

Diplomarbeit

**Schwangerschafts-Outcome bei mütterlicher
Adipositas
Fetale und perinatale Komplikationen**

eingereicht von

Fabian Miller

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ass.Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ rer.nat. Ursula Hiden

Graz, November 2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 15.11.2018

Fabian Miller e. h.

Danksagungen

Ich möchte mich bei Ass.Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ rer.nat. Ursula Hiden für die freundliche Betreuung dieser Arbeit und – da das Fertigstellen mehr Zeit in Anspruch genommen hat als ursprünglich gedacht – auch für die Geduld bedanken.

Einen großen Dank möchte ich außerdem meiner Familie und meiner Freundin Christiane aussprechen, die mich während des Studiums stets in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Prävalenz der Adipositas nimmt weltweit stetig zu. Frauen treten daher zunehmend häufiger adipös in die Schwangerschaft ein.

Ziel: Zu untersuchen, mit welchen Komplikation Feten und Neugeborene adipöser Frauen im Vergleich zu jenen normalgewichtiger Frauen konfrontiert sind und mögliche Hintergründe diesbezüglich zu beleuchten.

Methodik: Es erfolgte eine Literaturrecherche in der Datenbank PubMed. Die Suche wurde auf den Zeitraum Jänner 2000 bis Juli 2018 eingeschränkt.

Resultate: Eine systemische Entzündungsreaktion sowie Störungen des Hormonhaushaltes und des Stoffwechsels, teilweise auf subklinischem Level, begünstigen in der Schwangerschaft der adipösen Frau unabhängig von Komorbiditäten eine fehlgesteuerte Adaption des mütterlichen Organismus, beeinflussen Wachstum, Funktion und Nährstofftransport der Plazenta und fördern die Entstehung eines gestörten intrauterinen Milieus. Gegenüber mütterlichem Normalgewicht wird eine deutliche Steigerung der fetalen Mortalität und eine ca. zweifache Erhöhung der Totgeburtenrate verzeichnet. Gewisse Fehlbildungen, vor allem Neuralrohrdefekte, treten häufiger auf. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung ist erhöht und gleichzeitig zeigt sich vor allem bei Nulliparität eine Zunahme des Risikos für eine spontane oder medizinisch indizierte extreme Frühgeburt. Das Risiko für eine fetale Makrosomie ist mindestens doppelt so hoch, während das Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht sinkt. Der Versuch einer Geburtseinleitung ist wahrscheinlicher und bleibt häufiger erfolglos, die Dauer der Eröffnungsperiode der Geburt nimmt zu und das Risiko für eine Sectio ist mindestens zweifach erhöht. Schulterdystokien und intrapartale traumatische Verletzungen des kindlichen Skeletts und des Plexus brachialis treten häufiger auf. Neugeborene adipöser Mütter weisen einen niedrigeren Apgar-Score auf, werden häufiger auf die neonatologische Intensivstation verlegt und sind von einem höheren Sterblichkeitsrisiko betroffen. Außerdem berichten einige Studien über ein gesteigertes Risiko für Komplikationen wie Atemnotsyndrom, Mekoniumaspirationssyndrom, Hypoglykämie, Neugeborenesepsis und Probleme bei der Fütterung.

Diskussion: Mütterliche Adipositas ist mit zahlreichen Komplikationen der Fetal- und Perinatalperiode assoziiert. In Anbetracht der steigenden Prävalenz und zunehmender Beweise dafür, dass mütterliche Fettleibigkeit nicht nur die Gesundheit des Fetus und Neugeborenen beeinflusst, sondern auch bereits in utero die langfristige Entstehung von

Adipositas und kardiometabolischen Erkrankungen des Nachkommen fördert, gilt es, zukünftig die Mechanismen hinter diesen Zusammenhängen besser zu verstehen und bereits präkonzeptionell gesundheitspolitische Maßnahmen zu implementieren, die diesem Circulus vitiosus entgegensteuern.

Abstract

Background: The prevalence of obesity is steadily increasing. Consequently, more and more women are obese when entering pregnancy.

Objective: To examine the complications that affect fetuses and newborns of obese women compared to those of normal weight women and to investigate potential mechanisms involved.

Methods: A literature search was performed using PubMed. The search was restricted to the period from January 2000 to July 2018.

Results: Obesity leads to systemic inflammation, hormone imbalance and metabolic disorders. Those partly subclinical alterations promote an abnormal maternal adaptation to pregnancy and birth, independent of maternal comorbidities. Furthermore, they influence growth, function and nutrient transport of the placenta and can lead to a disturbed intrauterine milieu. Compared with maternal normal weight status a clearly increased risk of fetal death and a twofold risk of stillbirth is found. Certain anomalies, especially neural tube defects, occur more frequently. The probability of postterm pregnancy is higher and in case of nulliparity, an increased risk of spontaneous as well as medically indicated extreme preterm birth is observed. The risk for fetal macrosomia is at least twice as high, whereas the risk for a low birthweight is smaller. Labour is more likely to be induced, which is more often unsuccessful. The first stage of labour takes longer and the risk for cesarean section is at least twofold increased. Shoulder dystocia, traumatic injuries of the child's skeletal system and the brachial plexus occur more frequently. Newborns of obese mothers have a lower Apgar-Score, are more often admitted to the neonatal intensive care unit and are affected by a higher risk of death. Moreover, some studies report an increased risk for meconium aspiration syndrome, infant respiratory distress syndrome, hypoglycemia, neonatal sepsis and problems with feeding.

Conclusion: Maternal obesity is associated with numerous complications in the fetal and perinatal period. There is growing evidence that the disturbed intrauterine milieu connected with obesity not only induces short-term effects on the health of the fetus and newborn, but also promotes long-term obesity and cardiometabolic disease in the offspring. Therefore, it seems indispensable to better understand the underlying mechanisms and to implement preconceptional measures that counteract that vicious cycle.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 EINLEITUNG	1
1.1 Adipositas	2
1.1.1 Definition, Risikofaktoren und Folgen	2
1.1.2 Klassifizierung	2
1.1.3 Prävalenz.....	3
1.1.4 Dysfunktion des Fettgewebes	4
1.2 Schwangerschaft	6
1.2.1 Allgemeines	6
1.2.2 Physiologische Veränderungen des mütterlichen Organismus	7
1.3 Komorbiditäten in der adipösen Schwangerschaft	9
2 RELEVANZ UND ZIEL	11
3 MATERIAL UND METHODEN	12
4 RESULTATE	13
4.1 Mortalität	14
4.1.1 Definitionen.....	14
4.1.2 Hintergrund.....	14
4.1.3 Überblick: Mortalität in der Fetal-, Perinatal-, Neugeborenen- und Säuglingsperiode	15
4.1.4 Fehlgeburt	17
4.1.5 Totgeburt	19
4.1.5.1 Fazit.....	22
4.1.6 Mögliche Hintergründe	23
4.1.6.1 Fehlgeburt	23
4.1.6.2 Totgeburt.....	24
4.2 Fehlbildungen	28
4.2.1 Neuralrohrdefekte.....	29
4.2.2 Herzfehler	30

4.2.3	Sonstige Fehlbildungen.....	31
4.2.4	Mögliche Hintergründe	32
4.2.4.1	Gestörte Glukosetoleranz	32
4.2.4.2	Folsäuremangel	33
4.2.4.3	Erschwerte Ultraschalldiagnostik	33
4.2.5	Fazit.....	35
4.3	Schwangerschaftsdauer	36
4.3.1	Frühgeburt.....	36
4.3.1.1	Fazit.....	38
4.3.1.2	Mögliche Hintergründe	38
4.3.2	Übertragung.....	40
4.4	Fetales Wachstum	43
4.4.1	Geburtsgewicht in Abhängigkeit des prägravid BMI	43
4.4.2	Zusammenhang zwischen prägravid erhöhtem BMI, GWG, GDM und Geburtsgewicht	45
4.4.3	Körperkomposition des Neugeborenen	47
4.4.4	Mögliche Hintergründe	49
4.4.5	Risikofaktor Makrosomie – Kombination mit mütterlicher Adipositas	53
4.5	Intrapartale Komplikationen	55
4.5.1	Geburt – Verlauf und Interventionen.....	55
4.5.1.1	Geburtsmodus.....	55
4.5.1.2	Dauer der Spontangeburt	56
4.5.1.3	Geburtseinleitung	57
4.5.1.4	Fazit.....	59
4.5.1.5	Möglicher Hintergrund	59
4.5.2	Geburtstraumata	60
4.5.2.1	Schulterdystokie.....	61
4.5.2.2	Verletzung des Plexus brachialis	62
4.6	Neonatologische Komplikationen	63
4.6.1	Neonatale Mortalität	63
4.6.2	Apgar-Score	64
4.6.3	Verlegung auf die neonatologische Intensivstation	66
4.6.4	Sonstige neonatologische Komplikationen	67
5	DISKUSSION	69
	Literaturverzeichnis	75

Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
BPI	Verletzung des Plexus brachialis brachial plexus injury
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
GDM	Gestationsdiabetes
GWG	Gewichtszunahme während der Gestation gestational weight gain
HBW	hohes Geburtsgewicht (> 4000 g) high birth weight
HR	Hazard Ratio
HSE	hypertensive Schwangerschaftserkrankung(en)
ICD	International Classification of Diseases
IGF	insulin-like growth factor
IL	Interleukin
IOL	Geburtseinleitung induction of labour
IOM	Institute of Medicine
IRDS	Atemnotsyndrom des Neugeborenen infant respiratory distress syndrome
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LBW	niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g) low birth weight
LGA	Geburtsgewicht größer der 90. Perzentile large for gestational age
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mTOR(C)	mechanistic target of rapamycin (complex)
NICU	neonatologische Intensivstation neonatal intensive care unit
OR	Quoten- oder Chancenverhältnis Odds Ratio
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PPROM	früher vorzeitiger Blasensprung

	preterm premature rupture of membranes
RR	Relatives Risiko
SGA	Geburtsgewicht kleiner der 10. Perzentile small for gestational age
SNAT	sodium-dependent neutral amino acid transporter
SSW	Schwangerschaftswoche
STAT	signal transducer and activator of transcription
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index (kg/m^2) und kombiniertem Risiko für fetalen Tod > 20. SSW sowie Säuglingstod per 1000 Geburten (32)..... 17
- Abbildung 2** Totgeburtenrisiko (Hazard Ratio) bei Adipositas im Vergleich zum Risiko bei Normalgewicht – nach Gestationswochen und BMI-Kategorien (38) 21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 WHO-Klassifikation des Body-Mass-Index (BMI) (2)	3
Tabelle 2 Relatives Risiko (RR) mit Konfidenzintervall (KI) nach Body-Mass-Index (BMI; kg/m ²) für fetalen Tod, Totgeburt, perinatalen Tod, neonatalen Tod und Säuglingstod; n = Anzahl der Studien (25).....	16
Tabelle 3 Odds Ratios (OR) mit Konfidenzintervallen (KI) aus Metaanalysen bezüglich verschiedener Fehlbildungen (Adipositas (BMI ≥ 30) vs. Normalgewicht); BMI = Body-Mass-Index (kg/m ²)	29
Tabelle 4 Erkennungsraten fetaler Anomalien nach mütterlichem BMI (Body-Mass-Index) bei Standardultraschall und gezieltem Ultraschall im zweiten Trimester (107)	34
Tabelle 5 Nach prägravidem BMI gerichtete Empfehlung für die mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft – adaptiert nach Richtlinien des Institute of Medicine (IOM) 2009 (146)	46

1 EINLEITUNG

1.1 Adipositas

1.1.1 Definition, Risikofaktoren und Folgen

Adipositas, auch als Fettleibigkeit bezeichnet, wird als **abnormale oder exzessive Zunahme des Körperfetts** definiert. Diese resultiert aus einer den Energieverbrauch dauerhaft übersteigenden Energiezufuhr. Neben **kalorienreicher Ernährung und mangelnder Bewegung** wird Adipositas u. a. durch genetische Disposition, seelische Belastungszustände wie Stress, Frustration oder Depression und Erkrankungen wie Schilddrüsenunterfunktion oder Hypercortisolismus begünstigt (1).

Fettleibigkeit führt zu **körperlichen Beschwerden** wie Kurzatmigkeit, Schlafapnoesyndrom oder orthopädischen Problemen infolge der erhöhten Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates. Häufig besteht eine Erhöhung des Cholesterin- sowie Triglyceridspiegels (Hyperlipoproteinämie bzw. Hyperlipidämie), des Blutzuckers (Hyperglykämie) und des Harnsäurespiegels. In weiterer Folge führt Adipositas zu einem erhöhten Risiko für **Herz-Kreislauferkrankungen** wie Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Bluthochdruck (Hypertonie, Hypertension), zudem zu einem gesteigerten Risiko für hormonelle Störungen, Diabetes Mellitus (DM) Typ II, Gicht, Gallensteine und für bestimmte Krebserkrankungen (1, 2). Insgesamt erhöht Adipositas nicht nur deutlich die Morbidität und Mortalität, sondern wirkt sich auch negativ auf die psychosoziale Gesundheit und Lebensqualität Betroffener aus. Darüber hinaus bedeutet Adipositas eine enorme **gesundheitspolitische Herausforderung** und finanzielle Belastung des Gesundheitswesens (3).

1.1.2 Klassifizierung

Als einfach zu bestimmendes, indirektes Maß für den Ernährungsstatus einer Person hat sich der Body-Mass-Index (**BMI**) etabliert. Dieser wird berechnet, indem das Körpergewicht in Kilogramm (kg) durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat (m^2) dividiert wird, die Maßeinheit lautet daher kg/m^2 . Ein $BMI \geq 25$ wird als Übergewicht definiert und ein $BMI \geq 30$ als Adipositas. Die vollständige **Klassifikation des BMI, laut WHO** (World Health Organization), die in dieser Arbeit Verwendung findet, kann **Tabelle 1** entnommen werden. In der Regel kann ein $BMI \geq 30$ als Resultat einer erheblichen Zunahme der Körperfettmasse

betrachtet werden, jedoch können vom BMI keine Rückschlüsse auf den tatsächlichen Anteil der Fett- oder der Muskelmasse an der Gesamtkörpermasse eines Individuums gezogen werden (2).

Der **Tailenumfang** dient als Maß der intraabdominellen Fettmasse, auch Viszeralfett genannt. Das Ausmaß der Fetteinlagerung in dieser Körperregion bzw. der Tailenumfang gilt bei Erhöhung über die Norm (≥ 94 cm bei Männern, ≥ 80 cm bei Frauen), **abdominelle Adipositas** genannt, als stärkster Prädiktor für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und DM Typ II bei Fettleibigkeit (2, 4).

Tabelle 1 WHO-Klassifikation des Body-Mass-Index (BMI) (2)

Klassifikation	BMI (kg/m ²)
Normalgewicht	18,5–24,9
Übergewicht	$\geq 25,0$
Präadipositas	25–29,9
Adipositas	≥ 30
Grad I	30–34,9
Grad II	35–39,9
Grad III	≥ 40

1.1.3 Prävalenz

Die weltweite Prävalenz der Adipositas hat sich **seit 1975 beinahe verdreifacht**. Im Jahr 2016 waren 1,9 Milliarden Erwachsene übergewichtig und 650 Millionen davon adipös, was 39 % bzw. 13 % der erwachsenen Weltbevölkerung entsprach (5). Im europäischen Raum waren 2008 bereits mehr als 50 % der Erwachsenen übergewichtig und über 20 % adipös (23 % der Frauen und 20 % der Männer) (6).

Die Prävalenz der Fettleibigkeit in der **österreichischen Bevölkerung** liegt zwar unter dem europäischen Durchschnitt, ist aber dennoch alarmierend hoch. Im Jahr 2014 waren 33 % der ÖsterreicherInnen im Alter von über 14 Jahren übergewichtig und **14 % adipös**, wobei Frauen zu 25,8 % bzw. 13,1 % betroffen waren (7). Das durchschnittliche Gebäralter in Österreich betrug 2016 29,4 Jahre bei der ersten Geburt und 30,7 Jahre über alle Geburten (8). Im Alter von 15–30 Jahren waren 2014 13 % der Frauen von Übergewicht und 6 % von Adipositas betroffen und im Alter von 30–45 Jahren traf dies auf 21 % und 9 % zu (7).

1.1.4 Dysfunktion des Fettgewebes

Eine zentrale Funktion des Fettgewebes stellt die Speicherung überschüssiger Energie in Form von Triacylglyceriden dar, die bei Bedarf durch den Prozess der Lipolyse wieder zu Energiegewinnung genutzt werden können. In der letzten Zeit wurde zunehmend die Bedeutung des **Fettgewebes als endokrines Organ** erkannt. Über die Bildung einer Vielzahl von Signalmolekülen, die **Adipokine** genannt werden und Hormone sowie Zytokine umfassen, interagiert das Fettgewebe mit anderen Organen wie Muskel, Leber, Gehirn, und Immunsystem (9), reguliert den Energiestoffwechsel (10) und beeinflusst zahlreiche weitere Prozesse (11).

Adipositas führt zu pathologischen Umbauvorgängen im Fettgewebe (10, 12). Diese führen mit steigendem BMI und wachsender Körperfettmasse zu einer zunehmenden **Einwanderung von Entzündungszellen** in das Fettgewebe, insbesondere in viszerale Fettdepots. Daraus resultiert, dass sich das Gleichgewicht der Produktion und Sekretion zwischen pro- und antiinflammatorischen Adipokinen zu letzteren verschiebt (12). Die Hinweise verdichten sich, dass dieser Prozess, der infolge einer dauerhaften **Hochregulation proinflammatorischer Zytokine** von einer chronischen, geringgradigen systemischen Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist, der Assoziation zwischen abdomineller Adipositas und metabolischen Komplikationen zugrunde liegt (9, 10, 12, 13).

Als Ausdruck dieser Komplikationen wurde das **metabolische Syndrom** definiert. Von diesem wird gesprochen, wenn bei Vorliegen einer abdominellen Adipositas, gemessen am Taillenumfang, zusätzlich zwei der folgenden vier Faktoren in Erscheinung treten: Ein erhöhter Triglyceridspiegel, eine Reduktion des HDL (High-density Lipoprotein) – beides Ausdruck einer Fettstoffwechselstörung –, Bluthochdruck sowie ein erhöhter Nüchternblutzucker (4). Bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms steigt das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich. Adipositas und Insulinresistenz werden als die bedeutendsten zugrundeliegenden Faktoren in der Entstehung dieses Symptomkomplexes gesehen (4, 13).

Insulinresistenz ist eng mit Adipositas verbunden. Bei zunehmender Fettmasse führt die Dysregulation der Entzündungsmediatoren zusammen mit einer gesteigerten Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem viszeralen Fettgewebe zu einer verminderten Empfindlichkeit bzw. einer Resistenz der Zielzellen für Insulin in Leber und Muskel. In der Konsequenz muss mehr Insulin ausgeschüttet werden, um einen normalen Glukosestoffwechsel aufrecht zu erhalten. Sind die hormonproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse erschöpft,

kommt es zu einem relativen Insulinmangel und in weiterer Folge zu systemischer Hyperglykämie. Dies entspricht dem Krankheitsbild des DM Typ II (14, 15).

1.2 Schwangerschaft

1.2.1 Allgemeines

Den Beginn einer Schwangerschaft, die auch als Gestation oder Gravidität bezeichnet wird, stellt die Befruchtung (**Konzeption**) der Eizelle im mütterlichen Eileiter dar. Während der Wanderung zur Gebärmutter (Uterus), jenem Organ, in dem das Ungeborene als Embryo bzw. ab der 9. Woche als Fetus, umgeben von Fruchtwasser und Eihäuten, bis zur Geburt (Partus) heranwächst, beginnt sich die befruchtete Eizelle zu teilen. Nach einigen Tagen ist das Blastozysten-Stadium erreicht. Die Blastozyste gliedert sich in einen zentral gelegenen **Embryoblasten**, aus dem sich später der eigentliche Embryo entwickelt, und einen außen gelegenen **Trophoblasten**, aus dem der kindliche Anteil der Plazenta entsteht. Der Trophoblast beginnt nach ca. einer Woche in die Gebärmutterschleimhaut (Endometrium), die den mütterlichen Anteil der Plazenta bildet, einzuwachsen, was Nidation oder **Implantation** genannt wird, und erhält so Anschluss an das mütterliche Gefäßsystem (16).

Die reife **Plazenta** ist scheibenförmig, misst ca. 20 cm im Durchmesser, 2–4 cm in der Dicke und wiegt etwa 500 g (16, 17). Die Plazenta ist über die Nabelschnur mit dem Fetus verbunden und bildet so die **Schnittstelle zwischen mütterlicher und fetaler Zirkulation**. In dieser Rolle hat sie mannigfaltige Funktionen. Dank der Plazentazotten steht eine Kontaktfläche von 10–15 m² für den **Austausch von Blutgasen und Nährstoffen** sowie für die Elimination von fetalen Abbauprodukten zur Verfügung (16). Eine weitere zentrale Funktion der Plazenta besteht in der **Hormonbildung**, wobei Vorstufen teilweise vom Fetus geliefert werden. Dieses Zusammenspiel in der Hormonproduktion wird als fetoplazentare Einheit bezeichnet (17). Die Hormone haben essentielle Funktionen in der Erhaltung der Schwangerschaft, der regelrechten Adaption des mütterlichen Organismus an Schwangerschaft, Geburt und Stillen sowie in der Regulation von Wachstum und Reifung des Fetus (14). Zudem stellt die Plazenta eine **immunologische Barriere** zwischen Ungeborenem und Mutter dar (18).

Die aktuelle Schwangerschaftsdauer, auch Tragezeit oder **Gestationsalter** genannt, wird in der Geburtshilfe ab dem ersten Tag der letzten Regelblutung berechnet und mit der vollendeten Schwangerschaftswoche (SSW) und dem vollendeten Tag der nächsten SSW angegeben (z. B. entsprechen 22 + 4 SSW dem 5. Tag der 23. SSW). Die gesamte Schwangerschaftsdauer beträgt durchschnittlich 40 + 0 SSW (38 + 0 SSW tatsächliche

Dauer ab der Befruchtung) oder 280 Tage und wird in drei Schwangerschaftsdritten, Trimenen (Singular: Trimenon) oder Trimester genannt, zu je ca. drei Monaten, unterteilt (16, 17).

1.2.2 Physiologische Veränderungen des mütterlichen Organismus

Im Rahmen der Hormonproduktion der fetoplazentaren Einheit unterliegt der Körper Schwangerer zahlreicher tiefgreifender Veränderungen auf anatomischer, physiologischer und metabolischer Ebene, die ein normales fetales Wachstum ermöglichen und auf den Geburtsvorgang sowie das Stillen vorbereiten (14, 17). Die wichtigsten Adaptionsvorgänge werden im Folgenden zusammengefasst:

Die **alveoläre Ventilation** nimmt während der Schwangerschaft überproportional zu. Progesteron induziert über eine erhöhte CO₂-Empfindlichkeit des Atemzentrums ein bis zu 40 % erhöhtes Atemzugvolumen, das bei unveränderter Atemfrequenz zu einer Senkung des Kohlendioxidpartialdrucks im Blut führt und damit die CO₂-Abgabe des Fetus erleichtert (14, 17).

Die **Nierendurchblutung** und die glomeruläre Filtration steigen gegen Ende des 1. Trimenons um 30–40 % an (16). Durch die erhöhte Filtrationsrate kommt es in geringen Mengen zu einer Ausscheidung von Glukose und Proteinen über den Harn und zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, was zu einer vermehrten Natrium- und Wasser-Retention führt (17).

Das zirkulierende **Blutvolumen** nimmt – in erster Linie in Folge eines Anstiegs des Plasmavolumens – um 30–40 % zu. Dies hat eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzschlagvolumens zu Folge, wodurch das Herzminutenvolumen um ca. 40 % zunimmt. Zudem führt der steigende Östrogenspiegel zu einer Abnahme des peripheren Widerstands. Über die Erhöhung der systemischen Blutzirkulation führen die Adaptionsvorgänge des mütterlichen Herz-Kreislauf-Systems zusammen mit einer Weitstellung der uterinen Gefäße letztendlich zu einer gesteigerten uteroplazentaren Durchblutung, was die Voraussetzung einer ausreichenden Versorgung des wachsenden Fetus darstellt (17).

Neben einer Steigerung des uterinen Blutflusses kommt es durch den Einfluss von Östrogen zu einer Hypertrophie der Muskelzellen des **Myometriums**, dem muskulären Anteils des Uterus. Die Masse der Myometriums erhöht sich im Laufe der Schwangerschaft von 30–60 g auf 1000–1500 g (17). Zur gesamten **Gewichtszunahme** der Schwangeren von ca. 12 kg tragen neben dem Wachstum des Myometriums auch die Zunahme des

Blutvolumens und das Fruchtwasser mit je etwa 1 kg sowie das hormonell bedingte Wachstum der Brust mit ca. 0,8 kg und der Plazenta mit ca. 0,5 kg entscheidend bei (16).

Der mütterliche **Stoffwechsel** muss in der zweiten Schwangerschaftshälfte an das nun im Vordergrund stehende Wachstum des Fetus und der Plazenta angepasst werden. Zu diesem Zweck entwickelt sich eine zunehmende, hormonell bedingte Insulinresistenz der peripheren mütterlichen Organe, wodurch die Glukoseaufnahme in das mütterliche Gewebe vermindert wird. Außerdem stehen dem mütterlichen Organismus nun, aufgrund einer hormonell bedingten Lipolyse, die in der ersten Schwangerschaftshälfte angelegten Fettdepots in Form von freien Fettsäuren und Ketonkörpern als Energiesubstrat zur Verfügung, wodurch der mütterliche Glukoseverbrauch gesenkt wird. Diese beiden Mechanismen stellen sicher, dass ausreichend Glukose für die fetoplazentare Einheit verfügbar ist (17).

1.3 Komorbiditäten in der adipösen Schwangerschaft

Chronische Erkrankungen wie DM können zu einer unvollständigen oder fehlgesteuerten Adaption des mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft führen (17).

Übergewicht erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an **DM Typ II**, von dem 95 % der Diabetiker betroffen sind, enorm. Während das Lebenszeitrisiko junger Frauen für die Entwicklung eines DM bei Normalgewicht ca. 17 % beträgt, steigt dieses mit zunehmendem Übergewicht kontinuierlich auf > 70 % bei einem BMI ≥ 35 (19). In der Schwangerschaft sind normalerweise nur etwa 10 % der Kohlenhydratstoffwechselstörungen Ausdruck eines vorbestehenden DM. Dieser liegt dann meist als DM Typ I vor und nur selten als Typ II, der sich vorwiegend im Alter manifestiert (17). Allerdings tritt DM Typ II als Folge der weltweit steigenden Prävalenz der Adipositas zunehmend früher und immer häufiger bereits im Kindes- oder Jungendalter in Erscheinung (20).

Bei 90 % aller Schwangeren mit Diabestes manifestiert sich eine Kohlenhydratstoffwechselstörung im Sinne einer Glukosetoleranzstörung erstmalig in der Schwangerschaft. In diesem Fall wird von Schwangerschafts- oder Gestationsdiabetes (**GDM**) gesprochen. Hierbei kann die mütterliche Bauchspeicheldrüse den steigenden Insulinbedarf infolge der in der 2. Schwangerschaftshälfte zunehmenden Insulinresistenz nicht mehr decken (17). Das Risiko eines GDM ist bei einer prägraviden Adipositas Grad I dreifach und bei Grad II mehr als fünffach erhöht (21). DM, gleich welcher Art, begünstigt in deutlichem Ausmaß eine Steigerung der mütterlichen sowie perinatalen Morbidität und Mortalität (16).

Eine weitere Schwangerschaftserkrankung, die bei mütterlicher Fettleibigkeit häufiger auftritt, ist die **Präeklampsie**, eine Form der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, welche wiederum, ebenso wie die chronische Hypertonie, zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (**HSE**) gezählt wird (17). Im Vergleich zu Normalgewicht ist das Risiko dreifach erhöht (22). Die Präeklampsie entwickelt sich nach der 20. SSW und entsteht aufgrund einer Implantationsstörung des Trophoblasten, wodurch es zu einer Minderperfusion desselben kommt. Dies äußert sich durch einen erhöhten Blutdruck und Proteinurie der Mutter und stellt eine potenziell ernste Bedrohung sowohl für die Mutter als auch das Kind dar (17).

Zusammenfassend steigert mütterliche Adipositas das Risiko vorbestehender sowie erstmals in der Schwangerschaft auftretender Erkrankungen, die den Schwangerschaftsverlauf allesamt negativ beeinflussen können.

2 RELEVANZ UND ZIEL

Adipositas stellt weltweit ein enormes gesundheitspolitisches Problem dar. Der Anteil der Betroffenen ist alarmierend hoch und steigt stetig weiter an. In der Konsequenz treten Frauen zunehmend häufiger adipös in die Schwangerschaft ein.

Eine Schwangerschaft stellt einen Ausnahmezustand des weiblichen Körpers dar, in dem ein Zusammenspiel komplexer Mechanismen, die auf empfindlichen Regelkreisen basieren, ein Milieu gewährleistet, das es dem Ungeborenem nicht nur ermöglicht sich optimal auf die unmittelbare Umgebung außerhalb des Mutterleibes vorzubereiten, sondern, wie zunehmend vermutet wird, eine prägende Rolle für die gesamte weitere Entwicklung spielen könnte. Adipositas begünstigt hormonelle und metabolische Veränderungen, die eine optimale mütterliche Adaption an die Schwangerschaft möglicherweise verhindern und damit irreversible Folgen auf die Entwicklung und Gesundheit sowohl des ungeborenen als auch geborenen Kindes haben könnten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, den aktuellen Wissensstand in Bezug auf resultierende Komplikationen der Fetal- und Perinatalperiode zu erfassen, das assoziierte Risiko zu quantifizieren und mögliche Hintergründe zu beleuchten.

