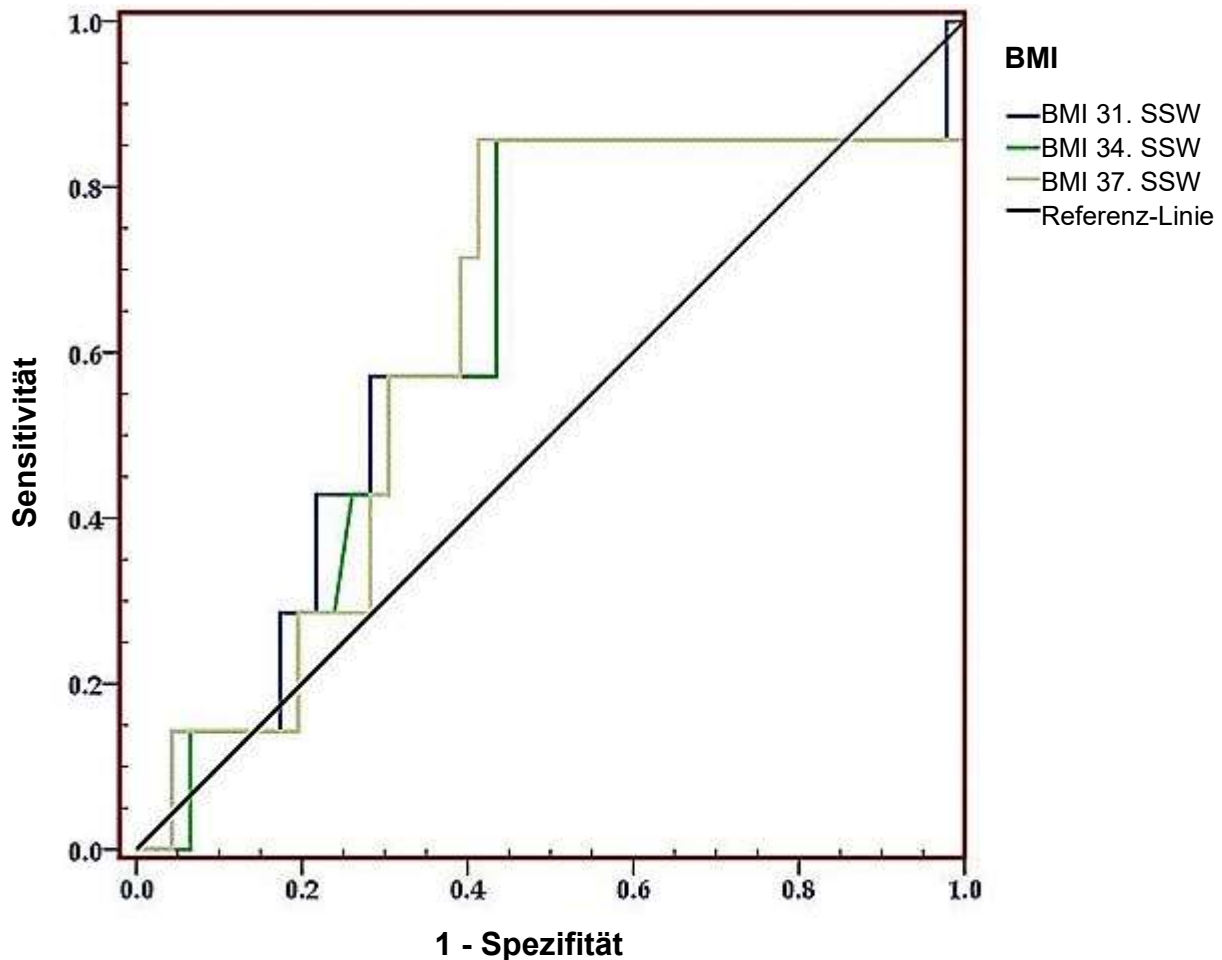


Abbildung 6: Sensitivität und Spezifität des BMIs zur Vorhersage von Makrosomie

Die Abbildung zeigt einen höheren BMI von Müttern mit einem makrosomen Kind, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den Frauen, die ein Baby mit einem normwertigen Geburtsgewicht auf die Welt gebracht haben.

### 3.4. Die Blutzuckerwerte und der HbA1C Wert

Von den 80 Frauen, die an der Studie teilgenommen haben, wiesen 44 Patientinnen normwertige Blutzuckerwerte auf, im Vergleich zu 24 Teilnehmerinnen, bei denen sich zu hohe Werte ergaben und bei zwölf Patientinnen fehlen die Informationen. Von den 24 Frauen, deren Werte von der Norm abwichen, haben sieben Probandinnen ein makrosomes Kind geboren. Dieses macht einen Anteil von 29,2% aus. Bei den Patientinnen mit unauffälligen Werten brachten nur 4,5% ein Kind mit über 4000 g zur Welt und 95,5% ein Kind mit einem normalen Geburtsgewicht.

*Tabelle 7: Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft*

Blutzuckerwerte (BZW)	Das gesamte Kollektiv n=80	Patientinnengruppen		Mütter mit makrosomen Kind
		Keine Makrosomie n=70	Makrosomie n=10	
<b>Auffällig (&gt; 3)</b>	24 (30,0 %)	17 (24,3 %)	7 (70,0 %)	29,2 %
<b>Unauffällig (&lt; 3)</b>	44 (55,0 %)	42 (60 %)	2 (20,0 %)	4,5 %
<b>Keine Daten</b>	12 (15,0 %)	11 (15,7 %)	1 (10,0 %)	8,3 %

Der HbA1C ergab bei sieben Teilnehmerinnen einen Wert von  $> 5,7\%$  und einen von der Norm abweichendem Wert. Dies betraf  $8,8\%$  aller Probandinnen. Von diesen Frauen haben  $14\%$  ein makrosomes Kind geboren. Der Mittelwert aller Frauen lag bei  $5,249$ . Es ergab sich keine statistische Signifikanz ( $p$ -Wert:  $0,37$ ) zwischen den HbA1C-Werten und dem Geburtsgewicht.

Tabelle 8: HbA1C-Werte bei der Diagnosestellung.

HbA1C	Das gesamte Kollektiv n=80	Patientinnengruppen		Mütter mit makrosomen Kind
		Keine Makrosomie n=70	Makrosomie n=10	
<b>Auffällig (<math>&gt; 5,7</math>)</b>	7 (8,8 %)	6 (8,6 %)	1 (10,0 %)	14,3 %
<b>Normal (<math>\leq 5,7</math>)</b>	73 (91,3 %)	64 (91,3 %)	9 (90,0 %)	12,3 %
<b>Mittelwert</b>	5,249	5,241	5,300	

### 3.5. Die Pre-Test-Wahrscheinlichkeit und der positive und negative prädikative Wert

Die Pre-Test-Wahrscheinlichkeit gibt an, mit welcher Chance eine Makrosomie des Kindes vorliegt, ohne dass zuvor das FFL gemessen wurde. Der positive prädikative Wert in Prozent gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass eine FFL-Messung über dem Cut-Off-Wert von  $> 0,48$  in der 34. SSW und über  $0,59$  in der 37. SSW eine Makrosomie anzeigt. Der negative prädikative Wert  $-1$  gibt Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Makrosomie des Kindes kommt, obwohl bei der fetalen Bauchfettmessung Werte unterhalb des Schwellenwertes festgestellt wurden.

