

**Aus der Frauenklinik des Klinikum Krefeld**

**Direktor: Prof. Dr. med. J. Baltzer**

**Dopplersonographisch darstellbare, reversible Widerstandserhöhungen  
der Arteria umbilicalis bei Einlingsschwangerschaften**

**Dissertation**

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**

**an der Medizinischen Fakultät der**

**Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von**

**Arnd Stricker**

**aus**

**Remscheid**

**2007**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Baltzer**

**Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. U. Hasbargen**

**Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

**Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2007**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Historischer Überblick .....	6
<b>2. Patientinnen und Methoden .....</b>	<b>10</b>
2.1 Methode.....	10
2.2 Patientinnen.....	10
2.2.1 Gesamtkollektiv .....	10
2.2.2 Ermittlung der Untersuchungsgruppe.....	11
2.2.3 Gruppeneinteilung der Untersuchungsgruppe mit pathologisch erhöhten Dopplerbefunden der A. umbilicalis .....	12
2.3 Charakteristika der Patientinnen innerhalb der Untersuchungsgruppe .....	15
2.3.1 Anamnese .....	15
2.3.2 Aktuelle Schwangerschaft .....	15
2.3.3 Ultraschalldaten .....	16
2.3.4 Geburt und Perinatalperiode.....	18
2.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden .....	19
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>20</b>
3.1 Anamnestische mütterliche Daten .....	20
3.2 Aktuelle Schwangerschaftsdaten der Mütter .....	21
3.3. Ultraschallbefunde.....	23
3.3.1 Biometrie, Fruchtwassermenge und Reifegrad der Plazenta .....	23
3.3.2 Dopplerbefunde der A. umbilicalis.....	24
3.3.3 Dopplerbefunde der Arteria cerebri media .....	25

3.3.4 Dopplerbefunde der Aa. uterinae .....	25
3.4 Geburt und Perinatalperiode .....	27
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>31</b>
4.1 Diskussion der Methode.....	32
4.2 Anamnestische mütterliche Daten .....	35
4.3 Befunde der aktuellen Schwangerschaft .....	35
4.3.1 Alter .....	35
4.3.2 Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft.....	36
4.3.3 Gewicht .....	38
4.3.4 Nikotinkonsum in der Schwangerschaft .....	38
4.4 Ultraschallbefunde.....	39
4.4.1 Biometrie, Fruchtwassermenge und Reifegrad der Plazenta .....	39
4.4.2 Dopplersonographie der A. umbilicalis .....	42
4.4.2.1 Strömungsverhältnisse während einer normalen Schwangerschaft .....	42
4.4.2.2 Strömungsverhältnisse während einer gestörten Schwangerschaft .....	44
4.4.2.2.1 Erhöhter Strömungswiderstand bei erhaltenem diastolischem Fluss ..	44
4.4.2.2.2 Erhöhter Strömungswiderstand mit enddiastolischem Null- oder Umkehrfluss.....	45
4.4.2.2.3 Reversible pathologische Strömungsmuster der A. umbilicalis .....	51
4.4.3 Dopplersonographie der A. cerebri media.....	54
4.4.4 Dopplersonographie der Arteriae uterinae .....	58
4.5 Geburt und Perinatalperiode .....	62
4.5.1 Gestationsalter und Geburtsmodus.....	62
4.5.2 Geburtsgewicht, APGAR- Bewertung und Blutgasanalyse.....	64
4.5.3 Übernahme auf die Kinderintensivstation und perinataler Tod.....	67

<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>70</b>
Literaturverzeichnis.....	73
Lebenslauf.....	82
Danksagung.....	83

# 1. Einleitung

## 1.1 Historischer Überblick

Die Bedeutung der Doppler-Ultraschall-Technik für die prä- und perinatale Einschätzung von Schwangerschaftsrisiken hat in den letzten 20 Jahren stark zugenommen. Sie ist zusammen mit CTG und biophysikalischem Profil zum wichtigsten Instrument der Beurteilung der fetoplazentaren Funktionseinheit geworden. Die Technik ist nach Christian Doppler benannt, der die Änderung der Wellenfrequenz in Abhängigkeit der Bewegung einer Lichtquelle hin bzw. weg vom Standort eines Betrachters beschrieb (22). Diese Frequenzänderung konnte später auch an Schallwellen nachgewiesen werden und ist das Grundprinzip des Doppler-Ultraschall (13).

Während die Messung der Blutgeschwindigkeit in peripheren Gefäßen bereits seit rund 40 Jahren Einzug in die klinische Routine gehalten hat (76), konnten die ersten für die Geburtshilfe relevanten Untersuchungen erst mit der Entwicklung von sogenannten Tiefen- Doppler- Schallköpfen erfolgen. Diese haben einen Frequenzbereich von 4 Megahertz und darunter und machen auf diese Weise die für die Geburtshilfe relevanten Gefäße der fetalen und maternalen Seite zugänglich.

Die ersten Berichte über den Einsatz der Dopplersonographie in der Geburtshilfe datieren aus dem Ende der siebziger Jahre (30). Daraufhin durchgeführte Untersuchungen belegen den Zusammenhang zwischen erhobenen Flussparametern und fetalen Gefahrenzuständen (14). Es gelang, dopplersonographisch messbare Veränderungen mit fetalen, eine Notsituation anzeigenden Blutwerten zu korrelieren (91, 92). Die Bedeutung der Dopplersonographie liegt in der Beurteilung und Vorhersagbarkeit fetaler Gefahrenzustände, wie Wachstumsretardierung, Asphyxie, Azidose oder einer Gestose (15).

Als Hinweis auf eine Hypoxie gilt hierbei der sogenannte "brain sparing effect". Dieser beschreibt eine Umverteilung des fetalen Blutvolumens von der Peripherie nach Zentral als Maßnahme zur Kompensation einer fetalen Minderperfusion und wurde bereits in den 60er Jahren beschrieben (75). Dieser Mechanismus wird in der fetalen Dopplersonographie durch eine Verminderung des Widerstands der A. cerebri media beschrieben.

Trotz der inzwischen etablierten Untersuchung von weiteren fetalen arteriellen Gefäßen wie der Aorta oder der Arteria cerebri media (ACM) oder fetalen venösen Gefäßen wie des Ductus venosus, nimmt die Arteria (A.) umbilicalis aufgrund der einfachen Messtechnik sowie hoher Reproduzierbarkeit eine bedeutende Stellung ein (3). Die Ergebnisse der arteriellen Dopplersonographie der A. umbilicalis korrelieren mit der Sauerstoffversorgung und dem Säure- Basen- Status des Feten (112).

Ein pathologischer Strömungsverlauf der A. umbilicalis korreliert mit einem schlechten perinatalen Outcome der Neugeborenen (108, 109, 66, 67, 31, 82, 29, 10, 7, 61, 69, 53, 101, 106, 99, 19, 88). Pathologische Flussmuster der A. umbilicalis können viele verschiedene Ursachen haben. Bekannt sind beispielsweise fetale Fehlbildungen oder hypertensive Erkrankungen der Schwangerschaft. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen pathologischen Widerstandswerten der A. umbilicalis und einer intrauterinen Wachstumsretardierung (5, 31). Gemeinsames morphologisches Korrelat einer Vielzahl von Gründen, die zu pathologischen Dopplerwerten der A. umbilicalis führen, sind krankhafte Veränderungen der Plazenta (105). Hierbei kommt es durch fehlerhafte Gefäßentwicklungen in der Plazenta zu einem erhöhten Flusswiderstand für das über die A. umbilicalis der Plazenta zugeführte Blut. Bei Feten mit einer normalen Herzleistung repräsentiert der in den Umbilicalarterien messbare Flusswiderstand den Strömungswiderstand der Plazenta (37).

In den bisher durchgeführten Studien zur Bedeutung pathologischer Flussparameter der A. umbilicalis wurden nur die letzten, nahe der Geburt erhobenen Dopplerbefunde auf ihre Bedeutung für das perinatale Outcome untersucht. Schwankende Verläufe zwischen pathologischen Flussparametern und normalen Dopplerbefunden wurden entweder nicht erwähnt, oder ihrer Tendenz nach in normal oder pathologisch eingeteilt (99).

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der in der klinischen Arbeit gemachten Beobachtung von sich wieder dauerhaft normalisierenden, vormals pathologischen Dopplerwerten der A. umbilicalis bei einer kleinen Gruppe von Schwangeren. Bisher ist keine Untersuchung zu dieser Gruppe bekannt. Es stellt sich die Frage, ob es sich hierbei um eine eigene Entität, eine Normvariante oder gar um einzelne Artefakte oder Messfehler handelt. Es ist nicht geklärt, ob der weitere Verlauf von Schwangerschaft und Perinatalperiode dem von Schwangerschaften ohne Erholung der pathologischen Dopplerparameter der A. umbilicalis ähnelt. Vor diesem Hintergrund erfolgt der Vergleich der Gruppe von Schwangeren mit einer Normalisierung der vormals pathologischen Dopplerparameter der A. umbilicalis mit einer Gruppe von Schwangeren mit ebenfalls pathologischen Dopplerparametern der A. umbilicalis, die sich im weiteren Verlauf aber nicht, oder nur vorübergehend normalisieren. Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Gruppen in Bezug auf anamnestische, die aktuelle Schwangerschaft, sowie die Geburt und Perinatalperiode betreffende Befunde könnten weiterhelfen, die Gruppe von Schwangerschaften mit sich wieder normalisierenden Dopplerwerten der A. umbilicalis zu charakterisieren und eine mögliche Bedeutung zu ermitteln.

Sollte die Gruppe der Patientinnen mit sich wieder dauerhaft normalisierenden Dopplerwerten der A. umbilicalis einheitliche Befundkonstellationen aufweisen, könnte

deren Kenntnis zudem zur verbesserten Einschätzung des Risikos der Feten innerhalb der Gruppe mit erhöhten Widerstandsparametern der A. umbilicalis beitragen.

## 2. Patientinnen und Methoden

### 2.1 Methode

Untersucht wurde die mögliche Bedeutung von sich wieder dauerhaft normalisierenden, vormals pathologischen Dopplerparametern der A. umbilicalis im Vergleich zu Schwangerschaften mit persistierenden pathologischen Dopplerwerten der A. umbilicalis.

Zu diesem Zweck erfolgte der retrospektive Vergleich dieser beiden Gruppen.

Vor- und nachgeburtlich erhobene mütterliche und kindliche Parameter wurden mit den Dopplerwerten korreliert.