3 MATERIAL UND METHODEN

Es erfolgte eine Literaturrecherche, zu deren Zweck hauptsächlich die Datenbank PubMed herangezogen wurde. Aufgrund des breiten Themenbereichs mit unterschiedlichen Kategorien und Subkategorien wurde die Literatursuche für jedes Kapitel einzeln anhand themenrelevanter Suchbegriffe, die hauptsächlich mit „maternal obesity“ sowie „maternal BMI“ kombiniert wurden, im Zeitraum von August 2017 bis Juni 2018 durchgeführt. Die Suche wurde auf Publikationen bis inklusive dem Jahr 2000 in deutscher und englischer Sprache eingegrenzt. Ziel der Suche waren Artikel und Studien, die den Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas, gemessen an BMI, Taillenumfang oder Körperfettanteil und dem fetalen oder neonatalen Outcome untersuchten. Die Relevanz einer Publikation wurde jeweils anhand des Titels und Abstracts abgeschätzt. Bei positiver Beurteilung erfolgte die Durchsicht des gesamten Artikels und bei Bedeutsamkeit des Inhalts die Aufnahme in das Literaturverwaltungsprogramm Citavi. Außerdem wurden die Quellenverzeichnisse dieser Artikel und darin enthaltene potenziell relevante Titel näher begutachtet. Insgesamt wurden anhand dieser Vorgehensweise mehr als 500 Artikel in Citavi aufgenommen und dort in über 60 Kategorien und Unterkategorien eingeordnet. Letztendlich fanden 290 Quellen Eingang in diese Arbeit.

Beim Verfassen eines jeden Kapitels der hier vorliegenden Arbeit wurde nach folgendem Schema vorgegangen: Es wurde versucht einen vollständigen Überblick zu verfügbaren Metaanalysen zu geben, deren Ergebnisse untereinander sowie mit jenen aktuellerer Studien zu vergleichen und wichtige Aspekte inkludierter Studien herauszuarbeiten. Sofern keine Metaanalysen verfügbar waren, wurde das Thema anhand vorhandener Studien beleuchtet und deren Resultate in weiterer Folge miteinander in Bezug gesetzt.

In dieser Arbeit finden sich verschiedene statistische Risikomaße wie Odds Ratio (OR) oder relatives Risiko (RR), wobei ein vorgestelltes „a“ (z. B.: aOR) darauf hinweist, dass die entsprechende Studie eine Adjustierung bezüglich möglicher Störfaktoren vornahm. Als statistisch signifikant werden Ergebnisse bezeichnet, die einen p-Wert von mindestens $< 0,05$ aufweisen und/oder deren 95 %-Konfidenzintervall statistische Signifikanz zeigt. Sämtliche 95 %-Konfidenzintervalle sind in eckigen Klammern angegeben.

4 RESULTATE

4.1 Mortalität

4.1.1 Definitionen

Als „**fetaler Tod**“ („fetal death“) wird der spontane Tod des Ungeborenen während der gesamten Fetalperiode (9. SSW bis Geburt) bezeichnet. Der Begriff umfasst somit den Spontanabort („miscarriage“), auch Fehlgeburt genannt, und die Totgeburt („stillbirth“), die Folge eines entweder antepartalen („intrauteriner Fruchttod“) oder intrapartalen fetalen Todes ist. Eine einheitliche Definition bezüglich Fehl- und Totgeburt existiert nicht. Das österreichische Hebammengesetz bezieht sich auf das Geburtsgewicht und definiert eine Totgeburt als Leibesfrucht, bei der nach dem vollständigen Austritt aus dem Mutterleib keine Lebenszeichen festzustellen sind und ein Gewicht von ≥ 500 g vorliegt. Um eine **Fehlgeburt** handelt es sich, wenn keine Lebenszeichen und ein Geburtsgewicht von < 500 g vorliegen (23). Die WHO empfiehlt für internationale Vergleichbarkeit die zeitliche Definition einer **Totgeburt** als Leibesfrucht ohne Lebenszeichen ab der vollendeten 28. SSW (28 + 0) (24). Der tatsächlich verwendete Zeitpunkt, ab welchem ein fetaler Tod in Studien zu diesem Thema nicht mehr als Fehlgeburt, sondern als Totgeburt definiert wird, schwankt jedoch zwischen der vollendeten 20. und der vollendeten 28. SSW (25).

Die **Perinatalperiode** umfasst laut WHO den Zeitraum von der vollendeten 22. SSW (22 + 0) bis zum 7. Tag nach der Geburt. Dieser Zeitraum schließt somit Totgeburten und Todesfälle der frühen Neonatalperiode mit ein (26). Die **Neonatalperiode** beschreibt die ersten vier Wochen nach der Geburt (bis zum 28. Lebenstag), wobei die erste Woche als frühe Neonatalperiode bezeichnet wird (27). Die **Säuglingsperiode** umfasst das gesamte erste Lebensjahr¹ (25).

4.1.2 Hintergrund

Fehlgeburten stellen die häufigste Komplikation in der Gravidität dar und treten in 15–20 % der diagnostizierten Schwangerschaften auf. Etwa 80 % der Fehlgeburten geschehen bis zur 12. SSW. Die häufigste Ursache sind chromosomale Störungen (16, 28, 29).

¹ Es existieren unterschiedliche Definitionen der Säuglingsperiode. Bei Verwendung des Begriffes bezieht sich diese Arbeit auf das erste Lebensjahr inklusive (!) Neonatalperiode.

Im Jahr 2015 wurden global 2,6 Millionen Totgeburten verzeichnet. Weltweit kommen etwa 19 von 1000 Kindern tot zur Welt. Die Schwankungsbreite ist enorm und reicht von 3 pro 1000 Geburten in Ländern mit hohem Einkommen – 3,3 in Österreich (30) – bis zu 29 in Subsahara-Afrika. Geburtskomplikationen, die weltweit für die Hälfte aller Fälle verantwortlich sind (24), liegen in Ländern mit hohem Einkommen und guter medizinischer Versorgung um ein Vielfaches seltener zugrunde – hier sind als bekannte Ursachen vor allem Plazentainsuffizienz aber auch Fehlbildungen und intrauterine Infektionen zu nennen (31).

Sowohl bei Fehl- als auch bei Totgeburten ist ein beachtlicher Anteil der Fälle bisher auf keine genaue Ursache zurückzuführen (28, 31). Studien der letzten Jahre deuten darauf hin, dass mütterliche Adipositas die fetale Mortalität beeinflusst. In einem Teil der Fälle scheint ein direkter oder indirekter Effekt auf den Fetus erst nach der Geburt zum Tragen zu kommen, was sich in einem gegenüber Normalgewicht veränderten Risiko für Todesfälle während der Neonatal- und Säuglingsperiode widerspiegelt.

4.1.3 Überblick: Mortalität in der Fetal-, Perinatal-, Neugeborenen- und Säuglingsperiode

Die größte und aktuellste Metaanalyse bezüglich mütterlicher Adipositas und assoziierter Mortalität der Fetal- und Säuglingsperiode wurde von Aune et al. im Jahr 2014 publiziert. Man untersuchte den Effekt des prägravid oder in der frühen Schwangerschaft bestehenden mütterlichen BMI auf Totgeburten (Tod nach der 20.–28. vollendeten SSW), Todesfälle der Perinatal- (Totgeburten und neonatale Todesfälle bis 7. Tag postnatal), der Neonatal- (Tod in den ersten 28. Lebenstagen) sowie der Fetalperiode (Tod bis zur Geburt) und auf die Säuglingssterblichkeit (Tod im ersten Lebensjahr). Zu diesem Zweck wurden die Literaturdatenbanken „PubMed“ und „Embase“ nach relevanten Kohortenstudien durchsucht, die adjustierte relative Risikorate auf mindestens drei Kategorien des mütterlichen BMI bezogen. Insgesamt wurden 38 Studien, der Großteil aus Nordamerika und Europa, inkludiert. Folgende Fallzahlen wurden untersucht: Mehr als 10 000 fetale Todesfälle, 16 000 Totgeburten, 4 300 perinatale Todesfälle, 11 000 neonatale Todesfälle und über 4 900 Fälle von Säuglingstod. Mit wachsendem BMI wurde über einen mittleren bis starken Anstieg des Risikos gegenüber Normalgewicht (Referenz: 20 kg/m²) berichtet und selbst ein gering erhöhter BMI war mit einer Zunahme der Mortalität in jeder Kategorie verbunden (**Tabelle 2**). Das relative Risiko (RR) bei Präadipositas und Adipositas erhöhte sich in Summe je nach Kategorie zwischen 1,15 und 1,24 für eine Steigerung des BMI um

5 kg/m². Das höchste RR erkannte man bei Adipositas Grad III (40 kg/m²), wo es sich für Totgeburt, perinatalen Tod, neonatalen Tod und Säuglingstod 1,7-fach bis 2,2-fach erhöht zeigte. Der Zusammenhang zwischen steigendem BMI und assoziierter Sterblichkeit erwies sich als ungefähr linear mit Ausnahme fetaler Todesfälle. Hinsichtlich dieser wurde im Bereich der höheren BMI Kategorien ein rasanter Anstieg des RR von 2 auf 3,5 bei einer Zunahme des BMI von 35 auf 40 kg/m² festgestellt, was gleichzeitig dem höchsten RR aller Kategorien entsprach (25).

Tabelle 2 Relatives Risiko (RR) mit Konfidenzintervall (KI) nach Body-Mass-Index (BMI; kg/m²) für fetalen Tod, Totgeburt, perinatalen Tod, neonatalen Tod und Säuglingstod; n = Anzahl der Studien (25)

	BMI				
	20	25	30	35	40
Fetaler Tod (n = 6) RR [95%-KI]	1 [Referenz]	1,07 [1,00–1,15]	1,34 [1,22–1,47]	1,97 [1,71–2,28]	3,54 [2,56–4,89]
Totgeburt (n = 18) RR [95%-KI]	1 [Referenz]	1,20 [1,14–1,26]	1,46 [1,37–1,55]	1,78 [1,67–1,91]	2,19 [2,03–2,36]
Perinataler Tod (n = 11) RR [95%-KI]	1 [Referenz]	1,11 [1,01–1,22]	1,31 [1,15–1,48]	1,59 [1,37–1,84]	1,97 [1,63–2,36]
Neonataler Tod (n = 9) RR [95%-KI]	1 [Referenz]	1,05 [0,97–1,14]	1,20 [1,08–1,33]	1,42 [1,27–1,59]	1,71 [1,51–1,94]
Säuglingstod (n = 4) RR [95%-KI]	1 [Referenz]	1,10 [1,03–1,18]	1,30 [1,19–1,42]	1,58 [1,43–1,74]	1,95 [1,73–2,19]

Tennat et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem mütterlichem BMI und fetalen Todesfällen > 20 + 0 SSW sowie Säuglingstod anhand der Daten von fünf geburtshilflichen Einheiten in Nordengland. Nach Ausschluss von Schwangerschaften mit präexistentem DM und kongenitalen Anomalien verblieben 30 000 Geburten zur Analyse. Die kombinierte Rate von Todesfällen der Fetal- und Säuglingsperiode zeigte das Minimum bei einem BMI von 23 kg/m² und stieg von dort mit wachsendem BMI kontinuierlich an (**Abbildung 1**). Je BMI-Einheit erhöhte sich das Odds Ratio (OR) um 1,07 für fetalen Tod und um 1,06 für Säuglingstod ([1,05–1,10] und [1,02–1,10]), was bei Adipositas jeweils einem mehr als zweifach erhöhten Risiko entsprach (aOR 2,32 [1,64–3,28]) und 1,97 [1,13–3,45]).

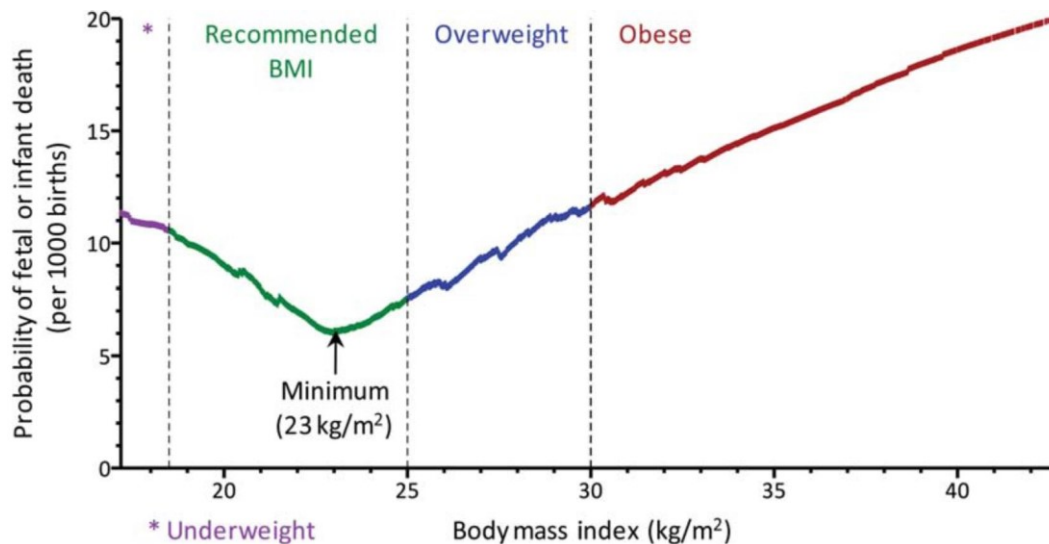


Abbildung 1 Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index (kg/m²) und kombiniertem Risiko für fetalen Tod > 20. SSW sowie Säuglingstod per 1000 Geburten (32)

Auf Fehl- und Totgeburt bei mütterlicher Adipositas inklusive möglicher Ursachen wird nachfolgend in diesem Kapitel ausführlicher eingegangen. Die Mortalität in der Neonatalperiode wird in Kapitel 4.6.1 behandelt. Die Sterblichkeit in der Säuglingsperiode (exklusive Neonatalperiode) wurde aus Gründen der Vollständigkeit erwähnt, ist aber nicht weiter Inhalt dieser Arbeit.

4.1.4 Fehlgeburt

Lashen et al. führten eine eingebettete Fallkontrollstudie durch, die den Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und der Fehlgeburtenrate untersuchte. Hierbei wurden Daten einer geburtshilflichen Einheit in England ausgewertet. 1644 Schwangerschaften adipöser Erstgebärender wurden mit 3288 normalgewichtiger Primigravidae des entsprechenden Alters verglichen. Es zeigte sich, dass es bei fettleibigen Frauen häufiger zu frühen Fehlgeburten (6.–12. SSW) gekommen war (OR 1,2 [1–01-1–46]). Ein erhöhtes Risiko für Spätaborte (12.–24. SSW) konnte in dieser Studie rückblickend nicht festgestellt werden (29).

In eine prospektive Beobachtungsstudie von O'Dwyer et al. wurden Schwangere aufgenommen, bei denen im Routineultraschall im ersten Trimester eine fetale Herzaktion und damit eine vitale Schwangerschaft festgestellt worden war. Das mittlere Gestationsalter der 3000 Frauen betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 11,1 Wochen. Da bekannt ist, dass das Risiko für eine Fehlgeburt deutlich sinkt, sobald sonographisch eine Herzaktion

nachweisbar ist, war die Fehlgeburtenrate unter normalgewichtigen Primigravidae in dieser Gruppe mit 2,7 % erwartungsgemäß niedrig. Bei Erstgebärenden mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ zeigte sich jedoch ein Anstieg der Fehlgeburtenrate auf 11,3 %. Bei multigraviden Frauen hingegen, konnte die Studie keine Zunahme der Spontanabortrate bei einem erhöhten BMI verzeichnen (33).

In einer dänischen Kohortenstudie untersuchten Nohr et al. den Zusammenhang zwischen fetalen Todesfällen und dem mütterlichen BMI. Die 400 Fälle, die bis zur 20. SSW registriert wurden, zeigten ab der 14. Woche eine Tendenz in Richtung eines positiven Zusammenhanges mit Adipositas (14.–19. SSW: aOR 1,6 [1,0–2,5]), der in folgenden Gestationswochen an Stärke zunahm (34).

Boots und Stephenson gingen in ihrem systematischen Review der Frage nach, ob mütterliche Adipositas Fehlgeburten nach spontaner Empfängnis fördert. Sie inkludierten sechs retrospektive Studien, die insgesamt Spontanaborte im Zeitraum von der 6. SSW bis zur 24. SSW miteinschlossen. Während die Analyse der gepoolten Daten bei den 17 146 normalgewichtigen Müttern eine Fehlgeburtenrate von 10,7 % ergab, zeigte sich bei den 3800 adipösen Frauen eine Rate von 13,6 % (OR 1,31 [1,18–1,46]) (35).

Zwei Studien beschäftigten sich außerdem mit der Frage, ob Adipositas das Risiko für habituelle Aborte erhöht. Metwally et al. untersuchten retrospektiv Daten bezüglich Schwangerschaften von Frauen, die in der Vergangenheit von einer wiederholten Fehlgeburt (drei oder mehr aufeinanderfolgende Fehlgeburten) betroffen waren (unabhängig von der Empfängnismethode). Insgesamt wurden 844 Schwangerschaften von 491 Patientinnen analysiert. Das OR auch in der darauffolgenden Gravidität von einem Spontanabort betroffen zu sein, war in der Gruppe der adipösen Frauen signifikant höher (OR 1,71 [1,05–2,8]), nicht jedoch in jener der präadipösen. Adipositas stellte sich zudem, nach dem mütterlichem Alter, als stärkster Risikofaktor für das Auftreten einer weiteren Fehlgeburt heraus (36). Die Studie von Lashen et al. erkannte ebenfalls eine Häufung habitueller früher Aborte (mehr als drei aufeinanderfolgende Fehlgeburten, jeweils vor der zwölften SSW) bei adipösen Müttern (OR 3,51 [1,03–12,01]), jedoch auf Grundlage einer geringen Fallzahl und ein äußerst breites Konfidenzintervall aufweisend (29).

Studien, die den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Fehlgeburtenrate untersuchen, sind in ihrer Anzahl limitiert und präsentierten sich in Bezug auf eingeschlossene Gestationswochen und deren Fehlgeburtenraten sehr heterogen. Es mangelt an relevanten Informationen bezüglich der Durchführung einer Pränataldiagnostik und des

genauen Gestationsalters zum Zeitpunkt des Aborts. Zudem fehlen Analysen bezüglich einzelner Grade der Adipositas. All dies schränkt die Aussagekraft vieler Studien ein. Dennoch lässt sich insgesamt ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Fehlgeburt nach spontaner Empfängnis vermuten, den in zukünftigen Studien genauer zu untersuchen gilt (33, 35).

4.1.5 Totgeburt

Die bereits erwähnte Metaanalyse von Aune et al. analysierte den Zusammenhang zwischen mütterlicher Fettleibigkeit und Totgeburt (> 20.–28. SSW) anhand von 18 Kohortenstudien. Mit einem RR von 1,46, 1,78 und 2,19 zeigte sich bei einem BMI von 30, 35 und 40 kg/m² eine deutliche Assoziation mit Adipositas ([1,37–1,55], [1,67–1,91] und [2,03–2,36]) (25). Eine weitere Metaanalyse von Chu et al. inkludierte neun Studien und zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen hohem BMI und Totgeburt (≥ 22–28. SSW). Man stellte fest, dass das Risiko bei adipösen Frauen etwa doppelt so hoch war wie bei normalgewichtigen Frauen [OR 2,07 [1,59–2,74)]. Auch bei Präadipositas zeigte sich das OR mit 1,47 [1,08–1,94] erhöht (37).

Eine große angelegte Kohortenstudie von Yao et al. berichtet Ähnliches. Mittels Aufzeichnungen zu über 2,8 Millionen Einzelschwangerschaften mit > 9000 Totgeburten (≥ 20. SSW) in den US-Bundesstaaten Washington und Texas wurde der Zusammenhang zwischen mütterlichem BMI und dem Risiko für Totgeburt untersucht. Die Werte wurden für Störfaktoren wie Alter, Parität, Bildung, Ethnizität, chronischen Hypertonus und präexistenten DM angepasst. Die Totgeburtenrate erhöhte sich mit zunehmendem mütterlichem BMI. Das Hazard Ratio (HR) betrug 1,36, 1,71, 2,04 und 2,50 bei Präadipositas, Adipositas Grad I, II und III ([1,29–1,43], [1,62–1,83], [1,89–2,21] und [2,28–2,74]) (38).

Carmichael et al. stellten anhand einer retrospektiven Analyse, die insgesamt 1,2 Millionen Geburten einschloss, fest, dass sich die Totgeburtenrate in den einzelnen Gestationswochen je nach Parität und Ethnizität teilweise sehr unterschiedlich präsentierte. In Summe zeigte sich das Risiko bei einem Anstieg des BMI um 10 Einheiten etwa 1,5- bis 2-fach erhöht und damit ähnlich wie in anderen Studien. Um möglichst viele Störfaktoren zu vermeiden, schlossen Carmichael et al. in ihrer retrospektiven Analyse nicht nur Totgeburten (> 20. SSW) aus Mehrlingsschwangerschaften, sondern auch jene mit kongenitalen Anomalien und solche, deren Mütter unter einer HSE oder DM litten, aus. (39).

Um weitere potentielle Faktoren, die Einfluss auf die Assoziation zwischen Fettleibigkeit und einer Zunahme der Totgeburtenrate nehmen könnten, auszuschließen, wertete man mit Hilfe des schwedischen Geburtenregisters² 527 Fälle von Totgeburt in einer Kohorte von über 200 000 Primiparen, die eine Schwester hatten, welche ebenfalls im Studienzeitraum ihr erstes Kind geboren hatte, aus. Auch nach Adjustierung für zusätzliche Faktoren wie Rauchen, Bildung, Alter und Geburtszeitpunkt zeigte sich mütterliche Adipositas sowohl im direkten Vergleich zu normalgewichtigen Geschwistern als auch bezogen auf die gesamte normalgewichtige Kohorte mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko als wesentlicher Risikofaktor einer Totgeburt (≥ 28 . SSW). Diese Ergebnisse deuten auf eine von genetischen Einflüssen und familiären Umweltfaktoren weitgehend unabhängige Assoziation zwischen Adipositas und dem Risiko einer Totgeburt hin (41).

Welche enorme Bedeutung Fettleibigkeit in Bezug auf die Totgeburtenrate spielt, wird in einer Metaanalyse deutlich, die 96 bevölkerungsbezogene Studien im Hinblick auf Risikofaktoren einer Totgeburt (> 20 . vollendete SSW) in Ländern mit hohem Einkommen untersuchte. Es stellte sich heraus, dass Übergewicht unter den beeinflussbaren Risikofaktoren, darunter Rauchen, geringer Bildungsgrad und fortgeschrittenes mütterliches Alter, jenen Faktor darstellte, der mit 8–18 % das höchste populationsbezogene attributable Risiko³ aufwies (42). Dieses Ergebnis deckt sich mit der Studie von Yao et al., die bei Adipositas über ein populationsbezogenes attributables Risiko von 19,6 % berichtete [16,96–22,85] (38).

Einen interessanten Aspekt der bereits erwähnten Studie von Yao et al. stellt die Berechnung der Totgeburtenrate für das jeweilige Gestationsalter dar. Bei Normalgewicht sank diese kontinuierlich bis ungefähr zur 40. SSW und stieg danach an. Die Totgeburtenrate bei Übergewicht war zu jedem Zeitpunkt höher, wobei die Differenz mit dem BMI stieg. In Bezug auf das Totgeburtenrisiko bei mütterlicher Fettleibigkeit waren gegenüber einem normalen BMI besonders der Zeitraum um die Termingeburt und die Wochen davor auffällig (**Abbildung 2**). Gemessen am Risiko bei Normalgewicht zeigte das Totgeburtenrisiko bei Adipositas im Vergleich zum im Wesentlichen konstant erhöhten Risiko der Wochen zuvor ab der etwa 32. SSW einen Anstieg, der mit Voranschreiten der Gestationswochen deutlich

² Im schwedischen Geburtenregister werden seit 1973 Daten zu mehr als 98 % der Geburten, darunter Gewicht und Körpergröße der Mutter, gesammelt (40).

³ Das populationsbezogene attributable Risiko gibt den Anteil der Fälle an, die in einer Population nicht auftauchen würden, wäre der Risikofaktor eliminiert.

zunahm und umso drastischer ausfiel, je höher die BMI-Kategorie war. Bei einem BMI $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ war das Risiko ein totes Kind zu gebären in der 40.–42. SSW beinahe neunfach erhöht (aHR 8.91 [4.08-19.47]) (38). Auch Nohr et al. stellten anhand einer dänischen Kohorte mit etwa 54 000 Schwangeren fest, dass das Totgeburtenrisiko bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht insbesondere ab der ca. 32. SSW einen steilen und mit voranschreitendem Gestationsalter weiter zunehmenden Anstieg zeigte, der jenseits der 40. SSW seinen Höhepunkt erreichte (34).

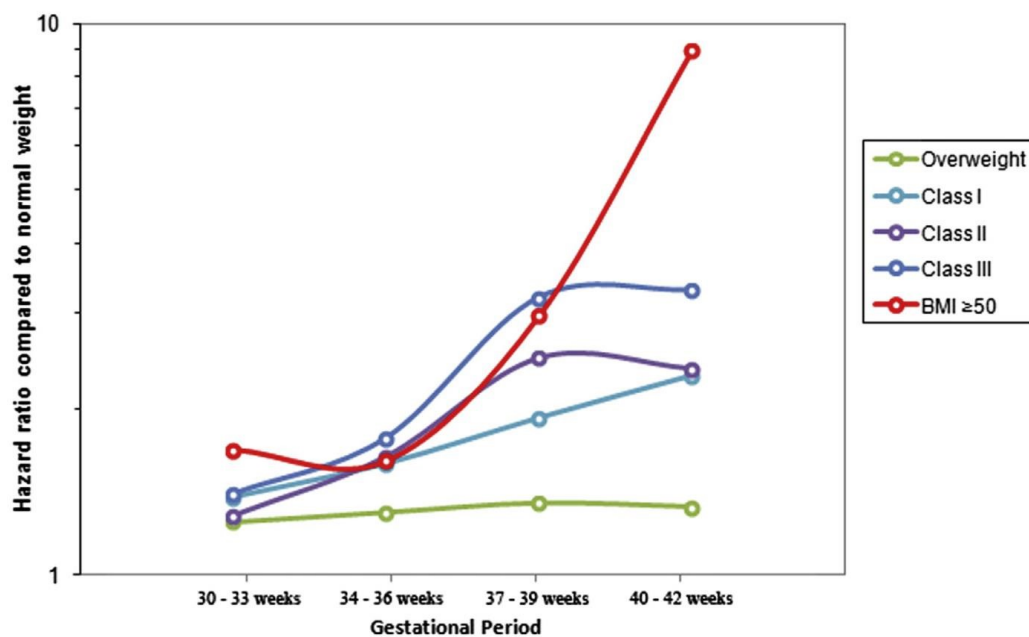


Abbildung 2 Totgeburtenrisiko (Hazard Ratio) bei Adipositas im Vergleich zum Risiko bei Normalgewicht – nach Gestationswochen und BMI-Kategorien (38)

Yao et al. verglichen außerdem das Risiko eines neonatalen Todes, das sich aus einer Geburt in den einzelnen Gestationswochen ergeben würde, mit dem Risiko eines fetalen Todes, das aus einer fortbestehenden Schwangerschaft resultieren würde. Dazu verwendeten sie Raten neonataler Todesfälle einer zuvor in der USA publizierten Studie (43), die über acht Millionen Lebendgeburten anhand von Daten des National Center for Health Statistics in Bezug auf das Gestationsalter bei Geburt ausgewertet hatte. Yao et al. berichteten, dass das Risiko für eine Totgeburt jenes für einen neonatalen Tod mit steigendem mütterlichem BMI immer früher überschritt. Für Normalgewicht und Präadipositas errechnete man dies bei 41 SSW, bei Adipositas Grad I bei 38 SSW, bei Grad II und III bei 37 SSW und für einen BMI $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ bereits bei 36 SSW. Es stellte sich die Frage, ob es aufgrund dieser Berechnungen sinnvoll wäre, die Geburten adipöser Frauen generell früher einzuleiten. In

diese Überlegung ist jedoch nicht nur die neonatale Mortalität miteinzubeziehen, sondern auch die Morbidität, die aufgrund des jüngeren Gestationsalters möglicherweise erhöht ist (38). Eine 2016 durchgeführte Studie untersuchte dies genauer. Anhand von mehr als 70 000 Geburten adipöser Frauen wurde das Outcome einer Geburtseinleitung in der 37.–40. SSW mit dem eines abwartenden Managements verglichen. Es stellte sich heraus, dass eine elektive Geburtseinleitung in keiner der Wochen mit einer Erhöhung der neonatalen oder maternalen Morbidität einherging. Zudem war das Risiko einer Sectio im Vergleich zum abwartenden Management nicht erhöht, sondern insbesondere für Multiparen signifikant erniedrigt. Der Einfluss einer elektiven Geburtseinleitung auf die neonatale Mortalität wurde in dieser Studie jedoch nicht erhoben (44).

4.1.5.1 Fazit

Die Tatsache, dass uneinheitliche Definitionen des Begriffs Totgeburt verwendet werden, erschwert die Vergleichbarkeit der Fälle und eine gesammelte Auswertung (31). Dennoch beschreiben zahlreiche Studien, dass das Risiko einer Totgeburt bereits bei leichtem Übergewicht erhöht ist – insbesondere jedoch bei Adipositas, bei der sich eine ca. zweifache Steigerung gegenüber Normalgewicht (25, 37, 38), ein heterogenes Risiko je nach Parität und Ethnizität und eine Unabhängigkeit von zahlreichen Störfaktoren zeigten (39).

In Anbetracht des hohen Anteils von bis zu 20 % der Totgeburten, die in Ländern mit hohem Einkommen auf mütterliche Adipositas zurückgeführt werden (38, 42), muss es höchste Priorität haben, dafür Sorge zu tragen, dass Frauen mit einem optimalen Körpergewicht in die Schwangerschaft eintreten, um die Totgeburtenrate effektiv zu senken (42).

Das Risiko einer Totgeburt beginnt bei mütterlicher Fettleibigkeit einige Wochen vor dem errechneten Geburtstermin im Vergleich zu Normalgewicht deutlich anzusteigen (34, 38). In Anbetracht der möglichen Auswirkungen auf die neonatale Mortalität und Morbidität lässt sich die Frage, wie vorteilhaft eine frühere Geburt und wann der beste Zeitpunkt dafür ist, nicht simpel beantworten (43). Wengleich Studienergebnisse darauf hindeuten, dass eine elektive Geburtseinleitung bei Adipositas schon einige Wochen vor dem errechneten Geburtstermin als generelle Vorgehensweise sinnvoll sein könnte, um der erhöhten Gefahr eines fetalen Todes entgegenzuwirken (38, 44), sollten Risiken und Vorteile dieses Vorgehens in jeder Schwangerschaft individuell gegeneinander abgewogen werden (43).