Tabelle 9: Die Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit einer Makrosomie geboren zu werden.

Pre-Test-Wahrscheinlichkeit (%)	FFL in der 34. SSW		FFL in der 37. SSW	
	PPV (%)	1-NPV (%)	PPV (%)	1-NPV (%)
20%	58	10	61	10
30%	71	16	73	27
40%	79	23	81	23
50%	85	31	86	31
60%	89	40	91	40
70%	93	51	94	51
80%	96	64	96	64

Verdeutlichung anhand der Pre-Test- Wahrscheinlichkeit und dem FFL in der 34. und 37. SSW.

PPV ist die Wahrscheinlichkeit einer Makrosomie bei einer FFL > des Cut-Off-Wertes  
1-NPV ist die Wahrscheinlichkeit einer Makrosomie bei einer FFL < des Cut-Off- Wertes

### 3.6. Fehlende Daten

Die Abbildung 7 zeigt wie sich die fehlenden Werte auf die Wahrscheinlichkeit einer Makrosomie in den verschiedenen Annahmen auswirken würden. Dieses wurde für die 31., 34. und 37. SSW berechnet. Die Tabelle 10 zeigt die Werte auf der AUC und den 95 % Konfidenzintervall.

#### 3.6.1. Fehlende Bauchfettmessung

Von den 240 Messungen des fetalen Bauchfettes fehlen neun Werte, sowohl in der 31. als auch in der 34. SSW. In der 37. SSW sind es 14 nicht vorhandene Daten. Die Gründe für die nicht vollständigen Messungen sind sehr unterschiedlich. Bei einigen Patientinnen war die Compliance ein Problem, bei weiteren Schwangeren waren Termine in den jeweiligen Wochen nicht möglich und andere haben bereits vor der letzten Sonographie entbunden. Fünf Schwangere erschienen nur zu der Untersuchung in der 31. SSW. In diesem Fall wurden die Werte für die 34. Woche aus der 31. SSW vorhergesagt. Für das fetale Bauchfett aus der 37. SSW wurden ebenfalls erwartete Werte, bezogen auf vorangegangene Messungen, angenommen.

### 3.6.2. Fehlendes Geburtsgewicht

Bei acht Babys fehlten die Werte des Geburtsgewichts. Diese Frauen haben in anderen Geburtskliniken entbunden und die Mütter konnten über die zur Verfügung stehenden Kontaktinformationen nicht erreicht werden. Es wurden vier Szenarien angenommen, in denen die fehlenden Daten unter verschiedenen Annahmen durch bestimmte Werte ersetzt wurden, um zu überprüfen, ob sich die statistische Signifikanz des fetalen Bauchfettes in einem der Szenarien geändert hätte.

*Tabelle 10: Einfluss der verschiedenen Annahmen.*

<b>FFL unter verschiedenen Annahmen</b>	<b>AUC</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>(p-Wert)</b>
<b>FFL in der 31. SSW</b>			
Fehlende Daten wurden nicht berücksichtigt	0.623	(0.455, 0.790)	(0.216)
Annahme 1	0.596	(0.429, 0.764)	(0.290)
Annahme 2	0.590	(0.421, 0.759)	(0.359)
Annahme 3	0.623	(0.462, 0.785)	(0.161)
Annahme 4	0.677	(0.546, 0.807)	(0.023)
<b>FFL in der 34. SSW</b>			
Fehlende Daten wurden nicht berücksichtigt	0.707	(0.521, 0.894)	(0.036)
Annahme 1	0.709	(0.539, 0.879)	(0.022)
Annahme 2	0.692	(0.501, 0.883)	(0.050)
Annahme 3	0.724	(0.564, 0.883)	(0.011)
Annahme 4	0.705	(0.570, 0.840)	(0.008)
<b>FFL in der 37. SSW</b>			
Fehlende Daten wurden nicht berücksichtigt	0.706	(0.489, 0.924)	(0.037)
Annahme 1	0.699	(0.505, 0.893)	(0.029)
Annahme 2	0.704	(0.483, 0.924)	(0.038)
Annahme 3	0.703	(0.523, 0.883)	(0.021)
Annahme 4	0.651	(0.493, 0.809)	(0.052)

*Die Aufzeichnung und die Bedeutung der fehlenden Werte des fetalen Bauchfettes in der 31., 34. und 37. SSW für eine Makrosomie in den verschiedenen Annahmen.*