### 2.2 Patientinnen

#### 2.2.1 Gesamtkollektiv

Bei den Patientinnen handelt es sich um 1744 Frauen die sich von Januar 1998 bis September 2003 einer dopplersonographischen Untersuchung in der Frauenklinik des Klinikums Krefeld zur Überwachung ihrer Schwangerschaft unterzogen haben. Insgesamt wurden 3811 Doppleruntersuchungen durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten sowohl im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, als auch ambulant in der Dopplersprechstunde der Klinik. Die dopplersonographische Untersuchung wurde aus unterschiedlichen Indikationsgründen vorgenommen:

- Überwachung von Risikoschwangerschaften mit bekannten anamnestischen Risiken
- Wachstumskontrolle bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit
- Überwachung von Risikoschwangerschaften mit befundeten Risiken
- Sonographische Überwachung von Feten mit Fehlbildungen

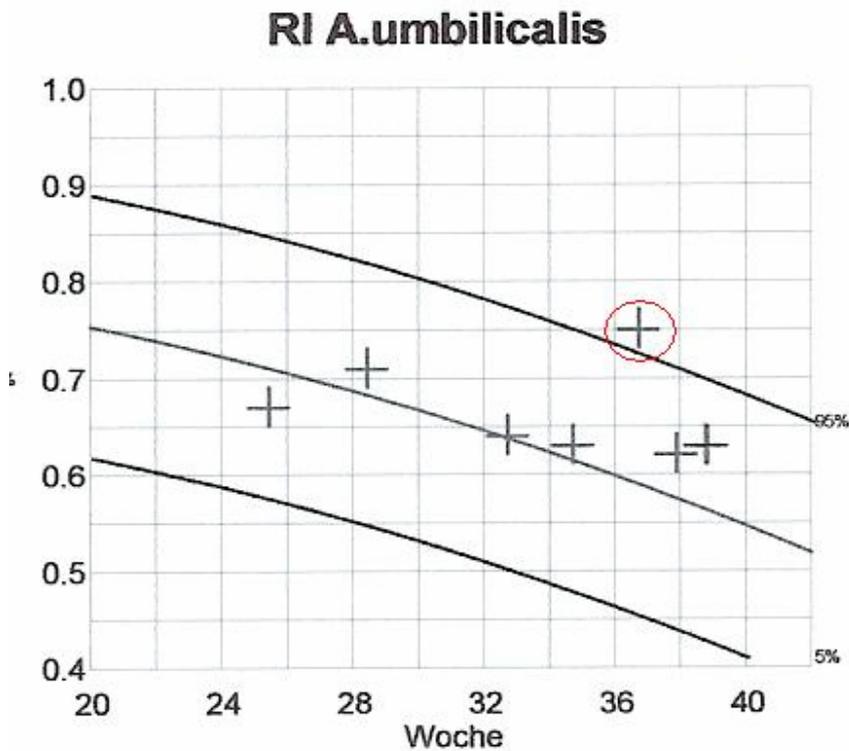
### 2.2.2 Ermittlung der Untersuchungsgruppe

Nach Ausschluß von Zwillingschwangerschaften und Schwangerschaften mit bereits diagnostizierten Fehlbildungen wurde das Kollektiv unter Berücksichtigung der Dopplernormalkurven nach Schaffer (77) auf pathologisch erhöhte Dopplerbefunde der A. umbilicalis untersucht.

Als pathologisch wurde hierbei ein Wert des Resistance-Index (RI) und/oder des Pulsatility- Index (PI) für die A. umbilicalis oberhalb der 95. Perzentile angesehen.

Zum Ausschluß lediglich grenzwertig pathologischer Dopplerbefunde (Abbildung 1) erfolgte eine Reduktion der Meßwerte um fünf Prozent zur Korrektur des in der Literatur angegebenen Messfehlers (70).

Untersuchungen, deren Werte nach dieser Korrektur in den Normbereich der gestationsabhängigen Referenzkurven gelangten, blieben für die weitere Untersuchung unberücksichtigt. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen, die zum Zeitpunkt der ersten Doppleruntersuchung die 24 SSW vollendet hatten. Die Festlegung des Gestationsalters erfolgte entweder anhand der Bestimmung der Scheitelsteißlänge (SSL) in den ersten 12 Wochen der Gravidität oder rechnerisch mit Hilfe der Naegele-Regel bei sicherer Zyklusanamnese. Im Fall von abweichenden Ergebnissen waren die gemessenen Ultraschallbefunde maßgeblich.



**Abbildung 1: Grenzwertig pathologischer Widerstand der A. umbilicalis**

### 2.2.3 Gruppeneinteilung der Untersuchungsgruppe mit pathologisch erhöhten Dopplerbefunden der A. umbilicalis

Insgesamt 32 Patientinnen mit deutlich pathologischen Dopplerwerten der A. umbilicalis wurden in zwei Gruppen aufgeteilt.

In Gruppe 1 befinden sich diejenigen Patientinnen, deren pathologisch erhöhte Dopplerparameter der A. umbilicalis sich im weiteren Verlauf wieder normalisierten, ohne daß eine erneute Verschlechterung vor der Geburt zu verzeichnen war (Abbildung 2).

Gruppe 2 fasst die Patientinnen zusammen, deren Dopplerparameter der A. umbilicalis sich entweder nicht, oder nur vorübergehend besserten (Abbildung 3).

Alle in diese Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen haben im Klinikum Krefeld entbunden.

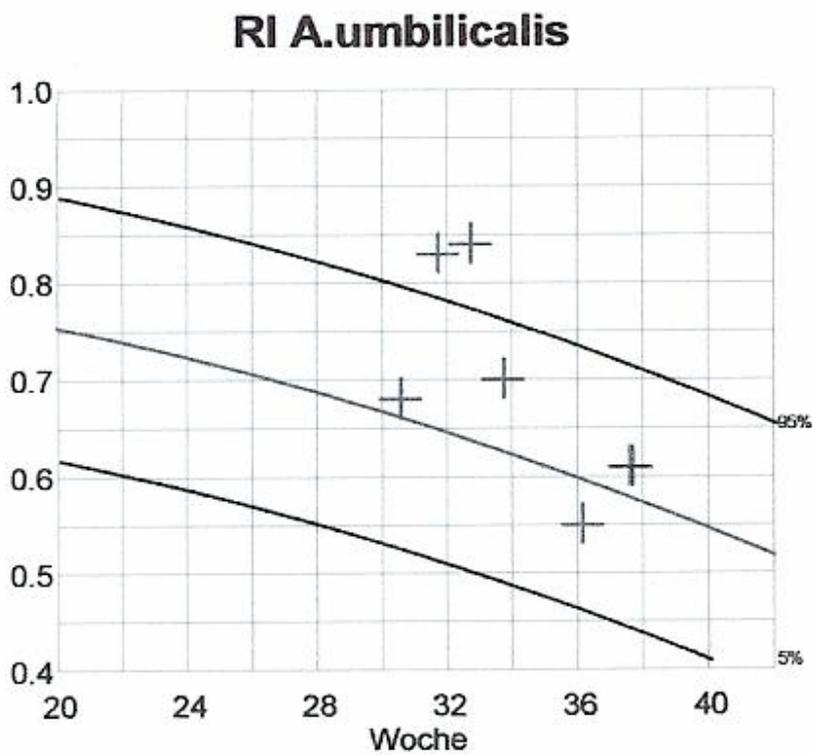


Abbildung 2: Normalisierung von Dopplerwerten der A. umbilicalis

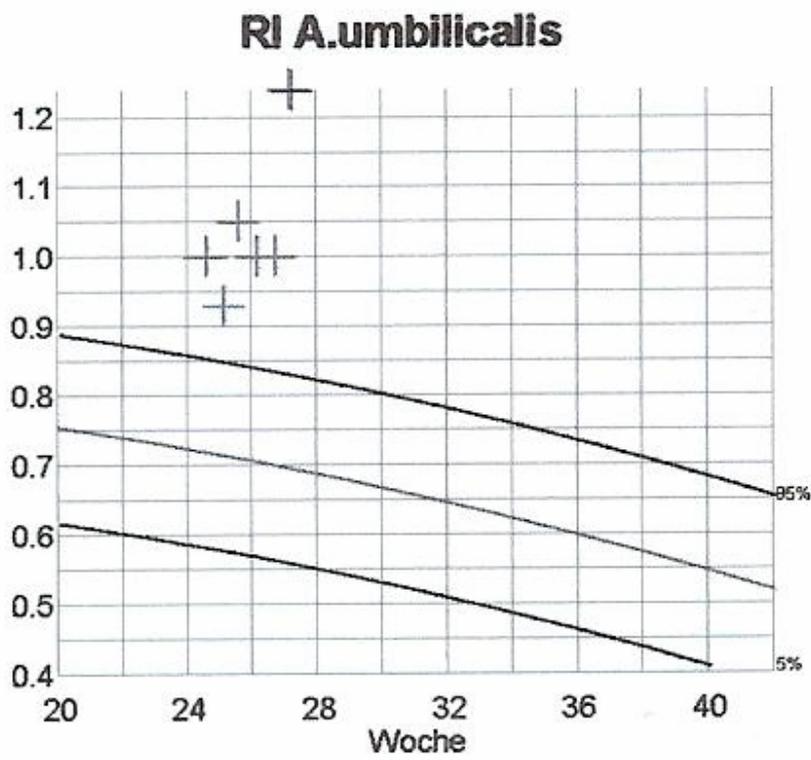


Abbildung 3: Vollständig pathologische Flusswiderstände der A. umbilicalis ohne Erholung

### 2.3 Charakteristika der Patientinnen innerhalb der Untersuchungsgruppe

Für die Erfassung der Charakteristika wurde ein Merkmalskatalog erstellt, der sowohl die anamnestischen mütterlichen Angaben als auch aktuelle Schwangerschaftsbefunde, pränatale Befunde, Ultraschallbefunde, sowie Befunde zum fetalen Outcome umfasste.

#### 2.3.1 Anamnese

Folgende Einzelpunkte fanden Berücksichtigung:

- Anzahl der Schwangerschaften insgesamt
- Anzahl der Aborte vor der 20 Schwangerschaftswoche
- Anzahl der vorausgegangenen Frühgeburten unterhalb der 36. Schwangerschaftswoche
- Anzahl der Totgeburten
- Anzahl der bisherigen Kaiserschnittentbindungen
- Hypertensive Erkrankungen in der Anamnese
- Diabetes mellitus in der Anamnese

#### 2.3.2 Aktuelle Schwangerschaft

Folgende Parameter der aktuellen Schwangerschaft wurden erhoben:

- Alter der Patientin
- Body-Mass-Index (BMI) in kg/m<sup>2</sup>
- Serologische Auffälligkeiten des mütterlichen Blutes (Toxoplasmose, Röteln, RH-Inkompatibilität, irreguläre Antikörper, Lues, Zytomegalie)
- Hypertensive Erkrankungen in der aktuellen Schwangerschaft
- Diabetologische Stoffwechsellage

- Durchführung der Lungenreifebehandlung mit Celestan
- Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag

### 2.3.3 Ultraschalldaten

Die Ultraschalluntersuchungen erfolgten in Rückenlage bei leicht erhöhtem Oberkörper. Zum Ausschluß einer Wehentätigkeit wurde eine CTG Kontrolle unmittelbar vor der Doppleruntersuchung durchgeführt. Patientinnen mit Wehentätigkeit wurden nicht untersucht.

Untersucherinnen/ Untersucher waren im Klinikum Krefeld tätige, erfahrene Assistentinnen/ Assistenten oder Oberärztinnen/ Oberärzte. Pathologische Dopplerbefunde der A. umbilicalis wurden durch den zuständigen Oberarzt (DEGUM-Stufe II) kontrolliert, falls dieser nicht bereits die Erstuntersuchung durchgeführt hatte.

Alle Untersuchungen wurden an dem Ultraschallgerät Typ ATL HDI 5000 (Fa. ATL Ultrasound, 22100 Bothell Everett Highway, Bothell, Washington, USA 98021-8431, 425-478-7000) durchgeführt. Der verwendete Schallkopf hat eine Frequenz von 2,5 MHz.

Folgende Ultraschall- Parameter wurden berücksichtigt:

- Fetales Schätzwert nach Hardlock
- Fruchtwassermenge
- Reifegrad der Plazenta (nach Granum)

Die Ermittlung der Dopplermesswerte erfolgte im farbcodierten pulsed-wave-modus.