4.1.6 Mögliche Hintergründe

Der genaue Hintergrund des Zusammenhanges zwischen mütterlichem Übergewicht und fetalem Tod ist noch weitestgehend unklar. Es fehlen einheitliche Klassifikationsmöglichkeiten, beispielsweise ICD-Codes (ICD = International Classification of Diseases), mit welchen sich fetale und mütterliche Komplikationen sowie relevante Risikozustände festhalten ließen, um aus hohen Fallzahlen kausale Mechanismen abzuleiten (31). Dennoch werden einige Mechanismen diskutiert, die eine Fehl- oder Totgeburt bei Adipositas begünstigen könnten.

4.1.6.1 Fehlgeburt

Es wurde beobachtet, dass wiederholte frühe Fehlgeburten (≥ 2 Fehlgeburten < 10 . SSW) bei adipösen Frauen deutlich häufiger euploid waren als bei normalgewichtigen. Euploide wiederholte Fehlgeburten hatten bei adipösen Frauen einen Anteil von 58 % und bei normalgewichtigen des gleichen Alters einen Anteil von 37 % (RR 1,63 [1,08–2,47]) (45). Die erhöhte Rate an euploiden Fehlgeburten, die einen Risikofaktor für wiederholte Fehlgeburt darstellen, weist darauf hin, dass bei Fettleibigkeit vermehrt andere Ursachen als Aneuploidie verantwortlich sind (45, 46). Endokrine Erkrankungen wie DM, Schilddrüsenfunktionsstörungen und polyzystisches Ovarialsyndrom, welche bei adipösen Frauen häufiger vorkommen, stehen unter Verdacht, Fehlgeburten zu fördern. Es wurden jedoch auch bei adipösen Frauen ohne diese Risikofaktoren vermehrt Fehlgeburten beobachtet, was nahelegt, dass auch andere Mechanismen zur Assoziation zwischen mütterlicher Fettleibigkeit und Fehlgeburt beitragen (29, 34, 36, 45, 47).

Um herauszufinden, ob Adipositas aufgrund einer schlechteren Eizellqualität zu einer erhöhten Fehlgeburtenrate führt, untersuchten Bellver et al. das Schwangerschafts-Outcome fettleibiger Frauen, die eine Eizellspende von normalgewichtigen Frauen erhalten hatten. Eine hohe Qualität dieser Eizellen war durch vorherige Kontrolle sichergestellt worden. Man beobachtete, dass adipöse Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen neben einer geringeren Implantationsrate auch vermehrt von Fehlgeburten betroffen waren. Bellver et al. schlussfolgerten, dass der Zusammenhang zwischen Adipositas und Fehlgeburt zumindest nicht allein durch eine die Eizellqualität negativ beeinflussende Auswirkung auf das Ovar zu erklären war und vermuteten, dass mütterliche Adipositas zu Defekten des Endometriums geführt hatte (47, 48). Tatsächlich fand sich bei fettleibigen Frauen, die unter wiederholter Fehlgeburt litten, ein verändertes Proteinprofil des Endometriums, das auf Inflammation und

eine mögliche Assoziation mit Fehlgeburt hinwies (49). Als weitere potentielle Risikofaktoren nannten Bellver et al. Insulinresistenz, Hyperandrogenämie und Leptinresistenz, die sowohl mit polyzystischem Ovarialsyndrom als auch mit Adipositas assoziiert sind (47, 48).

Es wird vermutet, dass Leptin mittels Stimulierung der trophoblastären Expression von Matrix-Metalloproteinasen (50) sowie durch Unterdrückung der gegen die Eizelle gerichteten Immunreaktion des Endometriums (51) eine wichtige Rolle bei der Einnistung und frühen Erhaltung der Schwangerschaft spielt (45). Laird et al. bestimmten den Leptinspiegel von Schwangeren, die in der Vergangenheit wiederholt unter Fehlgeburten gelitten hatten, in der 5.–6. und der 7.–8. SSW und stellten fest, dass dieser bei jenen Frauen, die nachfolgend eine weitere Fehlgeburt erlitten, deutlich niedriger war als bei Frauen mit nachfolgender Lebendgeburt. Dies stärkt die Hypothese, dass Leptin eine schwangerschaftserhaltende Wirkung ausübt (52). Bei Adipositas jedoch könnte dieser protektive Effekt aufgrund der Entwicklung einer Leptinresistenz und einem damit verbundenen relativen Leptinmangel verloren gehen (36, 47, 53).

4.1.6.2 Totgeburt

In Industriestaaten werden HSE mit ca. 9 %, präexistenter DM mit ca. 4% und kongenitale Anomalien (inklusive chromosomaler Anomalien) mit ca. 13 % der Fälle von Totgeburt assoziiert (42, 54). Trotz der Tatsache, dass diese Komplikationen häufiger in adipösen Schwangerschaften auftreten, ergaben Studien, die Frauen mit diesen Risikofaktoren ausgeschlossen hatten, ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko einer Totgeburt bei Adipositas (32, 34, 38, 39). Dies weist darauf hin, dass Adipositas auch eine von diesen Komorbiditäten und Komplikationen unabhängige Auswirkung auf die Totgeburtenrate hat (55).

Higgins et al. untersuchten Plazentas von termingerechten Geburten und stellten in Bezug auf Adipositas fest, dass die Proliferationsrate der Zotten geringer war, was in Anbetracht der Tatsache, dass ähnliche Beobachtungen bei fetaler Mangelentwicklung gemacht wurden, Zeichen eines beeinträchtigten maternofetalen Austausches sein könnte (56). Bei der Untersuchung von Plazentas, die von Totgeburten nach regulärer Schwangerschaftsdauer stammten, stellte sich heraus, dass diese gegenüber jenen von Lebendgeburten signifikant häufiger eine akute Entzündung in Form einer Chorioamnionitis

und eine chronische Entzündung der Zotten (Villi) aufwiesen (57). Eine andere Studie zeigte bei der Untersuchung von 192 Plazentas normalgewichtiger und 231 Plazentas prägravid adipöser Frauen (Geburt \geq 35 SSW), dass mütterliche Fettleibigkeit ebenfalls, unabhängig von DM oder Hypertension, signifikant mit einer chronischen Villitis und darüber hinaus auch mit thrombotischen Veränderungen fetaler Plazentagefäße und Normoblastämie, einem Marker fetaler Hypoxie, assoziiert war (58). Plazentare Entzündungsvorgänge werden in Schwangerschaften Normalgewichtiger mit einem erhöhten Risiko einer intrauterinen Wachstumsrestriktion bzw. Mangelentwicklung infolge einer chronischen Plazentainsuffizienz assoziiert (58, 59). In dieser Studie lag das Plazentagewicht bei mütterlicher Adipositas signifikant häufiger über der 90. Perzentile, wies jedoch im Verhältnis zum Geburtsgewicht, das bei Neugeborenen adipöser Mütter erhöht war, auf eine Plazentainsuffizienz hin (58).

In einer Studie an Ratten wurde beobachtet, dass eine lebenslange fettreiche Diät zu einer veränderten Vaskularisation und Hypoxie der Plazenta führte. Die fetale Überlebensrate betrug ein Drittel der gewöhnlichen, was auf eine verminderte fetale Oxygenierung zurückgeführt wurde (60). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie an Primaten. Es zeigte sich, dass eine stark fettreiche Ernährung neben einer Inflammation auch zu einer Dysfunktion der Plazenta führte, die bei Adipositas durch eine weitere Verminderung der Durchblutung verstärkt wurde, woraus eine erhöhte Zahl an Plazentainfarkten und Totgeburten resultierte (61).

Exzessive Hyperlipidämie, die mit Fettleibigkeit assoziiert ist, führt zu Vasokonstriktion sowie zu Thrombozytenaggregation⁴ und schließlich zu atherosklerotischen Gefäßläsionen. Bei adipösen Frauen wurde eine ähnlich starke vaskuläre und endotheliale Dysfunktion der Plazentaarteriolen wie bei normalgewichtige Frauen mit Präeklampsie und somit bedeutende Risikofaktoren für eine Plazentainsuffizienz vorgefunden (62–64). Eine Studie, die über 39 000 Plazentas in Bezug auf den mütterlichen BMI untersuchte, stellte fest, dass Adipositas, unabhängig von HSE, DM oder GDM, häufiger mit Läsionen der plazentaren mütterlichen Gefäße und Zotten assoziiert war als Normalgewicht und das Verhältnis von Plazenta- zu Geburtsgewicht vermehrt auf eine chronische Plazentainsuffizienz hindeutete (65).

⁴ Eine verminderte Prostaglandinsekretion sowie eine erhöhte Prostacyclinproduktion führen zu Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation (37, 62).

Makrosomie stellt einen Risikofaktor für Totgeburt dar (66) und kommt bei mütterlicher Fettleibigkeit häufiger vor als bei Normalgewicht der Mutter (siehe Kapitel 4.4.1). Nohr et al. beobachteten, dass das Gewicht der Totgeburten adipöser Mütter im Mittel jedoch nicht höher war als das der Lebendgeburten der entsprechenden SSW (34). Es wird daher vermutet, dass eine Wachstumsrestriktion als Folge einer chronischen Plazentainsuffizienz bei Feten adipöser Mütter durch jene Mechanismen, die eine Makrosomie begünstigen, verschleiert werden könnte (56, 67).

In einer brasilianischen Studie zeigte sich der Zusammenhang zwischen Totgeburt und mütterlichem Taillenumfang stärker als zwischen Totgeburt und dem BMI der Mutter. Als mögliche Erklärung hierfür wurde angenommen, dass ein gesteigerter Bauchumfang auf eine erhöhte abdominelle Fettmasse hinweist und diese wiederum mit systemischer Entzündung, Insulinresistenz und einem prädiabetischem Zustand verbunden ist, wodurch der Fetus gefährdet wird (68).

Die fetale Überwachung durch Sonografie oder Kardiotokographie wird durch die erhöhte abdominelle Fettmasse bei Adipositas erschwert, was zur eingeschränkten Beurteilbarkeit einer fetalen Gefährdung führt (38, 69). Die vermehrte abdominelle Fettmasse könnte möglicherweise auch bedingen, dass adipöse Frauen schlechter oder später dazu in der Lage sind, abnehmende Kindsbewegungen zu bemerken (37, 64).

Außerdem zeigen adipöse Schwangere vermehrt Apnoe- und Hypopnoe-Ereignisse, wodurch es häufiger zu einer Sauerstoffentsättigung (Abfall der Sauerstoffsättigung um $\geq 4\%$) kommt (70). Durch die verminderte Oxygenierung könnte es zu einer fetalen Minderversorgung mit Sauerstoff und dadurch zu einem erhöhten Risiko einer Totgeburt kommen (37, 67).

Bodnar et al. erforschten die Ursache von 658 Totgeburten (≥ 16 SSW). Dazu wurden Krankenakten, histopathologische Untersuchungsbefunde der Plazentas und die Obduktionsberichte der Feten herangezogen. Adipöse Frauen (≥ 35 kg/m²) waren doppelt so häufig von einer Totgeburt betroffen (aHR 2,0 [1,5–2,8]) und Fettleibigkeit zeigte sich mit Totgeburt als Folge von krankhaften Zuständen der Plazenta⁵ (z. B. fetale Thromboembolie

⁵ Der Zusammenhang zwischen Totgeburten adipöser Schwangerer und krankhaften Zuständen der Plazenta blieb nach Ausschluss von Frauen mit HSE bestehen (55).

und Zotteninfarkt), fetalen genetischen oder strukturellen Anomalien und Nabelschnurkomplikationen mit jeweils einem zwei- bis dreifach höherem Risiko sowie als Folge von HSE mit einem mehr als dreifach gesteigerten Risiko assoziiert. Intrapartale Totgeburten (22 % aller Totgeburten) zeigten, wie bereits von Aune et. al (25) beschrieben, keinen Zusammenhang mit Präadipositas oder Adipositas und traten nach der 27. SSW kaum mehr auf ($< 5 \% \geq 28. \text{ SSW}$). Sie waren dem frühen Zeitpunkt der Geburt, vorzeitiger Plazentalösung und Infektionen geschuldet – Ursachen, die nicht mit Totgeburten fettleibiger Schwangerer assoziiert waren (55). Auch Nohr et. al identifizierten, nach Ausschluss von Fällen mit HSE und DM, Plazentadysfunktion als jene erkennbare Ursache einer Totgeburt, die am häufigsten mit Fettleibigkeit verknüpft war (34). Außerdem könnte eine Plazentainsuffizienz, die bereits während der regulären Gestationsdauer entsteht, eine Erklärung für das in der zweiten Hälfte des dritten Trimenons rapid mit dem BMI ansteigende Totgeburtenrisiko darstellen (38).

Es wird eine multifaktorielle Genese der Totgeburt bei Adipositas vermutet und metabolische Veränderungen wie exzessive Hyperlipidämie, Insulinresistenz oder Inflammation sowie eine Dysfunktion der Plazenta werden als mögliche pathophysiologische Mechanismen genannt (67).

Um mit Adipositas assoziierte Totgeburten zu reduzieren, so wird betont, sollten sich zukünftige Interventionsstrategien auf hypertensive und plazentare Erkrankungen konzentrieren, da diese die häufigsten Ursachen für eine Totgeburt bei adipösen Frauen darstellen. Außerdem ist es unerlässlich, Methoden für eine effektive Überwachung des Fetus in Schwangerschaften adipöser Mütter zu etablieren (55).

4.2 Fehlbildungen

Fehlbildungen („congenital malformations“) betreffen etwa 3 % aller Lebendgeburten. Andere Bezeichnungen sind angeborene Anomalien („congenital anomalies“), Geburtsfehler oder -defekte („birth defects“) und veraltet auch Missbildungen. Gemeint sind sich intrauterin entwickelnde, zum Zeitpunkt der Geburt vorliegende, primär morphologische Defekte. Der Begriff umfasst aber auch funktionelle Defekte und Stoffwechselstörungen. Typ und Schweregrad der Fehlbildung hängen sowohl von Art, Dauer und Dosis des schädigenden Einflusses als auch vom Entwicklungsstadium, in dem sich der Fetus befindet, ab. Kommt es in den ersten drei Wochen nach der Empfängnis zu einer Schädigung, geht dies mit einer hohen Abortrate einher. Die empfindlichste Periode für die Entstehung angeborener Defekte stellt die dritte bis achte SSW dar, wobei jedes Organ seine eigene sensible Phase aufweist. Nach der achten SSW endet die Embryonalperiode und damit die Organogenese. In der darauffolgenden Fetalperiode nimmt die Empfindlichkeit gegen schädigende Einflüsse, Teratogene genannt, rasch ab (71). Die häufigsten schweren Fehlbildungen stellen angeborene Herzfehler, Neuralrohrdefekte und das Down-Syndrom dar. Fehlbildungen sind nicht nur eine bedeutende Ursache für induzierten Abort, perinatale Mortalität, Säuglings- und Kindersterblichkeit, sondern auch für chronische Krankheit und Behinderung (72, 73). Beispiele für teratogene Einflüsse stellen mütterliche Infektionen, ionisierende Strahlung, Medikamente, Schadstoffexposition aus der Umwelt, Hormone oder mütterlicher DM dar (71). Häufig entstehen Anomalien multifaktoriell und es ist nicht möglich, eine genaue Kausalität herzustellen (72). Dennoch weist eine wachsende Zahl von Publikationen auf einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und dem Auftreten kongenitaler Anomalien hin.

Eine kürzlich veröffentlichte schwedische Kohortenstudie von Persson et al. untersuchte anhand von 1,2 Millionen Lebendgeburten die Assoziation zwischen der Prävalenz ernster kongenitaler Fehlbildungen und mütterlicher Adipositas. Insgesamt erhöhte sich die Prävalenz von Fehlbildungen zunehmend mit steigendem BMI von 3,4 % bei Normalgewicht auf 3,5 % bei Präadipositas (aOR 1,05), 3,8 % bei Adipositas Grad I (aOR 1,12), 4,2 % bei Grad II (aOR 1,23) und 4,7 % bei Grad III (aOR 1,37) [1,02–1,07; 1,08–1,15; 1,17–1,30; 1,17–1,30; 1,26–1,49] (74). Die am häufigsten zitierte Arbeit zu diesem Thema, ein systematisches Review mit Metaanalyse von Stothard et al. aus dem Jahr 2009, inkludiert 29 Fall-Kontroll- und 12 Kohortenstudien. Die Ergebnisse der Metaanalyse, in die

18 Studien aufgenommen wurden, sprechen ebenfalls für einen teratogenen Einfluss der mütterlichen Adipositas auf fetale Organsysteme (75) und werden im Folgenden in Zusammenschau mit aktuelleren Studien und Metaanalysen (**Tabelle 3**) behandelt.

Tabelle 3 Odds Ratios (OR) mit Konfidenzintervallen (KI) aus Metaanalysen bezüglich verschiedener Fehlbildungen (Adipositas (BMI \geq 30) vs. Normalgewicht); BMI = Body-Mass-Index (kg/m²)

	OR [95%-KI]	Anzahl der Studien	Quelle
Neuralrohrdefekte	1,68 [1,51–1,87]	n = 22	Huang et al, 2017 (76)
Spina bifida	2,24 [1,86–2,69]	n = 5	Stothard et al, 2009 (75)
Anencephalie	1,39 [1,03–1,87]	n = 4	
Herzfehler	1,23 [1,19–1,27]	n = 13	Cai et al, 2014 (77)
Orofaziale Spaltbildungen	1,18 [1,11–1,26]	n = 8	Blanco et al, 2015 (78)
Hydrocephalus	1,68 [1,19–2,36]	n = 3	Stothard et al, 2009 (75)
Anorektale Fehlbildungen	1,64 [1,35–2,00]	n = 3	Zwink et al, 2011 (79)

4.2.1 Neuralrohrdefekte

Person et al. beobachteten, dass das Nervensystem mit wachsendem mütterlichen BMI dem höchsten Anstieg eines organspezifischen Risikos einer Fehlbildung unterlag, wobei sich die Prävalenz bei Adipositas Grad III gegenüber Normalgewicht doppelt so hoch darstellte (74). Ebenso stellten Stothard et al. in ihrer Metaanalyse fest, dass das Risiko für Neuralrohrdefekte im Vergleich zu anderen Fehlbildungen mit einem OR von 1,87 ([1,62–2,15]; 9 Studien) am höchsten war. Zudem untersuchte man separat das Risiko für die beiden häufigsten Neuralrohrdefekte, Spina bifida und Anencephalie, die ein OR von 2,24 und 1,39 aufwiesen; ([1,86–2,69], 5 Studien; [1,03–1,87], 4 Studien) (75). Die erste Metaanalyse, die sich ausschließlich auf Neuralrohrdefekte konzentrierte, wurde 2008 von Rasmussen et al. veröffentlicht und inkludierte 4 Kohorten- und 8 Fall-Kontroll-Studien. Mit einem OR von 1,7 [1,34–2,15] zeigte auch diese Analyse eine deutliche Beziehung zu mütterlicher Fettleibigkeit. Außerdem wurde über einen dreifachen Anstieg des Risikos bei Adipositas Grad III berichtet, jedoch waren für diese BMI-Kategorie nur drei Fall-Kontroll-Studien verfügbar (80). Im Jahr 2017 wurde eine weitere Metaanalyse in Bezug auf Neuralrohrdefekte publiziert, die 22 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt über 1,7 Millionen

Schwangerschaften inkludierte. Übereinstimmend mit vorherigen Metaanalysen zeigte sich das OR bei Adipositas gegenüber Normalgewicht 1,7-fach erhöht (OR 1,68 [1,51–1,87]). Man berechnete zudem eine Erhöhung des OR um 1,04 pro Steigerung des BMI um 1 kg/m² (OR 1,04 [1,03–1,05]). Außerdem demonstrierte man, dass sich bei alleiniger Berücksichtigung jener Studien, die ihre Ergebnisse für Störfaktoren adjustierten, kein wesentlicher Unterschied im Risiko zeigte, was auf eine weitgehende Unabhängigkeit dieser Assoziation von diversen Faktoren wie Alter, Rauchen oder DM hindeutet (76).

4.2.2 Herzfehler

Die häufigsten schweren angeborenen Anomalien stellen Fehlbildungen des Herzens dar (73, 74). Mit der Frage, ob der mütterliche BMI das Risiko für die Entwicklung dieser Defekte erhöht, beschäftigten sich zwei Metaanalysen (77, 81).

Der systematische Review mit Metaanalyse von Cai et al. (77) aus dem Jahr 2014 bestätigte unter Einbeziehung neuer wichtiger Studien (ua. (82–84)), den in der Metaanalyse von Stothard et al. (75) beschriebene (OR 1,30 [1,12–1,51]; 7 Studien). Von den inkludierten 18 Fall-Kontroll- und 6 Kohortenstudien wurden 13 Studien in die Metaanalyse aufgenommen. Für alle Herzfehler in Summe verzeichnete man bei Adipositas ein OR von 1,23, für Grad I–II ein OR von 1,15 und für Grad II–III ein OR von 1,39 [1,19–1,27, 1,11–1,20 und 1,31–1,47]. Dieser Zusammenhang zeigte sich unabhängig von präexistentem DM und GDM. Des Weiteren wurden 11 Defekte separat untersucht. Bei einem BMI ≥ 30 kg/m² war ein signifikanter Anstieg des Risikos für ein Hypoplastisches Linksherzsyndrom, eine Pulmonalklappenstenose, Defekte des Ausflusstraktes, Vorhofseptumdefekte, eine Fallot-Tetralogie und konotrunkale Defekte zu verzeichnen. Atrioventrikuläre Septumdefekte und Ventrikelseptumdefekte zeigten lediglich bei fortgeschrittenem Grad der Adipositas eine signifikante Erhöhung des Risikos. Das höchste OR mit 1,94 ergab sich bei Adipositas Grad II–III für eine Fallot-Tetralogie [1,49–2,51]. Im Gegensatz dazu wurde für eine Aortenklappenstenose und eine Transposition der großen Arterien kein signifikanter Zusammenhang mit mütterlicher Adipositas gefunden (77).

Darüber hinaus bestätigte auch eine weitere, erst kürzlich veröffentlichte, Metaanalyse von Zhu et al. aus dem Jahr 2018, die 13 Fall-Kontroll- und 4 Kohortenstudien inkludierte, ein signifikant höheres Risiko für angeborene Fehlbildungen des Herzens (OR 1,17; [1,15–1,20]) bei mütterlicher Adipositas (81).

4.2.3 Sonstige Fehlbildungen

Spaltbildungen der Lippe allein oder in Kombination mit knöchernen Strukturen des Kiefers und des Gaumens, genannt Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, sowie Spaltbildungen des Gaumens allein bilden die Gruppe der orofazialen Spaltbildungen. In Bezug auf das Entstehungsrisiko dieser Fehlbildungen bei mütterlicher Adipositas untersuchte eine 2015 veröffentlichte Metaanalyse acht Studien, darunter zwei Kohorten- und sechs Fall-Kontrollstudien. Es zeigte sich ein OR von 1,18 für einen orofazialen Defekt, wobei das OR für das Auftreten einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte 1,13 und für Spaltbildungen des Gaumens 1,22 betrug [1,11–1,26, 1,04–1,23 und 1,09–1,35] (78), wodurch die Ergebnisse von Stothard et al. (3 Studien) (75) bestätigt wurden.

Außerdem weisen Studien auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen des unteren Gastrointestinaltraktes bei Adipositas der Mutter hin (79, 85, 86). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2011, die Risikofaktoren für anorektale Anomalien untersuchte, erkannte mit einem OR von 1,64 ([1,35–2,00]; 3 Studien) ein erhöhtes Risiko bei Fettleibigkeit (79). Hierbei ist hervorzuheben, dass sich anorektale Defekte teilweise sehr komplex darstellen (86) und häufig in Kombination mit anderen Fehlbildungen auftreten (79). Des Weiteren erforschte eine schwedische Fall-Kontrollstudie anhand von 600 Fällen und 3 000 Kontrollen Risikofaktoren für Morbus Hirschsprung, einem angeborenen Fehlen von Nervenzellen des Dickdarms. Mit einem OR von 1,74 stellte sich mütterliche Adipositas als signifikanter Risikofaktor heraus [1,25–2,44] (85).

Ferner verweist die Metaanalyse von Stothard et al. auf ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Hydrocephalus (OR 1,68 [1,19–2,36]; 3 Studien) – was eine groß angelegte Kohortenstudie von Bloomberg und Källén aus dem Jahr 2010 bestätigte (87) – und für Fehlbildungen der Gliedmaßen (OR 1,34 [1,03–1,73]; 1 Studie). Einzig für Gastroschisis zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos (OR 0,17 [0,10–0,30]; 2 Studien) bei mütterlicher Adipositas (75). Zwei große Studien verzeichneten außerdem ein gegenüber normalgewichtigen Müttern deutlich erhöhtes Risiko ein Kind mit Omphalozele zu gebären (87, 88) und zwei kürzlich publizierte Fall-Kontroll-Studien erkannten mütterliche Adipositas als einen Risikofaktor für angeborene Anomalien der Niere und des Harntraktes (89, 90).

Als einzige Studie, die das Risiko untersuchte, bei mütterlicher Adipositas ein Kind mit Down-Syndrom zu gebären, analysierten Hildebrand et al. 2014 anhand von Daten des schwedischen Geburtenregisters eine Kohorte mit mehr als 1,5 Millionen

Schwangerschaften. Nach Adjustierung für das mütterliche Alter ergab sich ein OR von 1,28 für alle Schweregrade der Adipositas und ein OR von 1,56 für Grad III [1,12–1,48 und 1,00–2,43]. Inwieweit dieser Zusammenhang auf ein erhöhtes Risiko einer chromosomalen Non-Disjunction oder auf eine niedrigere pränatale Erkennungsrate zurückzuführen ist, vermögen die Autoren nicht zu beantworten (91).

4.2.4 Mögliche Hintergründe

4.2.4.1 Gestörte Glukosetoleranz

Präexistenter DM, sowohl Typ I als auch Typ II (92), steht in Zusammenhang mit einem erheblich erhöhten Risiko für zahlreiche Fehlbildungen (93). Übergewicht, insbesondere Adipositas, erhöht die Wahrscheinlichkeit an DM Typ II zu erkranken enorm (19). Auch GDM – eine spezifische Form des DM, die als Glukosetoleranzstörung definiert ist, welche erstmalig während der Schwangerschaft auftritt – kommt bei adipösen Frauen wesentlich häufiger vor (21). Der Verdacht liegt daher nahe, dass DM irgendeiner Form für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko in Schwangerschaften adipöser Frauen verantwortlich sein könnte. Allerdings berichten zahlreiche Studien, dass sich das Risiko für die Entwicklung angeborener Anomalien bei Adipositas nicht wesentlich veränderte, nachdem entweder die Ergebnisse für DM adjustiert worden waren oder Frauen mit präexistentem DM und GDM sowie Frauen, die in einer vorherigen Schwangerschaft bereits von GDM betroffen waren, explizit ausgeschlossen worden waren (74–77, 80, 88). Angesichts des Faktes, dass Fehlbildungen bereits im Stadium der Embryogenese entstehen, sich GDM allerdings erst später entwickelt und diagnostiziert wird, scheint ein kausaler Zusammenhang zwischen GDM und angeborenen Fehlbildungen, anders als bei prägravid existentem DM, unwahrscheinlich. Es wird daher vermutet, dass andere Faktoren ursächlich sein könnten. Tatsächlich stellte sich heraus, dass ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei GDM weitestgehend auf übergewichtige, insbesondere adipöse Frauen beschränkt ist. Adipositas scheint also, im Gegensatz zu GDM, schon während der Embryogenese eine teratogene Wirkung auszuüben. Letztendlich lässt sich daher auch bei klinisch normaler Glukosetoleranz nicht ausschließen, dass eine der Adipositas geschuldete Stoffwechselveränderung im Sinne einer prädiabetischen Stoffwechsellage mit subklinischer Insulinresistenz und Hyperglykämie zumindest teilweise für das vermehrte Auftreten von kindlichen Missbildungen verantwortlich ist (93–95).

4.2.4.2 Folsäuremangel

Folsäure scheint eine wichtige Rolle in der Organbildung zu spielen, denn zahlreiche Studien assoziieren einen Mangel dieses Vitamins mit einem erhöhten Risiko für gewisse Fehlbildungen, insbesondere Neuralrohrdefekte. Aus Metaanalysen geht hervor, dass eine präkonzeptionelle Folsäure-Ergänzung mehr als die Hälfte der Fälle von Neuralrohrdefekten verhindern könnte (96, 97). Zudem ergab sich eine Reduktion des Risikos für angeborene Herzfehler von rund einem Viertel (98).

Adipositas ist mit einem Mangel zahlreicher Mikronährstoffe assoziiert, darunter auch Folsäure (99, 100). Es zeigte sich, dass der Serum-Folsäurespiegel mit steigendem BMI sinkt (99, 101–103). Inwieweit eine geringere Zufuhr über die Nahrung, eine geringere Resorption oder ein höherer Bedarf an Folsäure hinter dieser Assoziation stehen ist nicht abschließend geklärt (103). Trotz der großen Bedeutung, die einer adäquaten Versorgung mit Mikronährstoffen zukommt, zeigte sich, dass übergewichtige und insbesondere adipöse Frauen der Empfehlung präkonzeptionell Multivitaminpräparate zu sich zu nehmen, deutlich seltener folgen als normalgewichtige Frauen (104). Zudem wird die präventive Einnahme von Folsäure durch den Umstand erschwert, dass adipöse Frauen häufiger ungeplant schwanger werden als normalgewichtige Frauen (105).

4.2.4.3 Erschwerte Ultraschalldiagnostik

Zwei Faktoren, welche die Visualisierung fetaler anatomischer Strukturen per Ultraschall im Falle mütterlicher Adipositas maßgeblich limitieren können, stellen die Erhöhung der erforderlichen Schalleindringtiefe und die gesteigerte Absorption von Schallenergie durch eine Zunahme des abdominellen Fettgewebes dar (106).