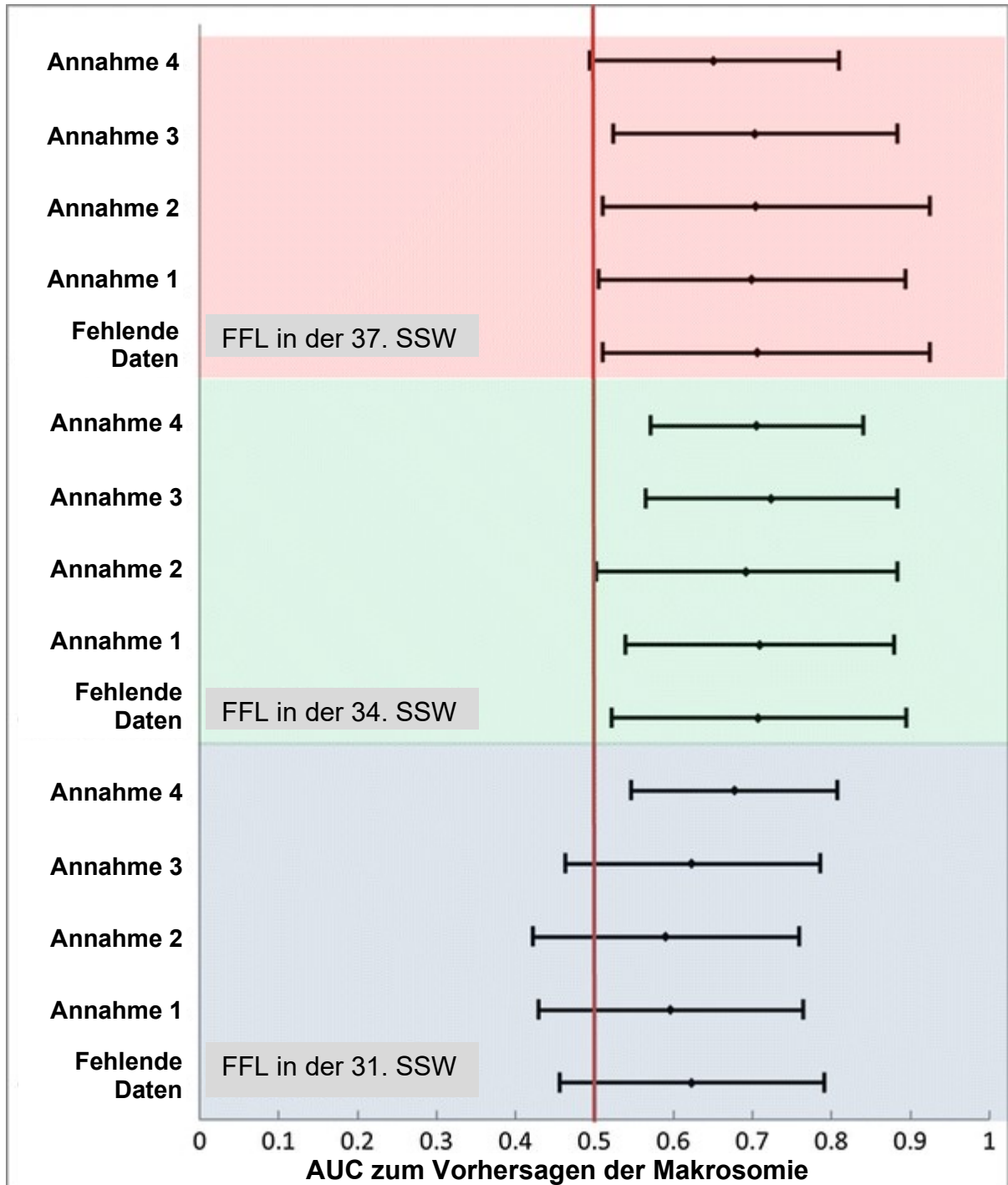


Abbildung 7: Die Auswirkung der verschiedenen Annahmen

Auf X-Koordinate ist die Fläche unter der Kurve aufgetragen. Wird der Fehlerbalken überschritten, der bei 0,5 liegt, so ist das FFL in der angeführten Annahme und der jeweiligen SSW nicht als aussagekräftig zu interpretieren.

### 3.6.3. Annahme 1.

Bei der ersten Annahme wurden die fehlenden Daten durch den Mittelwert des geschätzten Geburtsgewichtes ersetzt. In diesem Szenarium waren zwei der acht fehlenden Kinder makrosom. In dieser Annahme zeigte sich eine Signifikanz in der 34. und in der 37. SSW. In der 31. SSW konnte die fetale Fettschicht jedoch keine Signifikanz aufweisen.

*Tabelle 11: Zusammenfassung zur Annahme 1.*

<b>Annahme 1</b>	<b>AUC</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>(p-Wert)</b>
31. SSW	0.596	(0.429,0.764)	(0.290)
34. SSW	0.709	(0.539,0.879)	(0.022)
37. SSW	0.699	(0.505,0.893)	(0.029)

### 3.6.4. Annahme 2.

Bei der zweiten Annahme wurden die Werte unterhalb der 95% Vorhersagegrenze eingesetzt. In allen Fällen wurde ein normales Kindsgewicht angenommen. Hier ergab sich ebenfalls eine statistische Signifikanz für das FFL sowohl in der 34. als auch in der 37. SSW. In der 31. SSW hatte das fetale Bauchfett auch hier keine statistische Relevanz.

*Tabelle 12: Zusammenfassung zur Annahme 2.*

<b>Annahme 2</b>	<b>AUC</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>(p-Wert)</b>
31. SSW	0.590	(0.421,0.759)	(0.359)
34. SSW	0.692	(0.501,0.883)	(0.050)
37. SSW	0.704	(0.483,0.924)	(0.038)

### 3.6.5. Annahme 3.

In der dritten Annahme wurden die Werte in der 95% Vorhersagegrenze genutzt. In diesem Fall wurden drei der acht Kinder als makrosom angenommen. Hier ergab sich eine statistische Signifikanz für die fetale Bauchfettmessung zur Vorhersage einer Makrosomie in der 34. und 37. SSW. Die Signifikanz des FFL blieb in der 31 SSW aus.

*Tabelle 13: Zusammenfassung zur Annahme 3.*

<b>Annahme 3</b>	<b>AUC</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>(p-Wert)</b>
31. SSW	0.623	(0.462,0.785)	(0.161)
34. SSW	0.724	(0.564,0.883)	(0.011)
37. SSW	0.703	(0.523,0.883)	(0.021)

### 3.6.6. Annahme 4.

In dem vierten Szenarium wurde angenommen, dass alle acht Kinder mit einer Makrosomie geboren wurden. Hier ergab sich eine Signifikanz für die fetale Fettschicht in der 31. und in der 34. SSW. In der 37. SSW lag der Wert für das FFL an der Grenze für eine statistische Signifikanz ( $p=0.052$ ).

*Tabelle 14: Zusammenfassung zur Annahme 4.*

<b>Annahme 4</b>	<b>AUC</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>(p-Wert)</b>
31. SSW	0.677	(0.546,0.807)	(0,023)
34. SSW	0.705	(0.570,0.840)	(0.008)
37. SSW	0.651	(0.493,0.809)	(0.052)

## 4. Diskussion

Im Rahmen der Datenauswertung konnte eine Korrelation zwischen dem kindlichen Bauchfett und einer späteren fetalen Makrosomie festgestellt werden. Im folgenden Abschnitt werden die gewonnenen Daten aus dem Ergebnisteil mit der aktuellen Studienlage verglichen und die Methode kritisch hinterfragt.

### 4.1. Analyse der Methoden

#### 4.1.1. Das Patientinnenkollektiv

Alle Frauen, die an der Studie teilnahmen, haben die festgelegten Einschlusskriterien erfüllt. Bei ihnen wurde die Diagnose Gestationsdiabetes gestellt. Bei den Patientinnen lag eine europäische Herkunft sowie eine Einlingsschwangerschaft vor, um Störfaktoren wie beispielsweise eine andere Ethnologie oder Mehrlingschwangerschaften zu vermeiden [38].

#### 4.1.2. Der Studienaufbau

Die Ergebnisse der Studie basieren auf einer prospektiven Beobachtungsstudie. Diese setzt eine Compliance der Patientinnen voraus. Die schwangeren Frauen nahmen freiwillig an der Untersuchung teil. Des Weiteren waren sie stetig unter fachärztlicher diabetologischer Betreuung. Diese zusätzliche Kontrolle hat es ermöglicht, dass die Blutzuckerwerte optimiert und entsprechend eingestellt werden konnten. Zudem erfolgten die vorgeschriebenen Untersuchungen beim niedergelassenen Gynäkologen [33]. Die Messung der Blutzuckerwerte fand eigenständig und in der häuslichen Umgebung statt.

Da es sich bei der Studie um freiwillige Zusatzuntersuchungen handelt, beinhaltet diese ausschließlich Frauen, die sich compliant zeigten und unter ärztlicher Beobachtung standen, sodass gegebenenfalls interveniert werden konnte, um die Situation zu verbessern. In der vorliegenden Studie fehlt ein Kontrollkollektiv. Aus diesem Grund stellt sich die Frage, wie sich die Schwangerschaften der Frauen

entwickelten, die nicht Teil dieser Arbeit waren und wie sich unzureichend eingestellte Blutzuckerwerte auf die Kinder ausgewirkt hätten. In künftigen Studien könnte eine Vergleichsgruppe zum Beispiel Aufschluss darüber geben, inwiefern eine Erhöhung des Bauchfettes bei Neugeborenen auch in Unabhängigkeit des Gestationsdiabetes der Mutter auftritt. O'Connor et al. [39] kamen in ihrer Arbeit zu dem Entschluss, dass eine Erhebung des subkutanen Fettgewebes von Ungeborenen dazu beitragen kann, eine mögliche Makrosomie zu erkennen.