Bestimmt wurden die Resistance Indices (RI) und Pulsatility Indices (PI) für:

- Arteriae uterinae beidseits: die Darstellung erfolgt, indem man den Schallkopf in der Inguinalregion parallel zur Längsachse der Patientin ankoppelt und versucht, zunächst die großen Gefäße darzustellen. Man verfolgt die A. iliaca externa vom

Abgang aus der A. iliaca communis ca. 5 cm nach kaudal, anschließend kippt man den Schallkopf leicht nach medial. Nun sieht man die A. uterina von dorsokaudal nach ventrokaudal ziehen. Die Messungen erfolgten mit einem Schallwinkel von 30-45° (78).

- A. umbilicalis: Eingestellt wurde ein möglichst auf- oder absteigender Teil der im Fruchtwasser frei flottierenden A. umbilicalis in einem möglichst spitzen Schallwinkel. Im Falle von pathologischen Flussparametern erfolgte die Kontrollmessung durch den zuständigen Oberarzt (DEGUM-Stufe II) mit Messung der zweiten Umbilicalarterie. Die sichere Unterscheidung der beiden Umbilicalarterien wurde durch eine Kontrolle der Nabelarterien innerhalb der Feten paravesikal gewährleistet.
- A. cerebri media: Eingestellt wurde zuerst der Querschnitt des Schädels wie zur Bestimmung des biparietalen Durchmessers. Nach kippen des Schallkopfes in Richtung der Schädelbasis erfolgte die Messung der Arteria cerebri media ventrolateral der Pedunculi cerebri. Auf einen möglichst kleinen Schallwinkel wurde geachtet.

Die erhobenen dopplersonographischen Befunde und biometrischen Daten wurden über das Pia Fetal Data Base System der FA.ViewPoint (ViewPoint Bildverarbeitung GmbH, Angelsrieder Feld 12, D-82234 Weßling) in gestationsabhängige Referenzkurven nach Schaffer (77) übertragen.

#### 2.3.4 Geburt und Perinatalperiode

Aus den geburtshilflichen Unterlagen wurden die Informationen zum Geburtsverlauf ermittelt. Die Bewertung des kindlichen Befindens nach APGAR erfolgte bei Spontangeburt durch den entbindenden Geburtshelfer, bei Kaiserschnittentbindungen durch Pädiater des Klinikum Krefeld.

Die Bestimmung der Blutwerte der Nabelschnurarterie erfolgte durch das Gerät ABL 510 der Fa. Radiometer (Radiometer A/S, Emdrupvej 72, DK- 2400 Copenhagen NV, Denmark). Informationen über die Perinatalperiode konnten den geburtshilflichen Krankenblättern, den Arztbriefen sowie Krankenblättern und Untersuchungsbefunden der Kinderklinik entnommen werden.

Berücksichtigt wurden:

- Schwangerschaftswoche bei Entbindung
- Geburtsmodus
- Indikation zur Kaiserschnittentbindung
- Geburtsgewicht
- APGAR-Bewertung
- pH-Wert
- Basenüberschuß (ABE)
- Aufnahme auf die pädiatrische Intensivstation
- Perinataler Tod

## 2.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Die im Merkmalskatalog gesammelten Daten wurden in Microsoft Windows Excel übertragen.

Die statistische Auswertung erfolgte anschließend mit dem System SAS (Statistical Analysis System) Version 6.10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik, Direktor Herr Professor Dr. W. Köpcke, der Wilhelms-Universität Münster.

Der Vergleich kontinuierlicher Variablen der beiden Gruppen wurde mit Hilfe des Wilcoxon Test durchgeführt, qualitative Merkmale wurden mit Hilfe des Fisher's Exact Test vergleichend geprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 angesetzt (Widerlegung der 0-Hypothese mit einer Wahrscheinlichkeit >95%).

### 3. Ergebnisse

Unter den 1744 untersuchten Schwangerschaften mit insgesamt 3811 dopplersonographischen Untersuchungen befanden sich 23 Zwillingschwangerschaften sowie 5 Schwangerschaften mit diagnostizierten Fehlbildungen. Von den verbliebenen 1716 Schwangerschaften zeigten 51 (2,97%) einen pathologisch hohen PI/ RI der A. umbilicalis.

Bei 19 dieser 51 Patientinnen zeigte sich ein pathologischer Fluss in der A. umbilicalis, der nur knapp oberhalb der 95. Perzentile des Normalkollektives lag.

Nachdem diese Patientinnen mit einem grenzwertig pathologischen Fluss der A. umbilicalis ausgeschlossen wurden, verblieben noch 32 Patientinnen (1,86%) mit einem pathologischen Fluss der A. umbilicalis.

Von den 32 Schwangerschaften zeigten dreizehn (40,6%) eine Normalisierung der vormals pathologischen Flussparameter der A. umbilicalis; diese Patientinnen bilden die Gruppe 1.

19 Schwangerschaften (59,4%) konnten der Gruppe 2 zugeordnet werden; Patientinnen dieser Gruppe zeigten entweder keine, oder nur eine vorübergehende Normalisierung der Flussparameter der A. umbilicalis bis zur Geburt.

#### 3.1 Anamnestische mütterliche Daten

Eine hypertensive Erkrankung vor Beginn der Schwangerschaft war bei keiner der Patientinnen aus Gruppe 1 oder 2 bekannt. Eine Patientin aus Gruppe 1 litt an einem Diabetes mellitus Typ I. Diese Patientin wurde mit Hilfe einer Insulinpumpe therapiert.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften, Anzahl der Geburten, Anzahl der Kaiserschnittentbindungen und Anzahl der Früh-, Fehl- oder Totgeburten (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Schwangerschaften der Gruppen 1 und 2 (Durchschnittswerte pro Patientin)**

Gruppe	Schwangerschaften insgesamt	Vorausgegangene Geburten	Kaiserschnittentbindungen	Aborte bis 20 SSW	Frühgeburte n < 37SSW	Totgeburten
1 (n=13)	1,69 (±0,85)	1,31 (±0,48)	0,08 (±0,28)	0,31 (±0,48)	0,15 (±0,38)	0
2 (n=19)	1,84 (±0,89)	1,32 (±0,48)	0,16 (±0,37)	0,37 (±0,49)	0,21 (±0,42)	0,05 (±0,23)
<i>p=</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>

### 3.2 Aktuelle Schwangerschaftsdaten der Mütter

Das mittlere Alter der Patientinnen aus Gruppe 1 betrug bei Entbindung 27,6 (± 4,4) Jahre, die Patientinnen der Gruppe 2 waren im Schnitt 30,5 (± 4,6) Jahre alt (*p=n.s.*).

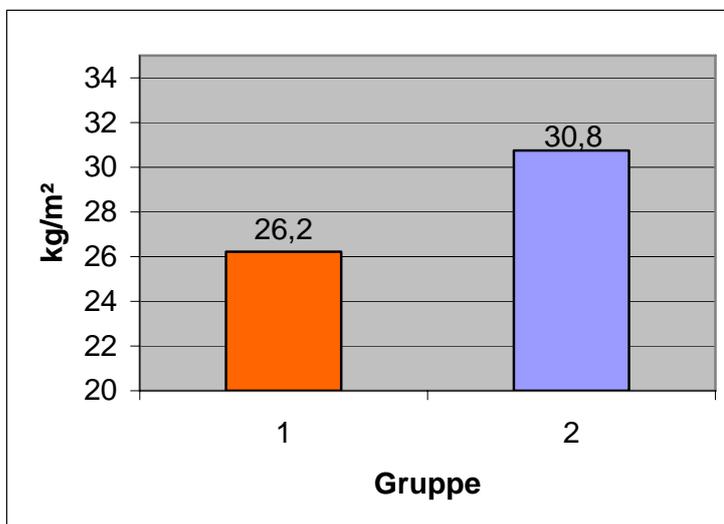
Keine der untersuchten Schwangeren zeigte geburtshilflich relevante serologische Pathologien, wie Hinweise auf eine Toxoplasmoseinfektion, Rötelninfektion oder eine Rhesusunverträglichkeit.

Eine schwangerschaftsbedingte Hypertonie trat bei 23% der Patientinnen aus Gruppe 1 und bei 58% der Patientinnen aus Gruppe 2 auf (*p=n.s.*).

Bis auf eine Patientin der Gruppe 1 konzipierten alle Patientinnen spontan.

Innerhalb der Gruppe 1 wurde bei elf der dreizehn Patientinnen die Lungenreifebehandlung mit 2x 12 mg Celestan durchgeführt, die Patientinnen der Gruppe 2 erhielten alle eine Lungenreifebehandlung mit 2x 12 mg Celestan.

Unterschiede zeigen sich in der Körperstatur der Patientinnen der beiden Gruppen. Mit einem BMI von durchschnittlich 26,2 ( $\pm 5,3$ ) kg/m<sup>2</sup> waren die Patientinnen aus der ersten Gruppe signifikant schlanker als diejenigen aus der zweiten Gruppe deren BMI durchschnittlich 30,75 ( $\pm 5,6$ ) kg/m<sup>2</sup> betrug ( $p=0,01$ ) (Abbildung 4).



**Abbildung 4: Body-Mass-Index der Gruppen 1 und 2 (Mittelwerte)**

Der Anteil der Raucherinnen in den beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant; sechs Patientinnen der Gruppe 1 waren zum Zeitpunkt der ersten dopplersonographischen Untersuchung Raucherinnen (46,2 %), in der Gruppe 2 befanden sich zwölf Raucherinnen (63,2 %) ( $p=n.s.$ ). Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Raucherin unterschied sich ebenfalls nicht signifikant.

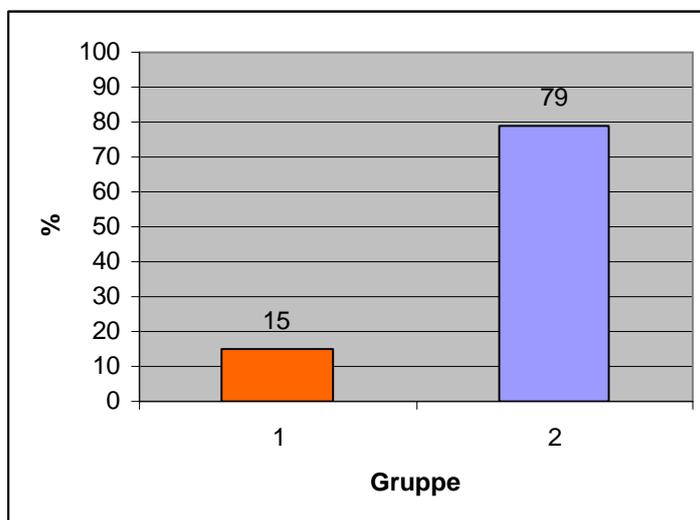
### 3.3. Ultraschallbefunde

Von den 32 Patientinnen aus Gruppe 1 und 2 wurden durchschnittlich 4,9 ( $\pm$  3,4) sonographische und dopplersonographische Untersuchungen durchgeführt.

Der Vergleich beider Gruppen untereinander zeigte hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten Doppleruntersuchungen mit 4,5 ( $\pm$  1,8) Untersuchungen in Gruppe 1 gegenüber 5,1 ( $\pm$  4,3) in Gruppe 2 keine signifikanten Unterschiede ( $p= n.s.$ ).