Dashe et al. untersuchten die Erkennungsraten fetaler Anomalien anhand des Screenings im 2. Trimester (18.–24. SSW). Sie verzeichneten sowohl beim Standardultraschall als auch beim gezielten Ultraschall⁶ einen Rückgang der Detektionsrate mit steigendem BMI (*Tabelle 4*). Die Erkennungsrate von 66 % bei einem Standardultraschall und Normalgewicht sank auf 25 % bei Adipositas Grad III. Das Restrisiko, trotz Standardultraschalls ungeahnt ein Kind mit Anomalie, potentiell lebensbedrohlich oder eine chirurgische Intervention erfordernd, zur Welt zu bringen, stieg von 0,4 % bei

⁶ Ein gezielter Ultraschall, auch Fein- oder Organultraschall genannt, wurde bei Vorliegen von Risikofaktoren (z.B. DM, Fehlbildungen in der Familienanamnese oder Auffälligkeiten im Serum-Screening) oder bei auffälligem Standardultraschall durchgeführt (107).

normalgewichtigen auf 1 % bei adipösen Müttern (107). Andere Studien bestätigen eine signifikant niedrigere Detektionsrate für strukturelle Anomalien mit einer Reduktion von 20–30 % bei Adipositas (108, 109). Zudem wurde eine niedrigere Sensitivität mehrerer sonographischer Softmarker der Aneuploidie im zweiten Trimester und eine geringere Erfolgsquote bei der Messung der Nackentransparenz im ersten Trimester demonstriert (108).

In Summe ist bei der Ultraschalluntersuchung adipöser Schwangerer von einer niedrigeren Qualität der Bildgebung und damit von einer niedrigeren Sensitivität in Bezug auf die Detektion von Anomalien auszugehen (106, 110). Aus dem erhöhten Risiko eines pränatal nicht diagnostizierten Defektes könnte eine geringere Zahl an Abbrüchen betroffener Schwangerschaften resultieren. Dies würde letztendlich zur erhöhten Rate angeborener Fehlbildungen bei Kindern adipöser Frauen beitragen (75).

Tabelle 4 Erkennungsraten fetaler Anomalien nach mütterlichem BMI (Body-Mass-Index) bei Standardultraschall und gezieltem Ultraschall im zweiten Trimester (107)

BMI – Klassifikation (kg/m ²)	Standardultraschall	Gezielter Ultraschall
Normalgewicht ($< 25,0$)	66 %	97 %
Präadipositas (25–29,9)	49 %	91 %
Adipositas Grad I (30–34,9)	48 %	75 %
Adipositas Grad II (35–39,9)	42 %	88 %
Adipositas Grad III (≥ 40)	25 %	75 %

4.2.5 Fazit

Die Ergebnisse der Studien zu diesem Thema sind teilweise kontrovers, dennoch finden sich deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und angeborenen Anomalien, im Besonderen Neuralrohrdefekte (74–76, 80, 111) und Herzfehler (74, 75, 77, 81). Die Verbindung zu anderen Anomalien ist oftmals weniger deutlich (74, 75). Wird der BMI der Mutter betrachtet, existiert keine klare Grenze, ab welcher Anomalien gehäuft auftreten. Für einige Anomalien, wie Neuralrohrdefekte oder Herzfehler, konnte bereits bei Präadipositas ein Anstieg beobachtet werden (74–77, 80, 88). Ein geringerer mütterlicher BMI bedeutet aber nicht automatisch ein geringeres Risiko für jegliche Anomalien, wie sich am Beispiel der Gastroschisis zeigte (75).⁷

Eine Limitation der Studien zu diesem Thema stellt das Faktum dar, dass die Fallzahlen einzelne Anomalien betreffend, aufgrund einer äußerst niedrigen Prävalenz, teilweise sehr gering waren. Beispielsweise fanden in die Metaanalyse von Stothard et al. einige Studienergebnisse keinen Eingang, da diese weniger als 150 Fälle pro Anomalie untersucht hatten (75). Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Prävalenz von Anomalien bei Lebendgeburten adipöser Mütter dadurch verfälscht sein könnte, dass es in Folge einer erhöhten Zahl von Fehlbildungen möglicherweise häufiger zu Spontanaborten, induzierten Aborten oder Totgeburten kommt (74, 75, 77).

Wenngleich sich der Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und kongenitalen Fehlbildungen weitgehend unabhängig von einer Vielzahl möglicher Störfaktoren zeigte (75), könnten eine gestörte Glukosetoleranz, Folsäuremangel oder veränderte Bedingungen in der pränatalen Ultraschalldiagnostik Einfluss auf diesen Zusammenhang nehmen.

Das absolute Risiko einer kindlichen Fehlbildung mag zwar auch in Schwangerschaften mit erhöhtem BMI gering sein, dennoch sollte dieser Thematik in Anbetracht der weltweit steigenden Zahl von Frauen, die adipös in die Schwangerschaft eintreten, Beachtung geschenkt werden (87).

⁷ Folgendes könnte diesen Zusammenhang erklären: Ein niedriges Alter wird mit einem gesteigerten Risiko für Gastroschisis assoziiert – Übergewicht ist jedoch häufig mit einem höheren Alter verbunden (75).

4.3 Schwangerschaftsdauer

4.3.1 Frühgeburt

Als Frühgeburt definiert die WHO eine Lebendgeburt **vor Vollendung der 37. SSW** (vor 37 + 0 bzw. bis 36 + 6 SSW). Je nach Gestationsalter unterscheidet man, **extreme** (< 28 + 0 SSW), **sehr frühe** (28 + 0 bis 31 + 6 SSW) und **moderate (bis späte)** (32 + 0 bis 36 + 6 SSW) Frühgeburten. Frühgeburten stellen ein globales Problem dar, das in Ländern mit niedrigem Einkommen durchschnittlich 12 % und in Ländern mit höherem Einkommen etwa 9 % der Geburten betrifft. Weltweit werden jährlich 15 Millionen Kinder zu früh geboren, wobei eine Million an den Komplikationen sterben. Folglich gilt Frühgeburtenhäufigkeit als die häufigste Todesursache im Alter von unter fünf Jahren. Langfristige Folgen reichen von Lernschwierigkeiten bis zu lebenslanger Krankheit und Behinderung. Die meisten Frühgeburten sind sogenannte **spontane** Frühgeburten, infolge vorzeitigen Blasensprungs oder vorzeitiger Wehen. Wird eine Schwangerschaft vorzeitig eingeleitet oder per Kaiserschnitt beendet – im Regelfall aufgrund einer mütterlichen oder fetalen Gefährdung – so wird von einer elektiven oder (medizinisch) **indizierten** Frühgeburt gesprochen. Mögliche Ursachen einer Frühgeburt sind Mehrlingsschwangerschaften, Infektionen, DM oder HSE. In vielen Fällen ist die Ursache jedoch unbekannt (112). Eine Reihe von Studien beschäftigte sich mit der Frage, ob Adipositas einen Risikofaktor für eine Frühgeburt darstellen könnte.

Drei systematische Reviews mit Metaanalyse, die zwischen 2008 und 2010 veröffentlicht wurden, untersuchten den Zusammenhang zwischen vor der Schwangerschaft bestehender mütterlicher Fettleibigkeit und Frühgeburt (69, 113, 114). Diese inkludierten insgesamt 133 verschiedene Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien (115).

Torloni et al. (113) beschrieben das Risiko einer Frühgeburt, unabhängig von Ursache (spontan, elektiv bzw. medizinisch indiziert) und Gestationsalter, für Frauen mit Präadipositas oder Adipositas Grad I als ähnlich dem Risiko normalgewichtiger Frauen. Für Frauen mit Adipositas Grad II stieg das Risiko jedoch um ein Drittel und für Grad III sogar um 83 % (aOR 1,33 [1,12– 1,57] und aOR 1,83 [1,62–1,07]). Heslehurst et al. (69) ermittelten bei Adipositas ebenfalls ein mit dem BMI ansteigendes erhöhtes Risiko für Frühgeburt, jedoch in niedrigerem Ausmaß. McDonald et al. (114) stellten Ähnliches fest, die Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. In Bezug auf frühe

Frühgeburt (< 32. SSW) beschrieben Torloni et al. das Risiko als von Adipositas Grad I auf Grad II und III kontinuierlich zunehmend (aOR 1,43, 1,96 und 2,27 [1,76–2,94]). Heslehurst et al. und McDonald et al. erkannten ebenfalls eine deutliche Erhöhung des Risikos für eine Geburt vor der 32. bzw. 33. SSW bei mütterlicher Adipositas.

Zwei der Studien untersuchten außerdem den Zusammenhang zwischen prägravidem BMI und spontaner Frühgeburt. Während Torloni et al. für Präadipositas sowie Adipositas eine Tendenz in Richtung Rückgang des Risikos beschrieben (aOR 0,85 [0,80–0,92] und aOR 0,87 [0,74–1,04]), stellten McDonald et al. bei diesen BMI-Kategorien kein verändertes Risiko gegenüber Normalgewicht fest.

In Bezug auf medizinisch indizierte Frühgeburten beschreiben sowohl Torloni et al. als auch McDonald et al. ein erhöhtes Risiko bei Präadipositas und Adipositas. Die Anzahl der verfügbaren Studien war jedoch stark limitiert.

Aktuellere Studien untersuchten einige Aspekte eingehender.

Eine in Schweden durchgeführte Studie analysierte anhand des Geburtenregisters mehr als 1,5 Millionen Einzelgeburten. Die Studie bestätigt ein steigendes Risiko für Frühgeburten bei präadipösen und adipösen Müttern gegenüber normalgewichtigen und erkennt das höchste Risiko für extreme Frühgeburten (22.–27. Woche). Während normalgewichtige Frauen ein absolutes Risiko von 0,17 % für eine extreme Frühgeburt zeigten, wiesen Frauen mit Adipositas Grad III ein Risiko von 0,52 % auf, was einer 3-fachen Erhöhung entspricht (aOR 2,91 [2,21–3,83]). Die Studie untersuchte außerdem das Risiko für eine spontane Frühgeburt in den einzelnen Gestationswochen. Sehr frühe und moderate spontane Frühgeburt zeigte sich nicht mit einem erhöhten BMI assoziiert. Bei spontaner extremer Frühgeburt wurde hingegen ein mit steigendem BMI wachsendes Risiko festgestellt, das für Adipositas Grad III, nach Korrektur für Störfaktoren und fehlende Daten, doppelt so hoch wie für normalgewichtige Frauen war (aOR 2,07 [1,58–2,70]). Die Studie zeigte außerdem ein deutlich erhöhtes Risiko für medizinisch indizierte Frühgeburten in allen Wochen, das mit wachsendem BMI stieg (116).

Eine in Kalifornien durchgeführte, populationsbasierte Kohorten-Studie untersuchte annähernd eine Million Schwangerschaften in Bezug auf spontane Frühgeburten. Auch in dieser Studie wurde bei Adipositas ein deutlicher Anstieg des Risikos für spontane extreme Frühgeburt festgestellt, welcher je nach Ethnizität unterschiedlich hoch ausfiel und für Nulliparen deutlich höher war als für Schwangere, die bereits mindestens ein Kind geboren hatten (117).

Eine weitere, erst kürzlich veröffentlichte Kohortenstudie aus den USA, die Frauen mit chronischen Krankheiten ausschloss, analysierte 106 329 Einzelgeburten und kam ebenfalls zur Erkenntnis, dass sich für adipöse Nulliparen das Risiko einer spontanen extremen Frühgeburt erhöht (aRR 1,88 (1,30–2,71) für Grad I und aRR 1,99 [1,32–3,01] für BMI ≥ 35 kg/m²). Adipöse Multiparen wiesen im Vergleich zu normalgewichtigen Multiparen ein niedrigeres Risiko für frühe und moderate bis späte spontane Frühgeburt auf (aRR 0,87 [0,78–0,97] bei Grad I und aRR 0,79 [0,69–0,90] bei BMI ≥ 35 kg/m²). Das Risiko für medizinisch indizierte Frühgeburt zeigte sich am höchsten für Nulliparen und extreme Frühgeburten mit einem RR von 2,46 [1,21–5,00] bei einem BMI ≥ 35 kg/m² (118).

4.3.1.1 Fazit

Die Ergebnisse der einzelnen zuvor erläuterten Studien sind teilweise kontrovers. Dies könnte sowohl unterschiedlich definierten Gestationszeiträumen als auch der Tatsache geschuldet sein, dass sich der Zusammenhang zwischen dem prägravidem BMI und dem Auftreten einer Frühgeburt äußerst komplex gestaltet. Es wurde ein heterogenes Risiko beobachtet, welches sowohl vom Gestationsalter, der Parität und Ethnizität als auch von anderen Faktoren beeinflusst wurde (113, 117). Jedenfalls zeigte sich bei Adipositas gegenüber Normalgewicht, auch unter Berücksichtigung diverser Störfaktoren und nach Ausschluss von Frauen mit chronischen Krankheiten, vor allem bei Nulliparen und dem extrem frühen Zeitraum von der 22. bis zur 27. SSW eine deutliche Erhöhung des Risikos spontaner und medizinisch indizierter Frühgeburten (116–118).

Obwohl bei Adipositas – ebenso wie bei Normalgewicht – moderate bis späte Frühgeborene den Großteil der Frühgeburten ausmachen, darf das assoziierte Risiko einer extremen Frühgeburt nicht unterschätzt werden, da besonders in den frühen Gestationswochen jeder Tag, den sich der Fetus kürzer entwickeln kann, eine Steigerung der Mortalität und Morbidität bedeutet und selbst eine geringe Erhöhung des absoluten Risikos, eine enorme Auswirkung auf die Überlebenschance und Gesundheit des Kindes bedeutet (116).

4.3.1.2 Mögliche Hintergründe

Einen beachtlichen Beitrag zum Anstieg der Frühgeburtenrate adipöser Mütter liefern indizierte Frühgeburten. Nach Ausschluss Schwangerer mit chronischen Krankheiten wurde über ein deutlich geringeres Risiko dieser Gruppe von Frühgeburten berichtet. Trotz der

Tatsache, dass dieses Risiko für extreme Frühgeburten adipöser Nulliparen signifikant erhöht blieb, zeigt dies, dass die hohe Rate an medizinisch indizierten Frühgeburten bei Adipositas auf häufige Komorbiditäten zurückzuführen ist (116, 118, 119). Präeklampsie beispielsweise stellt einen wichtigen Risikofaktor für eine medizinisch indizierte Frühgeburt dar und wird durch endotheliale Dysfunktion, oxidativen Stress, Lipotoxizität und Insulinresistenz bzw. einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel gefördert (120). Diese Faktoren stehen auch unter dem Verdacht, spontane Frühgeburten bei adipösen Schwangeren zu fördern (116).

In der Gravidität nehmen der allgemeine Fettanteil und die viszerale Fettmasse, welche bei adipösen Frauen bereits prägravid erhöht ist, zu, was zu einer veränderten Sekretion von Adipokinen führt. Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interferon- γ führen zu einer chronischen systemischen Entzündungsreaktion, die sich in einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) widerspiegelt. Eine Erhöhung dieser Entzündungsmarker wird mit einer Zunahme des Risikos für spontane Frühgeburt assoziiert. Als mögliche durch die entzündlichen Mediatoren hervorgerufene Mechanismen werden eine vorzeitige Wehentätigkeit und frühe Reifung der Portio aufgrund der gesteigerten Prostaglandinausschüttung diskutiert sowie ein früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM = preterm premature rupture of membranes) durch membranabbauende Enzyme (18, 116, 118). Auch bakterielle Vaginosen bzw. Infektionen der Harnwege, die adipöse Schwangere – möglicherweise aufgrund einer erhöhten Insulinresistenz (119) – häufiger betreffen (121, 122), können durch aufsteigende Infektionen und Verstärkung der systemischen Inflammation in weiterer Folge vorzeitig zu Wehentätigkeit, Zervixreifung und Blasensprung führen (18, 116, 118). Eine Studie, die 44 421 Schwangerschaften analysierte, deutete bei adipösen Frauen ein erhöhtes Risiko eines PPRM bei spontaner Frühgeburt sowohl vor der 37. als auch vor der 34. SSW an (aOR 1,3 [1,1–1,6] und aOR 1,4 [1,0–2,0]) (119). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass das Risiko nach PPRM eine intrauterine Infektion in Form einer Chorioamnionitis noch vor Wehenbeginn zu entwickeln, im Vergleich zu normalgewichtigen Schwangeren deutlich höher ist, wodurch betroffene adipöse Frauen durchschnittlich 1,5 Wochen früher gebären (123).

Auch für die Beobachtung, dass sich das Risiko adipöser Schwangerer für spontane Frühgeburten insgesamt nicht erhöht (113) und für spontane Frühgeburten ohne PPRM erniedrigt (119) gezeigt hatte, wurden mögliche Erklärungen diskutiert. Eine geringere Anzahl von Uteruskontraktionen während der Schwangerschaft (124) könnte ebenso wie

eine erhöhte Zervixlänge (125, 126) protektiv wirken. Außerdem wird vermutet, dass die niedrige Rate an moderaten bis späten spontanen Frühgeburten zum Teil darauf zurückzuführen sein könnte, dass durch Komorbiditäten bedingte iatrogen induzierte Frühgeburten möglichen spontanen zuvorkommen (118).

4.3.2 Übertragung

Eine Übertragung („postterm pregnancy“) wird als Schwangerschaftsdauer $> 41 + 6$ SSW (ab $42 + 0$ SSW) definiert, wobei eine exakte Bestimmung des Gestationsalters Voraussetzung ist (127). In einigen Studien wird auch eine Dauer $\geq 41 + 0$ Wochen als Definition verwendet (128), wengleich für $41 + 0 - 41 + 6$ Wochen die Bezeichnung „späte Termingeburt“ („late term“) empfohlen wird (127). Das Risiko für perinatale Komplikationen ist nach der 42. SSW am höchsten, nimmt aber bereits früher, besonders nach der 40. SSW, zu (128, 129). Die Gefahr eines intrauterinen Fruchttodes steigt und das zunehmende Risiko einer Makrosomie, eines Oligohydramnions und einer Mekoniumaspiration trägt zu einer Erhöhung der neonatalen Mortalität und Morbidität bei, die durch ein erhöhtes Risiko neonataler Krampfanfälle, niedrigerer Apgar-Scores und einer gesteigerten Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation (NICU = neonatal intensive care unit) gekennzeichnet ist (129, 130).

Ein kürzlich publizierter systematischer Review mit Metaanalyse untersuchte den Zusammenhang zwischen dem mütterlichen BMI und dem Risiko für Übertragung. Es wurden 39 Studien inkludiert, von denen 30 mit insgesamt über 2,5 Millionen Geburten in die Metaanalyse einfließen. Die Inzidenz einer Übertragung betrug 15,8 % für Geburten ≥ 41 . SSW und 8,1 % für Geburten ≥ 42 . SSW. Der BMI zeigte sich sowohl bei Adipositas als auch Präadipositas mit einem erhöhten Risiko einer Übertragung assoziiert. Adjustierte Odds wurden verwendet, sofern verfügbar, jedoch wiesen diese nahezu keine Unterschiede zu den unadjustierten Odds der einzelnen Studien auf. Für eine Geburt $\geq 41 + 0$ SSW zeigte sich ein linearer Zusammenhang mit einem OR von 1,13 [1,05–1,21] pro Anstieg des BMI um 5 kg/m^2 . Das Risiko für eine Geburt $\geq 42 + 0$ SSW ließ eine nichtlineare Assoziation erkennen, wobei das OR 1,24, 1,42, 1,55, 1,65 und 1,75 bei Präadipositas, Adipositas Grad I, Grad II, $40\text{--}44,9 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 45,0 \text{ kg/m}^2$ betrug ([1,15–1,34], [1,27–1,58]), [1,37–1,75], [1,44–1,87] und [1,50–2,04]). Insgesamt berichtete man bei mütterlichem Übergewicht über eine signifikante und unabhängige Steigerung des Risikos mit zunehmendem BMI sowie

über eine Erhöhung des OR von Grad I auf Grad III um 26 % bei einer Geburt ≥ 41 . SSW und um 33 % bei einer Geburt ≥ 42 . SSW (128).

Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Termingeburt ist bei adipösen Schwangeren deutlich niedriger als bei normalgewichtigen (131) – in Bezug auf Nulliparität um rund 50 %, wie eine groß angelegte Kohortenstudie zeigte (132). Definitiv empfohlen wird eine Geburtseinleitung (IOL = induction of labour) in den ACOG Guidelines von 2014 bei Ausbleiben einer spontaner Wehentätigkeit nach 42 + 0 SSW bei ansonsten unkomplizierter Schwangerschaft (130), da sich gegenüber dem abwartenden Management eine starke und konsistente Evidenzlage für eine Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität ohne eine Erhöhung der Sectiorate zeigte (130, 133). Zwei neuere Metaanalysen, die das Outcome einer elektiven IOL mit dem eines abwartenden Managements verglichen, erkannten bei einer IOL sogar eine Reduktion der Sectiorate mit einem OR von 0,82 [0,72–0,93] für ≥ 41 + 0 SSW (134) und einem RR von 0,82 [0,69–0,99] für ≥ 42 + SSW (135).

Eine kürzlich publizierte Studie untersuchte, ob eine elektive IOL bei verlängerter Tragezeit (41 + 0) auch im Falle einer mütterlichen Adipositas Vorteile gegenüber einem abwartenden Vorgehen hat. Man berichtete über eine signifikante Reduktion des Risikos für einige neonatale Komplikationen ohne gleichzeitige Erhöhung der Sectiorate (136). Eine weitere Studie, die das Outcome einer IOL bei Schwangerschaften mit Übertragung (≥ 41 + 3 SSW) untersuchte, stellte fest, dass die Rate einer sekundären Sectio bei fettleibigen Frauen deutlich höher war als bei normalgewichtigen (28,4 % vs. 18,9 %). Da trotzdem über 70 % der adipösen Frauen eine vaginale Geburt und zwar ohne wesentliche Unterschiede zur neonatalen oder maternalen Morbidität bei Normalgewicht erreichten, wurde eine IOL auch in verlängerten Schwangerschaften adipöser Frauen als sinnvolles Vorgehen befunden, fetale und neonatale Komplikationen der weiter andauernden Gravidität zu verhindern (137).

In Summe gebären adipöse Frauen deutlich seltener termingerecht spontan (131, 132), wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung (128) und das Risiko für zahlreiche ernstzunehmende perinatale Komplikationen steigen. Studien, welche das Outcome einer IOL bei verlängerter Tragezeit und Fettleibigkeit untersuchten, deuten darauf hin, dass diese Intervention auch in adipösen Schwangerschaften dazu geeignet ist, Komplikationen einer Terminüberschreitung und einer Übertragung zu verhindern ohne gleichzeitig das Risiko für eine Sectio zu erhöhen (136, 137).

Ein mögliche Erklärung für die Assoziation zwischen Adipositas und dem erhöhten Risiko einer Übertragung findet sich in Kapitel 4.5.1.4.

4.4 Fetales Wachstum

Das intrauterine Wachstum und somit auch das Geburtsgewicht des Fetus werden von mütterlichen Faktoren, der uteroplazentaren Versorgung und der Tragezeit bestimmt. Sowohl ein niedriges als auch ein hohes Geburtsgewicht gehen mit einer Steigerung der neonatalen Morbidität und Mortalität einher. Als niedriges Geburtsgewicht (**LBW**) werden < 2500 g (138) und als hohes (**HBW**) > 4000 g definiert. Der Begriff Makrosomie bezieht sich meist auf ein Gewicht > 4500 g, manchmal auch > 4000 g, wobei die entsprechende Prävalenz in Industriestaaten 1,3–1,5 % bzw. 7 % aller Geburten beträgt. Der Begriff „small for gestational age“ (**SGA**) bezeichnet ein Geburtsgewicht kleiner der 10. Perzentile, „large for gestational age“ (**LGA**) hingegen größer der 90. Perzentile des entsprechenden Gestationsalters (139).

Mütterlicher DM gilt als Hauptursache eines gesteigerten fetalen Wachstums. Dieses geht mit einem erhöhten Risiko für maternale und kindliche perinatale Komplikationen einher (139). Auch Adipositas wird in zahlreichen Studien der letzten Jahre als Risikofaktor genannt und könnte daher vor dem Hintergrund der stetig steigenden Prävalenz einen entscheidenden Beitrag zu dem wachsenden Anteil der Geburten mit hohem Gewicht leisten (138).

4.4.1 Geburtsgewicht in Abhängigkeit des prägravidem BMI

Bereits eine Metaanalyse von Heslehurst et al. aus dem Jahr 2008 beschäftigte sich mit der Frage, ob sich ein erhöhter prägravidem (bis spätestens zur 16. SSW gemessener) BMI auf das Risiko eines zu hohen bzw. zu niedrigen Geburtsgewicht auswirkt, definierte diese beiden Kategorien aber nicht genauer. Man inkludierte 15 Kohortenstudien und erkannte, dass das Risiko bei mütterlicher Adipositas für HBW (undefiniert) erhöht (OR 2,36 [2,29–2,42]) und für LBW (undefiniert) erniedrigt war (OR 0,84 [0,78–0,91]) (69).

In einer weiteren Metaanalyse verzeichneten McDonald et al. im Jahr 2010 anhand gepoolter Daten von 28 Kohortenstudien bei Präadipositas oder Adipositas ein geringeres Risiko ein Kind mit LBW (< 2500 g) zur Welt zu bringen als bei Normalgewicht (RR 0,84 [0,75–0,95]). Allerdings konnte nach Korrektur der Werte für einen Publikationsbias nahezu kein protektiver Effekt eines erhöhten mütterlichen BMI hinsichtlich eines niedrigen Geburtsgewichts mehr festgestellt werden (114).

Eine aktuellere Metaanalyse von Yu et al. aus dem Jahr 2013 analysierte 34 Publikationen, vorrangig von mittlerer und hoher Qualität, in Bezug auf das Geburtsgewicht und in Abhängigkeit des prägraviden mütterlichen BMI. Das Risiko bei Präadipositas sowie bei Adipositas zeigte sich für SGA erniedrigt (OR 0,83 [0,81–0,84]; OR 0,81 [0,80–0,83]), während für LGA (OR 1,53 [1,44–1,63]; OR 2,08 [1,95–2,23]), HBW (> 4000 g) (OR 1,53 [1,44–1,63]; OR 2,00 [1,84–2,18]) und Makrosomie (> 4500 g) (OR 1,67 [1,42–1,97]; OR 3,23 [2,39–4,37]) ein erhöhtes Risiko beobachtet wurde (140).

Gaudet et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2014, ob mütterliche Adipositas (prägravid oder im ersten Trimester gemessen) das Risiko für fetale Makrosomie erhöht. Die 30 inkludierten Studien, hauptsächlich prospektive und retrospektive Kohortenstudien, analysierten Schwangerschaften in Ländern mit hohem bis mittlerem Einkommen. Die Metaanalyse aus den unadjustierten Studienergebnissen ergab ein gegenüber mütterlichem Normalgewicht erhöhtes Risiko für ein Geburtsgewicht ≥ 4000 g (OR 2,17 [1,92–2,45]) sowie ≥ 4500 g (OR 2,77 [2,22–3,45]) und für LGA (OR 2,42 [2,16–2,72]) (141).

Nahezu alle inkludierten Studien der Metaanalysen verwiesen auf ein deutlich gesteigertes Risiko für ein erhöhtes Geburtsgewicht, dennoch erwies sich die Heterogenität der Ergebnisse als relativ hoch (140, 141). Dies legte sich, als ausschließlich Studien von hoher Qualität in die Analyse miteinbezogen wurden (141). Neben Adipositas wurden präexistenter DM, die vorherige Geburt eines Kindes mit erhöhtem Geburtsgewicht und eine Geburt nach der 42. SSW als starke Risikofaktoren identifiziert (OR 4,6, OR 3,1 und OR 3,1). Des Weiteren zeigte sich das Risiko bei männlichem Geschlecht des Kindes und Nichtraucherstatus während der Schwangerschaft erhöht (OR 1,9 und OR 1,4) (141). Es wird zudem betont, dass es essentiell ist, in zukünftigen Studien eine Reihe von weiteren Faktoren, die sich auf das Geburtsgewicht auswirken könnten, zu beachten (140).

Größere Kohortenstudien der letzten Jahre berücksichtigten eine Reihe von Faktoren, die Einfluss auf das Geburtsgewicht nehmen könnten – etwa GDM, Raucherstatus, Gestationsalter bei Geburt, Ethnizität, mütterliches Alter, Parität, Bildung oder Einkommen – und erkannten nach Adjustierung für diese ebenfalls einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und einem gegenüber Normalgewicht veränderten fetalen Geburtsgewicht.

Eine populationsbasierte schwedische Kohortenstudie (n = 369 347) berichtete nach Korrektur für das Gestationsalter bei Geburt über einen signifikanten Anstieg des Risikos

für Makrosomie ($\geq 4500\text{g}$) mit einem aOR von 1,6, 2,2 und 2,7 bei Präadipositas, Adipositas Grad I und einem BMI ≥ 35 (142). Eine US-amerikanische Kohortenstudie ($n = 660\,396$) verzeichnete unabhängig von einer Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (GWG = gestational weight gain) einen Anstieg des Risikos für LGA-Termingeburten. Das aOR betrug 1,21, 1,39, 1,70 und 2,00 bei Präadipositas, Adipositas Grad I, II und III (143). Eine weitere in der USA durchgeführte populationsbasierte Kohortenstudie ($n = 219.868$) beschrieb ein von einer GWG unabhängiges erhöhtes Risiko für LGA mit einem aOR von 1,34 bzw. 1,87 für Präadipositas bzw. Adipositas und außerdem ein erniedrigtes Risiko für SGA mit einem aOR von 0,89 bzw. 0,80 für Präadipositas bzw. Adipositas (144). Auch die retrospektive Analyse einer US-Kohorte ($n = 112\,309$) zeigte nach Ausschluss von Schwangeren mit chronischen Krankheiten und jenen, die GDM oder eine HSE entwickelt hatten, dass das Risiko für LGA von 7,9 % bei normalgewichtigen Frauen auf 17,3 % bei Adipositas Grad III erhöht war und dass das aRR kontinuierlich mit dem BMI von 1,50 auf 1,70, 1,80 und 2,04 bei Präadipositas, Adipositas Grad I, II und III anstieg (145).

Diverse Studien lassen darauf schließen, dass prägravide Adipositas der Mutter unabhängig von anderen Faktoren zu einem mindestens zweifach erhöhten Risikos für ein Geburtsgewicht $> 90.$ Perzentile oder $\geq 4000\text{--}4500\text{ g}$ führt. Adipositas scheint außerdem das Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht ($< 10.$ Perzentile) zu verringern und somit in dieser Hinsicht einen, wenn auch geringen, protektiven Effekt auszuüben.