Die Ultraschalmessungen sind wie bereits oben erwähnt in der Frauenklinik der Universitätsklinik in Kiel durchgeführt worden. Jedoch haben nicht alle zum Patientinnenkollektiv gehörenden Frauen auch dort entbunden. Hieraus ergibt sich, dass die fehlenden Daten bei den Patientinnen oder bei dem niedergelassenen Frauenarzt erfragt werden mussten. Aus diesem Grund basieren einzelne Informationen zum Geburtsgewicht und die Art der Entbindung auf Informationen Dritter. Dieser Tatsache war geschuldet, dass es bei 8 der 80 untersuchten Frauen nicht möglich war, ein tatsächliches Geburtsgewicht zu ermitteln, da sie nicht erreicht werden konnten. Hinzuzufügen ist, dass alle Mütter berichteten, beziehungsweise es aus den vorliegenden Informationen entnommen werden konnte, dass ausschließlich gesunde Neugeborene auf die Welt gebracht wurden. Es ist zu keinen hypoglykämischen Zuständen gekommen und es traten keine schwerwiegenden Geburtskomplikationen auf. Dies gilt auch für die sieben der zehn Frauen, die ihr makrosomes Kind spontan geboren haben. Die Ultraschallmessung wurden alle unter Berücksichtigung der identischen Kriterien durchgeführt, um die Objektivität des Studienaufbaus zu gewährleisten.

#### **4.2. Das FFL und der Zusammenhang mit einer fetalen Makrosomie**

In dieser Studie zeigten sich Kinder mit einer Makrosomie, deren Werte bei der Bauchfettmessung von 0,3 cm bis 0,8 cm reichten. Diese Ergebnisse traten ebenfalls in einer Studie aus dem Jahre 2003 von Bethune und Bell, die eine positive Likelihood – Ratio bei 0,5 nachwies ([40]). In der vorliegenden Arbeit ergaben sich Schwellenwerte von  $> 0,48$  cm in der 34. SSW und von  $> 0,59$  cm in der 37. SSW. Diese stehen somit in aussagekräftiger Verbindung mit einem makrosomen Geburtsgewicht (s. Tabelle 3 und s. Abbildung 5). Die erlangten Ergebnisse unterscheiden sich von denen der Universität von Melbourne. Hier konnte nur ein mäßiger Zusammenhang festgestellt werde [40].

Um den Zusammenhang der Ergebnisse und die Minimierung des Risikos einer Makrosomie herzustellen, wurden unterschiedliche Werte einbezogen, wie das geschätzte Gewicht durch die Ultraschallmessung. Ein BMI der Mutter von  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> und die vorherige Geburt eines Kindes mit einem Gewicht von  $> 4000$ g, führen zu einer Wahrscheinlichkeit von ca. 30 % ein makrosomes Kind zu gebären. Dieses Risiko kann sich mehr als verdoppeln (71%), wenn ein fetales Bauchfett von über 0,48 cm in der 34. SSW gemessen wird. Auf der anderen Seite reduziert sich das Risiko auf 16%, wenn dieser Wert geringer oder gleich 0,48 cm ist (s. Tabelle 9).

#### **4.3. Der Zeitpunkt der Messung und die Genauigkeit der Vorhersage des geschätzten Geburtsgewichts**

Im Allgemeinen gelingt es mit den heutigen medizinischen Diagnostiken und Verfahren nur schwer, kurzfristige Veränderungen des Geburtsgewichtes, insbesondere bei Frauen mit einem Diabetes, im Vorwege darzustellen und eine genaue Messung zu erlangen. Dieses belegt eine Studie von Wong et al. [41]. Bei 26,3% der geborenen Kinder von Müttern mit einem Gestationsdiabetes liegt das Geburtsgewicht bis zu mehr als 15% unter dem tatsächlichen Geburtsgewicht. Bei den getesteten Frauen ohne Diabetes beträgt die Differenz zwischen geschätztem und tatsächlichem Geburtsgewicht nur 5,4% [41]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die letzte Messung in

der 37. SSW vorgenommen, um den Abstand zwischen Geburt und letzter Ultraschallmessung möglichst gering zu halten und zugleich noch möglichst viele Frauen zu untersuchen. Dieser geringe Abstand zum Geburtstermin ermöglichte eine präzisere Vorhersage des tatsächlichen Geburtsgewichts, um somit u.a. die Studienergebnisse so geringfügig wie möglich zu beeinflussen [42].

Bei allen Studienteilnehmerinnen wurde bei einem niedergelassenen Gynäkologen ein Frühultraschall vorgenommen. Dieses erfolgte zwischen der 7. SSW und der 12. SSW, um die genaue SSW festzulegen. Die frühe Biometrie ist für eine spätere Einordnung des geschätzten Geburtsgewichtes, die Kontrolle der Normwerte und zur Festlegung des Geburtstermins erforderlich [32].

#### **4.4. Die vorliegende Studie im Vergleich zu ähnlichen Studien**

In einer ähnlichen Studie, die in einem Krankenhaus in Melbourne durchgeführt wurde, beinhaltete das Patientenkollektiv 88 Patientinnen, bei deren Kindern das fetale Bauchfett in der 28. SSW und in der 34. SSW gemessen wurde. Es wurden keine weiteren Informationen über die Teilnehmerinnen aufgeführt [40]. In der hier vorliegenden Studie wurden Messungen in der 31. SSW, 34. SSW und in der 37. SSW vorgenommen. Dieses ermöglichte eine längere Beobachtungszeit, die eventuelle Änderungen aufzeigen konnte. Außerdem erfolgte eine engmaschige Kontrolle der Blutzuckerwerte. Wie die statistische Auswertung darlegte, besteht für die an der Studie teilnehmenden Patientinnen kein signifikanter Zusammenhang zwischen ihrem BMI und einem makrosomen Neugeborenen.

Im Jahre 1996 stellten Kehl et al. eine Studie vor, in der ebenfalls diabetische Frauen in der Schwangerschaft untersucht wurden. Nach Auswertung der Daten kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine durch den Ultraschall vermutete Adipositas des Ungeborenen ein Indikator für eine Wachstumsanomalie bei Säuglingen von Frauen mit Gestationsdiabetes sein könnte, wie zum Beispiel eine deutliche Erhöhung des Körperfettanteils, im Vergleich zu Kinder, die mit einem geringeren Geburtsgewicht zur Welt gekommen sind [43]. Diese Ergebnisse konnten anhand der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Es stellte sich eine hohe Sensitivität des abdominalen

fetalen Bauchfettes in der 34. SSW und 37. SSW und der Vorhersage einer Makrosomie dar.

Diese Arbeit befasste sich ausschließlich mit Frauen, bei denen während der Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes diagnostiziert wurde. Das Augenmerk wurde insbesondere auf die 34. SSW und die 37. SSW gelegt. Die erlangten Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen, die die Universität von Nottingham im Jahr 2013 veröffentlicht hat. Hier wurde das fetale Fett mit Hilfe der Magnetresonanztomographie gemessen. Die Untersuchung fand ebenfalls in der 34. SSW statt. Sie kam zu dem Erkenntnis, dass bei 14 Frauen mit einem GDM ein höherer Anteil an fetalem Fett bei den Ungeborenen nachzuweisen war, als bei 12 Frauen, bei denen kein Gestationsdiabetes diagnostiziert wurde [44].

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der Studie von West und Brans [45]. Neugeborene von Müttern mit einem GDM wiesen mehr subkutanes Fettgewebe auf als Kinder von Müttern ohne Diabetes [45].