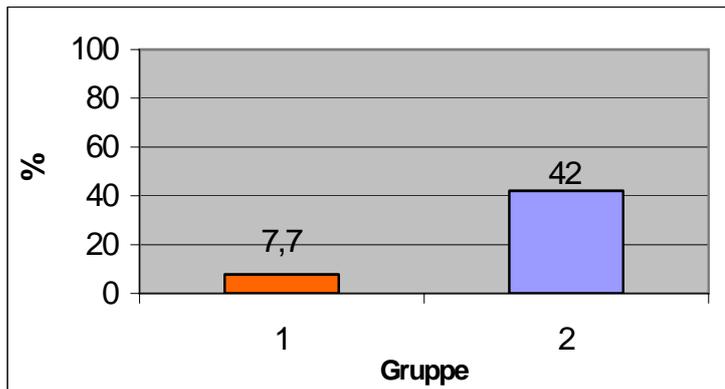
#### 3.3.1 Biometrie, Fruchtwassermenge und Reifegrad der Plazenta

Die sonographische Verdachtsdiagnose einer intrauterinen Wachstumsretardierung wurde bei 2 Schwangerschaften (15%) der Gruppe 1 und bei 15 der Schwangerschaften (79%) aus Gruppe 2 gestellt ( $p= 0,0008$ ) (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Schwangerschaften mit sonographischem Verdacht einer Wachstumsretardierung innerhalb der Gruppen 1 und 2**

Eine verminderte Fruchtwassermenge konnte bei einer (7,7%) Schwangerschaft aus Gruppe 1 und bei acht (42%) Schwangerschaften aus Gruppe 2 diagnostiziert werden ( $p=0,04$ ) (Abbildung 6).



**Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Patientinnen der Gruppen 1 und 2 mit Oligohydramnion**

Der Reifegrad der Plazenten nach Granum betrug in Gruppe 1 durchschnittlich 1,9 ( $\pm 0,5$ ), in Gruppe 2 1,3 ( $\pm 0,5$ ) ( $p=0,005$ ).

### 3.3.2 Dopplerbefunde der A. umbilicalis

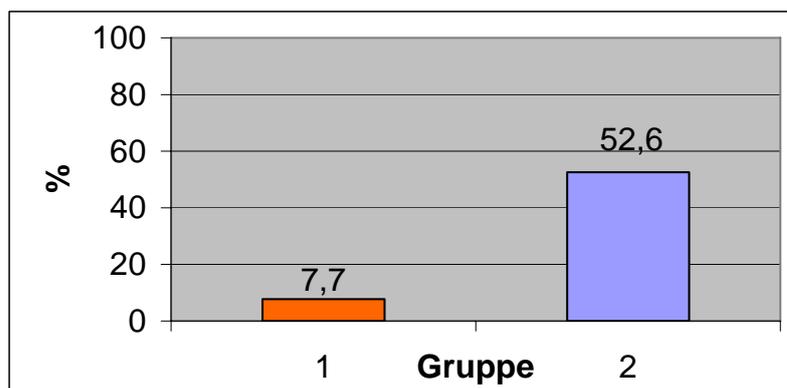
Gruppe 1 zeigt definitionsgemäß bei allen Patientinnen eine anhaltende Normalisierung der vormals erhöhten Widerstandsparameter der A. umbilicalis. Diese Normalisierungen waren unabhängig von gemessenen Pathologien der uterinen Gefäße oder solcher der A. cerebri media.

Bei 7 Patientinnen aus der Gruppe 2 (38%) kam es zu einer vorübergehenden Normalisierung der Widerstandsparameter der A. umbilicalis mit anschließender erneuter Verschlechterung. Die übrigen 12 Patientinnen der Gruppe 2 zeigten keine Verbesserung der pathologischen Widerstandserhöhung der A. umbilicalis.

Höhergradige Flusspathologien der A. umbilicalis im Sinne eines enddiastolischen Flussverlustes oder eines Umkehrflusses zeigte keine Schwangerschaft aus der Gruppe 1. In Gruppe 2 konnte in 17 von 19 Schwangerschaften (89,5%) ein enddiastolischer Flussverlust oder ein Umkehrfluss der A. umbilicalis beobachtet werden ( $p < 0,0001$ ).

### 3.3.3 Dopplerbefunde der Arteria cerebri media

Eine Widerstandsverminderung der ACM unterhalb der fünften Perzentile konnte bei einer (7,7%) Schwangerschaft der Gruppe 1 und bei 10 Schwangerschaften (52,6%) der Gruppe 2 nachgewiesen werden ( $p = 0,01$ ) (Abbildung 7).

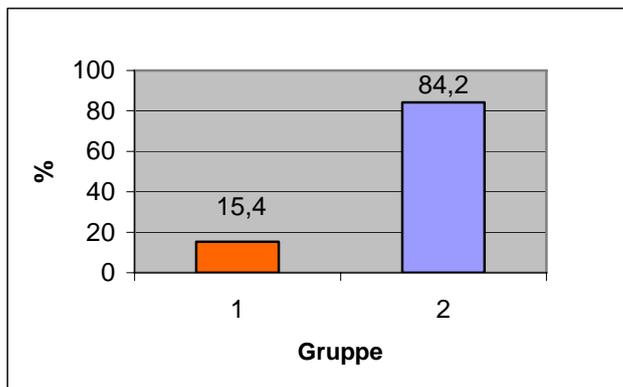


**Abbildung 7: Prozentualer Anteil der Schwangerschaften mit einem pathologischen Fluss der A. cerebri media der Gruppen 1 und 2**

### 3.3.4 Dopplerbefunde der Aa. uterinae

Drei Patientinnen der Gruppe 1 (23%) zeigten bei jeder Doppleruntersuchung eine Erhöhung der Widerstandsparameter der A. uterina zumindest auf einer Seite. In Gruppe 2 waren dies 15 Patientinnen (79%) ( $p = 0,003$ ). Ein einseitiges Notching einer A. uterina zeigte sich bei zwei Patientinnen aus Gruppe 1 (15,4%), sowie bei einer

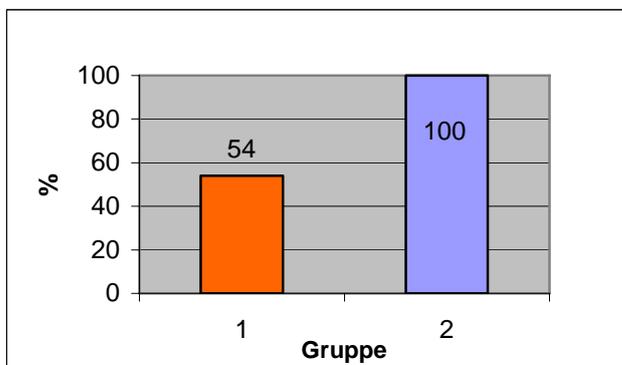
Patientin aus Gruppe 2 (5,3%) ( $p=n.s.$ ). Beidseitiges Notching der Aa. uterinae konnte bei 16 Patientinnen der Gruppe 2 (84,2%) und zwei Patientinnen der Gruppe 1 (15,4%) nachgewiesen werden ( $p=0,0002$ ) (Abbildung 8).



**Abbildung 8: Prozentualer Anteil der Schwangerschaften mit einem beidseitigen Notching der Aa. uterinae der Gruppen 1 und 2**

### 3.4 Geburt und Perinatalperiode

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer lag bei Patientinnen der Gruppe 1 mit 37,7 ( $\pm$  2,7) Wochen deutlich über derjenigen der Patientinnen aus Gruppe 2 mit 30,3 ( $\pm$  3,1) Wochen ( $p < 0,0001$ ). Alle 19 Kinder aus der Gruppe 2 wurden durch Sectio caesarea entbunden. Sieben Kinder aus Gruppe 1 wurden per Kaiserschnitt entbunden (54%) ( $p = 0,002$ ) (Abbildung 9).



**Abbildung 9: Prozentualer Anteil der Kaiserschnittentbindungen der Gruppen 1 und 2**

Bei elf Kindern innerhalb der Gruppe 2 (57,9%) war eine pathologische CTG-Veränderung (mit-) entscheidend für die Indikationsstellung zu einer Schnittentbindung. In Gruppe 1 traf dies nur auf ein Kind zu (7,7%) ( $p = 0,008$ ).

In 79% der Schwangerschaften aus Gruppe 2 war der pathologische Dopplerbefund ein wichtiges Kriterium zur Durchführung der Schnittentbindung. Die Dopplerbefunde waren in keinem Fall der Kaiserschnitte der Gruppe 1 an der Indikationsstellung beteiligt ( $p < 0,001$ ).

Das Geburtsgewicht der Kinder aus Gruppe 1 lag mit durchschnittlich 2613g ( $\pm 711$ ) im Mittel mehr als doppelt so hoch als das der Kinder aus Gruppe 2 die im Schnitt 1116g ( $\pm 465$ ) schwer waren (Tabelle 2).

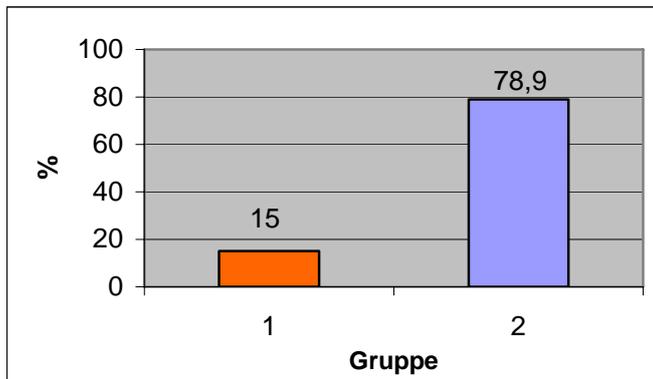
Keine signifikanten Unterschiede erbrachte der Vergleich beider Gruppen mit Blick auf die Parameter 5-Minuten-APGAR-Wert, Nabelschnur-pH sowie Basenüberschuss (ABE) (Tabelle 2).

Die 1-Minuten-APGAR-Werte und die 10-Minuten-APGAR-Werte waren in Gruppe 1 signifikant besser als in Gruppe 2 (Tabelle 2).

Tabelle 2: Postpartal erhobene kindliche Parameter der Gruppen 1 und 2

<b>Gruppe</b>	<b>Gewicht (Gramm)</b>	<b>APGAR 1`</b>	<b>APGAR 5`</b>	<b>APGAR 10`</b>	<b>pH</b>	<b>ABE</b>
<b>1 (n=13)</b>	2613 ( $\pm 711$ )	8,6 ( $\pm 1,2$ )	9,5 ( $\pm 0,9$ )	9,7 ( $\pm 0,6$ )	7,32 ( $\pm 0,09$ )	-3,4 ( $\pm 4,3$ )
<b>2 (n=19)</b>	1116 ( $\pm 466$ )	7,3 ( $\pm 1,4$ )	8,8 ( $\pm 1,0$ )	9,3 ( $\pm 0,7$ )	7,33 ( $\pm 0,04$ )	-1,3 ( $\pm 1,9$ )
<b>p=</b>	<i>&lt; 0,0001</i>	<i>0,006</i>	<i>n.s.</i>	<i>0,046</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>

Eine Wachstumsretardierung wurde bei zwei Kindern der Gruppe 1 (15%) sowie bei 15 Kindern (79%) der Gruppe 2 festgestellt ( $p < 0,01$ ) (Abbildung 10). Dies stimmt mit der Anzahl der zuvor im Ultraschall als wachstumsretardiert bezeichneten Feten überein. Die retardierten Kinder beider Gruppen wurden durch die Ultraschalluntersuchung vollständig erfasst.