4.4.2 Zusammenhang zwischen prägravid erhöhtem BMI, GWG, GDM und Geburtsgewicht

Jede zweite Frau nimmt während der Schwangerschaft mehr als empfohlen zu (146, 147). Präadipöse und adipöse Frauen weisen gegenüber normalgewichtigen ein erhöhtes Risiko einer exzessiven Gewichtszunahme während der Gestation (GWG) auf (146–148), wobei das aOR 2,77 bzw. 2,66 [2,53–3,03 und 2,39–2,95] beträgt und von 2,99 bei Adipositas Grad I auf 2,07 bei Grad III sinkt (147).

Die bisher ausführlichste Arbeit zum Thema GWG ist ein evidenzbasierter systematischer Review von Rasmussen et al. (146), der im Zuge der neuen Institute of Medicine (IOM)-Empfehlungen bezüglich GWG aus dem Jahr 2009 (*Tabelle 5*) vom IOM und dem National Research Council herausgegeben wurde. Hinsichtlich des Schwangerschafts-Outcomes fand man bezüglich des Geburtsgewichts die stärkste

Evidenzlage für eine Assoziation mit einer GWG. Es stellte sich heraus, dass eine zu niedrige GWG das Risiko einer SGA-Geburt steigert und eine zu hohe das einer LGA-Geburt erhöht (149). Ein zweiter systematischer Review aus demselben Jahr bestätigte diesen Zusammenhang (150) und auch aktuellere Studien nennen als mögliche ungünstige Auswirkung einer exzessiven GWG auf das fetale und perinatale Outcome vor allem Makrosomie und LGA.

Goldstein et al. veröffentlichten kürzlich einen systematischen Review mit Metaanalyse, in welchem die Auswirkungen einer laut IOM-Richtlinien exzessiven GWG anhand relevanter Studien ab 1999 untersucht wurden. Als Referenz diente das Risiko jener Frauen der entsprechenden BMI-Gruppe, deren GWG innerhalb der Empfehlungen des IOM lag. Es zeigte sich, dass eine exzessive GWG in allen BMI-Kategorien ein erhöhtes Geburtsgewicht förderte. Bezüglich des assoziierten Risikos bei Übergewicht schloss die Metaanalyse elf Studien in Hinsicht auf LGA, neun auf Makrosomie und zehn auf SGA mit ein. Bei Präadipositas und Adipositas zeigte sich das Risiko für LGA und Makrosomie (> 4000 g) erhöht, wobei das OR 1,79 bzw. 1,63 betrug [1,61–1,98 und 1,56–1,70] und von 1,87 bzw. 1,71 bei Adipositas Grad I auf 1,50 bzw. 1,17 bei Grad III sank. Dass das Risiko bei Adipositas Grad I höher als für die restlichen Grade ausfiel, dürfte, so vermutete man, einer höheren absoluten GWG geschuldet sein. Das Risiko für eine SGA-Geburt bei einer erhöhten GWG erwies sich bei Präadipositas und Adipositas mit einem OR von 0,65 und 0,72 als erniedrigt, wobei das OR von Grad I zu Grad III von 0,58 auf 0,78 zunahm (151).

Tabelle 5 Nach prägravidem BMI gerichtete Empfehlung für die mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft – adaptiert nach Richtlinien des Institute of Medicine (IOM) 2009 (146)

	Normalgewicht	Präadipositas	Adipositas
Prägravidem BMI (kg/m ²)	18,5–24,9	25–29,9	≥ 30
Totale Gewichtszunahme (kg)	11,5–16	7–11,5	5–9

Eine Reihe von Studien zeigte, dass eine exzessive GWG, von welcher adipöse Frauen besonders häufig betroffen sind, sowie ein prägravid erhöhter mütterlicher BMI unabhängig voneinander bedeutende Risikofaktoren für ein hohes Geburtsgewicht darstellen und das Risiko in Kombination erhöhen (143, 152, 153). Ein weiterer Faktor, der, unabhängig von zuvor genannten, das Risiko für ein erhöhtes fetales Wachstum steigert, ist GDM (143, 154, 155). In der „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)-Studie“ wurden

23 316 Frauen zwischen der 24. und 32. SSW einem 75 g oralen Glukosetoleranztest unterzogen. Die erhobene GDM-Prävalenz betrug 16 %. Bei gleichzeitigem Bestehen der Risikofaktoren Adipositas (aOR 1,73) und GDM (aOR 2,19) wurde im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen ohne GDM eine deutliche Steigerung des Risikos für LGA erkannt, wobei das aOR 3,62 [3,04–4,32] betrug und das Geburtsgewicht um 339 g erhöht war. Das Risiko nahm mit wachsendem BMI und steigenden Werten des oralen Glukosetoleranztests zu (154).

Kim et al. beobachteten anhand einer US-Kohorte von 660 000 schwangeren Frauen eine LGA-Prävalenz von 12,6 % bei Übergewicht, 13,5 % bei exzessiver GWG und 17,3 % bei GDM. Während die Prävalenz ohne einen dieser drei Risikofaktoren ein LGA-Kind zur Welt zu bringen 5,7 % betrug, erhöhte sie sich bei Frauen, die sowohl von Adipositas Grad III, exzessiver GWG und GDM betroffen waren, auf 35,1 %. Der LGA-Geburten-Anteil, der in der Population auf die einzelnen Risikofaktoren zurückzuführen war (populationsbezogene attributable Fraktion), wurde je nach Ethnizität mit 2,0–8,0 % für GDM, 9,5–22,4 % für einen BMI \geq 25 und 33,3–37,7 % für exzessive GWG berechnet. Man kam zu dem Schluss, dass die LGA-Prävalenz je nach Ethnizität um 46,8–61,0 % gesenkt würde, wären Schwangere nicht von Übergewicht, einer exzessiven GWG oder GDM betroffen (143).

Adipositas erhöht sowohl die Wahrscheinlichkeit einer exzessiven GWG als auch eines GDM. Jeder dieser drei Faktoren führt bereits allein, in Kombination jedoch verstärkt, zu einem erhöhten Risiko einer fetalen Makrosomie (143).

4.4.3 Körperkomposition des Neugeborenen

Der BMI erlaubt keinen direkten Rückschluss auf den Körperfettanteil – den Anteil der Fettmasse an der gesamten Körpermasse eines Individuums. Dafür eignen sich vergleichsweise aufwändige Methoden wie Densitometrie, Dual-Röntgen-Absorptiometrie, Bioelektrische Impedanzanalyse oder Hautfaltenmessung (2).

Eine häufig zitierte Studie zur Körperkomposition von Neugeborenen in Abhängigkeit des mütterlichen BMI wurde 2006 von Sewell et al. durchgeführt. In dieser wurden 76 Neugeborene prägravid übergewichtiger Frauen und 144 Neugeborene des durchschnittlich selben Gestationsalters normalgewichtiger Frauen untersucht. Die Fettmasse der

Neugeborenen in der ersten Gruppe betrug 420 ± 220 g (\pm Standardabweichung) und in der Gruppe der normalgewichtigen Mütter 380 ± 170 g. Auch den Körperfettanteil betreffend zeigte sich mit $11,5 \pm 4,7$ % gegenüber $9,7 \pm 4,3$ % ein Unterschied. Bezüglich der mageren Körpermasse⁸ war keine Differenz festzustellen. Somit demonstrierte die Studie, dass das erhöhte Geburtsgewicht bei Neugeborenen von Müttern mit erhöhtem BMI auf eine Zunahme der Fettmasse zurückzuführen war (156).

Studien, die in den nachfolgenden Jahren durchgeführt wurden und bereits modernere Messmethoden verwendeten, stellten bei Neugeborenen von Müttern mit erhöhtem BMI hinsichtlich der Fettmasse und des Körperfettanteils ebenfalls eine Zunahme fest (157), wobei sich diese, unabhängig von GDM (158), für Adipositas höher als für Präadipositas zeigte (159). Neben einer erhöhten totalen Fettmasse wurde auch ein Zuwachs der neonatalen abdominellen Fettmasse beschrieben (157). Diese und der intrahepatische Fettanteil – wichtige Marker für mit Adipositas assoziierte Stoffwechselerkrankungen (160) – wiesen ebenfalls mit steigendem BMI eine Zunahme auf (161). Bei LGA-Geburten wurde ein Körperfettanteil von 15,3 % ermittelt, der gegenüber 9,8 % bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht innerhalb der 10.–90. Perzentile deutlich erhöht war (157).

Des Weiteren zeigten auch GWG und GDM – Komplikationen, die häufiger bei adipösen Schwangeren als bei normalgewichtigen auftreten – einen Zusammenhang mit einer veränderten Körperzusammensetzung des Neugeborenen.

Hull et al. untersuchten an 306 Neugeborenen den Zusammenhang zwischen mütterlicher GWG und der neonatalen Körperzusammensetzung und stellten fest, dass Neugeborene adipöser Mütter gegenüber Neugeborenen von Müttern aller anderen BMI-Kategorien sowohl bei adäquater als auch bei exzessiver GWG die größte Fettmasse und den höchsten Fettanteil aufwiesen. Eine exzessive GWG führte im Vergleich zu einer adäquaten bei einem $\text{BMI} \geq 25$ zu einem höheren Anstieg dieser beiden Messwerte als bei Normalgewicht (159). Die abdominelle Fettmasse zeigte bei exzessiver GWG ebenfalls eine Zunahme, die bei prägravid adipösen Frauen stärker ausfiel als bei normalgewichtigen (157). Eine andere Studie mit 826 Geburten bestätigte ebenso, dass zwischen einer Fettleibigkeit des Neugeborenen und einem prägravid erhöhten BMI oder einer exzessiven GWG ein unabhängiger Zusammenhang bestand (162).

⁸ Magere Körpermasse (Magermasse oder „lean body mass“) = fettfreie Körpermasse + essentielles Körperfett.

GDM ist unabhängig vom mütterlichen prägraviden BMI mit einem erhöhten neonatalen Körperfettanteil assoziiert, wobei dieser Effekt mit steigenden Nüchternblutzuckerwerten an Stärke gewinnt (163). Die bereits erwähnte „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)-Studie“ untersuchte 1854 Neugeborene adipöser Mütter ohne GDM und stellte ein 1,65-fach erhöhtes Risiko für einen Körperfettanteil über der 90. Perzentile fest (aOR 1,65 [1,41-1,93]). In Kombination mit GDM (aOR 1,98) stieg dieses Risiko mit einem aOR von 3,69 [3,06–4,44] deutlich (154).

Mütterliche Präadipositas und Adipositas scheinen unabhängig von GWG und GDM zu einer veränderten neonatalen Körperkomposition zu führen, wobei eine Kombination der Risikofaktoren diesen Effekt verstärkt. Sämtliche Studien verzeichneten einen erhöhten neonatalen Körperfettanteil. Während manche Studien bei prägravid erhöhtem BMI der Mutter auch eine Zunahme der mageren bzw. fettfreien Körpermasse ermittelten (158, 162), stellten andere in dieser Hinsicht keinen Unterschied fest (156, 157, 159) und implizierten damit, dass ein erhöhtes Geburtsgewicht allein auf eine intrauterine⁹ Zunahme der Fettmasse zurückzuführen war.

4.4.4 Mögliche Hintergründe

Ein markanter Unterschied zwischen dem endokrinen Milieu adipöser und normalgewichtiger Schwangerer ist auf die Produktion endokrin aktiver Signalmoleküle, sogenannter Adipokine, zurückzuführen. Ein erhöhtes Volumen des weißen Fettgewebes resultiert in einem veränderten Spiegel dieser Botenstoffe in der mütterlichen Zirkulation, was eine für das fetale Wachstum wesentliche Veränderung des plazentaren Nährstofftransports bedeutet (164).

Eine chronische, geringgradige systemische Inflammation, wie sie bei Adipositas bekannt ist, geht mit einer Erhöhung von entzündlichen Adipokinen wie IL-6 und TNF- α einher. Es wurde festgestellt, dass die proinflammatorischen Zytokine IL-6¹⁰ und TNF- α ¹¹ die Aktivität des System-A-Aminotransporters in kultivierten menschlichen Trophoblastzellen stimulieren, was mit einem erhöhten fetalen Wachstum durch einen

⁹ Alle genannten Studien nahmen Messungen bezüglich der neonatalen Körperzusammensetzung innerhalb von 72 Stunden postnatal vor, mit Ausnahme von (161) (Alter 11,7 (1–28) Tage).

¹⁰ Via gesteigerter Expression von SNAT2, vermittelt von STAT-abhängigem Signalweg (165).

¹¹ Via erhöhter Aktivität von p38 MAPK (166).

gesteigerten plazentaren Nährstofftransport assoziiert wird und eine positive Korrelation zum Geburtsgewicht zeigte (165, 166). Die Annahme, dass Zytokine den Nährstofftransport über die Plazenta beeinflussen könnten, wird auch durch die Beobachtung bekräftigt, dass der mütterliche IL-6-Plasmaspiegel eine positive Korrelation zur neonatalen Fettmasse aufweist (167). In einer Studie, die die Wirkung dieses Zytokins auf den plazentaren Fettsäuretransport untersuchte, stellte sich heraus, dass eine hohe Konzentrationen von IL-6, wie sie bei Adipositas lokal an der Plazenta denkbar wäre, zu einer erhöhten Fettsäureakkumulation im Trophoblasten führt, was wiederum zu einem gesteigerten Fettsäuretransport über die Plazenta beitragen könnte (168).

Adiponektin hat wichtige Funktionen in der Regulierung des Stoffwechsels und der Immunmodulation. Außerdem dürfte dieses Adipokin, welches außerhalb der Schwangerschaft ausschließlich vom Fettgewebe produziert sowie sezerniert wird und dessen Spiegel sowohl bei adipösen Schwangeren als auch bei GDM erniedrigt ist, eine wichtige Rolle in der Steuerung des fetalen Wachstums spielen. In verschiedenen Gewebearten, etwa Muskel und Leber, ist eine insulinsensibilisierende und damit die Glukoseaufnahme in diese Gewebe fördernde Wirkung bekannt, weshalb ein niedriger Adiponektinspiegel mit Insulinresistenz und metabolischem Syndrom assoziiert ist. An der Plazenta scheint Adiponektin einen gegensätzlichen Effekt auszuüben. An kultivierten menschlichen Trophoblastzellen bewirkt es eine Insulinresistenz und senkt somit die durch Insulin stimulierte Aufnahme von Aminosäuren¹² sowie in weiterer Folge auch das fetale Wachstum, das daher invers mit dem mütterlichen Adiponektinspiegel korreliert (169–171). Dieser Zusammenhang konnte auch in vivo bestätigt werden. Nachdem adipösen schwangeren Mäusen Adiponektin verabreicht worden war, normalisierte sich der Nährstofftransport über die Plazenta und damit das fetale Wachstum (172).

Leptin scheint ebenso eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Fetus zu spielen, da vom ersten bis zum späten zweiten oder frühen dritten Trimester ein dauerhafter Anstieg des Spiegels und nach der Geburt ein starker Abfall zu beobachten ist. Eine Erhöhung des BMI und der Fettmasse ist mit einem erhöhten Spiegel von freiem Leptin assoziiert. Auch während der Schwangerschaft weisen adipöse Frauen gegenüber normalgewichtigen höhere Spiegel dieses Adipokins auf, was vermutlich ebenfalls auf eine höhere Produktion durch das Fettgewebe und nicht durch die Plazenta zurückzuführen ist (173). Bei der Untersuchung

¹² Via Aktivierung von p38 MAPK und PPAR- α , wodurch der Insulin/IGF-1-Signalweg und dadurch mTORC1 gehemmt werden (169).

von Explantaten des menschlichen Trophoblasten (Zottenfragmente) stellte sich heraus, dass Leptin die Aktivität des System A-Aminotransporters¹³ stimulierte und sich diese mit der Dosis steigerte (174, 175). Da dieser Effekt im ersten Trimester nicht nachgewiesen werden konnte (176), wurde vermutet, dass Leptin zumindest in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft den Aminosäuretransport über die Plazenta und damit das fetale Wachstum beeinflusst (174). Es wurden jedoch Hinweise darauf gefunden, dass die plazentare Wirkung von Leptin in Schwangerschaften adipöser Frauen verändert sein könnte. Eine Studie zeigte, dass bei Plazentas adipöser Frauen trotz bestehender Hyperleptinämie ein geringeres Ansprechen der System-A-Aktivität¹⁴ auf eine Stimulation mit Leptin gegenüber normalgewichtigen Frauen bestand (14 Frauen (7+7), Geburt 39. SSW, mittlerer BMI von 31,5 in der adipösen Kohorte, keine Unterschiede bezüglich GWG oder Geburtsgewicht). Da das mütterliche Plasmaleptin eine inverse Korrelation mit der Aktivität des verantwortlichen Transporters aufwies und sich zudem eine verminderte Expression des plazentaren Leptinrezeptors (OB-Rb) zeigte, wurde vermutet, dass die mütterliche Hyperleptinämie zu einer Leptinresistenz der Plazenta geführt hatte (177). Während eine zentrale Leptinresistenz in einer gesunden Schwangerschaft essentiell für eine adäquate Nährstoffversorgung des Fetus ist, scheint eine Leptinresistenz auf plazentarer Ebene, wie sie bei einem erhöhten BMI beobachtet wurde, den Aminosäuretransport zu verringern. Dies könnte einen Versuch darstellen, das fetale Wachstum bei mütterlicher Adipositas zu optimieren (173).

Adipositas fördert die Entstehung einer Insulinresistenz. Es wird vermutet, dass hierbei die Erhöhung proinflammatorischer Adipokine, wie IL-6 und TNF- α , die zur chronischen systemischen Inflammation führen und die simultane Erniedrigung antiinflammatorischer Adipokine, wie Adiponektin, welche die Insulinsensitivität erhöhen, eine wichtige Rolle spielen (9, 13). Das erhöhte Volumen des Fettgewebes trägt somit in der Schwangerschaft – einem Zustand physiologischer Insulinresistenz – dazu bei, dass adipöse Frauen höhere Insulinspiegel als normalgewichtige aufweisen und auch ohne GDM ein höheres Risiko für eine gestörte Glukosetoleranz im Sinne eines subklinischen DM zeigen. Insulin beeinflusst, ebenso wie freies IGF-1 (insulin-like growth factor 1), dessen Spiegel in Schwangerschaften

¹³ Via JAK-STAT-abhängigem Signalweg (174).

¹⁴ Via gesenkter SNAT(4)-Aktivität (177).

adipöser Frauen gleichfalls erhöht ist,¹⁵ den plazentaren Nährstofftransport (164). Eine wichtige Rolle spielt hierbei der mTOR (mechanistic target of rapamycin)-Signalweg, der über eine regulative Funktion im Aminosäuretransport eine wesentliche Bedeutung im fetalen Wachstums einnimmt (179, 180). Erhöhte Insulin- und IGF-1-Spiegel führen über den Insulin/IGF-Signalweg zu einer gesteigerten Aktivierung von mTORC1 (mTOR complex 1), wodurch die Aktivität des plazentaren System A- und L-Aminosäuretransporters angehoben wird (181–184). An Plazentas von LGA-Geburten adipöser Mütter konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des Insulin/IGF- und mTOR-Signalwegs erhöht war und positiv mit dem Geburtsgewicht korrelierte (185), während in Fällen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion eine gehemmte mTOR-Aktivität beobachtet wurde (182).

Es wird vermutet, dass mTORC1 in der Schwangerschaft als „Nährstoffsensor“ fungiert (180, 183). In einer Tierstudie, in welcher die Verfügbarkeit von Nährstoffen in der mütterlichen Zirkulation mittels einer hochkalorischen Diät erhöht worden war, verzeichnete man ein gesteigertes Geburtsgewicht und eine – bei LGA-Geburten adipöser Mütter ebenfalls beobachtete – erhöhte Aktivierung des plazentaren mTORC1-Signalwegs (184). Eine niedrigkalorische oder proteinarme Diät hingegen, die mit geringen Insulin- und IGF-1-Spiegeln assoziiert ist, führte in Tierstudien zu einer verminderten mTORC1-Aktivität, einer niedrigeren Aminosäurenkonzentration im fetalen Plasma und einer Reduktion des Geburtsgewichts (186, 187). Somit könnten erhöhte Insulin-, Glucose- und Aminosäurespiegel, die einen anabolen mütterlichen Stoffwechszustand mit ausreichenden Ressourcen anzeigen, m-TORC1 in der Rolle eines „Nährstoffsensors“ aktivieren, was zu einem erhöhten plazentaren Aminosäuretransport und infolgedessen zu einem gesteigerten fetalen Wachstum führen würde (183, 188).

Der plazentare Aminosäuretransport stellt einen Schlüsselmechanismus des fetalen Wachstums dar. Adipositas kann dessen Transportkapazität auf unterschiedliche Wege beeinflussen und erhöht somit das Risiko eines abnormalen fetalen Wachstums (188).

¹⁵ Ursache ist eine erniedrigte Serumkonzentration von IGF-binding protein-1 bei mütterlicher Adipositas (178).

4.4.5 Risikofaktor Makrosomie – Kombination mit mütterlicher Adipositas

Makrosomie, die durch Adipositas gefördert wird, stellt unabhängig von mütterlichen Komorbiditäten wie GDM oder HSE einen Risikofaktor für eine protrahierte Geburt, eine Notfallsectio, eine instrumentelle Entbindung und geburts-traumatische Verletzungen des Kindes dar. Die Prävalenz der Schulterdystokie nimmt bei mehr als vier Kilogramm stark mit einer weiteren Erhöhung des kindlichen Gewichts zu und ist ebenso wie Makrosomie mit einer Verletzung des Plexus brachialis assoziiert. Außerdem ist das Risiko einer Asphyxie, einer Mekoniumaspiration, eines niedrigen Apgar-Scores und einer Notwendigkeit der Aufnahme auf die NICU erhöht. Auch für das Wohlergehen der Mutter birgt Makrosomie aufgrund von Verletzungen des Geburtskanals eine erhebliche Gefahr. Ein Geburtsgewicht $\geq 4,5$ kg und insbesondere ≥ 5 kg stellt einen Hochrisikozustand in Bezug auf perinatale Mortalität und neonatale Morbidität dar (66, 139, 189).

Salihu et al. führten 2011 eine populationsbasierte retrospektive Kohortenstudie durch, in der 116 976 Lebendgeburten mit einem Gewicht ≥ 4000 g im Hinblick auf intrapartale und neonatologische Komplikationen im Zusammenhang mit dem maternalen BMI untersucht wurden. Es wurde beobachtet, dass die Morbidität bei makrosomischen Neugeborenen adipöser Mütter, unabhängig vom Geburtsmodus, von mütterlichem Alter oder Ethnizität, signifikant höher war, als jene bei makrosomischen Neugeborenen, deren Müttern prägravid nicht adipös ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) waren (Geburtsgewicht: 4267 g vs. 4196 g). Fettleibige Mütter waren mit einem zwei- bis dreifach höheren Risiko deutlich häufiger von Schwangerschaftskomplikationen betroffen, allen voran Präeklampsie und GDM. Nach Adjustierung für Schwangerschaftskomplikationen zeigte sich das Risiko für neonatologische Komplikationen makrosomischer Termingeburten (37.–42. SSW) bei adipösen Müttern durchschnittlich 20 % geringer, jedoch mit einem OR von 1,49 [1,35–1,65] weiterhin signifikant erhöht gegenüber makrosomischen Neugeborenen von Müttern, die nicht adipös waren. Ein statistisch signifikant gesteigertes Risiko wurde für ein Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS = Infant respiratory distress syndrome), die Notwendigkeit einer assistierten Beatmung > 30 min, traumatische Geburtsverletzungen (Frakturen, Nervenläsionen, intrakranielle Blutung, Weichteilläsionen) und ein Mekoniumaspirationssyndrom mit Odds von 1,77, 1,46, 1,44 und 1,37 erkannt. Die Häufigkeit des Auftretens von Krampfanfällen und die neonatale Mortalitätsrate zeigten sich nicht signifikant erhöht. Des Weiteren errechnete die Studie, dass sich bei einem Geburtsgewicht > 4000 g mit einer prägraviden Reduktion der Adipositas um 100/50/25 %

neonatale Komplikationen um 30–53/11–27/6–13 % und die Gesamtmortalität um 40/20/10 % senken ließe (190). Eine zweite Studie untersuchte 2014 ebenfalls, wie sich eine Kombination der Risikofaktoren Makrosomie (> 4000 g) und maternale prägravide Adipositas auf das Schwangerschafts-Outcome auswirkt, allerdings anhand einer wesentlich kleineren Kohorte mit 835 termingeborenen makrosomischen Säuglingen. Auch in dieser Studie wurde bei mütterlicher Fettleibigkeit im Vergleich zu einem BMI < 30 eine Zunahme von Komplikationen festgestellt. Die Odds für jene Outcomes, die eine ausreichende Fallzahl und statistische Signifikanz erreichten, zeigten sich nach Adjustierung für Faktoren wie GDM oder HSE für eine Geburtseinleitung (OR 1,42), eine Sectio (OR 1,45) – vor allem aus mütterlicher Indikation (OR 3,7) – und für die Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffgabe (OR 1,57) im Vergleich zu makrosomischen Neugeborenen, deren Mütter nicht fettleibig waren, erhöht (Geburtsgewicht: 4328 ± 276.44 g vs. $4268 \pm 233,15$ g) (191).

Studien deuten darauf hin, dass makrosomische Säuglinge, deren perinatales Outcome bereits schlechter als das normalgewichtiger Säuglinge ist, in Kombination mit mütterlicher Adipositas einem nochmals höheren Risiko intrapartaler und neonatologischer Komplikationen ausgesetzt sind als makrosomische Säuglinge normalgewichtiger oder präadipöser Mütter. Eine Limitation dieser Studien stellt allerdings die Tatsache dar, dass das mittlere Geburtsgewicht der makrosomischen Säuglinge adipöser Mütter höher als jenes in der Gruppe der Mütter mit einem BMI < 30 kg/m² war, jedoch keine Adjustierung bezüglich dieses möglichen Störfaktors vorgenommen wurde (190, 191). Dennoch unterstreichen diese Studien, dass bei mütterlicher Adipositas die erhöhte Wahrscheinlichkeit perinataler Komplikationen im Rahmen einer Makrosomie bedacht werden sollte.

4.5 Intrapartale Komplikationen

4.5.1 Geburt – Verlauf und Interventionen

4.5.1.1 Geburtsmodus

Zahlreiche Studien verweisen auf eine deutliche Steigerung der Sectorate bei mütterlicher Fettleibigkeit. Eine Metaanalyse von 2007 inkludierte 33 Kohortenstudien und beschrieb ein mit zunehmendem BMI wachsendes Risiko. Das OR betrug 1,46 für Präadipositas, 2,05 für Adipositas und 2,89 für einen BMI > 35 bis > 40 kg/m² [1,34–1,60, 1,86–2,27 und 2,28–3,79]. Eine gesonderte Analyse jener Studien, die adjustierte Odds zur Verfügung stellten bzw. das Risiko von Frauen ohne Komorbiditäten betrachteten, ergab keine Veränderung des Risikos (192). Adipositas scheint also per se, unabhängig von GDM oder HSE, ein Risikofaktor für eine Geburt per Kaiserschnitt zu sein (193). Es wurde außerdem über relativ konstante Ergebnisse der inkludierten Studien berichtet, die sich nicht wesentlich nach Ethnizität, Parität, Land oder Art der Sectio, nämlich elektiv oder Notfall-, unterschieden (192). Eine Metaanalyse von 2009, die elf Kohortenstudien inkludierte, verzeichnete gegenüber Normalgewicht ebenfalls ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko einer Sectio bei Fettleibigkeit (OR 2,26 bei Adipositas Grad I und OR 3,38 bei BMI > 35 kg/m²), wobei sich das Risiko für eine Notfallsectio mit Odds von 1,64 bei Präadipositas und 2,23 bei Adipositas etwas höher zeigte als für elektive Kaiserschnitte [1,55–1,73 und 2,07–2,42] (194). Auch die Metaanalyse von Heslehurst et al. aus dem Jahr 2008 bestätigte bei Fettleibigkeit ein erhöhtes Risiko für eine Sectio und gab außerdem ein gesteigertes Risiko für die Anwendung einer Periduralanästhesie (1,23 [1,19–1,26]; 5 Studien) an. Zudem wurde über ein etwas erhöhtes Risiko einer instrumentellen vaginalen Entbindung (4 Studien) berichtet (69), was jedoch in neueren Studien nicht bestätigt werden konnte, da eine Senkung dieses Risikos mit wachsendem mütterlichem BMI verzeichnet wurde (195–198).

Blomberg stellte anhand einer großen Kohorte fest, dass sich die neonatale Morbidität nicht nur bei einer elektiven Sectio oder einer Notfallsectio, sondern auch bei einer vaginalen oder instrumentell-vaginalen Geburt mit steigendem BMI erhöht (199). Eine vaginale Geburt liefert einen entscheidenden Beitrag zu einer erfolgreichen physiologischen Adaption des Neugeborenen an das extrauterine Milieu. Im Falle einer Sectio, insbesondere vor Einsetzen der Wehen, tritt das Neugeborene ohne diese unterstützende Wirkung in die

Postnatalperiode ein. Mögliche Folgen sind eine beeinträchtigte Atmung in Form einer transitorischen Tachypnoe oder eines IRDS, eine veränderte Stoffwechsellage mit Komplikationen wie einer Hypoglykämie, eine gestörte Thermoregulation mit Hypothermie, Probleme beim Stillen oder gar eine negative Auswirkung auf die Bindung zwischen Mutter und Neugeborenem (200, 201).

Nach vorangegangenem Kaiserschnitt wird bei einer neuerlichen Schwangerschaft in der Mehrzahl der Fälle erneut per Kaiserschnitt entbunden (Re-Sectio) (202). Beim Versuch einer vaginalen Geburt nach vorangegangener Sectio (VBAC = vaginal birth after cesarean) ist vor allem das Risiko einer Uterusruptur, welche eine ernste Gefahr für die Gesundheit von Mutter und Kind darstellt, deutlich höher als bei vorheriger vaginaler Entbindung (202, 203). Das Vorliegen einer Adipositas wird zudem mit einer niedrigeren Erfolgsrate einer vaginalen Geburt nach einer Sectio sowie mit einem erhöhten Komplikationsrisiko im Falle einer Re-Sectio assoziiert (202).