#### **4.5. Der BMI der werdenden Mutter**

##### *4.5.1. Ein erhöhter BMI der Mutter als Risiko für ein GDM*

Der Median des BMIs der an der Studie teilnehmenden Mütter betrug vor der Schwangerschaft  $28 \text{ kg/m}^2$ . Dieser Wert ist laut Definition der WHO als Übergewicht definiert [46]. Im Verhältnis von allen 80 Frauen waren nur 33% der Teilnehmerinnen vor der Schwangerschaft im Bereich des Normalgewichtes. Circa zwei Drittel waren übergewichtig, davon zeigten 33% ein leichtes Übergewicht, und 33% waren adipös (s. Tabelle 6). In Anbetracht der Zahlen wurde ein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Entwicklung eines Gestationsdiabetes vermutet. Die erhöhte Wahrscheinlichkeit, mit einem von der Norm abweichenden BMI an einem GDM zu erkranken, wurde in diversen vorherigen Studien angegeben. So wurde anhand einer Metaanalyse von Daten aus der Literatur eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, einen GDM im Verlauf der Schwangerschaft zu entwickeln, festgestellt [47]. Bei einem leichten Übergewicht hat sich diese verdoppelt, bei Adipositas vervierfacht und bei stark

adipösen Frauen sogar verachtfacht, im Vergleich zu Frauen mit einem normalen Ausgangsgewicht [47].

#### *4.5.2. Der BMI der Mutter in Auswirkung auf das Geburtsgewicht des Kindes*

Wie im vorherigen Unterpunkt bereits erwähnt, liegt der durchschnittliche BMI in der Kohorte bei 28 kg/m<sup>2</sup>. Nur eine der zehn Mütter mit einem makrosomen Kind war normalgewichtig (3,7%). Drei hatten bereits vor der Schwangerschaft leichtes Übergewicht (11,1%) und sechs waren adipös (23,1%). Daraus ergibt sich ein sechsfach erhöhtes Risiko ein Kind über 4000g zu gebären, wenn der BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> liegt, im Gegensatz zu Frauen mit einem BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup>. In weiteren Studien ergaben sich ähnliche Ergebnisse. In der HAPO-Studie wurde der BMI während der Schwangerschaft betrachtet und festgestellt, dass die neugeborenen Babys mit einer Percentile von > 90 doppelt so häufig von adipösen Müttern geboren wurden [48]. In einer weiteren Arbeitsgruppe [17] ergab sich eine dreifach höhere Wahrscheinlichkeit dafür, dass es sich bei Müttern von makrosomen Kindern um übergewichtige Frauen handelt [49]. Aufgrund der hohen durchschnittlichen BMI-Werte der vorliegenden Stichprobe bleibt jedoch die Schlussfolgerung, dass zwischen dem mütterlichem BMI und dem Geburtsgewicht keine statistische Signifikanz festzustellen war.

#### **4.6. HbA1C-Wert als Parameter für die Vorhersage einer Makrosomie**

In der präsentierten Arbeit ergeben sich von 80 Probandinnen bei nur zehn Frauen ein HbA1C-Wert von >5,7%. Von diesen zehn untersuchten Personen haben zwei Mütter ein Kind mit einem Geburtsgewicht von 4000 g geboren. Der Durchschnittswert lag bei 5,2%. Der HbA1C-Wert wurde bei der Erstvorstellung in der diabetologischen Praxis über eine venöse Blutentnahme ermittelt. Diese Untersuchung erfolgt in der Regel zwischen der 25. SSW und der 28 SSW. Ein Laborwert von über 5,7% ist laut einer Studie aus dem Jahr 2006 im Zeitraum der Frühschwangerschaft als erhöht einzustufen [50]. Anhand der durchgeführten Untersuchung erscheint ein Grenzwert von 6,5%, der für nicht schwangere Erwachsene gilt, in der Schwangerschaft als nicht annehmbar. Die HbA1C- Konzentration sinkt mit Beginn der Schwangerschaft und

erreicht im 2. Trimenon seinen geringsten Wert. Im Vergleich zu Frauen, die kein Kind erwarten, ist die Konzentration über die gesamte Schwangerschaft gering [19]. Eine weitere Arbeitsgruppe kam zu dem Fazit, dass sich für schwangere Frauen mit einem HbA1C-Wert von  $\geq 5,9\%$  ein dreifach erhöhtes Risiko ergibt, ein makrosomes Kind zu gebären. Zusätzlich sind die Autoren zu dem Entschluss gekommen, dass sich diese Werte als hochspezifisch für einen späteren GDM erwiesen [51]. Unter Berücksichtigung dieses Schwellenwertes würde sich in der hier vorliegenden Studie ein erhöhtes Risiko für ein makrosomes Kind bei sieben Frauen ergeben. Von diesen sieben Frauen hat nur eine Mutter ein Kind mit einem Geburtsgewicht von über 4000 g auf die Welt gebracht. Eine weitere Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass der HbA1C-Wert einen Nutzen bei der Vorhersage von angeborenen Anomalien, gemessen um den Zeitraum der Konzeption, haben könnte. Jedoch besitzt er keinen Vorhersagewert bezüglich fetaler Makrosomie [52]. Für einen Zusammenhang zwischen dem HbA1C-Wert und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Makrosomie konnte anhand der hier vorliegenden Daten ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang (p-Wert: 0,37) hergestellt werden.

#### **4.7. Abnorme BZ-Werte als Indikator für makrosome Kinder**

Anhand der Datenauswertung zeigten sich bei 24 Frauen auffällige Blutzuckerwerte im Verlauf der Studie. Von diesen Teilnehmerinnen haben 29,2% einen Säugling mit einem Geburtsgewicht von  $>4000\text{g}$  geboren. Bei sieben von zehn Frauen, die ein makrosomes Kind geboren haben, sind die Blutzuckerwerte vom Sollwert abgewichen. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Studie aus dem Jahr 2011, in der gezeigt wurde, dass bei einem gut eingestellten GDM keine Erhöhung des FFL zu erwarten ist [53]. Eine weitere Untersuchung wies eine Verbindung zwischen einer täglichen Blutzuckerkontrolle und einem geringeren Prozentwert makrosomer Neugeborener auf, im Gegensatz zu der Kontrollgruppe, in der eine Überprüfung nur wöchentlich vorgesehen war [52]. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen abnormen Nüchternblutzuckerwerten und einer Makrosomie zeigten sich in der Studie aus Korea [54]. Aus den vorliegenden Zahlen ist abzulesen, dass zu hohe Blutzuckerwerte nicht automatisch zu makrosomen Kindern führen. Jedoch konnte nachgewiesen werden,

dass im Falle einer Makrosomie ein Zusammenhang mit erhöhten Blutzuckerwerten besteht.

#### **4.8. Die Limitation der vorliegenden Arbeit**

##### *4.8.1. Die geringe Anzahl von makrosomen Kindern*

Einer der kritisch zu betrachtenden Punkte der hier vorliegenden Studie ist die im Verhältnis geringe Anzahl von makrosomen Kindern ( $n=10$ ) von circa 11%. Sinnvoll erscheint es, eine multizentrische Studie durchzuführen, in die 2709 Patientinnen aufgenommen werden können (301 mit Makrosomie und 2408 in der Kontrollgruppe). Die Stichprobenempfehlung basiert auf der Annahme, dass der erwartete Vorhersagewert bei 0.7 liegt, die statistische Power auf 80% gelegt wird und die Inzidenz einer Makrosomie bei ungefähr 11% liegt. Mit diesem Vorgehen wäre die kleine Stichprobe aufgehoben und die Aussagekraft der fetalen Fettschichtmessung verbessert.