**Abbildung 10: Prozentualer Anteil der wachstumsretardierten Kinder der Gruppen 1 und 2 bei der Geburt**

Eine Verlegung der neugeborenen Kinder auf die Kinderintensivstation war bei drei Kindern der Gruppe 1 (23%) und 14 Kindern der Gruppe 2 (74%) notwendig ( $p=0,01$ ).

Bei zwei Kindern der Gruppe 1 (15%) und 5 Kindern der Gruppe 2 (26%) erfolgte die Verlegung auf die Frühgeborenenstation.

Ein Kind aus Gruppe 2 verstarb am fünften Lebenstag. Es handelte sich hierbei um ein in der 34+0 Schwangerschaftswoche geborenes Mädchen. Die Anamnese der 36-jährigen Mutter war ohne Besonderheiten. Die stationäre Überwachung der Schwangerschaft erfolgte bei intrauteriner Wachstumsretardierung mit zuletzt pathologischen Dopplerwerten. Bei Auftreten eines diastolischen Nullflusses in der A. umbilicalis wurde die Indikation zur Schnittentbindung gestellt. Das gewonnene Nabelschnurblut zeigte mit einem pH-Wert von 7,35 und einem Basenüberschuß von -1,5 mmol/l Normalwerte. Die Pädiater vergaben den Apgar Wert 6/8/8. Das Geburtsgewicht des Kindes war 1820 Gramm. Nach zunächst unauffälligem Verlauf zeigte es noch im Operationssaal einen steigenden Sauerstoffbedarf. Es erfolgt die Intubation und Übernahme auf die pädiatrische Intensivstation, die Diagnose eines sekundären Atemnotsyndroms wurde gestellt. Trotz entsprechender

intensivmedizinischer Maßnahmen verschlechterte sich die pulmonale Situation des Kindes weiter. Am vierten Lebenstag wurde eine beidseitige Hirnblutung Grad 3 diagnostiziert. Am darauf folgenden Tag verstarb das Kind. Die Obduktion erbrachte keine über die klinischen Befunde hinausgehenden Erkenntnisse. Ein Grund für die akute Verschlechterung der pulmonalen Situation und somit auch für das Versterben des Kindes konnte nicht ermittelt werden. Auch die histopathologische Untersuchung der Organe sowie die Infektions-Serologie ergaben keinen Hinweis auf die Todesursache des Kindes.

## 4. Diskussion

Mit Hilfe der Dopplersonographie lassen sich sowohl akute Gefahrenzustände des Feten diagnostizieren, als auch Vorhersagen über den zu erwartenden Verlauf der Schwangerschaft machen. Auf diese Weise kann ein Risikokollektiv ermittelt werden, bei dem durch engmaschige weitere dopplersonographische Kontrollen und unter Anwendung weiterer Methoden (Blutdruckwerte, CTG, biophysikalisches Profil) der optimale Zeitpunkt für die Geburt eines gefährdeten Kindes ermittelt werden kann. Diese Möglichkeit interessiert vor allem mit Blick auf frühe Schwangerschaftswochen. Gerade sehr kleine Kinder an der Grenze zur Überlebensfähigkeit profitieren von einer möglichst genauen Einschätzung Ihrer Befindlichkeit.

Die Dopplersonographie hilft dabei, eine angestrebte Tragzeitverlängerung gegen das Risiko eines intrauterinen Absterbens des Kindes abzuwägen. Eine Tragzeitverlängerung um wenige Tage (z.B. auch zur Durchführung einer Lungenreifebehandlung) kann von erheblichem Vorteil für die Entwicklung des Neugeborenen sein. Metaanalysen verschiedener Studien belegen eine Reduktion der perinatalen Mortalität ohne gleichzeitigen Anstieg der perinatalen Morbidität durch den Einsatz der Dopplersonographie der A. umbilicalis (3, 33, 65). In der vorliegenden retrospektiven Studie erfolgt der Vergleich zweier Gruppen von Schwangeren mit pathologischen Widerstandsparametern der A. umbilicalis. Während die eine Gruppe eine Normalisierung der gemessenen Dopplerparameter zeigt, persistieren die pathologischen Dopplerwerte der anderen Gruppe bis zur Geburt.

Bisher ist keine Untersuchung zu Schwangerschaften mit sich wieder normalisierenden Dopplerparametern bekannt. Es stellt sich die Frage, ob es sich bei dieser Gruppe um eine eigene Entität, eine Normvariante oder gar um einzelne Artefakte oder Messfehler

handelt. Es ist nicht geklärt, ob der weitere Verlauf von Schwangerschaft und Perinatalperiode dem von Schwangerschaften ohne Erholung der pathologischen Dopplerparameter der A. umbilicalis ähnelt. Vor diesem Hintergrund erfolgte der Vergleich der Gruppe mit einer Normalisierung der vormals pathologischen Dopplerparameter der A. umbilicalis mit der Gruppe von Schwangeren mit ebenfalls pathologischen Dopplerparametern der A. umbilicalis, die sich im weiteren Verlauf aber nicht, oder nur vorübergehend normalisieren. Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Gruppen in Bezug auf anamnestische, die aktuelle Schwangerschaft sowie die Geburt und Perinatalperiode betreffende Befunde könnten helfen, die Gruppe von Schwangerschaften mit sich wieder normalisierenden Dopplerwerten der A. umbilicalis zu charakterisieren und eine mögliche Bedeutung zu ermitteln.

#### 4.1 Diskussion der Methode

Die dopplersonographische Untersuchung der A. umbilicalis ist ein etabliertes Verfahren zur Beurteilung fetaler Gefahrenzustände. Ihre Vorteile liegen in der hohen Reproduzierbarkeit sowie der einfachen Messtechnik (3). Die bedeutendste Fehlerquelle stellt ein zu hoher Insonationswinkel (Winkel zwischen Schallstrahl und Gefäßachse) dar. Dieser führt über eine fehlerhaft niedrige Ermittlung der Strömungsgeschwindigkeit zu einer fehlerhaft hohen Messung des Gefäßwiderstandes. Der Insonationswinkel sollte deshalb maximal  $60^\circ$  betragen (80). Eine weitere Fehlerquelle stellt die falsche Einstellung des sogenannten „Wall Motion Filters“ dar. Dieser Filter soll die, durch die Gefäßbewegungen entstehenden, niederfrequenten Signale eliminieren, die anderenfalls das Dopplersignal der Blutströmung verfälschen würden. Bei zu hoher Wahl dieses Filters kann es durch die Elimination der niedrigen enddiastolischen Geschwindigkeiten zum Vortäuschen von enddiastolischen Nullflüssen kommen, da der

Filter in diesem Fall nicht zwischen den niederfrequenten Signalen der Gefäßwand und einer langsamen enddiastolischen Strömung differenzieren kann (80). Zudem führt das „Herausfiltern“ der niedrigen Geschwindigkeiten zu einer Überschätzung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (79). Verfälschungen der gemessenen Dopplerwerte können auch durch fetale Atembewegungen oder eine zu hohe fetale Herzfrequenz entstehen. Fetale Atembewegungen führen bei der Inspiration zu einer Abnahme der systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeit der Arterien, bei der Expiration nimmt diese zu (79). Bei einer Zunahme der fetalen Herzfrequenz kommt es zu einer kürzeren Diastole, dies verursacht eine geringere Abnahme der diastolischen Flussgeschwindigkeit, die wiederum zu einer scheinbaren Abnahme des Gefäßwiderstands führt (79). Bei einer Abnahme der fetalen Herzfrequenz kommt es zu genau gegensätzlichen Effekten (79). Aus diesem Grund werden nur Messungen aus dem normofrequenten Bereich von 110 bis 150 Schlägen pro Minute als vergleichbar akzeptiert (79). Neben diesen Punkten wird für die korrekte Messung eines Dopplersignals die richtige Einstellung des sogenannten Dopplerfensters, auch „sample volume“ genannt, gefordert. Die Einstellung des Dopplerfensters hat zur Aufgabe, nur aus einer bestimmten Tiefe reflektierte Schallwellen zu registrieren (dort, wo das zu untersuchende Gefäß liegt). Schallwellen aus darüber- oder darunter liegenden Bereichen werden durch die zeitlich unterschiedlichen Reflexionen eliminiert. Zur korrekten Messung wird gefordert, daß das sample volume den unterschiedlichen Gefäßquerschnitten angepasst wird. Dies ist erforderlich, da in unterschiedlichen Anteilen des Gefäßquerschnittes unterschiedliche Strömungen herrschen. Bei nicht gefäßdeckend positioniertem bzw. zu kleinem Fenster führt das unvollständige Frequenzspektrum zu einem falschen Bild des Geschwindigkeitsprofils (79). Messfehler, z. B. durch zu großen Messwinkel können bei einer retrospektiven Studie nicht in letzter Konsequenz ausgeschlossen werden. Das in der Frauenklinik Krefeld durchgeführte Procedere der Kontrollmessung durch den

zuständigen Oberarzt im Falle von dopplersonographischen Pathologien der A. umbilicalis, reduziert jedoch die Wahrscheinlichkeit. Fetale Tachykardien, die zu den oben beschriebenen Fehlermessungen führen, sind erstens durch die den Doppleruntersuchungen vorangestellten CTG`s ausgeschlossen worden, zweitens würden sie zu einem fälschlicherweise zu niedrigem Widerstand führen (79).

In der vorliegenden Arbeit wurde das dopplersonographisch untersuchte Gesamtkollektiv auf pathologische Flussparameter der A. umbilicalis hin überprüft. Ein Wert oberhalb der 95. Perzentile der Normkurven nach Schaffer (77) wurde als pathologisch eingestuft. Es erfolgte die Elimination von nur grenzwertig pathologischen Flussverläufen durch die Anwendung eines fünfprozentigen Korrekturfaktors für die absoluten Zahlenwerte der Widerstandsparameter. Auf diese Weise wurde die Inter- und Intraobservervariabilität korrigiert, und nur sicher pathologische Flussverläufe in die weitere Untersuchung eingeschlossen (70). Zwillingsschwangerschaften wurden nicht in die Studie aufgenommen, da eine zu große Heterogenität der untersuchten Gruppe bei der kleinen Fallzahl die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt hätte. Aus dem gleichen Grund blieben Feten mit bereits diagnostizierten kardialen oder chromosomalen Fehlbildungen unberücksichtigt. Die verbliebenen Schwangerschaften wurden in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe sind diejenigen Schwangerschaften zusammengefasst, bei denen sich eine dauerhafte Normalisierung der vormals pathologischen Dopplerparameter der A. umbilicalis bis zur Geburt zeigt. Die zweite Gruppe besteht aus denjenigen Schwangerschaften, bei denen sich entweder keine, oder nur eine vorübergehende Normalisierung der pathologischen Dopplerparameter der A. umbilicalis zeigt.

Ziel dieser Arbeit ist es, Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen diesen beiden Gruppen herauszuarbeiten um eine etwaige Bedeutung der sich wieder erholenden Dopplerparameter für den weiteren Verlauf der Schwangerschaft und die

Perinatalperiode zu ermitteln. Im Falle von einheitlichen Befundkonstellationen für die Gruppe mit sich wieder normalisierenden, vormals pathologischen Dopplerbefunden der A. umbilicalis ließe sich diese bisher unbekannte Gruppe von Schwangerschaften genauer charakterisieren.

Der ebenfalls interessante Vergleich der Patientinnen der Gruppe 1 mit Patientinnen eines Normalkollektives unserer Klinik konnte nicht durchgeführt werden, da von dieser Gruppe keine routinemäßigen Dopplerkontrollen vorliegen und eine statistisch saubere Auswertung so nicht möglich ist. In einigen Punkten konnten aber Vergleiche der erhobenen Befunde mit solchen aus der klinikeigenen Perinatalstatistik erfolgen.