4.5.1.2 Dauer der Spontangeburt

Nach Adjustierung für Faktoren, die Geburtsfortschritt und -dauer beeinflussen können, darunter Geburtseinleitung, Verwendung von Oxytocin, Durchführung einer Periduralanästhesie, GWG, DM und Größe von Mutter sowie Fetus, wurde eine signifikant längere Zeitspanne bis zur vollständigen Öffnung des Muttermundes adipöser Kreisender bei Termingeburten beobachtet. Der Fortschritt pro Stunde war bei Primiparen und Multiparen bis zu einer Weite von 6 cm deutlich geringer und danach ähnlich wie bei normalgewichtigen Frauen. Die mittlere Dauer einer Muttermunderweiterung von 4 auf 10 cm betrug bei normalgewichtigen Nulliparen 5–6 h und erhöhte sich bei adipösen Nulliparen mit steigendem BMI und um etwa 2 h bei $> 40 \text{ kg/m}^2$. Eine Zuordnung des Fortschritts zur Latenz- oder Aktivphase der Eröffnungsperiode wurde unterschiedlich getroffen oder war nicht möglich (204–206). Bei adipöse Multiparen zeigte die Dauer einer Erweiterung von 4 auf 10 cm eine geringere Zunahme, war aber dennoch signifikant länger als bei normalgewichtigen Multiparen (204, 205). Eine prospektive Kohortenstudie, die 63 829 Spontangeburt Erstgebärender analysierte und eingeleitete Geburten explizit ausschloss, untersuchte das Risiko für eine $> 12 \text{ h}$ dauernde aktive Phase der Eröffnungsperiode (Muttermundweite $> 3 \text{ cm}$). Das Risiko stieg mit dem BMI und war im Vergleich zu normalgewichtigen Erstgebärenden 1,65-fach bei Adipositas Grad III erhöht (aOR 1,65 [1,29–2,09]) (207). Eine weitere Kohortenstudie ($n = 3\ 913$) verzeichnete

hinsichtlich vaginaler Spontangeburt bei adipöser Nulliparen ein annähernd doppelt so hohes Risiko für eine > 14 h dauernde Eröffnungsperiode wie bei normalgewichtigen (OR 1,87 [1,13–3,12]) (208). Im Gegensatz zur Eröffnungsperiode zeigte sich die Austreibungsperiode weder bei adipösen Multi- (204, 209) noch Nulliparen (206, 207, 210) verlängert – einigen Studien berichteten sogar über eine etwas kürzere Dauer als bei Normalgewicht.

Eine Studie, die untersuchte, wie sich eine verlängerte Dauer der Eröffnungsperiode auf das Outcome spontaner Termingeburten Erstgebärender (n = 10 661) auswirkte, erkannte Adipositas als mütterliches Charakteristikum, das mit einer Dauer der Eröffnungsperiode > 95. Perzentile (> 30 h) assoziiert war (6,5 % bei BMI \geq 29 kg/m² vs. 4,3 % bei Normalgewicht). Nach Adjustierung für mütterliche Schwangerschaftserkrankungen und Geburtskomplikationen zeigte sich gegenüber einer Dauer im Bereich der 5.–95. Perzentile bei > 30 h (> 95. Perzentile) eine Erhöhung des Risikos für eine Sectio (aOR 2,28 [1,92–2,72]), eine Chorioamnionitis (aOR 1,58 [1,25–1,98]) und eine Aufnahme auf die NICU (aOR 1,53 [1,18–1,97]) (211).

4.5.1.3 Geburtseinleitung

Eine Metanalyse von Heslehurst et al. zeigte, dass mütterliche Adipositas die Zahl der Geburtseinleitungen (IOL = induction of labour) beinahe verdoppelt (OR 1,88 [1,84–1,92], 10 Studien) (69). Neuere Studien bestätigen dies (122, 195, 198, 212). Außerdem steigert sich die Häufigkeit des Einsatzes von Oxytocin (145, 196) (OR 1,59 [1,36–1,87], 3 Studien), dessen synthetische Form zur Wehenstimulation oder im Falle einer geburtsbreiten Zervix zur Weheninduktion verwendet wird (69). Der Versuch einer Geburtseinleitung wird mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie hyperaktiver Wehentätigkeit, Dezelerationen, Uterusruptur, Mekoniumabgang und im Falle einer Amniotomie mit Nabelschnurvorfal und Chorioamnionitis assoziiert, welche fatale Folgen für den Fetus haben können (213).

Eine populationsbasierte Kohortenstudie aus Ohio untersuchte 80 887 Geburten mit einer IOL und einem mittleren Gestationsalter von ca. 38,6–38,8 Wochen. Es wurde festgestellt, dass das Risiko eines Versagens der Induktion, was als Erfordernis einer sekundären Sectio definiert wurde, bei Adipositas mehr als zweifach erhöht war (aOR 2,16 [2,07–2,27]) und mit dem BMI von 13 % bei Normalgewicht auf 29 % bei Adipositas Grad III, unabhängig von HSE oder GDM, stieg. Neben dem mütterlichen prägravidem

Körpergewicht üben in allen BMI-Kategorien auch andere Faktoren einen zusätzlichen Einfluss auf das Outcome der Geburtseinleitung aus. Eine erfolgreiche vaginale Geburt in der Anamnese senkte das Risiko erheblich, während Makrosomie (> 4000 g) das Risiko steigerte. Bei einer Kombination der Risikofaktoren Adipositas Grad III, keine erfolgreiche vaginale Geburt in der Anamnese und ein Gewicht des Fetus > 4500 g schlug eine IOL in 80 % der Fälle fehl (214).

Studien zeigen, dass mütterliche Adipositas im Vergleich mit Normalgewicht ein unabhängiges (215–219) und deutlich erhöhtes Risiko einer sekundären Sectio im Falle einer IOL darstellt, wobei das Risiko für Primiparen weitaus höher als für Multiparen ausfällt (137, 214, 220, 221). Fettleibigkeit scheint außerdem die neonatale Morbidität nach erfolgloser IOL ungünstig zu beeinflussen. Verglichen mit dem neonatalen Outcome nach erfolgloser Einleitung bei normalgewichtigen Müttern, beobachtete man bei mütterlicher Adipositas ein steigendes Risiko für einen Apgar-Scores < 7 nach 5 min (OR 1,5 [1,3–1,6]), eine assistierte Beatmung (OR 1,2 [1,1–1,3]), eine Antibiotikatherapie (OR 1,3 [1,1–1,6]) und eine Verlegung auf die NICU (OR 1,5 [1,2–1,6]) (214).

Wie bei der spontanen Geburt, scheint mütterliche Fettleibigkeit auch bei der eingeleiteten Geburt einen negativen Einfluss auf den Geburtsfortschritt auszuüben und damit eine Erhöhung der Geburtsdauer zur Folge zu haben (220, 222). Eine Studie untersuchte 1273 Frauen, bei denen eine IOL mittels vaginaler Applikation von Prostaglandin bei ähnlicher Geburtsreife des Muttermundes durchgeführt wurde, hinsichtlich des Geburtsverlaufes und in Bezug auf den BMI. Im Vergleich zu einem BMI < 30 kg/m² erreichten adipöse Frauen deutlich seltener die Aktivphase, zudem waren Bedarf, Dosis und Dauer einer Oxytocin-Gabe erhöht und die Zeitspanne von erfolgreicher Einleitung bis zur Geburt war signifikant länger mit einer Differenz von ca. 4 h, was auf eine längere Dauer der Aktivphase der Eröffnungsperiode zurückzuführen war. Die Aktivphase zeigte sich auch nach Restriktion auf vaginale Geburten nach IOL signifikant erhöht, nämlich auf 18 h bei Grad III (220). Die Frage, welche Auswirkungen eine verlängerte Eröffnungsphase nach IOL haben könnte, stellte eine Kohortenstudie, die in diesem Zusammenhang 3620 Geburten mit IOL analysierte. Es wurde ein signifikanter Einfluss auf den Geburtsmodus und das perinatale Outcome beobachtet. Im Vergleich zu einer Dauer bis 12 h (entsprechend der 75. Perzentile der Kohorte) wurde bei 12–18 h und 18–24 h (75.–90. und > 90. Perzentile) über ein erhöhtes Risiko für eine Schnittenbindung, eine Chorioamnionitis (aOR 1,99 und 3,75) und ein Geburtstrauma (z.B. Plexuslähmung, Fazialisparese oder Klavikulafraktur; aOR 2,03 und 3,05) berichtet. Obwohl zum Teil relativ

breite Konfidenzintervalle zu beachten sind, deutet diese Studie auf ein steigendes Komplikationsrisiko bei zunehmender Dauer der Eröffnungsperiode nach IOL hin (223).

4.5.1.4 Fazit

Der Versuch einer IOL ist bei adipösen Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen aufgrund geburtshilflicher Risikozustände wie HSE, GDM oder Übertragung nicht nur wahrscheinlicher, er scheitert auch häufiger (214, 224). Die hohe Rate an ungeplanten Schnittentbindungen bei Adipositas dürfte besonders bei Nulliparen mit der hohen Zahl der erfolglosen Geburtseinleitungen und dem langsameren oder fehlenden Geburtsfortschritt in der Eröffnungsperiode assoziiert sein (208, 224, 225). Das Risiko einer Sectio, geplant oder ungeplant, ist bei mütterlicher Fettleibigkeit mindestens zweifach erhöht (69, 192, 194).

Mütterliche Adipositas birgt gegenüber Normalgewicht ein höheres Risiko für Maßnahmen, welche die Einleitung, Beschleunigung oder Beendigung der Geburt zum Ziel haben. Mit steigendem maternalen BMI erhöht sich zudem das Komplikationsrisiko dieser Interventionen, was nicht nur eine Zunahme der mütterlichen Morbidität bedeutet, sondern, wie einige Studien vermuten lassen, auch einen negativen Einfluss auf die Gesundheit des Neugeborenen nach sich ziehen kann (211, 214, 223).

Es ist wichtig, zu beachten, dass sich der Geburtsprozess bei adipösen Frauen, vor allem bei Nulliparen, sowohl bei spontaner als auch induzierter Geburt mit steigendem BMI verlangsamt. Aus diesem Grund sollte einer möglichen vaginalen Geburt genügend Zeit gegeben werden, bevor weitere Interventionen ergriffen werden (204–207, 226). Dies gilt unter der Voraussetzung, dass keine relevanten Komorbiditäten bestehen und eine adäquate fetale und maternale Überwachung gegeben ist (226). Außerdem sollten für die Entscheidung über das weitere Vorgehen individuelle Faktoren wie der Grad der Adipositas, die Parität, die geburtshilfliche Anamnese und das fetale Gewicht miteinbezogen werden, um die Erfolgchance der Intervention bzw. die Komplikationen für Mutter und Kind abschätzen zu können (214, 224).

4.5.1.5 Möglicher Hintergrund

Im Rahmen einer Studie wurde von 73 Frauen Biopsiematerial des Myometriums untersucht, das im Rahmen einer elektiven termingerechten Entbindung per Sectio entnommen worden war. Es zeigte sich, dass das Myometrium in der Eröffnungsperiode der Geburt bei adipösen Frauen seltener und schwächer kontrahierte als bei normalgewichtigen.

Als Ursache wurde ein verminderter intrazellulärer Ca^{2+} -Spiegel identifiziert (208). Eine wichtige Rolle hierbei könnten der Leptin- und Cholesterinspiegel spielen. Wenngleich die exakten Mechanismen unbekannt sind (226), wurde festgestellt, dass sowohl Leptin als auch Cholesterin den Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die glatten Muskelzellen des Myometriums hemmen und somit dem Effekt des Oxytocins entgegenwirken, welches den Einstrom fördert, dadurch den intrazellulären Calcium-Spiegel hebt und Kontraktionen begünstigt (227, 228). Im Gegensatz zur physiologischen Erhöhung in der Schwangerschaft Normalgewichtiger dürfte somit eine exzessive Erhöhung des Leptin- und Cholesterinspiegels bei Adipositas zu einer schwächeren uterinen Kontraktionsfähigkeit führen und damit, neben einem verstärkten mütterlichen Blutverlust bei vaginaler Geburt, eine Übertragung, einen beeinträchtigten Geburtsfortschritt während der Eröffnungsperiode sowie damit verbundenen Interventionen wie IOL und Schnittentbindungen begünstigen (208, 224, 226–228).

4.5.2 Geburtstraumata

Usha et al. untersuchten 60 167 Geburten Erstgebärender in Wales. Gegenüber einem BMI von 20–30 kg/m^2 beschrieben sie bei Geburten von adipösen Frauen ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für ein neonatales Trauma jeglicher Art (Hämatome, Schnitt- oder Schürfwunden, Muskel- oder Kephalhämatome, Frakturen und Nervenlähmungen; OR 1,5 [1,1–2,1]). Schwangerschaften mit Komplikationen wie DM oder Präeklampsie waren ausgeschlossen worden (229). Eine weitere Studie analysierte mehr als 1 Million Geburten anhand von Daten des schwedischen Geburtenregisters. Mit steigendem BMI kam es zu einer kontinuierlichen Erhöhung des Risikos für geburtstraumatisch bedingte Verletzungen des Skeletts (z. B. Schädelknochen, Röhrenknochen wie Klavikula oder Femur) und Verletzungen des peripheren Nervensystems (v. a. den Plexus brachialis betreffend). Der relative Anteil dieser Verletzungen stieg bei Adipositas Grad III im Vergleich zu Geburten normalgewichtiger Frauen von 0,5 % bzw. 0,2 % auf 1,2 % bzw. 0,6 %. Das entsprechende Risiko zeigte sich drei- bis vierfach erhöht (aOR 2,59 [2,10–3,21]) bzw. aOR 3,80 [2,83–5,12]) (199).

4.5.2.1 Schulterdystokie

Bei einer Schulterdystokie handelt es sich um einen geburtshilflichen Notfall, der mit einer Inzidenz von 0,2–3 % (je nach Literatur) auftritt. Die Diagnose erfolgt, wenn es nach Geburt des Kopfes zum Geburtsstillstand kommt und die Schulter trotz eines von dem/der GeburtshelferIn ausgeübten vorsichtigen (!) Zugs am Kopf nach abwärts nicht entwickelt werden kann (18, 230). Neben einem gesteigerten Risiko für mütterliche Verletzungen den Geburtskanal oder die Symphyse betreffend, besteht auch für den Fetus ein erhöhtes Risiko traumatischer Verletzungen. Die häufigsten Komplikationen stellen Verletzungen des Plexus brachialis (BPI = brachial plexus injury) und Frakturen von Klavikula oder Humerus dar. Eine schwere Asphyxie ist selten (230).

Während die Metaanalyse von Heslehurst et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und einem gehäuften Auftreten einer Schulterdystokie gegenüber einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ feststellte (OR 1,04 [0,97–1,12], 9 Studien) (69), verzeichnete eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse, die über 2 Millionen Geburten aus 18 Kohorten- und 2 Fall-Kontroll-Studien analysierte, bei Adipositas ein RR von 1,63 [1,33–1,99] für Schulterdystokie, das von 1,29 bei Grad I auf 1,9 bzw. 2,47 bei Grad II und Grad III anstieg. Die Ergebnisse der inkludierten Studien zeigten sich jedoch relativ heterogen, was unter anderem darauf zurückführt wurde, dass entweder eine uneinheitliche oder keine Adjustierung bezüglich möglicher Störfaktoren stattgefunden hatte (231). Eine kanadische Fall-Kontroll-Studie untersuchte 45 877 vaginale Lebendgeburten in Schädellage hinsichtlich der Frage, ob mütterliche Adipositas (prägravidies Gewicht $> 91 \text{ kg}$) einen unabhängigen Risikofaktor für Schulterdystokie (413 Fälle, Inzidenz 0,9 %) dargestellt hatte. Potentielle Risikofaktoren wie neu aufgetretene oder in der Anamnese erhobene Makrosomie, DM oder eine operative Entbindung wurden berücksichtigt. Makrosomie stellte sich erwartungsgemäß und mit Abstand als der führende Risikofaktor heraus, insbesondere bei einem Gewicht $> 4 500 \text{ g}$. Bei normalem kindlichem Gewicht und Fehlen eines maternalen DM ließ sich bei Geburten adipöser Frauen kein erhöhtes Risiko für eine Schulterdystokie feststellen (232).

Wenngleich zahlreiche Studien über ein kombiniertes Auftreten von Adipositas und Schulterdystokie berichten (120, 231, 233), werden eine Unabhängigkeit dieser Assoziation, die deutlich von anderen Faktoren beeinflusst zu werden scheint, sowie der prädiktive Wert, den mütterliche Adipositas in diesem Zusammenhang innehat, in Frage gestellt (142, 193, 230, 232, 234).

4.5.2.2 Verletzung des Plexus brachialis

In 10–20 % geht eine Schulterdystokie mit einer BPI, die in einer Plexuslähmung resultiert, einher. Jedoch ist das Vorkommen einer Plexusparese auch bei komplikationsloser vaginaler Geburt möglich. Es wird geschätzt, dass bis zu 50 % der Paresen ohne eine Schulterdystokie auftreten. Häufig kommt es innerhalb der nächsten Monate zu einer kompletten Genesung, ein Teil der Paresen persistiert jedoch (230, 235).

Freeman et. al untersuchten 376 325 Geburten bezüglich assoziierter Risikofaktoren für eine BPI, die in 274 Fällen (0,1 %) diagnostiziert wurde. Nach einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich neben DM (OR 4,6 [3,0–7,0]), einer Zangengeburt (OR 4,6 [2,3–9,0]) und einer Vakuumextraktion (OR 2,3 [1,7–3,3]) mütterliche Adipositas mit einem OR von 2,7 [1,7–4,4] als signifikanter Risikofaktor. Bei Geburten adipöser Mütter stellte man im Vergleich zu allen Geburten insgesamt fest, dass das OR für eine BPI bei einer Zangengeburt, einer Vakuumextraktion und beim Vorliegen einer Makrosomie (> 4500 g) oder eines DM eine Zunahme zeigte (236).

Das Wissen um kausale Risikofaktoren und deren Stärke ist essentiell, um die optimale Entscheidung für oder gegen eine Schnittentbindung und damit die bestmögliche Entscheidung für Mutter und Kind zu treffen sowie unnötige Eingriffe zu vermeiden. Dies wird jedoch dadurch erschwert, dass sich Makrosomie, die sowohl aufgrund eines erhöhten Risikos für Schulterdystokie als auch unabhängig davon zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer BPI beizutragen scheint, bisher schwer verlässlich diagnostizieren lässt. Es wird geschätzt, dass in Schwangerschaften adipöser Frauen 198 Kaiserschnitte durchgeführt werden müssten, um einen Fall einer BPI zu vermeiden. Der Benefit dieses Vorgehens muss in Relation zu den assoziierten mütterlichen Komplikationen und den steigenden Kosten sowie in Anbetracht der Tatsache gesehen werden, dass nur ein Teil der Paresen dauerhaft persistiert. Jedenfalls wird bei der Entscheidung zu einer vaginal-operativen Entbindung, im Hinblick auf das bei Adipositas in dieser Situation zusätzlich erhöhte Risiko für eine BPI, zu besonderer Vorsicht geraten (236).

4.6 Neonatologische Komplikationen

4.6.1 Neonatale Mortalität

Todesfälle in der Neonatalperiode, welche die ersten 28 Lebenstage umfasst, stellen rund die Hälfte aller Todesfälle von Kindern unter 5 Jahren, wobei die 1. Woche und hier besonders die ersten 24 Stunden den kritischsten Zeitraum markieren. Die häufigste Ursache für neonatale Todesfälle – weltweit etwa 2,6 Millionen jährlich – sind Frühgeburtlichkeit, Infektionen und Geburtskomplikationen wie Asphyxie oder Traumata (27).

Aune et al. untersuchten in ihrem systematischen Review mit Metaanalyse von 2014 (Tabelle 2, S.16) 11 294 neonatale Todesfälle aus zwölf Studien mit insgesamt über drei Millionen Teilnehmern und verzeichneten einen kontinuierlichen Anstieg des Risikos mit zunehmendem mütterlichem BMI. Das RR wuchs von 1,20 bei 30 kg/m² auf 1,71 bei 40 kg/m² [1,08–1,33; 1,51–1,94] (25). Eine weitere groß angelegte Studie (n = 1 471 689) aus dem Jahr 2014, die Daten des schwedischen Geburtenregister analysierte, bestätigte diese Assoziation. Mit steigendem BMI nahm die Zahl der neonatalen Todesfälle zu. Das OR bei Termingeburten – adjustiert für mütterliche Merkmale wie Alter, Parität, Raucherstatus, Bildung, und Geburtsjahr – wuchs von 1,71 bei Adipositas Grad I auf 2,40 bei einem BMI ≥ 35 [1,39–2,10; 1,82–3,17]. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Ausschluss von Schwangeren mit chronischem Hypertonus, DM, Präeklampsie oder GDM bestehen. Gegenüber Normalgewicht war die neonatale Mortalität bei Fettleibigkeit am höchsten bei Termingeburten, jedoch zeigte sich, dass auch Frühgeborenen adipöser Frauen ein höheres Risiko als jene normalgewichtiger aufwiesen, die Neonatalperiode nicht zu überleben. Asphyxie unter der Geburt wurde als eine der führenden Ursachen für die erhöhte Mortalität bei Neugeborenen adipöser Frauen erkannt und auch kongenitale Anomalien stellten eine wichtige Ursache dar. Diese Faktoren spielen nicht nur für die Sterblichkeitsrate der Neonatalperiode eine Rolle, sondern auch für die der gesamten Säuglingsperiode, in welcher 11 % der Todesfälle auf mütterliches Übergewicht zurückgeführt werden (237). Man beobachtete jedoch, dass das Mortalitätsrisiko von Säuglingen adipöser Mütter gegenüber jenem von Säuglingen normalgewichtiger Mütter in der Neonatalperiode – und hier besonders in der frühen Neonatalperiode (32)– eine deutlichere Erhöhung zeigte als in der Postneonatalperiode (237, 238).

4.6.2 Apgar-Score

Der Apgar-Score ermöglicht eine simple und zügige Befundung des neonatalen klinischen Status unmittelbar nach der Geburt. Beurteilt werden Hautkolorit, Herzfrequenz, Reflexe, Muskeltonus und Atmung. Für jeden dieser fünf Parameter werden 0–2 Punkte vergeben. Die Beurteilung erfolgt im Alter von einer, fünf und zehn Minuten, wobei die maximale Punktezahl jeweils 10 beträgt und auf eine optimale Adaption des Neugeborenen hinweist (239).

Die weitaus größte Studie zum Thema Apgar-Score bei erhöhtem mütterlichem BMI wurde von Persson et al. durchgeführt. Anhand des Geburtenregisters analysierte man in einer mehr als 1,7 Millionen Geburten umfassenden Kohorte Daten zu allen lebenden Termingeburten in Schweden zwischen 1992 und 2010. Untersucht wurde der Zusammenhang von mütterlichem Übergewicht mit einem niedrigen (< 4 Punkte) Apgar-Score nach 5 Minuten und nach 10 Minuten. Das absolute Risiko betrug 0,8 und 0,5 per 1000 Geburten. Die Ergebnisse wurden für wichtige Störfaktoren wie Alter und Parität der Mutter und für den Geburtsmodus adjustiert. Außerdem wurden Neugeborene bei Bestehen von mütterlichem präexistentem DM, GDM oder HSE und bei Vorliegen von Anomalien oder Frühgeburtslichkeit – Faktoren, die sich entscheidend auf den Score auswirken können – von der Analyse ausgeschlossen. Die aORs mit Normalgewicht als Referenz steigerten sich für einen Apgar-Score < 4 nach 5 Minuten von 1,39 auf 1,60, 1,61 und 2,40 bei Präadipositas Adipositas Grad I, II und III [1,20–1,61, 1,28–1,98, 1,11–2,34, 1,42–4,04] sowie für einen Score < 4 nach 10 Minuten von 1,28 auf 1,42, 1,68 und 3,30 bei Präadipositas, Adipositas Grad I, II und III [1,07–1,54, 1,06–1,89, 1,04–2,72, 1,80–6,03] (240).

Eine weitere große Kohortenstudie identifizierte einen erhöhten BMI basierend auf Daten zu 465 964 Geburten in Deutschland ebenfalls als signifikanten Risikofaktor eines erniedrigten Apgar-Scores (< 7) nach 5 Minuten, wobei das aOR 1,24 bei Präadipositas und 1,92 bei Adipositas betrug [1,10–1,40, 1,67–2,20] (241). Auch eine kanadische Kohortenstudie mit 66 689 Geburten erkannte, dass das erhöhte Risiko für einen Apgar-Score ≤ 7 nach 5 Minuten mit einem aOR von 1,28, 1,20 und 1,86 bei Adipositas Grad I, II und III erhöht war [1,10–1,49, 0,97–1,48, 1,50–2,31] (242).

Ein 2015 durchgeführter systematischer Review mit Metaanalyse (243) zum Thema Apgar-Score in Abhängigkeit des mütterlichen BMI, der elf relevante Kohortenstudien,

darunter jene von Person et al., mit Daten zu insgesamt über 2,5 Millionen Neugeborenen inkludierte, zeigte gegenüber mütterlichem Normalgewicht ein signifikant gesteigertes Risiko für folgende Apgar-Scores: < 7 nach 1 Minute bei Präadipositas (OR 1,14), Adipositas gesamt (OR 1,28) und Grad III (OR 1,63) ([1,09–1,19], [1,24–1,33] und [1,53–1,74]; 3–4 Studien), < 3 nach 5 Minuten bei Adipositas gesamt (OR 1,43 [1,20–1,71]; 3 Studien) und < 7 nach 5 Minuten bei Präadipositas (OR 1,22), Adipositas gesamt (OR 1,34) und Grad III (OR 1,66) ([1,08–1,39], [1,26–1,42] und [1,36–2,02]; 5–7 Studien). Eine der inkludierten Studien untersuchte das Risiko für einen niedrigen Apgar-Score (< 7 nach 1 Minute) bei Adipositas in Abhängigkeit des Geburtsmodus (Spontangeburt, IOL oder elektive Sectio) und berichtete, dass das Risiko unabhängig vom Geburtsmodus erhöht war. Zudem zeigte sich das Risiko auch nach Adjustierung bezüglich Makrosomie des Neugeborenen – einem wichtigen Einflussfaktor auf den Apgar-Score (239) – erhöht (244). Die einzige Studie der Metaanalyse, die den Apgar-Score nach 10 Minuten analysierte, war jene bereits genannte von Persson et al. (243).

Eine weitere Metaanalyse, durchgeführt von Heslehurst et al., untersuchte ebenfalls das Risiko eines niedrigen Apgar-Scores bei Adipositas, definierte dies jedoch nicht anhand einer Punktezahl. Während sich nach 1 Minute keine signifikante Zunahme feststellen ließ (3 Studien), konnte nach 5 Minuten eine 1,5-fache Zunahme bei Adipositas gesamt und eine 2-fache bei Grad III verzeichnet werden (OR 1,57 [1,47–1,68], 4 Studien; OR 2,10 [1,87–2,35], 3 Studien). (69).

Die Anzahl der Studien zum Thema Apgar-Score in Abhängigkeit des mütterlichen BMI ist begrenzt. Zudem leidet die Vergleichbarkeit der Arbeiten untereinander an verschiedenartig definierten BMI-Kategorien und der Verwendung unterschiedlicher Maximalpunktezahlen, um einen niedrigen Apgar-Score anzuzeigen (243). Dies erschwert eine eindeutige Quantifizierung des Risikos. Dennoch zeigt sich auch nach Ausschluss diverser Störfaktoren eine Assoziation zwischen prägravidem Adipositas der Mutter und einem erniedrigten Apgar-Score des Neugeborenen (240, 243).

Es ist wichtig zu bedenken, dass der Apgar-Score ursprünglich als Instrument gedacht war, die Notwendigkeit einer Wiederbelebung und den Erfolg dieser zu beurteilen. Der Apgar-Score ist isoliert nicht dazu geeignet eine Asphyxie zu diagnostizieren, sondern muss immer in Zusammenschau mit anderen Parametern, etwa dem Nabelschnur-pH-Wert, betrachtet werden. Obwohl insbesondere ein niedriger Apgar-Score nach 5 Minuten häufig mit einer gesteigerten neonatalen Mortalität (< 4 Punkte) und mit einem erhöhten Risiko

einer Zerebralparese (< 5 Punkte) assoziiert wird, muss festgehalten werden, dass sich anhand des Apgar-Scores weder die individuelle neonatale Mortalität noch das individuelle neurologische Outcome vorhersagen lässt (239).

4.6.3 Verlegung auf die neonatologische Intensivstation

Die Metaanalyse von Heslehurst analysierte Studien bis 2007 hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem mütterlichen BMI und der Aufnahme rate auf die neonatologische Intensivstation (NICU = neonatal intensive care unit) und stellte bei Adipositas ein signifikant erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer Verlegung des Neugeborenen fest (3 Studien; OR 1,38 [1,16–1,64], 4 Studien) (69).

Aktuellere Studien bestätigen einen Zusammenhang zwischen prägravidem Adipositas und einer erhöhten Aufnahme rate auf die NICU. Minsart et al. analysierten Daten des belgischen Geburtenregisters zu 36 964 Geburten und erkannten nach Adjustierung für Faktoren wie mütterliches Alter, Parität, GWG, DM, HSE, Makrosomie und Gestationsalter eine Steigerung um 43 % gegenüber Neugeborenen nicht adipöser Frauen (aOR 1,43 [1,29–1,59]) (244). Eine irische Studie, die eine vergleichbare Zahl von Geburten analysierte (n = 30 298) und ebenfalls für wichtige Störfaktoren adjustierte, verzeichnete von Adipositas Grad I auf Grad III einen Anstieg des aOR von 1,3 auf 1,6 im Vergleich zu Normalgewicht [1,1–1,7 und 1,0–2,6] (195). Ähnlich erhöht zeigte sich das Risiko auch in einer populationsbasierten kanadischen Studie (n = 66 689) mit einem aRR von 1,20, 1,40 und 1,53 bei Adipositas Grad I, II, und III [1,09–1,32, 1,24–1,57 und 1,32–1,77] (242). Zudem bestätigen eine Reihe weiterer Studien eine häufigere Aufnahme auf die NICU bei Vorliegen mütterlicher Adipositas (212, 245–250) und auch nachdem Frauen mit chronischen Krankheiten und ebenfalls jene, die GDM oder eine HSE entwickelt hatten, von der Analyse ausgeschlossen worden waren, bestand in einer US-Kohorte von mehr als 100 000 Frauen ein höheres Risiko für Neugeborene adipöser Mütter als für jene normalgewichtiger auf die NICU verlegt zu werden (145).