##### *4.8.2. Fehlende Daten*

Die fehlenden Daten setzen sich aus Werten von Frauen zusammen, die aus verschiedenen Gründen nicht zu allen vorgesehenen Untersuchungen erschienen sind. Die fehlende Bereitschaft an einer solchen Studie dauerhaft teilzunehmen, ist eine der größten Probleme in der Auswertung der Daten. Bei acht Frauen war es postpartal nicht möglich an Informationen über das tatsächliche Geburtsgewicht zu gelangen.

Um diese fehlenden Daten des Geburtsgewichtes nicht außeracht zu lassen, wurden vier verschiedene Annahmen getätigt. Diese dienten zur Sicherung der Signifikanz, unabhängig von den tatsächlichen Werten (s. Tabelle 10 und s. Abbildung 7). Zudem wurden sie in einer weiteren Berechnung nicht mit einbezogen. Im ersten Szenario wurde der Mittelwert des geschätzten Gewichtes per Ultraschall für die fehlenden Daten eingesetzt. In der zweiten Annahme lag der Mittelwert unterhalb der des 95% Vorhersagewertes und in dem dritten Szenario oberhalb des Wertes. Im letzten Fall

wurde die Behauptung aufgestellt, dass alle Kinder makrosom seien, deren Geburtsgewichte nicht bekannt waren.

In der Auswertung zeigte sich, dass die statistische Signifikanz in fast allen getätigten Annahmen in der 34. SSW und 37. SSW bestehen bleibt. Das vierte Szenario in der 37.SSW stellte eine Ausnahme dar, hier zeigte sich keine Signifikanz (s. Tabelle 10 und s. Abbildung 7).

## 5. Zusammenfassung

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die Zahlen eines Gestationsdiabetes in unserer Gesellschaft ansteigen. Somit nehmen auch die Relevanz in der Klinik und die damit verbundenen Komplikationen in der Schwangerschaft, unter der Geburt sowie nach der Entbindung für Mutter und Kind zu. Zudem ergeben sich Probleme, die ein hohes Körpergewicht und weitere in der Population zunehmende Risikofaktoren mit sich bringen.

In der hier vorliegenden Studie wurden Faktoren untersucht, die Einfluss auf die physiologische Entwicklung des Kindes bei einem Gestationsdiabetes nehmen und somit ein erhöhtes Risiko für die bevorstehende Geburt mit sich bringen könnten. Die Messung eines zusätzlichen Ultraschallparameters und weiterer klinischer und biochemischer Parameter unter Einbeziehung des HbA1c-Wertes sollten zu einer genaueren intrauterinen Vermessung des Kindes beitragen und die Vorhersagegenauigkeit eines makrosomen Kindes verbessern.

In der Studie stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den fetalen Bauchfettmessungen und einer späteren Makrosomie heraus. In der 34. SSW ergab sich durch die statistische Analyse ein Schwellenwert von  $> 0,48$  cm und von  $> 0,59$  cm in der 37. SSW für eine Vorhersage einer Makrosomie. Bezüglich des BMI vor Schwangerschaft ergab sich keine statistische Signifikanz zwischen Müttern mit und ohne einer neonatalen Makrosomie. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass nur eines der makrosomen Kinder von einer Mutter stammt, deren BMI vor der Schwangerschaft  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> betrug. Auch zwischen dem HbA1C-Wert und einem Geburtsgewicht von  $> 4000$ g konnte kein Zusammenhang hergestellt werden.

Anhand dieser Erkenntnis kann festgehalten werden, dass die Messung des fetalen Bauchfettes in der 34. SSW und der 37. SSW, zusätzlich zu den routinemäßigen Messungen einen klinischen Nutzen zur Vorhersage einer möglichen Makrosomie ergibt. Empfehlenswert sind weitere klinische Studien, die ein größeres Kollektiv abdecken und über eine Vergleichsgruppe mit Schwangeren ohne Gestationsdiabetes verfügen, um diese Messungen zu bestätigen.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Mintz, M. C. MD, Landon, M. B. MD (1988): Sonographic Diagnosis of Fetal Growth Disorders. In: *Clinical Obstetrics & Gynecology* - Volume 31 - Issue 1, S. 44-52.
- 2 Yang, Y., Wang, Z., Mo, M., Muyiduli, X., Wang, S., Li, M., Jiang, S., Wu, Y., Shao, B., Shen, Y., Yu, Y. (2018): The association of gestational diabetes mellitus with fetal birth weight. In: *Journal of Diabetes and its Complications* 32 (7), S. 635–642.
- 3 Reece, E. A. (2010): The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. In: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 23 (3), S. 199–203.
- 4 Wahlberg, J., Ekman, B., Nyström, L., Hanson, U., Persson, B., Arnqvist, H. J. (2016): Gestational diabetes: Glycaemic predictors for fetal macrosomia and maternal risk of future diabetes. In: *Diabetes Research and Clinical Practice* 114, S. 99–105.
- 5 Teh, W. T., Teede, H. J., Paul, E., Harrison, C. L., Wallace, E. M., Allan, C. (2011): Risk factors for gestational diabetes mellitus: Implications for the application of screening guidelines. In: *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 51 (1), S. 26–30.
- 6 Bouthoorn, S. H., Silva, L. M., Murray, S. E., Steegers, E. A. P., Jaddoe, V. W. V., Moll, H., Hofman, A., Mackenbach, J. P., Raat, H. (2015): Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. In: *Acta Diabetol* 52 (3), S. 445–452.
- 7 Osaikhuwuomwan, J., Osemwenkha, A., Orukpe, G. (2016): Macrosomic births in a tertiary public hospital: A survey of maternal characteristics and fetal outcome. In: *Ethiop J Health Sci* 26 (1), S. 31.

- 8 Kolderup, L. B., Laros, R. K., Musci, T. J. (1997): Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: Association with mode of delivery. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177 (1), S. 37–41.
- 9 Haram, K., Pirhonen, J., Bergsjö, P. (2002): Suspected big baby: a difficult clinical problem in obstetrics. In: *Acta Obstet Gynecol Scand* 81 (3), S. 185–194.
- 10 Kleinwechter, H., Schäfer-Graf, U., Bühner, C., Hoesli, I., Kainer, F., Kautzky-Willer, A., Pawlowski, B., Schunck, K., Somville, T., Sorger, M. (2016): Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 11 (S 02), S. 182-194.
- 11 Kleinwechter, H., Demandt, N., Schäfer-Graf, U. (2014): Prädisposition und Phänotypen des Gestationsdiabetes. In: *Dtsch med Wochenschr* 139 (21), S. 1123–1126.
- 12 Sacks, D. A., Hadden, D. R., Maresh, M., Deerochanawong, C., Dyer, A. R., Metzger, B. E., Lowe, L. P., Coustan, D. R., Hod, M., Oats, J. J. N., Persson, B., Trimble, E. R. (2012): Frequency of Gestational Diabetes Mellitus at Collaborating Centers Based on IADPSG Consensus Panel-Recommended Criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. In: *Diabetes Care* 35 (3), S. 526–528.
- 13 Buckley, B. S., Harreiter, J., Damm, P., Corcoy, R., Chico, A., Simmons, D., Vellinga, A., Dunne, F. (2012): Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. In: *Diabetic Medicine* 29 (7), S. 844–854.
- 14 He X. J., Qin F. Y., Hu C. L., Zhu M., Tian C. Q., Li L. (2015): Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? In: *Arch Gynecol Obstet*; 291(4), S. 729–735.
- 15 Gurewitsch, A., Edith, D. (2016): Recurrent Shoulder Dystocia. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology* 59 (4), S. 803–812.
- 16 Das, S., Irigoyen, M., Patterson, M. B., Salvador, A., Schutzman, D. L. (2009): Neonatal outcomes of macrosomic births in diabetic and non-diabetic women. In:

Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 94 (6), S. F419-F422.