#### 4.2 Anamnestische mütterliche Daten

Gruppe 1 und Gruppe 2 unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften, Anzahl der Geburten, Anzahl der Kaiserschnittentbindungen und Anzahl der Früh-, Fehl- oder Totgeburten (Tabelle 1).

Unterschiede in der Prädisposition zu komplizierten Schwangerschaftsverläufen ließen sich anhand der anamnestisch erhobenen Daten nicht nachweisen.

#### 4.3 Befunde der aktuellen Schwangerschaft

##### 4.3.1 Alter

Nach den Mutterschaftsrichtlinien gilt ein Alter von über 35 Jahren als Risikofaktor. Die meisten Arbeiten, die den Einfluss des mütterlichen Alters auf den Verlauf der Schwangerschaft untersuchen, orientieren sich an dieser Altersgrenze. Während die späten Erstgebärenden in der frühen Literatur als ausgesprochenes Risikokollektiv galten (21, 45, 64) finden sich in darauf folgenden Untersuchungen keine Unterschiede für die kindliche Morbidität und Mortalität (8, 87).

Im untersuchten Patientengut dieser Studie betrug das mittlere Alter der Patientinnen aus Gruppe 1 bei Entbindung 27,6 ( $\pm$  4,4) Jahre, die Patientinnen der Gruppe 2 waren durchschnittlich 30,5 ( $\pm$  4,6) Jahre alt ( $p=n.s.$ ). Es besteht somit kein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen. Ein Einfluss des geringfügig höheren Lebensalters der Patientinnen aus Gruppe 2 auf pathologische Dopplerveränderungen lässt sich in der vorliegenden Untersuchung nicht nachweisen.

#### 4.3.2 Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonien und Präeklampsien treten in Deutschland in einer Häufigkeit von fünf bis sieben Prozent aller Schwangeren auf (63). Sie sind für etwa 25% der perinatalen Morbidität und Mortalität verantwortlich und eine der häufigsten Ursachen für maternale Sterblichkeit in den Industrienationen (95).

Gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie sind ein hoher BMI, Rauchen sowie ein hoher Blutdruck bereits in der Frühphase der Schwangerschaft (90). Ein etwaig protektiver Effekt durch vorausgehende Schwangerschaften wird kontrovers beurteilt (90, 27, 86).

Die Einteilung der hypertensiven Erkrankungen der Schwangerschaft erfolgt nach Definition der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wie folgt:

- Gestationshypertonie: Bluthochdruck, der weder vor der 20 SSW bestand, noch länger als 6 Wochen nach der Geburt anhält.
- Präeklampsie (synonym Gestose, proteinurische Gestationshypertonie): Hypertonie und Proteinurie (inclusive Eklampsie und HELLP Syndrom).
- Chronische Hypertonie
- Pfropfgestose
- Sonstige hypertensive Komplikationen

Die Ätiologie der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft ist noch nicht vollends geklärt. Aktuelle Theorien sehen bei der Präeklampsie eine Verknüpfung zwischen einer fehlerhaften Frühentwicklung der Plazenta und einer späten mütterlichen systemischen Reaktion (63). Als gesicherte pathogenetische Faktoren werden ein immunologisch ausgelöster Epithelschaden sowie das Ausbleiben der Trophoblasteninvasion in die Spiralarterien angesehen (71, 72, 12). Die abnorme Plazentation prädisponiert zur Zottenunreife, Zottenfibrose, Plazentainfarkten, partiellen Plazentalösungen und zum Entstehen kleiner Plazenten mit verminderter Austauschfläche (94, 58). Aufgrund der möglichen strukturellen Veränderungen der Plazenten besteht eine starke Assoziation mit dem Auftreten einer fetalen Wachstumsretardierung (84).

Eine abnorme Plazentaentwicklung im Rahmen einer Hypertonie zeigt auch Auswirkungen auf das Dopplersonogramm der Nabelarterien mit erhöhten Widerstandsindizes bis hin zur enddiastolischen Flußumkehr (54, 52). Bei Untersuchungen an Patientinnen mit dopplersonographischen Pathologien der A. umbilicalis im Sinne eines enddiastolischen Null- oder Umkehrflusses zeigten etwa die Hälfte dieser Patientinnen eine Präeklampsie (82, 73).

In der vorliegenden Arbeit zeigten die Patientinnen mit einer Erholung der vormals pathologischen Dopplerwerte der A. umbilicalis (Gruppe 1) in 23% der Fälle eine hypertensive Erkrankung in der Schwangerschaft, Patientinnen der Gruppe 2 (keine- oder nur vorübergehende Besserung der Dopplerparameter der A. umbilicalis) wiesen dieses Merkmal in 58% der Fälle auf ( $p=n.s.$ ). Bereits die Patientinnen der Gruppe 1 zeigen somit eine im Vergleich zur Literatur erhöhte Rate an hypertensiven Erkrankungen der Schwangerschaft (63).

Im Vergleich beider Gruppen wird der Zusammenhang zwischen hypertensiven Erkrankungen der Schwangerschaft und fehlerhafter Plazentation einerseits und

fehlerhafter Plazentation und pathologischen Dopplerwerten andererseits abgebildet. Die Gruppe mit den höhergradigen dopplersonographischen Pathologien (enddiastolischer Nullfluß bis Umkehrfluß in der A. umbilicalis in Gruppe 2) weist auch den größeren Anteil an hypertensiven Schwangerschaften auf.

#### 4.3.3 Gewicht

Übergewicht stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Erkrankungen dar (40).

Extreme Adipositas ist mit einem erhöhten Auftreten von Präeklampsien und damit verbundenen Schwangerschaftskomplikationen vergesellschaftet (109, 90, 24, 98).

Die Patientinnen der Gruppe 1 waren zu Schwangerschaftsbeginn mit einem durchschnittlichen BMI von 26,2 kg/m<sup>2</sup> signifikant schlanker als die Patientinnen der Gruppe 2, deren BMI im Mittel 30,8 kg/m<sup>2</sup> betrug ( $p=0,01$ ) (Abb.4).

Das in der Literatur belegte erhöhte Risiko übergewichtiger Schwangerer für die Entwicklung einer Plazentainsuffizienz und einer hypertensiven Erkrankung zeigt sich auch tendenziell bei den Patientinnen der Gruppe 2. Diese hatten eine höhere Anzahl an hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen bei schlechteren Dopplerparametern als Patientinnen der Gruppe 1.

#### 4.3.4 Nikotinkonsum in der Schwangerschaft

Zu den bekannten Folgen des Nikotinkonsums in der Schwangerschaft zählen reduziertes Wachstum und Geburtsgewicht sowie eine erhöhte perinatale Mortalität und Morbidität (112, 6). Rauchende Schwangere zeigen einen erhöhten Flusswiderstand auf der fetalen Seite der Plazenta sowie eine verstärkte vasokonstriktive Reaktion auf Endothelin 1 (58). Die korrespondierenden plazentaren Veränderungen bestehen in

einem reduzierten Kapillarvolumen mit verminderter Länge und reduzierter Oberfläche (49).

In dem untersuchten Patientengut der Gruppen 1 und 2 gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Nikotinkonsum.

#### 4.4 Ultraschallbefunde

Bei den 32 Patientinnen aus Gruppe 1 und 2 wurden durchschnittlich 4,9 ( $\pm$  3,4) sonographische und dopplersonographische Untersuchungen durchgeführt.

Der Vergleich beider Gruppen zeigte hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten Doppleruntersuchungen mit 4,5 ( $\pm$  1,8) Untersuchungen in Gruppe 1 gegenüber 5,1 ( $\pm$  4,3) in Gruppe 2 keinen signifikanten Unterschied. Die Erhebung der unterschiedlich ausgeprägten Dopplerveränderungen ist also kein zufälliges Produkt zweier unterschiedlich häufig untersuchter Gruppen.

##### 4.4.1 Biometrie, Fruchtwassermenge und Reifegrad der Plazenta

Von einer intrauterinen Wachstumsretardierung (intrauterine growth retardation, IUGR) spricht man, wenn der Fetus sein optimales Wachstum nicht erreicht (31). Die Häufigkeit von Mangelgeburten wird in Deutschland mit ca. 8 % angegeben (23).

Die IUGR Feten bilden eine Untergruppe der für ihr Gestationsalter zu kleinen Feten (small for gestational age, SGA). Bei diesen Kindern liegt das geschätzte Gewicht bzw. das Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile des vergleichbaren Normkollektivs (31). Während sich IUGR Feten dadurch auszeichnen, daß sie ihr Wachstum durch widrige genetische und/oder äußere Umstände nicht erreichen, ist ein anderer großer Teil der als SGA charakterisierten Feten lediglich konstitutionell zu klein, diese Feten schöpfen ihr Wachstumspotential voll aus. Intrauterin wachstumsretardierte Feten

zeigen eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität sowie eine erhöhte Frühgeburtlichkeit (10, 18, 47), konstitutionell kleine Feten sind nicht zwangsläufig gefährdet (85). Die Verminderung oder Einstellung des Körperwachstums der IUGR Feten wird dabei als Adaptation an das verschlechterte Substratangebot angesehen (31).

Die Gründe für eine intrauterine Wachstumsretardierung können maternale Erkrankungen wie z.B. arterielle Hypertension, Nierenerkrankungen, Mangelernährung oder Stoffwechselstörungen sein (31). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sind im hohen Maße mit dem Auftreten einer Wachstumsretardierung vergesellschaftet (84).

Die Aufnahme toxischer Substanzen wie Alkohol oder Nikotin begünstigt ebenfalls das Auftreten einer Wachstumsretardierung (6). Weitere bekannte Ursachen sind Infekte (besonders Zytomegalie) und chromosomale Aberrationen wie z. B. Trisomie 18 (113). Als gemeinsame Endstrecke vieler dieser Einflussfaktoren wird eine Schädigung oder Fehlentwicklung der Plazenta mit daraus resultierender Insuffizienz angesehen (104). Plazenten von intrauterin wachstumsretardierten Feten weisen eine erhöhte Anzahl von Zotteninfarkten sowie eine erhöhte Proliferationsrate und Dicke der Basalmembran der Zotten auf (54).

Die sonographische Verdachtsdiagnose einer intrauterinen Wachstumsretardierung wurde bei 15% der Schwangerschaften der Gruppe 1 und bei 79% der Schwangerschaften aus Gruppe 2 gestellt ( $p= 0,0008$ ) (Abbildung 5). Die Rate der sonographisch als wachstumsretardiert eingeschätzten Feten der Gruppe 1 liegt mit 15% bereits über dem in der Literatur angegebenen durchschnittlichen Wert von acht Prozent für ein Normalkollektiv (23).

Die Feten der Gruppe 2 (keine oder nur eine vorübergehende Besserung der dopplersonographischen Pathologien der A. umbilicalis) zeigen mit 79% einen hohen

Anteil an wachstumsretardierten Kindern. Dies korreliert gut mit den höhergradigen dopplersonographischen Pathologien und dem höheren Anteil an zu Wachstumsstörungen prädisponierenden, hypertensiven Erkrankungen in dieser Gruppe.

Die Häufigkeit einer verminderten Fruchtwassermenge wird in der Literatur je nach Definition der verminderten Fruchtwassermenge mit 0,5 bis 5% angegeben (39, 59).