Einige deutlich kleinere Studien erkannten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang bzw. kein erhöhtes Risiko bei Adipositas (198, 251–253), jedoch lässt der Großteil der verfügbaren Studien eine klare Assoziation mit einer erhöhten Aufnahme rate auf die NICU erkennen (254). Inwiefern bei Neugeborenen adipöser Mütter neben einem erschwerter Geburtsverlauf und einer gestörten Adaption mit Komplikationen wie niedrigem

Apgar-Score, Hypoglykämie oder IRDS auch eine verstärkte postnatale Überwachung zu einer erhöhten Aufnahme auf die NICU beiträgt, ist unklar (244, 247).

4.6.4 Sonstige neonatologische Komplikationen

Blomberg stellte anhand von Daten zu über einer Million Müttern und deren Neugeborenen fest, dass das Risiko für eine Asphyxie unter der Geburt¹⁶ und für Probleme bei der Atmung¹⁷, etwa in Form eines IRDS oder Aspirationssyndroms, mit steigendem BMI kontinuierlich zunahm und gegenüber Normalgewicht bei Adipositas Grad III einen drei- bzw. zweifachen Anstieg zeigte (aOR 2,93 [2,53–3,39] und aOR 2,08 [1,88–2,30]) (199). Andere Studien berichten ebenfalls über ein häufigeres Auftreten eines IRDS (145, 242, 248) oder einer Aspiration (145), insbesondere von Mekonium (69, 122, 233, 240). Bei Adipositas Grad III ließ sich ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko einer Mekonium-Aspiration (233, 240) und ein über dreifach gesteigertes Risiko neonataler Krampfanfälle (199, 240) – Komplikationen, die Ursache bzw. Folge einer Asphyxie sein können (240) – feststellen. In Bezug auf einen erniedrigten pH-Wert des Nabelschnurblutes – neben dem Apgar Score ein weiteres wichtiges Kriterium für die Diagnose einer Asphyxie – wurde vereinzelt über ein eine Zunahme des Risikos bei Adipositas berichtet (198, 242) ($\text{pH} \leq 7,1$), in anderen Studien jedoch keine Assoziation mit einem erhöhten BMI erkannt (122, 229, 243, 247, 250) ($\text{pH} < 7,2$ oder $< 7,1$).

Blomberg berichtete außerdem über ein häufigeres Auftreten von Hypoglykämien, wobei das Risiko von Normalgewicht auf Adipositas Grad III mehr als dreifach anstieg (aOR 3,48 [3,20–3,78]) (199). Ebenso verzeichneten andere Studien unter Neugeborenen adipöser Mütter einen höheren Anteil an Hypoglykämien (248, 255, 256), auch unter jenen auf der NICU (247). Die „Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) -Studie“ demonstrierte einen von präexistentem DM oder GDM unabhängigen, positiven Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und neonataler Hypoglykämie. Diese Assoziation zeigte sich jedoch nach Adjustierung für den mütterlichen Nüchternblutzuckerspiegel aufgehoben (246), während der Zusammenhang zwischen einer neonatalen Hyperinsulinämie, gemessen am Nabelschnurblut-C-Peptid, und einem erhöhten mütterlichen BMI bestehen blieb (154, 246). In Schwangerschaften mit GDM wurde

¹⁶ ICD-10-Code P21; Eine Asphyxie bezeichnet einen unzureichenden Gasaustausch, der zu Hypoxie, Hyperkapnie und metabolischer Azidose führt (239).

¹⁷ ICD-10-Code P22–28.

Übergewicht der Mutter jedenfalls als klarer und unabhängiger Prädiktor einer Hypoglykämie des Neugeborenen erkannt (257–259).

Des Weiteren wurde bei maternaler Adipositas ein deutlich gesteigertes Risiko einer bakteriellen Sepsis des Neugeborenen festgestellt (145, 199), das kontinuierlich mit steigendem BMI wuchs (aOR 2,90 [2,43–3,46] bei Grad III) (199). Das Risiko einer rektovaginalen Besiedelung mit Streptokokken der Gruppe B, die im Zuge einer Chorioamnionitis oder während der Geburt zu einer Infektion des Fetus führen kann und somit einen wichtigen Risikofaktor einer Neugeborenen-sepsis darstellt, zeigte sich bei Adipositas ebenfalls erhöht (198, 260).

Außerdem wird über ein gesteigertes Risiko für Probleme bei der Fütterung des Neugeborenen (199) und für die Notwendigkeit einer Ernährung per Magensonde berichtet (229). Es stellte sich zudem heraus, dass Adipositas mit einem späteren Einsetzen einer ausreichenden und einer insgesamt geringeren Milchproduktion sowie mit einer niedrigeren Stillrate und -dauer einhergeht (261, 262). Neben pathophysiologischen Ursachen dürften hierbei auch anatomische, soziokulturelle und psychologische Faktoren eine Rolle spielen (261).

5 DISKUSSION

Die Prävalenz der Adipositas steigt weltweit stetig an, weshalb Frauen zunehmend häufiger adipös in die Schwangerschaft eintreten. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, mittels Sichtung der relevanten und aktuellen Literatur darzulegen, mit welchen Komplikationen Feten und Neugeborene adipöser Mütter im Vergleich zu jenen normalgewichtiger Mütter konfrontiert sind und mögliche kausale Mechanismen diesbezüglich aufzuzeigen.

Zahlreiche Studien verwiesen auf eine deutlich erhöhte fetale Mortalität bei mütterlicher Fettleibigkeit. Publikationen bezüglich der Fehlgeburtenrate zeigten sich in Anzahl und Vergleichbarkeit limitiert, dennoch lässt sich insgesamt ein positiver Zusammenhang zwischen mütterlicher Adipositas und Fehlgeburt vermuten. Hinsichtlich Totgeburt verzeichneten diverse Studien ein ca. zweifach erhöhtes Risiko. Zudem wurde beobachtet, dass das Risiko einer Totgeburt insbesondere einige Wochen vor dem errechneten Geburtstermin ansteigt, was die nicht simpel zu beantwortende Frage nach dem besten Zeitpunkt der Geburt aufwirft.

Mit zunehmendem BMI steigt auch das Risiko für die Entstehung gewisser Fehlbildungen. Insbesondere Neuralrohrdefekte und Herzfehler wurden in der verfügbaren Literatur untersucht. Während sich in Bezug auf letztere eine moderate Steigerung des Risikos zeigte, wurde für Neuralrohrdefekte, vor allem für Spina bifida, eine deutliche Erhöhung beschrieben.

Des Weiteren scheint der Geburtszeitpunkt und damit die Schwangerschaftsdauer bei mütterlicher Fettleibigkeit gegenüber Normalgewicht verändert zu sein. Adipöse Frauen gebären seltener termingerecht spontan, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung zunimmt. Bei Nulliparität zeigte sich zudem eine Zunahme des Risikos spontaner und indizierter extremer Frühgeburten.

Diverse Studien lassen darauf schließen, dass prägravide Adipositas der Mutter zu einem Anstieg des neonatalen Körperfettanteils und zu einer mindestens zweifachen Erhöhung des Risikos für ein Geburtsgewicht $> 90.$ Perzentile oder $\geq 4000\text{--}4500$ g führt. Adipositas scheint außerdem das Risiko eines niedrigen Geburtsgewichts zu verringern.

Mütterliche Fettleibigkeit beeinflusst den Geburtsverlauf und birgt Risikosituationen, die häufiger Interventionen erfordern, deren Komplikationen mit dem maternalen BMI

zunehmen. Es wurde über eine verlängerte Dauer der Eröffnungsperiode, ein höheres Risiko für den Versuch einer IOL, der, wie sich gezeigt hatte, bei adipösen Frauen häufiger scheitert, und über ein mindestens zweifach erhöhtes Risiko einer Sectio – geplant oder ungeplant – berichtet.

Schulterdystokien sowie traumatische Verletzungen des kindlichen Skeletts und des Plexus brachialis treten bei mütterlicher Fettleibigkeit häufiger auf als bei Normalgewicht. Bei dieser Assoziation scheinen jedoch auch andere Faktoren, vor allem Makrosomie, eine entscheidende Rolle zu spielen. Daher wird der prädiktive Wert, den Adipositas in diesem Zusammenhang innehat, in Frage gestellt.

Neugeborene adipöser Mütter sind einem höheren Sterblichkeitsrisiko ausgesetzt und haben häufiger mit Komplikationen zu kämpfen als jene normalgewichtiger Mütter. Das Risiko für einen niedrigen Apgar-Score und damit für eine schlechtere Adaption in den ersten Minuten postnatal zeigte sich erhöht. Der Großteil der Studien, die das Risiko für eine Aufnahme auf die NICU untersuchten, verzeichneten unter Neugeborenen adipöser Mütter eine höhere Rate. Außerdem berichteten einige Studien über ein erhöhtes Risiko für Mekoniumaspirationssyndrom, Atemnotsyndrom, Hypoglykämie, Neugeborenesepsis und Probleme bei der Fütterung. Eine klare Assoziation zwischen einem niedrigen Nabelschnurblut-pH-Wert und mütterlicher Adipositas ließ sich nicht erkennen.

In dieser Arbeit wurden stets auch jene Studien hervorgehoben, welche die Assoziation zwischen mütterlicher Adipositas und dem jeweiligen Outcome auf die Unabhängigkeit von diversen Störfaktoren wie DM, HSE, Parität oder mütterlichem Alter untersucht hatten. In vielen Fällen deuteten diese Publikationen auf einen kausalen Zusammenhang hin. Mögliche kausale Mechanismen und Hintergründe fetaler und perinataler Komplikationen wurden in dieser Arbeit behandelt. In Summe führt Adipositas zu einer Dysfunktion des Fettgewebes, deren Folgen eine Hochregulation proinflammatorischer Zytokine sowie Störungen des Hormonhaushalts und des Stoffwechsels sind. Im Falle einer Schwangerschaft schränken diese teilweise subklinischen Veränderungen, unabhängig von Komorbiditäten, eine optimale Adaption des mütterlichen Organismus an Gravidität und Geburt ein, beeinflussen Wachstum, Funktion sowie Nährstofftransport der Plazenta und begünstigen die Entstehung eines gestörten intrauterinen Milieus.

Die in dieser Arbeit inkludierten Studien unterliegen einigen allgemeinen Limitationen. Die Ergebnisse zahlreicher Beobachtungsstudien ließen eine kausale Assoziation vermuten, jedoch begünstigte eine Vielzahl möglicher Störfaktoren eine Fehleinschätzung der

Kausalität zwischen mütterlicher Adipositas und dem jeweiligen Outcome und könnte die Vergleichbarkeit der Studien bei inkonsistenter Berücksichtigung gefährdet haben. Um dies möglichst zu vermeiden, müssen mütterliche Faktoren wie genetische Einflüsse, Komorbiditäten, Nikotinabusus, Ernährung, Alter, Parität, Ethnizität, Einkommen, Bildung, Folsäuresubstitution und Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchungen beachtet werden. Beim Fetus bzw. Neugeborenen müssen mütterliche Faktoren, Qualität der Vorsorgeuntersuchung, Schwangerschaftsverlauf, Tragezeit, Fehlbildungen, Geburtsmodus und -komplikationen sowie das Geburtsgewicht miteinbezogen werden, um eine möglichst unabhängige Assoziation zwischen mütterlicher Adipositas und dem neonatalen Outcome untersuchen zu können. Die Vergleichbarkeit vieler Studien leidet darunter, dass uneinheitliche BMI-Klassifikationen Verwendung fanden, Gestationszeiträume bezüglich der Abgrenzung von Fehl- oder Totgeburt sowie der Einteilung von Frühgeburt oder Übertragung abweichend definiert wurden und die Kategorisierung des Geburtsgewichts sowie des Apgar-Scores unterschiedlich getroffen wurde.

Des Weiteren stellt die Tatsache, dass der in den einzelnen Arbeiten verwendete BMI häufig auf dem mütterlichen Selbstreport zu Angaben bezüglich Körpergewicht, Körpergröße oder beiden beruhte, eine Limitation dar, da Studien erkannten, dass Frauen im gebärfähigen Alter oder im ersten Trimester ihr Körpergewicht tendenziell unter- und ihre Körpergröße überschätzen (263, 264). Obgleich die Angaben zum Prozentsatz variieren, könnte dies in betroffenen Studien dazu geführt haben, dass ein nicht unwesentlicher Teil der Frauen in eine niedrigere BMI Kategorie eingeordnet bzw. fälschlicherweise nicht als übergewichtig oder adipös klassifiziert wurde. Die Tatsache, dass eine Missklassifikation infolge des Selbstreports bei übergewichtigen Frauen tendenziell häufiger zu beobachten ist (265, 266), könnte diese Problematik verstärken.

Neben der Vermeidung eines Selbstreports von Körpergewicht und -größe sollte darauf geachtet werden, dass der prägravid BMI zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft – idealerweise jedoch bereits vor dem Eintritt in die Gravidität – bestimmt wird, um den präkonzeptionellen BMI möglichst exakt dokumentieren zu können (141, 267). Zudem sollte der prägravid Taillenumfang als direktes und simpel zu erhebendes Maß der metabolisch relevanten Adipositas in zukünftige Studien miteinbezogen werden (268, 269).

In der letzten Zeit rückten neben fetalen und perinatalen Komplikationen mütterlicher Adipositas auch mögliche Langzeitauswirkungen auf die Nachkommen zunehmend in den Fokus der Forschung. Epidemiologische Studien und Tierstudien weisen darauf hin, dass

das gestörte intrauterine Milieu, in dem das Ungeborene heranwächst zu einer „fetalen Programmierung“, also zu einer intrauterinen Prägung fetaler Organsysteme, führt. Die Anpassung an die bei Adipositas bestehende Umgebung im Mutterleib könnte somit unter anderem in hypothalamischen Regelzentren für Nahrungsaufnahme und Sättigung sowie in Leber-, Pankreas-, Muskel- und Fettgewebe eine Fehlprogrammierung bzw. eine dauerhafte Fehlregulation bewirken (270–272). Die genauen Mechanismen hinter diesen Zusammenhängen sind noch weitestgehend unbekannt, epigenetische Veränderungen scheinen jedoch eine Rolle zu spielen (270–273).

Tatsächlich wurde mütterliche prägravid Adipositas als der bedeutendste antenatale Risikofaktor einer kindlichen Adipositas (140, 274–276) und zudem als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bereits im Kindesalter identifiziert (272, 274, 277). Dieses erhöhte Risiko für kardiometabolische Erkrankungen und Adipositas setzt sich auch im Erwachsenenalter der Nachkommen präkonzeptionell fettleibiger Mütter fort (272, 273, 276), womit die Gefahr steigt, dass Komorbiditäten und Komplikationen der Adipositas wiederholt von einer Generation an die nächste weitergegeben werden.

Exzessive GWG wird ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Adipositas und kardiometabolische Erkrankungen des Nachkommen sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter assoziiert (272, 273). Außerdem stellte sich heraus, dass das Risiko für eine postpartale mütterliche Gewichtsretention im Falle einer die IOM-Richtlinien überschreitenden GWG sowohl kurz- als auch langfristig unabhängig vom präkonzeptionellen BMI steigt (278–280). Ob die Retention höher bei Normalgewicht oder bei prägravid Fettleibigkeit ausfällt, ist derzeit noch unklar (278, 280). Jedenfalls unterliegen adipöse Frauen einem höheren Risiko als normalgewichtige für eine über die IOM-Empfehlungen hinausgehende GWG (146–148). Die Einhaltung der empfohlenen GWG reduziert somit sowohl bei Normal- als auch bei Übergewicht das Risiko, dass Frauen in die nächste Schwangerschaft mit einem höheren BMI als in die letzte eintreten und sich damit ein weiterer Circulus vitiosus schließt.

Metaanalysen der letzten Jahre, die den Effekt einer Lebensstil-Intervention während der Schwangerschaft, basierend entweder auf Diät, körperlicher Aktivität oder der Kombination aus beidem, untersuchten, stellten fest, dass diese Maßnahmen sowohl bei prägravid adipösen als auch normalgewichtigen Frauen die mittlere GWG bzw. das Risiko einer exzessiven GWG signifikant reduzierten (215–219). Hinsichtlich mütterlicher

Schwangerschaftskomplikationen wie GDM oder Präeklampsie und einiger neonataler Outcomes fielen die Ergebnisse teilweise widersprüchlich aus – insgesamt konnte trotz signifikanter GWG-Reduktion jedoch nicht auf eine Verbesserung des mütterlichen oder neonatalen Outcomes geschlossen werden. Ob ein langfristig positiver Effekt dieser Interventionen für Mutter und Kind besteht, ist aktuell unklar und bedarf zukünftiger Untersuchungen (215, 281). Jedenfalls wird Ärzten empfohlen, den BMI der Schwangeren bei jedem Kontakt zu messen und zu dokumentieren, über die empfohlene GWG zu informieren, angemessene Ziele der GWG zu vereinbaren und – da kein negativer Effekt auf irgendein Outcome gezeigt werden konnte – hinsichtlich Ernährung und physischer Aktivität zu beraten, um die GWG unter Einhaltung der aktuellen Empfehlungen zu minimieren (215, 216, 269, 282, 283). Bei Adipositas sollte zudem bereits in der frühen Schwangerschaft, also noch vor dem Screening in der 24.–28. SSW, eine Testung auf manifesten DM und GDM in Betracht gezogen werden (269).

Bisher scheinen Lebensstilinterventionen während der Schwangerschaften die GWG adipöser Frauen nicht so weit zu reduzieren, dass Gestationsverlauf und -ausgang positiv beeinflusst werden. Umso bedeutender ist es daher, dass sich Interventionen auch auf den Zeitraum vor sowie nach einer Schwangerschaft konzentrieren (281). Die präkonzeptionelle Periode stellt jenes Zeitfenster dar, in welchem die Chance besteht, die mütterliche Hormon- und Stoffwechsellage noch vor Beginn der Gravidität zu stabilisieren und damit Bedingungen für eine möglichst optimale Entwicklung des Kindes vor und nach der Geburt zu schaffen (268, 269). Einen wesentlichen Stellenwert nimmt hierbei die Messung von BMI und Taillenumfang, die Abklärung und gegebenenfalls Behandlung von Komorbiditäten wie Dyslipidämie, Diabetes oder Bluthochdruck, die Besprechung spezifischer Risiken einer adipösen Schwangerschaft sowie die Beratung und Hilfestellung hinsichtlich Lebensstil- Interventionen, Folsäure-Supplementation und in ausgewählten Fällen bezüglich einer chirurgischen Intervention ein (269, 284, 285).

Die Postpartalperiode stellt als Zeitraum, in dem Mütter vermehrt Kontakt zu Angehörigen der Gesundheitsberufe haben, eine wichtige Möglichkeit dar, um über das Risiko für eine Gewichtsretention, deren gesundheitliche Konsequenzen und mögliche Vermeidungsstrategien zu informieren (269, 286). Systematische Reviews mit Metaanalysen ergaben, dass diätische Maßnahmen und physische Aktivität, vor allem in Kombination und wenn diese unter professioneller Anleitung und Aufsicht erfolgen, die Gewichtsabnahme normalgewichtiger und auch adipöser Frauen nach der Geburt signifikant

unterstützten können (287–289). Gleichzeitig zeigten diese Interventionen keine negativen Auswirkungen auf das Stillen und das Wachstum des Kindes (289, 290).

In Summe sprechen Studienergebnisse der letzten Jahre dafür, dass die Kombination aus Information und professionell geleiteten physischen und diätischen Interventionen einen effektiven Ansatzpunkt darstellen könnte, das Risiko einer erhöhten GWG und einer Gewichtsretention nach der Schwangerschaft zu senken. Für konkrete Empfehlungen müssen Parameter wie Dauer, Frequenz, Setting, Adhärenz oder Kosteneffizienz und darüber hinaus individuelle Motivationsstrategien sowie das Langzeit-Outcome für Mutter und Kind ausführlich mit Hilfe hochqualitativer Studien untersucht werden (215, 216, 281, 288). Um negativen Auswirkungen auf Fetus und Kind effektiv entgegenzuwirken, sollte bereits präkonzeptionell mit einem interdisziplinären Management mütterlicher Adipositas begonnen werden. Mit dem Ziel die Gesundheit der Mutter langfristig und damit auch in der folgenden Schwangerschaft zu fördern sowie gesunde Ernährung und körperliche Aktivität in den Alltag der Familien zu integrieren, gilt es, entsprechende Lebensstil-Interventionen auch nach der Schwangerschaft fortzusetzen und zu fördern (281, 283, 288).

Eine inflammatorische, hormonelle und metabolische Dysregulation, teilweise auf subklinischem Level, begünstigt in Schwangerschaften adipöser Frauen eine fehlgesteuerte Adaption des mütterlichen Organismus und die Entstehung eines gestörten intrauterinen Milieus. Wenngleich die genauen zugrundeliegenden Mechanismen bisher größtenteils unbekannt sind, lässt die Literatur keinen Zweifel daran, dass die Folge ein unabhängig von mütterlichen Komorbiditäten erhöhtes Risiko für zahlreiche fetale und perinatale Komplikationen ist. In Anbetracht der steigenden Prävalenz mütterlicher Fettleibigkeit und zunehmender Beweise dafür, dass in utero nicht nur die Gesundheit des Fetus und Neugeborenen beeinflusst wird, sondern auch langfristig Adipositas und kardiometabolische Erkrankungen des Nachkommen gefördert werden, gilt es, zukünftig die Mechanismen hinter diesen Zusammenhängen besser zu verstehen und bereits präkonzeptionell gesundheitspolitische Maßnahmen zu implementieren, die diesem Circulus vitiosus entgegensteuern.

Literaturverzeichnis

1. ÖAG - Österreichische Adipositas Gesellschaft. Was ist Adipositas? [Internet]. Ohne Datum [abgerufen am 13.07.2018]. URL: www.adipositas-austria.org/adipositas.html.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series, No. 894). Genf: World Health Organization. 2000.
3. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO: Zusammenfassung [Online-Dokument]. 2007. URL: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/98247/E89858G.pdf.
4. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Online-Dokument]. 2006 [abgerufen am 17.07.2018]. URL: www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=705&task=download.
5. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2018 [abgerufen am 14.07.2018]. URL: www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
6. World Health Organization. Obesity: Data and statistics [Internet]. Ohne Datum [abgerufen am 13.07.2018]. URL: www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics.
7. Statistik Austria. Body Mass Index [Internet]. 2015 [abgerufen am 14.07.2018]. URL: www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/index.html.
8. Kaindl M, Schipfer RK. Familien in Zahlen 2017: Statistische Informationen zu Familien in Österreich [Online-Dokument]. 2017 [abgerufen am 13.07.2018]. URL: www.oif.ac.at/fileadmin/OEIF/FiZ/fiz_2017.pdf.
9. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4:71. doi: 10.3389/fendo.2013.00071.
10. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7:30. doi: 10.3389/fendo.2016.00030.
11. Scherer PE. Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55(6):1537–45.
12. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117(6):241–50.
13. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci* 2016; 13(1):25–38.
14. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg.). *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage. Stuttgart, New York: Thieme. 2018.
15. Heinrich PC, Müller M, Graeve L (Hrsg.). *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer. 2014.
16. Weyerstahl T, Stauber M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme. 2013.
17. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Thieme. 2008.
18. Dudenhausen JW. *Praktische Geburtshilfe: Mit geburtshilflichen Operationen*. 21., erweiterte Auflage. Berlin, Boston: De Gruyter. 2011.
19. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2007; 30(6):1562–6.
20. Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: A relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life* 2016; 9(3):235–9.
21. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009; 10(2):194–203.
22. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.
23. Rechtsinformationssystem. Bundesrecht konsolidiert: Gesamte Rechtsvorschrift für Hebammengesetz [Internet]. 2017 [abgerufen am 30.08.2017]. URL: www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010804&ShowPrintPreview=True.

24. World Health Organization. Stillbirths [Internet]. Ohne Datum [abgerufen am 30.08.2017]. URL: www.who.int/maternal_child_adolescent/epidemiology/stillbirth/en/.
25. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311(15):1536–46.
26. World Health Organization. Maternal and perinatal health [Internet]. Ohne Datum [abgerufen am 30.09.2017]. URL: www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/maternal_perinatal/en/.
27. World Health Organization. Newborns: reducing mortality [Internet]. 2017 [abgerufen am 24.02.2018]. URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/en/.
28. Simhan HN. Antepartum Care of the Obese Patient. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(1):148–57.
29. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: Matched case-control study. *Hum Reprod* 2004; 19(7):1644–6.
30. Statistik Austria. Lebend- und Totgeborene seit 1871 [Internet]. Ohne Datum [abgerufen am 24.07.2018]. URL: www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/025423.html.
31. Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, Cousens S, Kumar R, Ibiebele I et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *The Lancet* 2011; 377(9775):1448–63.
32. Tennant PWG, Rankin J, Bell R. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: A cohort study from the North of England. *Hum Reprod* 2011; 26(6):1501–11.
33. O'Dwyer V, Monaghan B, Fattah C, Farah N, Kennelly MM, Turner MJ. Miscarriage after sonographic confirmation of an ongoing pregnancy in women with moderate and severe obesity. *Obes Facts* 2012; 5(3):393–8.
34. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death: A study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005; 106(2):250–9.
35. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: A systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29(6):507–13.
36. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010; 94(1):290–5.
37. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(3):223–8.
38. Yao R, Ananth CV, Park BY, Pereira L, Plante LA. Obesity and the risk of stillbirth: A population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(5):457.e1–9 doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.044.
39. Carmichael SL, Blumenfeld YJ, Mayo J, Wei E, Gould JB, Stevenson DK et al. Prepregnancy Obesity and Risks of Stillbirth. *PLoS ONE* 2015; 10(10):e0138549. doi: 10.1371/journal.pone.0138549.
40. Centre for Epidemiology (EpC). The Swedish Medical Birth Register: A summary of content and quality [Online-Dokument]. 2003 [abgerufen am 04.07.2018]. URL: www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/10655/2003-112-3_20031123.pdf.
41. Lindam A, Johansson S, Stephansson O, Wikström A-K, Cnattingius S. High Maternal Body Mass Index in Early Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality-A Population-Based Sibling Study in Sweden. *Am J Epidemiol* 2016; 184(2):98–105.
42. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2011; 377(9774):1331–40.
43. Mandujano A, Waters TP, Myers SA. The risk of fetal death: Current concepts of best gestational age for delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(3):207.e1-8.
44. Lee VR, Darney BG, Snowden JM, Main EK, Gilbert W, Chung J et al. Term elective induction of labour and perinatal outcomes in obese women: Retrospective cohort study. *BJOG* 2016; 123(2):271–8.
45. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 2014; 102(2):455–9.
46. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: A case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17(2):446–51.
47. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003; 79(5):1136–40.
48. Bellver J, Melo MAB, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: The potential role of the endometrium. *Fertil Steril* 2007; 88(2):446–51.

49. Metwally M, Preece R, Thomas J, Ledger W, Li TC. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: Preliminary evidence for an endometrial defect. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12:75. doi: 10.1186/1477-7827-12-75.
50. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Kakui K, Takemura M, Nuamah MA et al. Possible Role of Placental Leptin in Pregnancy. *ENDO* 2002; 19(1):65–72.
51. Bajoria R, Sooranna SR, Ward BS, Chatterjee R. Prospective function of placental leptin at maternal-fetal interface. *Placenta* 2002; 23(2-3):103–15.
52. Laird SM, Quinton ND, Anstie B, Li TC, Blakemore AI. Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: Correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2001; 16(9):2008–13.
53. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: A review. *Fertil Steril* 2002; 77(3):433–44.
54. The Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA* 2011; 306(22):2459–68.
55. Bodnar LM, Parks WT, Perkins K, Pugh SJ, Platt RW, Feghali M et al. Maternal prepregnancy obesity and cause-specific stillbirth. *Am J Clin Nutr* 2015; 102(4):858–64.
56. Higgins L, Mills TA, Greenwood SL, Cowley EJ, Sibley CP, Jones RL. Maternal obesity and its effect on placental cell turnover. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(8):783–8.
57. Hulthén Varli I, Petersson K, Kublickas M, Papadogiannakis N. Both acute and chronic placental inflammation are overrepresented in term stillbirths: A case-control study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012; 2012:293867. doi: 10.1155/2012/293867.
58. Leon-Garcia SM, Roeder HA, Nelson KK, Liao X, Pizzo DP, Laurent LC et al. Maternal obesity and sex-specific differences in placental pathology. *Placenta* 2016; 38:33–40.
59. Myatt L, Maloyan A. Obesity and Placental Function. *Semin Reprod Med* 2016; 34(1):42–9.
60. Hayes EK, Lechowicz A, Petrik JJ, Storozhuk Y, Paez-Parent S, Dai Q et al. Adverse fetal and neonatal outcomes associated with a life-long high fat diet: Role of altered development of the placental vasculature. *PLoS ONE* 2012; 7(3):e33370. doi: 10.1371/journal.pone.0033370.
61. Frias AE, Morgan TK, Evans AE, Rasanen J, Oh KY, Thornburg KL et al. Maternal high-fat diet disturbs uteroplacental hemodynamics and increases the frequency of stillbirth in a nonhuman primate model of excess nutrition. *Endocrinology* 2011; 152(6):2456–64.
62. Schmatz M, Madan J, Marino T, Davis J. Maternal obesity: The interplay between inflammation, mother and fetus. *J Perinatol* 2010; 30(7):441–6.
63. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4231–7.
64. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6):1923–35.
65. Huang L, Liu J, Feng L, Chen Y, Zhang J, Wang W. Maternal prepregnancy obesity is associated with higher risk of placental pathological lesions. *Placenta* 2014; 35(8):563–9.
66. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(5):517.e1-6.
67. Woolner AMF, Bhattacharya S. Obesity and stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(3):415–26.
68. Felisbino-Mendes MS, Matozinhos FP, Miranda JJ, Villamor E, Velasquez-Melendez G. Maternal obesity and fetal deaths: Results from the Brazilian cross-sectional Demographic Health Survey, 2006. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:5. doi: 10.1186/1471-2393-14-5.
69. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: A meta-analysis. *Obes Rev* 2008; 9(6):635–83.
70. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest* 2001; 120(5):1448–54.
71. Sadler TW. *Taschenlehrbuch Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 12. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme. 2014:180-200.
72. World Health Organization. Congenital anomalies [Internet]. 2016 [abgerufen am 17.08.2017]. URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/.
73. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686:349–64.
74. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Söderling J, Pasternak B, Stephansson O et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: Cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ* 2017; 357:j2563. doi: 10.1136/bmj.j2563.

75. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301(6):636–50.
76. Huang H-Y, Chen H-L, Feng L-P. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2017; 11(2):188–97.
77. Cai G-j, Sun X-x, Zhang L, Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(2):91–117.
78. Blanco R, Colombo A, Suazo J. Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: A meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53(8):699–704.
79. Zwink N, Jenetzky E, Brenner H. Parental risk factors and anorectal malformations: Systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:25. doi: 10.1186/1750-1172-6-25.
80. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(6):611–9.
81. Zhu Y, Chen Y, Feng Y, Di Yu, Mo X. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in infants: A meta-analysis. *Congenit Heart Dis* 2018; 13(2):271–81.
82. Gilboa SM, Correa A, Botto LD, Rasmussen SA, Waller DK, Hobbs CA et al. Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(1):51.e1-51.e10.
83. Mills JL, Troendle J, Conley MR, Carter T, Druschel CM. Maternal obesity and congenital heart defects: A population-based study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(6):1543–9.
84. Madsen NL, Schwartz SM, Lewin MB, Mueller BA. Prepregnancy body mass index and congenital heart defects among offspring: A population-based study. *Congenit Heart Dis* 2013; 8(2):131–41.
85. Löf Granström A, Svenningsson A, Hagel E, Oddsberg J, Nordenskjöld A, Wester T. Maternal Risk Factors and Perinatal Characteristics for Hirschsprung Disease. *Pediatrics* 2016; 138(1):e20154608. doi: 10.1542/peds.2015-4608.
86. Keppler-Noreuil KM, Conway KM, Shen D, Rhoads AJ, Carey JC, Romitti PA. Clinical and risk factor analysis of cloacal defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Med Genet A* 2017; 173(11):2873–85.
87. Blomberg MI, Källén B. Maternal obesity and morbid obesity: The risk for birth defects in the offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(1):35–40.
88. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz A-M et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(8):745–50.
89. Macumber I, Schwartz S, Leca N. Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(4):635–42.
90. Groen In 't Woud S, Renkema KY, Schreuder MF, Wijers CHW, van der Zanden LFM, Knoers NVAM et al. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016; 106(7):596–603.
91. Hildebrand E, Källén B, Josefsson A, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. *Prenat Diagn* 2014; 34(4):310–5.
92. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: Population based study. *BMJ : British Medical Journal* 2006; 333:177. doi: 10.1136/bmj.38856.692986.AE.
93. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3):237.e1-9.
94. Parnell AS, Correa A, Reece EA. Pre-pregnancy Obesity as a Modifier of Gestational Diabetes and Birth Defects Associations: A Systematic Review. *Matern Child Health J* 2017; 21(5):1105–20.
95. Martínez-Frías ML, Frías JP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(6):775–81.
96. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010; 39(suppl_1):i110-21.
97. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
98. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: A meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep* 2015; 5:8506. doi: 10.1038/srep08506.

99. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *MedGenMed* 2006; 8(4):59.
100. Thomas-Valdés S, Tostes MdGV, Anunciação PC, Da Silva BP, Sant'Ana HMP. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57(15):3332–43.
101. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(11):1029–36.
102. Tinker SC, Hamner HC, Berry RJ, Bailey LB, Pfeiffer CM. Does obesity modify the association of supplemental folic acid with folate status among nonpregnant women of childbearing age in the United States? *Birth defects research (Part A)* 2012; 94(10):749–55.
103. Bird JK, Ronnenberg AG, Choi S-W, Du F, Mason JB, Liu Z. Obesity is associated with increased red blood cell folate despite lower dietary intakes and serum concentrations. *J Nutr* 2015; 145(1):79–86.
104. Masho SW, Bassyouni A, Cha S. Pre-pregnancy obesity and non-adherence to multivitamin use: Findings from the National Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (2009-2011). *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16:210. doi: 10.1186/s12884-016-1002-0.
105. McKeating A, O'Higgins A, Turner C, McMahon L, Sheehan SR, Turner MJ. The relationship between unplanned pregnancy and maternal body mass index 2009-2012. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015; 20(6):409–18.
106. Paladini D. Sonography in obese and overweight pregnant women: Clinical, medicolegal and technical issues. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(6):720–9.
107. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 2009; 113(5):1001–7.
108. Aagaard-Tillery KM, Flint Porter T, Malone FD, Nyberg DA, Collins J, Comstock CH et al. Influence of maternal BMI on genetic sonography in the FaSTER trial. *Prenat Diagn* 2010; 30(1):14–22.
109. Best KE, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Impact of maternal body mass index on the antenatal detection of congenital anomalies. *BJOG* 2012; 119(12):1503–11.
110. Tsai P-JS, Loichinger M, Zalud I. Obesity and the challenges of ultrasound fetal abnormality diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(4):320–7.
111. Shaw GM, Carmichael SL. Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. *Epidemiology* 2008; 19(4):616–20.
112. World Health Organization. Preterm birth [Internet]. 2016 [abgerufen am 17.09.2017]. URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/.
113. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R et al. Maternal BMI and preterm birth: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(11):957–70.
114. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: Systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010; 341:c3428. doi: 10.1136/bmj.c3428.
115. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: A systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015; 16(8):621–38.
116. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy A-K, Persson M, Wikström A-K et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013; 309(22):2362–70.
117. Shaw GM, Wise PH, Mayo J, Carmichael SL, Ley C, Lyell DJ et al. Maternal prepregnancy body mass index and risk of spontaneous preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014; 28(4):302–11.
118. Kim SS, Mendola P, Zhu Y, Hwang BS, Grantz KL. Spontaneous and indicated preterm delivery risk is increased among overweight and obese women without prepregnancy chronic disease. *BJOG* 2017; 124(11):1708–16.
119. Zhong Y, Cahill AG, Macones GA, Zhu F, Odibo AO. The association between prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am J Perinatol* 2010; 27(4):293–8.
120. Lutsiv O, Mah J, Beyene J, McDonald SD. The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: A systematic review and meta-analyses. *Obes Rev* 2015; 16(7):531–46.
121. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *International journal of obesity* 2001; 25:1175–82.
122. Magann EF, Doherty DA, Sandlin AT, Chauhan SP, Morrison JC. The effects of an increasing gradient of maternal obesity on pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53(3):250–7.
123. Hadley EE, Discacciati A, Costantine MM, Munn MB, Pacheco LD, Saade GR et al. Maternal obesity is associated with chorioamnionitis and earlier indicated preterm delivery among expectantly managed women with preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017:1-8 doi: 10.1080/14767058.2017.1378329 [Epub ahead of print].

124. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB, Weiner SJ, Sibai BM et al. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 113(1):48–52.
125. Liabsuetrakul T, Suntharasaj T, Suwanrath C, Leetanaporn R, Rattanaprueksachart R, Tuntiseranee P. Serial translabial sonographic measurement of cervical dimensions between 24 and 34 weeks' gestation in pregnant Thai women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(2):168–73.
126. Palatnik A, Miller ES, Son M, Kominiarek MA. Association among Maternal Obesity, Cervical Length, and Preterm Birth. *Am J Perinatol* 2017; 34(5):471–9.
127. Spong CY. Defining "term" pregnancy: Recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013; 309(23):2445–6.
128. Heslehurst N, Vieira R, Hayes L, Crowe L, Jones D, Robalino S et al. Maternal body mass index and post-term birth: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2017; 18(3):293–308.
129. Galal M, Symonds I, Murray H, Petraglia F, Smith R. Postterm pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn* 2012; 4(3):175–87.
130. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 146: Management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1):390–6.
131. Beyer DA, Amari F, Lüdders DW, Diedrich K, Weichert J. Obesity decreases the chance to deliver spontaneously. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(5):981–8.
132. Denison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG* 2008; 115(6):720–5.
133. Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (6):CD004945. doi: 10.1002/14651858.CD004945.pub3.
134. Wood S, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. *BJOG* 2014; 121(6):674–85;
135. Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2014; 186(9):665–73.
136. Gibbs Pickens CM, Kramer MR, Howards PP, Badell ML, Caughey AB, Hogue CJ. Term Elective Induction of Labor and Pregnancy Outcomes Among Obese Women and Their Offspring. *Obstet Gynecol* 2018; 131(1):12–22.
137. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG* 2011; 118(5):578–88.
138. Ghosh RE, Berild JD, Sterrantino AF, Toledano MB, Hansell AL. Birth weight trends in England and Wales (1986-2012): Babies are getting heavier. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103(3):F264-F270.
139. Campbell S. Fetal macrosomia: A problem in need of a policy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(1):3–10. doi: 10.1002/uog.13268.
140. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(4):e61627. doi: 10.1371/journal.pone.0061627.
141. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014; 2014:640291. doi: 10.1155/2014/640291.
142. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2011; 118(2):305–12.
143. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu HM. Association of Maternal Body Mass Index, Excessive Weight Gain, and Gestational Diabetes Mellitus With Large-for-Gestational-Age Births. *Obstetrics & Gynecology* 2014; 123(4):737–44.
144. Shin D, Song WO. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(14):1679–86.
145. Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME et al. Obstetric and Neonatal Risks Among Obese Women Without Chronic Disease. *Obstet Gynecol* 2016; 128(1):104–12.
146. Rasmussen KM, Yaktine AL. *Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines*. Washington DC: National Academies Press. 2009.
147. Deputy NP, Sharma AJ, Kim SY, Hinkle SN. Prevalence and characteristics associated with gestational weight gain adequacy. *Obstet Gynecol* 2015; 125(4):773–81.

148. Restall A, Taylor RS, Thompson JMD, Flower D, Dekker GA, Kenny LC et al. Risk factors for excessive gestational weight gain in a healthy, nulliparous cohort. *J Obes* 2014; 2014:148391. doi: 10.1155/2014/148391.
149. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: What obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21(6):521–6.
150. Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos M-K, Deierlein A, Mumford S, Knaack J et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: Birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(4):339.e1-14.
151. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017; 317(21):2207–25.
152. Ferraro ZM, Barrowman N, Prud'homme D, Walker M, Wen SW, Rodger M et al. Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(5):538–42.
153. Li N, Liu E, Guo J, Pan L, Li B, Wang P et al. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes. *PLoS ONE* 2013; 8(12):e82310. doi: 10.1371/journal.pone.0082310.
154. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35(4):780–6.
155. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care* 2013; 36(1):56–62.
156. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(4):1100–3.
157. Carlsen EM, Renault KM, Nørgaard K, Nilas L, Jensen JEB, Hyldstrup L et al. Newborn regional body composition is influenced by maternal obesity, gestational weight gain and the birthweight standard score. *Acta Paediatr* 2014; 103(9):939–45.
158. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(4):416.e1-6.
159. Hull HR, Thornton JC, Ji Y, Paley C, Rosenn B, Mathews P et al. Higher infant body fat with excessive gestational weight gain in overweight women. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(3):211.e1-7.
160. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(36):15430–5.
161. Modi N, Murgasova D, Ruager-Martin R, Thomas EL, Hyde MJ, Gale C et al. The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content. *Pediatr Res* 2011; 70(3):287–91.
162. Starling AP, Brinton JT, Glueck DH, Shapiro AL, Harrod CS, Lynch AM et al. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(2):302–9.
163. Friis CM, Qvigstad E, Paasche Roland MC, Godang K, Voldner N, Bollerslev J et al. Newborn body fat: Associations with maternal metabolic state and placental size. *PLoS ONE* 2013; 8(2):e57467. doi: 10.1371/journal.pone.0057467.
164. Higgins L, Greenwood SL, Wareing M, Sibley CP, Mills TA. Obesity and the placenta: A consideration of nutrient exchange mechanisms in relation to aberrant fetal growth. *Placenta* 2011; 32(1):1–7.
165. Jones HN, Jansson T, Powell TL. IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cells through STAT3 and increased expression of SNAT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 297(5):C1228-35.
166. Aye ILMH, Jansson T, Powell TL. TNF- α stimulates System A amino acid transport in primary human trophoblast cells mediated by p38 MAPK signaling. *Physiol Rep* 2015; 3(10):e12594. doi: 10.14814/phy2.12594.
167. Radaelli T, Uvena-Celebrezze J, Minium J, Huston-Presley L, Catalano P, Hauguel-De Mouzon S. Maternal interleukin-6: Marker of fetal growth and adiposity. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13(1):53–7.
168. Lager S, Jansson N, Olsson AL, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Effect of IL-6 and TNF- α on fatty acid uptake in cultured human primary trophoblast cells. *Placenta* 2011; 32(2):121–7.
169. Aye ILMH, Powell TL, Jansson T. Review: Adiponectin - the missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth? *Placenta* 2013; 34 Suppl:S40-5.
170. Jones HN, Jansson T, Powell TL. Full-length adiponectin attenuates insulin signaling and inhibits insulin-stimulated amino Acid transport in human primary trophoblast cells. *Diabetes* 2010; 59(5):1161–70.
171. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol* 2016; 8(2):101–9.

172. Aye ILMH, Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(41):12858–63.
173. Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A. Role of leptin in pregnancy: Consequences of maternal obesity. *Placenta* 2013; 34(3):205–11.
174. von Versen-Höyneck F, Rajakumar A, Parrott MS, Powers RW. Leptin affects system A amino acid transport activity in the human placenta: Evidence for STAT3 dependent mechanisms. *Placenta* 2009; 30(4):361–7.
175. Jansson N, Greenwood SL, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Leptin stimulates the activity of the system A amino acid transporter in human placental villous fragments. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1205–11.
176. Ericsson A, Hamark B, Jansson N, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Hormonal regulation of glucose and system A amino acid transport in first trimester placental villous fragments. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288(3):R656-62.
177. Farley DM, Choi J, Dudley DJ, Li C, Jenkins SL, Myatt L et al. Placental amino acid transport and placental leptin resistance in pregnancies complicated by maternal obesity. *Placenta* 2010; 31(8):718–24.
178. Jansson N, Nilfelt A, Gellerstedt M, Wennergren M, Rossander-Hulthén L, Powell TL et al. Maternal hormones linking maternal body mass index and dietary intake to birth weight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(6):1743–9.
179. Roos S, Kanai Y, Prasad PD, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental amino acid transporter activity by mammalian target of rapamycin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296(1):C142-50.
180. Roos S, Powell TL, Jansson T. Placental mTOR links maternal nutrient availability to fetal growth. *Biochem Soc Trans* 2009; 37(Pt 1):295–8.
181. Roos S, Lagerlöf O, Wennergren M, Powell TL, Jansson T. Regulation of amino acid transporters by glucose and growth factors in cultured primary human trophoblast cells is mediated by mTOR signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 297(3):C723-31.
182. Rosario FJ, Kanai Y, Powell TL, Jansson T. Mammalian target of rapamycin signalling modulates amino acid uptake by regulating transporter cell surface abundance in primary human trophoblast cells. *J Physiol (Lond)* 2013; 591(3):609–25.
183. Jansson T, Aye ILMH, Goberdhan DCI. The emerging role of mTORC1 signaling in placental nutrient-sensing. *Placenta* 2012; 33(Suppl 2):e23-9.
184. Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. Activation of placental insulin and mTOR signaling in a mouse model of maternal obesity associated with fetal overgrowth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310(1):R87-93.
185. Jansson N, Rosario FJ, Gaccioli F, Lager S, Jones HN, Roos S et al. Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1):105–13.
186. Kavitha JV, Rosario FJ, Nijland MJ, McDonald TJ, Wu G, Kanai Y et al. Down-regulation of placental mTOR, insulin/IGF-I signaling, and nutrient transporters in response to maternal nutrient restriction in the baboon. *FASEB J* 2014; 28(3):1294–305.
187. Rosario FJ, Jansson N, Kanai Y, Prasad PD, Powell TL, Jansson T. Maternal protein restriction in the rat inhibits placental insulin, mTOR, and STAT3 signaling and down-regulates placental amino acid transporters. *Endocrinology* 2011; 152(3):1119–29.
188. Vaughan OR, Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. Regulation of Placental Amino Acid Transport and Fetal Growth. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 145:217–51.
189. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: A study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111(1):9–14.
190. Salihu HM, Weldeleselasse HE, Rao K, Marty PJ, Whiteman VE. The impact of obesity on maternal morbidity and feto-infant outcomes among macrosomic infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(9):1088–94.
191. Gaudet L, Wen SW, Walker M. The Combined Effect of Maternal Obesity and Fetal Macrosomia on Pregnancy Outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2014; 36(9):776–84.
192. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: A meta-analysis. *Obes Rev* 2007; 8(5):385–94.
193. Sheiner E, Levy A, Menes TS, Silverberg D, Katz M, Mazor M. Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18(3):196–201.
194. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, Smith WCS, Bhattacharya S. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women - systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev* 2009; 10(1):28–35.

195. Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: A retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG* 2013; 120(8):932–9.
196. Hollowell J, Pillas D, Rowe R, Linsell L, Knight M, Brocklehurst P. The impact of maternal obesity on intrapartum outcomes in otherwise low risk women: Secondary analysis of the Birthplace national prospective cohort study. *BJOG* 2014; 121(3):343–55.
197. Kerrigan AM, Kingdon C. Maternal obesity and pregnancy: A retrospective study. *Midwifery* 2010; 26(1):138–46.
198. Sebastián Manzanares G, Angel Santalla H, Irene Vico Z, López Criado MS, Alicia Pineda L, José Luis Gallo V. Abnormal maternal body mass index and obstetric and neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(3):308–12.
199. Blomberg M. Maternal obesity, mode of delivery, and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 2013; 122(1):50–5.
200. Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2012; 87(1):229–43.
201. Karlström A, Lindgren H, Hildingsson I. Maternal and infant outcome after caesarean section without recorded medical indication: Findings from a Swedish case-control study. *BJOG* 2013; 120(4):479–86.
202. American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 184: Vaginal Birth After Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol* 2017; 130(5):e217–e233.
203. Taylor LK, Simpson JM, Roberts CL, Olive EC, Henderson-Smart DJ. Risk of complications in a second pregnancy following caesarean section in the first pregnancy: A population-based study. *Med J Aust* 2005; 183(10):515–9.
204. Kominiarek MA, Zhang J, VanVeldhuisen P, Troendle J, Beaver J, Hibbard JU. Contemporary labor patterns: The impact of maternal body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(3):244.e1–8.
205. Norman SM, Tuuli MG, Odibo AO, Caughey AB, Roehl KA, Cahill AG. The effects of obesity on the first stage of labor. *Obstet Gynecol* 2012; 120(1):130–5.
206. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5 Pt 1):943–51.
207. Carlhäll S, Källén K, Blomberg M. Maternal body mass index and duration of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 171(1):49–53.
208. Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG* 2007; 114(3):343–8.
209. Cheng YW, Hopkins LM, Laros RK, Caughey AB. Duration of the second stage of labor in multiparous women: Maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(6):585.e1–6.
210. Robinson BK, Mapp DC, Bloom SL, Rouse DJ, Spong CY, Varner MW et al. Increasing maternal body mass index and characteristics of the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2011; 118(6):1309–13.
211. Cheng YW, Shaffer BL, Bryant AS, Caughey AB. Length of the first stage of labor and associated perinatal outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010; 116(5):1127–35.
212. Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. *Obstet Gynecol* 2010; 115(5):989–97.
213. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstetrics & Gynecology* 2009; 114(2):386–97.
214. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(2):128.e1–7.
215. The International Weight Management in Pregnancy (i-WIP) Collaborative Group. Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: Meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ* 2017; 358:j3119. doi: 10.1136/bmj.j3119.
216. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: Meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* 2012; 344:e2088. doi: 10.1136/bmj.e2088.
217. Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, Poston L, Doyle P. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: Systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10:47. doi: 10.1186/1741-7015-10-47.
218. Muktabant B, Lawrie TA, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6):CD007145. doi: 10.1002/14651858.CD007145.pub3.
219. Tanentsapf I, Heitmann BL, Adegboye ARA. Systematic review of clinical trials on dietary interventions to prevent excessive weight gain during pregnancy among normal weight, overweight and obese women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11:81. doi: 10.1186/1471-2393-11-81.

220. Pevzner L, Powers BL, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6):1315–21.
221. Ronzoni S, Rosen H, Melamed N, Porat S, Farine D, Maxwell C. Maternal Obesity Class as a Predictor of Induction Failure: A Practical Risk Assessment Tool. *Am J Perinatol* 2015; 32(14):1298–304.
222. Nuthalapaty FS, Rouse DJ, Owen J. The association of maternal weight with cesarean risk, labor duration, and cervical dilation rate during labor induction. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 103(3):452–6.
223. Cheng YW, Delaney SS, Hopkins LM, Caughey AB. The association between the length of first stage of labor, mode of delivery, and perinatal outcomes in women undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(5):477.e1-7.
224. Ruhstaller K. Induction of labor in the obese patient. *Semin Perinatol* 2015; 39(6):437–40.
225. Carlson NS, Lowe NK. Intrapartum management associated with obesity in nulliparous women. *J Midwifery Womens Health* 2014; 59(1):43–53.
226. Bogaerts A, Witters I, van den Bergh BRH, Jans G, Devlieger R. Obesity in pregnancy: Altered onset and progression of labour. *Midwifery* 2013; 29(12):1303–13.
227. Wuntakal R, Kaler M, Hollingworth T. Women with high BMI: Should they be managed differently due to antagonising action of leptin in labour? *Med Hypotheses* 2013; 80(6):767–8.
228. Jie Z, Kendrick A, Quenby S, Wray S. Contractility and calcium signaling of human myometrium are profoundly affected by cholesterol manipulation: Implications for labor? *Reprod Sci* 2007; 14(5):456–66.
229. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG* 2005; 112(6):768–72.
230. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No 178: Shoulder Dystocia. *Obstet Gynecol* 2017; 129(5):e123-e133.
231. Zhang C, Wu Y, Li S, Zhang D. Maternal prepregnancy obesity and the risk of shoulder dystocia: A meta-analysis. *BJOG* 2018; 125(4):407–13.
232. Robinson H, Tkatch S, Mayes C, Bott N, Okun N. Is maternal obesity a predictor of shoulder dystocia? *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101(1):24–7.
233. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103(2):219–24.
234. Gottlieb AG, Galan HL. Shoulder dystocia: An update. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(3):501-31.
235. Chauhan SP, Blackwell SB, Ananth CV. Neonatal brachial plexus palsy: Incidence, prevalence, and temporal trends. *Semin Perinatol* 2014; 38(4):210–8.
236. Freeman MD, Goodyear SM, Leith WM. A multistate population-based analysis of linked maternal and neonatal discharge records to identify risk factors for neonatal brachial plexus injury. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 136(3):331–6.
237. Johansson S, Villamor E, Altman M, Bonamy A-KE, Granath F, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: A population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2014; 349:g6572. doi: 10.1136/bmj.g6572.
238. Nohr EA, Villamor E, Vaeth M, Olsen J, Cnattingius S. Mortality in infants of obese mothers: Is risk modified by mode of delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(3):363–71.
239. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 644: The Apgar Score. *Obstet Gynecol* 2015; 126(4):e52-5.
240. Persson M, Johansson S, Villamor E, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity and risks of severe birth-asphyxia-related complications in term infants: A population-based cohort study in Sweden. *PLoS Med* 2014; 11(5):e1001648. doi: 10.1371/journal.pmed.1001648.
241. Straube S, Voigt M, Jorch G, Hallier E, Briese V, Borchardt U. Investigation of the association of Apgar score with maternal socio-economic and biological factors: An analysis of German perinatal statistics. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282(2):135–41.
242. MacInnis N, Woolcott CG, McDonald S, Kuhle S. Population Attributable Risk Fractions of Maternal Overweight and Obesity for Adverse Perinatal Outcomes. *Sci Rep* 2016; 6:22895. doi: 10.1038/srep22895.
243. Zhu T, Tang J, Zhao F, Qu Y, Mu D. Association between maternal obesity and offspring Apgar score or cord pH: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5:18386. doi: 10.1038/srep18386.
244. Minsart A-F, Buekens P, Spiegelaere M de, Englert Y. Neonatal outcomes in obese mothers: A population-based analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:36. doi: 10.1186/1471-2393-13-36.

245. Raatikainen K, Heiskanen N, Heinonen S. Transition from overweight to obesity worsens pregnancy outcome in a BMI-dependent manner. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(1):165–71.
246. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010; 117(5):575–84.
247. Kalk P, Guthmann F, Krause K, Relle K, Godes M, Gossing G et al. Impact of maternal body mass index on neonatal outcome. *Eur J Med Res* 2009; 14(5):216–22.
248. McIntyre HD, Gibbons KS, Flenady VJ, Callaway LK. Overweight and obesity in Australian mothers: Epidemic or endemic? *Med J Aust* 2012; 196(3):184–8.
249. Abenhaim HA, Kinch RA, Morin L, Benjamin A, Usher R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275(1):39–43.
250. Bautista-Castaño I, Henriquez-Sanchez P, Alemán-Perez N, García-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, García-Hernández JA et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PLoS ONE* 2013; 8(11):e80410. doi: 10.1371/journal.pone.0080410.
251. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10(1):56. doi: 10.1186/1471-2393-10-56.
252. Vinturache AE, McDonald S, Slater D, Tough S. Perinatal outcomes of maternal overweight and obesity in term infants: A population-based cohort study in Canada. *Sci Rep* 2015; 5:9334. doi: 10.1038/srep09334.
253. Baugh N, Harris DE, Aboueissa A-M, Sarton C, Lichter E. The Impact of Maternal Obesity and Excessive Gestational Weight Gain on Maternal and Infant Outcomes in Maine: Analysis of Pregnancy Risk Assessment Monitoring System Results from 2000 to 2010. *J Pregnancy* 2016; 2016:5871313. doi: 10.1155/2016/5871313.
254. Papachatzis E, Dimitriou G, Dimitropoulos K, Vantarakis A. Pre-pregnancy obesity: Maternal, neonatal and childhood outcomes. *J Neonatal Perinatal Med* 2013; 6(3):203–16.
255. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust* 2006; 184(2):56–9.
256. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(3):242–7.
257. García-Patterson A, Aulinas A, María MÁ, Ubeda J, Orellana I, Ginovart G et al. Maternal body mass index is a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5):1623–8.
258. Collins K, Oehmen R, Mehta S. Effect of obesity on neonatal hypoglycaemia in mothers with gestational diabetes: A comparative study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018; 58(3):291–7.
259. Roman AS, Rebarber A, Fox NS, Klauser CK, Istwan N, Rhea D et al. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(5):723–7.
260. Kleweis SM, Cahill AG, Odibo AO, Tuuli MG. Maternal Obesity and Rectovaginal Group B Streptococcus Colonization at Term. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2015; 2015:586767. doi: 10.1155/2015/586767.
261. Amir LH, Donath S. A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7:9. doi: 10.1186/1471-2393-7-9.
262. Turcksin R, Bel S, Galjaard S, Devlieger R. Maternal obesity and breastfeeding intention, initiation, intensity and duration: A systematic review. *Matern Child Nutr* 2014; 10(2):166–83.
263. Brunner Huber LR. Validity of self-reported height and weight in women of reproductive age. *Matern Child Health J* 2007; 11(2):137–44.
264. Fattah C, Farah N, O'Toole F, Barry S, Stuart B, Turner MJ. Body Mass Index (BMI) in women booking for antenatal care: Comparison between selfreported and digital measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144(1):32–4.
265. Sherry B, Jefferds ME, Grummer-Strawn LM. Accuracy of adolescent self-report of height and weight in assessing overweight status: A literature review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(12):1154–61.
266. Maukonen M, Männistö S, Tolonen H. A comparison of measured versus self-reported anthropometrics for assessing obesity in adults: A literature review. *Scand J Public Health* 2018; 46(5):565–79.
267. Russell A, Gillespie S, Satya S, Gaudet LM. Assessing the Accuracy of Pregnant Women in Recalling Pre-Pregnancy Weight and Gestational Weight Gain. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2013; 35(9):802–9.
268. Iessa N, Bérard A. Update on Prepregnancy Maternal Obesity: Birth Defects and Childhood Outcomes. *J Pediatr Genet* 2015; 4(2):71–83.

269. Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: Before conception, during pregnancy, and post partum. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016; 4(12):1037–49.
270. Penfold NC, Ozanne SE. Developmental programming by maternal obesity in 2015: Outcomes, mechanisms, and potential interventions. *Horm Behav* 2015; 76:143–52.
271. Galliano D, Bellver J. Female obesity: Short- and long-term consequences on the offspring. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(7):626–31.
272. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol* 2015; 30(11):1141–52.
273. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; 5(1):53–64.
274. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, Mouzon SH de et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(5):1303–13.
275. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: The role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics* 2004; 114(1):e29–36.
276. Rooney BL, Mathiason MA, Schauberger CW. Predictors of obesity in childhood, adolescence, and adulthood in a birth cohort. *Matern Child Health J* 2011; 15(8):1166–75.
277. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115(3):e290–6.
278. Nehring I, Schmoll S, Beyerlein A, Hauner H, Kries R von. Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(5):1225–31.
279. Mannan M, Doi SAR, Mamun AA. Association between weight gain during pregnancy and postpartum weight retention and obesity: A bias-adjusted meta-analysis. *Nutr Rev* 2013; 71(6):343–52.
280. Rong K, Yu K, Han X, Szeto IMY, Qin X, Wang J et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: A meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2015; 18(12):2172–82.
281. Hanson M, Barker M, Dodd JM, Kumanyika S, Norris S, Steegers E et al. Interventions to prevent maternal obesity before conception, during pregnancy, and post partum. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; 5(1):65–76.
282. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(3):438–48.
283. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 126(6):e112–26.
284. Jevc YB, Konje JC, Doshani A. Placental dysfunction in obese women and antenatal surveillance strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(3):350–64.
285. Arabin B, Stupin JH. Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy: Part 2: Evidence-based Risk Factors and Interventions. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74(7):646–55.
286. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S et al. Preconceptional and maternal obesity: Epidemiology and health consequences. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016; 4(12):1025–36.
287. Choi J, Fukuoka Y, Lee JH. The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on body weight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2013; 56(6):351–64.
288. Nascimento SL, Pudwell J, Surita FG, Adamo KB, Smith GN. The effect of physical exercise strategies on weight loss in postpartum women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38(5):626–35.
289. Amorim Adegbeye AR, Linne YM. Diet or exercise, or both, for weight reduction in women after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7):CD005627. doi: 10.1002/14651858.CD005627.pub3.
290. Lovelady C. Balancing exercise and food intake with lactation to promote post-partum weight loss. *Proc Nutr Soc* 2011; 70(2):181–4.