- 17 Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Timple, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., Hadden, D. R., McCance, D. R., Hod, M., McIntyre, H. D., Oats, J. J., Persson, B., Rogers, M. S., Sacks, D. A. (2008): Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. In: N Engl J Med 358 (19), S. 1991–2002.
- 18 Deutsche Diabetes Gesellschaft [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/2018/057-008I\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2018-03.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/057-008I_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf) (Zugriff 24.08.2018 um 14:45).
- 19 World Health Organization. Diagnostic Criteria an Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. Genf, WHO Press 2013 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf) (Zugriff 12.3.2017 um 21.25).
- 20 Yeung, E. H., Hu, F. B., Solomon, C. G., Chen, L., Louis, G. M., Schisterman, E., Willett, W. C., Zhang, Z. (2010): Life-course weight characteristics and the risk of gestational diabetes. In: Diabetologia 53 (4), S. 668–678.
- 21 Adane, A. A., Tooth, L. R., Mishra, G. D. (2017): Pre-pregnancy weight change and incidence of gestational diabetes mellitus: A finding from a prospective cohort study. In: Diabetes Research and Clinical Practice 124, S. 72–80.
- 22 Solomon, C. G. (1997): A Prospective Study of Pregravid Determinants of Gestational Diabetes Mellitus. In: JAMA 278 (13), S. 1078.
- 23 Kleinwechter, H. (2012): Gestationsdiabetes mellitus. In: Dtsch med Wochenschr 137 (19), S. 999–1002.
- 24 Kleinwechter, H., Schäfer-Graf, U., Bühner, C., Hoesli, I., Kainer, F., Kautzky-Willer, A., Pawlowski, B., Schunck, K., Somville, T., Sorger, M. (2013): Gestationsdiabetes mellitus (GDM) –Diagnostik, Therapie u. Nachsorge. In: Diabetologie und Stoffwechsel 8 (S 02), S. S212-223.

- 25 Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., Bancher-Todesca, D., Berger, A., Repa, A., Lechleitner, M., Weitgasser, R. (2016): Gestationsdiabetes (GDM). In: Wien Klin Wochenschr 128 (S2), S. 103–112.
- 26 Simmons, D., Jelsma, J. G.M, Galjaard, S., Devlieger, R., van Assche, A., Jans, G., Corcoy, R., Adelantado, J. M., Dunne, F., Desoye, G., Harreiter, J., Kautzky-Willer, A., Damm, P., Mathiesen, E. R., Jensen, D. M., Andersen, L. L., Lapolla, A., Dalfra, A., Bertolotto, A., Wender-Ozegowska, E., Zawiejska, A., Hill, D. Rebollo, P. Snoek, F. J., van Poppel, M. N. M. (2015): Results From a European Multicenter Randomized Trial of Physical Activity and/or Healthy Eating to Reduce the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The DALI Lifestyle Pilot. In: Dia Care 38 (9), S. 1650–1656.
- 27 Deutsche Diabetes Gesellschaft [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/Gestationsdiabetes\\_EbLL\\_Endfassung\\_2011\\_08\\_11\\_.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11_.pdf) (Zugriff 18.03.2017 um 20:00).
- 28 Bellamy, L., Casas, J.-P., Hingorani, A. D., Williams, D. (2009): Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. In: The Lancet 373 (9677), S. 1773–1779.
- 29 Ijas, H., Morin-Papunen, L., Keranen, A. K., Bloigu, R., Ruukonen, A., Puukka, K., Ebeling, P., Raudaskoski, T., Vaarasmaki, M. (2013): Pre-pregnancy overweight overtakes gestational diabetes as a risk factor for subsequent metabolic syndrome. In: European Journal of Endocrinology 169 (5), S. 605–611.
- 30 Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S., Berkey, C. S., Field, A. E., Colditz, G. A. (2003): Maternal Gestational Diabetes, Birth Weight, and Adolescent Obesity. In: PEDIATRICS 111 (3), S. e221-e226.
- 31 Filkaszova, A., Chabada, J., Stencl, P., Drobny, J., Sysak, R., Urban, H., Oravec, J., Lamprechtova, B., Oroszova, V. (2014): Ultrasound diagnosis of macrosomia. In: BLL 115 (01), S. 30–33.
- 32 Uhl, B. (2018): Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung. 6. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 38 und S. 316.
- 33 Gemeinsamer Bundesausschuss, Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuss über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft

- und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL\\_2016-04-21\\_2016-07-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf) (Zugriff 1.3.2017 um 11.27).
- 34 Arastéh, K. (2013): Innere Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe), Seite 679.
- 35 Lowe, L. P., Metzger, B. E., Dyer, A. R., Lowe, J., McCance, D. R., Lappin, T. R. J., Trimble, E. R., Coustan, D. R., Hadden, D. R., Hod, M., Oats, J. J. N., Persson, B. (2012): Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. In: *Diabetes Care* 35 (3), S. 574–580.
- 36 Hughes, R. C. E., Rowan, J., Florkowski, C. M. (2016): Is There a Role for HbA1c in Pregnancy? In: *Curr Diab Rep* 16 (1), S. 676.
- 37 Esinler, D., Bircan, O., Esin, S., Sahin, E. G., Kandemir, O., Yalvac, S. (2015): Finding the Best Formula to Predict the Fetal Weight: Comparison of 18 Formulas. In: *Gynecol Obstet Invest* 80 (2), S. 78–84.
- 38 Lakshmi, S., Metcalf, B., Joglekar, C., Yajnik, C. S., Fall, C. H., Wilkin, T. J. (2012): Differences in body composition and metabolic status between white UK and Asian Indian children (EarlyBird 24 and the Pune Maternal Nutrition Study). In: *Pediatric Obesity* 7 (5), S. 347–354.
- 39 O'Connor, C., Doolan, A., O'Higgins, A., Segurado, R., Sheridan-Pereiraet, M., Turner, M. J, Stuart, B., Kennelly, M. M. (2014): Fetal subcutaneous tissue measurements in pregnancy as a predictor of neonatal total body composition. In: *Prenat Diagn* 34 (10), S. 952–955.
- 40 Bethune, M., Bell, R. (2003): Evaluation of the measurement of the fetal fat layer, interventricular septum and abdominal circumference percentile in the prediction of macrosomia in pregnancies affected by gestational diabetes. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 22 (6), S. 586–590.
- 41 Wong, S. F., Chan, F. Y., Cincotta, R. B., Oats, J. J., McIntyre, H. D. (2001): Sonographic estimation of fetal weight in maerosomic fetuses: diabetic versus non-diabetic pregnancies. In: *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41 (4), S. 429–432.