Während die Diagnose eines Oligohydramnions an einem unselektionierten Patientengut mit einer signifikant erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität einhergeht (16, 17), zeigt eine Untersuchung an Patientinnen mit isoliertem Oligohydramnion ohne weitere Auffälligkeiten kein erhöhtes Risiko für eine perinatale Morbidität oder Mortalität (115)

Eine verminderte Fruchtwassermenge wurde bei 7,7% der Schwangerschaften aus Gruppe 1 und 44% der Schwangerschaften aus Gruppe 2 diagnostiziert. ( $p=0,04$ ) (Abbildung 6). Eine verminderte Fruchtwassermenge spricht im untersuchten Patientengut somit gegen die Möglichkeit einer Normalisierung der pathologischen Dopplerwerte der A. umbilicalis.

In Verbindung mit der oben beschriebenen hohen Rate der Wachstumsretardierungen und der unten beschriebenen hohen Rate an Schnittentbindungen und Frühgeburten dieser Gruppe bestätigt sich hier das in der Literatur beschriebene höhere perinatale Risiko. Vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahl (nur eine Patientin mit Oligohydramnion), scheint eine Interpretation der im Vergleich zur Literatur tendenziell erhöhten Rate an verminderten Fruchtwassermengen dieser Gruppe (7,7%) keine Aussagekraft zu haben.

Der Reifegrad der ultrasonographisch erfassten Plazenten nach Granum zeigt mit einem durchschnittlichen Wert von 1,9 ( $\pm 0,5$ ) für Gruppe 1 und 1,3 ( $\pm 0,5$ ) für Gruppe 2 deutliche Unterschiede ( $p=0,005$ ). Da die Zunahme des Gradings mit der normalen

Reifung der Plazenta assoziiert ist (106), erklärt sich der beobachtete Unterschied wahrscheinlich durch das unterschiedliche Gestationsalter der Schwangerschaften beider Gruppen. Rückschlüsse auf eine Bedeutung für die untersuchten Schwangerschaften können daher nicht gezogen werden.

#### 4.4.2 Dopplersonographie der A. umbilicalis

Die Nabelschnurarterien entspringen den Aa. iliacae internae. Im fetalen Kreislauf transportieren sie das fetale Blut zum Austausch von Sauerstoff und Nährstoffen zur Plazenta.

Sonographisch läßt sich die A. umbilicalis als Gefäßkonvolut im Fruchtwasser darstellen. Eingestellt wird möglichst ein auf- oder absteigender Anteil der Arterie in einem kleinen Schallwinkel. Die Nabelschnur besitzt ein eher schwach pulsatile Signal in der kindlichen Herzfrequenz. Die Flußverhältnisse der Umbilicalarterien sind ein Maß für die fetoplazentaren Strömungsverhältnisse (78).

##### 4.4.2.1 Strömungsverhältnisse während einer normalen Schwangerschaft

Während die Frühschwangerschaft durch einen enddiastolischen Nullfluss in den Nabelarterien gekennzeichnet ist, kommt es im Verlauf der Schwangerschaft zum Auftreten eines kontinuierlichen Vorwärtsstroms in beiden Gefäßen. Im Verlauf einer normalen Schwangerschaft sinkt der messbare Widerstand der A. umbilicalis mit zunehmendem Gestationsalter ab (4, 26) (Abbildung 11 und 12). Hierfür werden einerseits eine Zunahme des fetalen kardialen Herzzeitvolumens, andererseits eine Abnahme des plazentaren Widerstands verantwortlich gemacht (101).

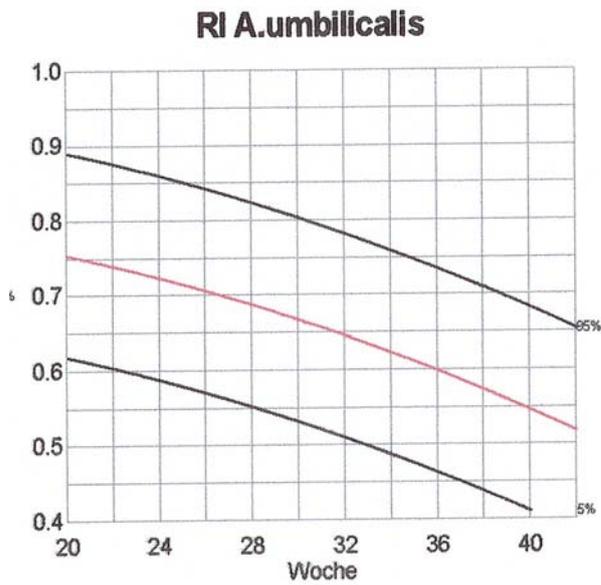


Abb. 11: Verlauf der Widerstandsparameter der A. umbilicalis

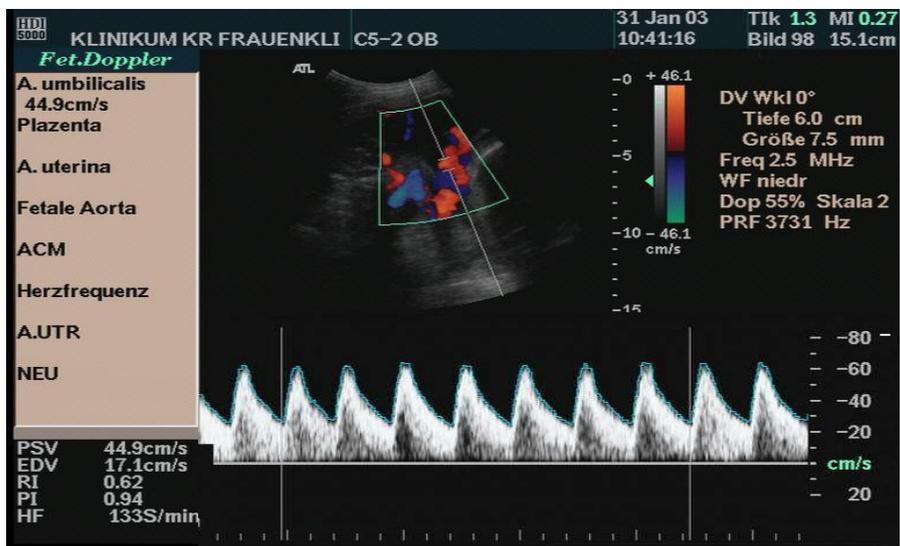


Abbildung 12: Normaler Fußkurvenverlauf der A. umbilicalis (Beispiel aus der 37 SSW)

#### 4.4.2.2 Strömungsverhältnisse während einer gestörten Schwangerschaft

Als pathologisch und kennzeichnend für eine plazentare Störung werden Werte des PI/RI oberhalb der 90. Perzentile angesehen (56).

Auf Tierversuchen basierende Untersuchungen haben gezeigt, daß für pathologisch erhöhte Dopplerwerte der A. umbilicalis ein Funktionsverlust bzw. Verschuß von 40 bis 80 % des Zottengefäßsystems notwendig ist (97).

Bei einer Plazentainsuffizienz kommt es bei wachstumsretardierten Feten zum Auftreten verschiedener, aufeinander folgende dopplersonographische Pathologien der Flussparameter der Nabelschnurarterien (29).

##### 4.4.2.2.1 Erhöhter Strömungswiderstand bei erhaltenem diastolischen Fluss

Als frühe Veränderung bei Plazentainsuffizienz wird eine Erhöhung des PI/RI der A. umbilicalis bei noch vorhandenem diastolischen Fluss angesehen (29).

Bereits diese frühe Veränderung kann bei Persistenz eine Hypoxämie des Feten anzeigen (7, 108, 10). Die morphologischen Veränderungen in Plazenten von IUGR-Feten mit positivem enddiastolischem Fluss in den Umbilikalarterien sind in einer mangelhaften Trophoblasteninvasion der Arterien des Endometriums begründet (58). Dies führt dazu, daß die Zotten im weiteren Verlauf einer wechselhaften und insgesamt geringeren Perfusion und Oxygenierung ausgesetzt sind (58).

Plazenten von Feten mit erhaltenem diastolischen Fluss der A. umbilicalis zeigen eine normale Entwicklung der Arterien des Zottenbaumes bei gleichzeitig verstärkter Verzweigung der Zotten und erhöhter Angiogenese der Kapillaren in diesem Bereich (99, 42). Diese Veränderungen werden als Kompensationsmechanismen der Plazenta auf eine uteroplazentare Ischämie angesehen (99). Die erhöhte Angiogenese kann auf

diesem Wege zu einer Reduktion des fetoplazentaren Widerstandes führen (42, 31). Morphologisch zeigt sich hierbei die typische „knob like“ Malformation der terminalen Zottengefäße mit Verschmälerung der intervillösen Räume (58).

Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten der Patientinnen aus Gruppe 1: Patientinnen der Gruppe 1 mit wieder vollständiger, bis zur Geburt anhaltender Normalisierung der zuvor pathologischen Strömungsverhältnisse der A. umbilicalis, zeigen bei jeder Untersuchung einen erhaltenen diastolischen Fluss in der A. umbilicalis. Höhergradige Pathologien wie ein diastolischer Null- oder Umkehrfluss treten nur bei Patientinnen der Gruppe 2 auf.

#### 4.4.2.2.2 Erhöhter Strömungswiderstand mit enddiastolischem Null- oder Umkehrfluss

Verschlechtert sich die plazentare Perfusion weiter, kommt es über das Zwischenstadium eines enddiastolischen Nullflusses (Abbildung 13) schließlich zu einem Richtungswechsel der Nabelschnurströmung zum Ende der Diastole des kindlichen Herzzyklus. Dieses Strömungsverhalten wird als enddiastolischer Umkehrfluss oder Reverse- Flow bezeichnet und stellt eine späte Veränderung der dopplersonographischen Pathologien der A. umbilicalis dar (29) (Abbildung 14).