- 42 Faschingbauer, F., Dammer, U., Raabe, E., Schneider, M., Faschingbauer, C., Schmid, M., Mayr, A., Schild, R. L., Beckmann, M. W., Kehl, S. (2015): Sonographic weight estimation in fetal macrosomia: influence of the time interval between estimation and delivery. In: *Arch Gynecol Obstet* 292 (1), S. 59–67.
- 43 Kehl, R. J., Krew, M. A., Thomas, A., Catalano, P. M. (1996): Fetal growth and body composition in infants of women with diabetes mellitus during pregnancy. In: *J. Matern. Fetal Med.* 5 (5), S. 273–280.
- 44 Anblagan, D., Deshpande, R., Jones, N. W., Costigan, C., Bugg, G., Raine-Fenning, N., Gowland, P. A., Mansell, P. (2013): Measurement of fetal fat in utero in normal and diabetic pregnancies using magnetic resonance imaging. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 42 (3), S. 335–340.
- 45 West, D., Brans, Y. (1986): Maternal Diabetes and Neonatal Macrosomia. In: *Amer J Perinatol* 3 (01), S. 9–12.
- 46 Deutsche Adipositas Gesellschaft [http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/050-001I\\_S3\\_Adipositas\\_Praevention\\_Therapie\\_2014-11.pdf](http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/050-001I_S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014-11.pdf) (Zugriff 24.08.2018 um 16:16).
- 47 Chu, S. Y., Callaghan, W. M., Kim, S. Y., Schmid, C. H., Lau, J., England, L. J., Dietz, P. M. (2007): Maternal Obesity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. In: *Diabetes Care* 30 (8), S. 2070–2076.
- 48 Metzger, B. E. (2010): Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. In: *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 117 (5), S. 575–584.
- 49 Josefson, J. L., Zeiss, D. M., Rademaker, A. W., Metzger, B. E. (2014): Maternal Leptin Predicts Adiposity of the Neonate. In: *Horm Res Paediatr* 81 (1), S. 13–19.
- 50 Mosca, A. (2006): Reference Intervals for Hemoglobin A1c in Pregnant Women: Data from an Italian Multicenter Study. In: *Clinical Chemistry* 52 (6), S. 1138–1143.
- 51 Mañé, L., Flores-Le Roux, J. A., Benaiges, D., Rodríguez, M., Marcelo, I., Chillarón, J. J., Pedro-Botet, J., Llauradó, G., Gortazar, L., Carreras, R., Payà, A.

- (2016): Role of first trimester HbA1c as a predictor of adverse obstetric outcomes in a multi-ethnic cohort. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, S. jc.2016-2581.
- 52 Hawkins, J. S. (2010): Glucose Monitoring During Pregnancy. In: *Curr Diab Rep* 10 (3), S. 229–234.
- 53 Berger-Kulemann, V., Brugger, P. C., Reissegger, M., Klein, K., Hachemian, N., Koelblinger, C., Weber, M., Prayer, D. (2012): Quantification of the subcutaneous fat layer with MRI in fetuses of healthy mothers with no underlying metabolic disease vs. fetuses of diabetic and obese mothers. In: *Journal of Perinatal Medicine* 40 (2), S. 509.
- 54 Cho, H. Y., Jung, I., Kim, S. J. (2016): The association between maternal hyperglycemia and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus patients. In: *Medicine* 95 (36), S. e4712.

## 7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Eckmann-Scholz, die mich während der gesamten Arbeit begleitete, mir stets Verständnis entgegengebracht hat und mir trotz aller Umstände gut zugesprochen hat.

Zudem danke ich der Direktion der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel Herrn Prof. Dr. med. Nicolai Maass sowie dem ehemaligen Direktor Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Walter Jonat für die Möglichkeit, diese Studie in ihren Räumlichkeiten durchzuführen.

Dieser Dank gilt natürlich auch Herrn Dr. Elessawy, du warst der unverzichtbare Teil dieser Arbeit. Vielen Dank für alles.

Vielen Dank an die lieben Hebammen, die mir immer zur Seite standen und deren Arbeitsplatz ich nutzen konnte.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Kleinwechter und Herrn Dr. Demandt, ich konnte mich zu jeder Zeit an Sie wenden und Sie haben mich tatkräftig unterstützt.

Danke an meine Oma Elfi, die leider nicht mehr unter uns ist, aber dein Wunsch auf einen Doktor in der Familie hat mich immer wieder motiviert und so will ich dir diesen Wunsch doch erfüllen.

Ich bedanke mich so sehr bei meinen Kindern, Mads und Merle, die während dieser Arbeit das Licht der Welt erblickt haben und mir jeden Tag zeigen, was im Leben wirklich zählt.

Danke an meine Eltern, die mich mein ganzes Leben so sehr unterstützen, ohne eure Hilfe wäre ich so oft aufgeschmissen gewesen und die Arbeit hätte vermutlich nie ein Ende gefunden. Ihr seid einfach großartig.

Danke an meine beste Freundin Sabrina und meinen Freund Björn, für eure konstruktiven Verbesserungsvorschläge und die Unterstützung in allen Lebenslagen.

## 8. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Christina Harders
Geburtsdatum	29.11.1987
Geburtsort	Itzehoe
Wohnort	Krempe
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder

### Schulbildung

08/2009 – 07/2010	Regionales Berufsbildungszentrum Soziales, Ernährung und Bau, Kiel Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
08/2008 – 07/2009	Regionales Berufsbildungszentrum Soziales, Ernährung und Bau, Kiel Abschluss: Fachhochschulreife
07/1998 – 06/2004	Realschule Krempe Abschluss: Realschulabschluss
08/1994 – 06/1998	Grundschule Krempe

### Berufsausbildung

09/2004 – 07/2007	Berufsausbildung zur Augenoptikerin Abschluss: Augenoptikerin
-------------------	--

**Hochschulbildung**

10/2010 – 06/2019	Christian-Albrechts-Universität Kiel Studium der Humanmedizin
08/2014	Annahme als Doktorandin zum Promotionsverfahren in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe UKSH Campus Kiel

**Veröffentlichungen und Vorträge**

September 2017	Elessawy, M., Harders, C.; Kleinwechter, H.; Demandt, N.; Sheasha, G. A.; Maass, N., Pecks, U., Eckmann-Scholz, C. (2017): Measurement and evaluation of fetal fat layer in the prediction of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestational diabetes. In: Arch Gynecol Obstet 296 (3), S. 445–453.
Oktober 2016	Vortrag auf dem 40. Dreiländertreffen der DEGUM, ÖGUM, SGUM/28th Euroson Congress der EFSUMB

**Praktische Erfahrungen**

Seit 09/2019	Assistenzärztin - Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie Klinikum Itzehoe
11/2017 – 03/2019	Praktisches Jahr in Teilzeit (75%) im Rahmen des Studiums Klinikum Itzehoe
11/2013 – 12/2014	Studentische Hilfskraft ZIP – Zentrum für integrative Psychiatrie
07/2007 – 08/2008	Auslandsaufenthalt USA (Au-Pair), Connect