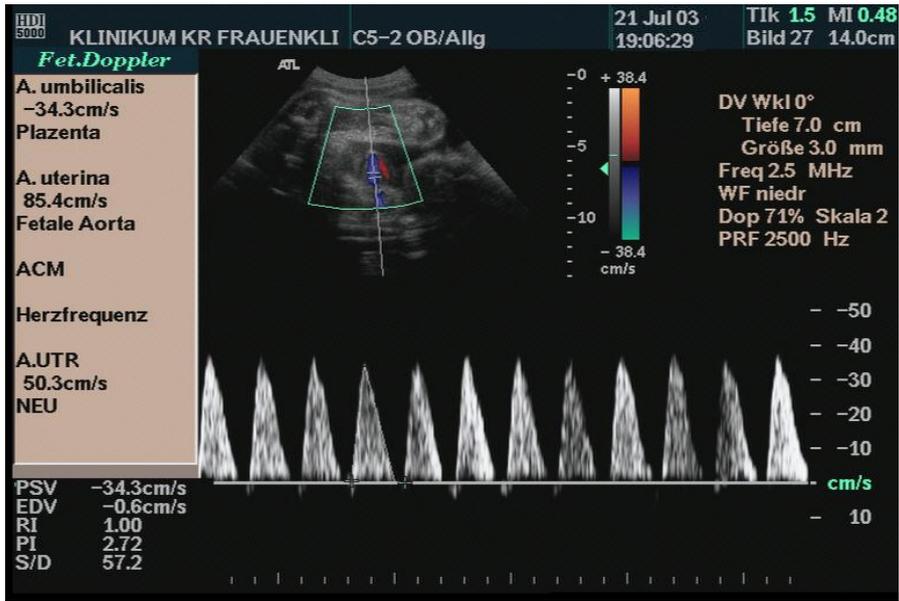


Abbildung 13: Enddiastolischer Nullfluss der A. umbilicalis in der 30 SSW

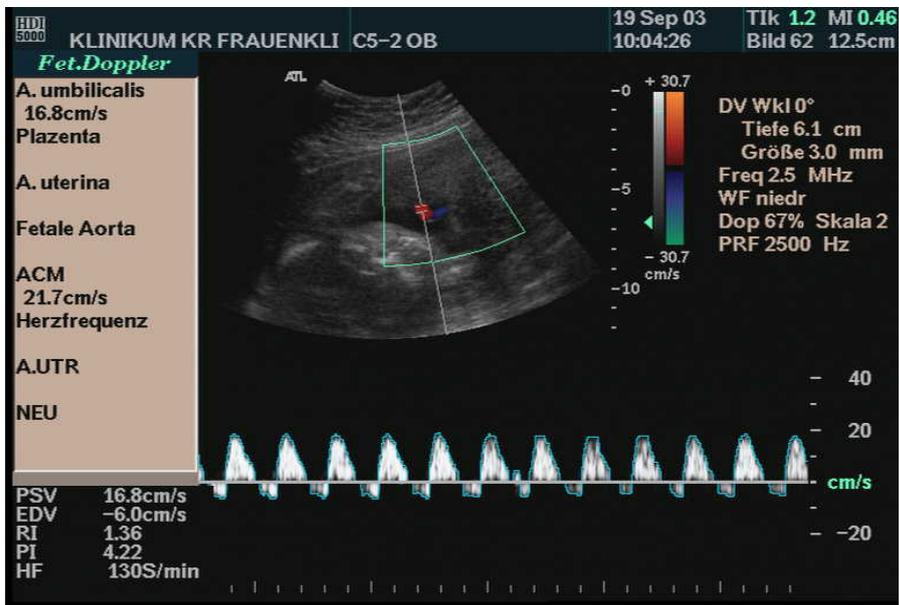


Abbildung 14: Enddiastolischer Umkehrfluss der A. umbilicalis in der 29 SSW

Das Auftreten dieser Strömungsverhältnisse ist bei wachstumsretardierten Feten mit einer erhöhten Rate an intrauterinen Fruchttoden, Kaiserschnittentbindungen und perinataler Mortalität und Morbidität vergesellschaftet (103, 53, 82, 100, 66, 73).

Im Gegensatz zu Plazenten von Feten mit erhaltenem positiven enddiastolischem Fluss, beobachtet man in Plazenten von Feten mit enddiastolischen Null- oder Umkehrfluss in der A. umbilicalis eine verminderte Anzahl von weniger aufgezweigten Kapillarschlingen (99, 52). Dies führt zu einer Malformation der Zottenbäume mit resultierender verminderter fetaler Oxygenierung (58).

Definitionsgemäß zeigten alle in diese Studie eingeschlossenen Schwangerschaften pathologisch hohe Widerstandswerte der A. umbilicalis. Der qualitative Vergleich der dopplersonographischen Pathologien zeigt deutliche Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen: Während Patientinnen der Gruppe 1 mit dauerhaft und vollständig erholenden Dopplerwerten der A. umbilicalis in keinem Fall einen enddiastolischen Null- oder Umkehrfluss zeigten, konnte dieser bei 17 der 19 Patientinnen der Gruppe 2 (keine, oder nur eine vorübergehende Besserung der pathologischen Dopplerwerte der A. umbilicalis) nachgewiesen werden. Dies legt die Vermutung nahe, daß die Pathomechanismen, welche diese hochgradigen dopplersonographischen Pathologien bewirken, in diesem fortgeschrittenen Stadium eine vollständige Erholung verhindern. Eine Verbesserung innerhalb des pathologischen Bereiches zeigten allerdings auch einige Patientinnen der Gruppe 2. Hierbei kam es in einigen Fällen sogar zu einem Wechsel zwischen enddiastolischem Null- oder Umkehrfluss mit nachfolgend lediglich erhöhten Flusswiderständen ohne enddiastolischen Null- oder Umkehrfluss in der A. umbilicalis.

Die nachfolgenden Abbildungen dokumentieren diese Beobachtung anhand von mehreren, aufeinander folgenden Messungen einer Patientin (Abbildung 15 bis 21).

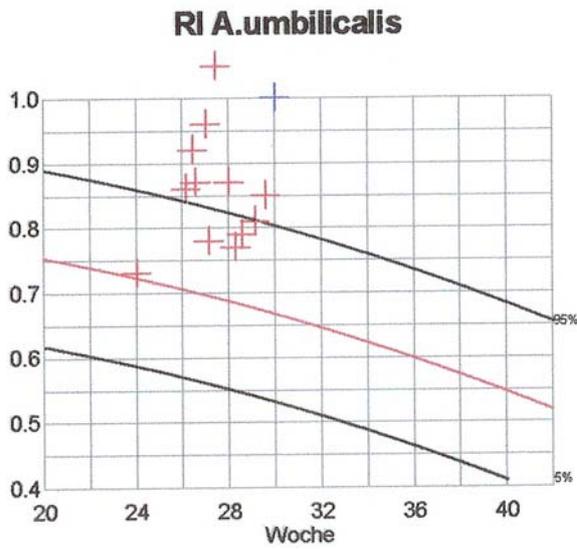


Abbildung 15: Sich erholende- und wieder verschlechternde Widerstandsparameter der A. umbilicalis einer engmaschig untersuchten Patientin

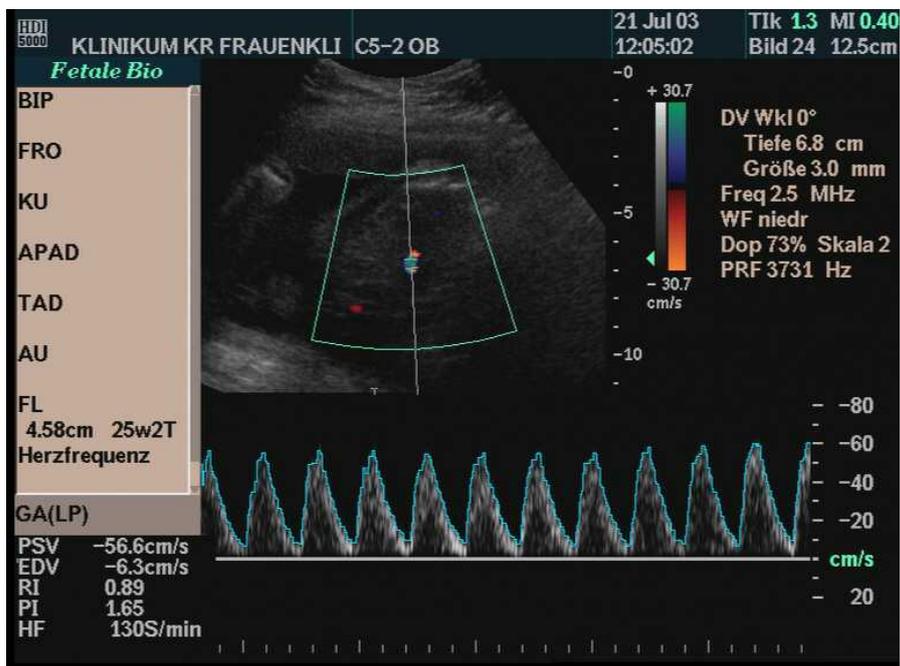


Abbildung 16: Deutlich erhöhter Widerstand bei noch minimal erhaltenem enddiastolischen Fluss in der 28+0 SSW

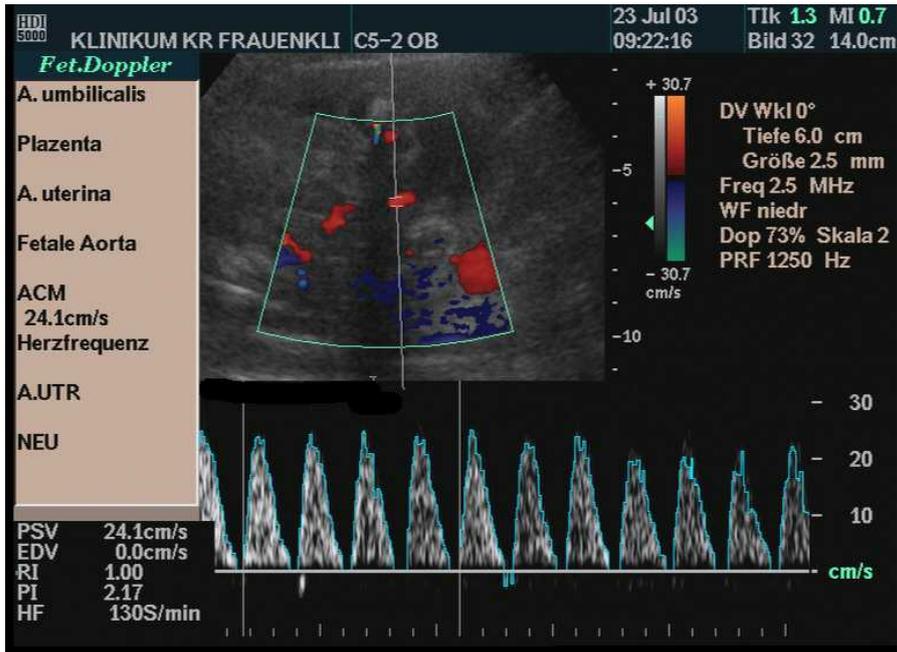


Abbildung 17: Enddiastolischer Nullfluss in der 28+2 SSW

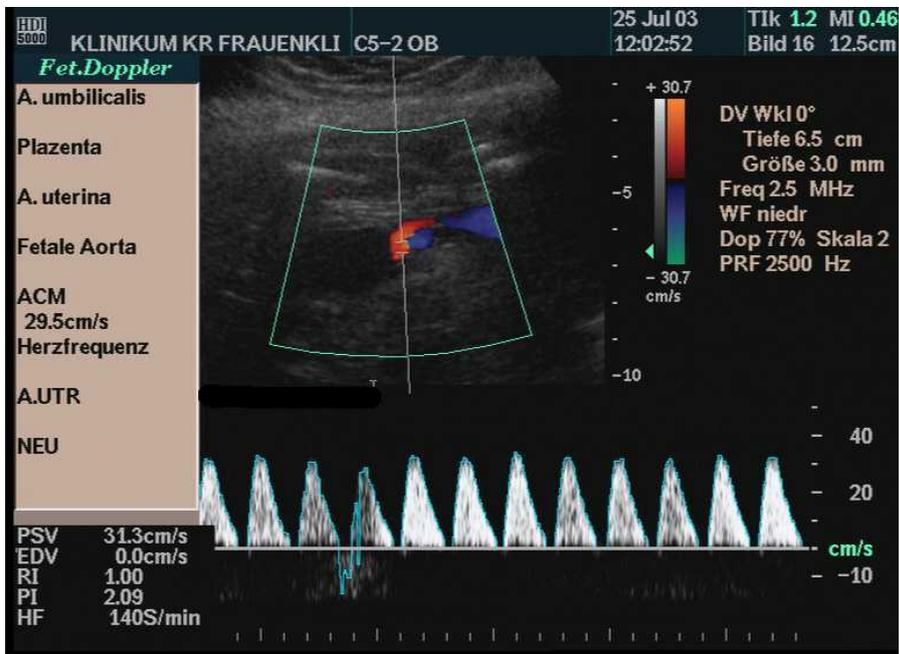


Abbildung 18: Enddiastolischer Nullfluss in der 28+4 SSW

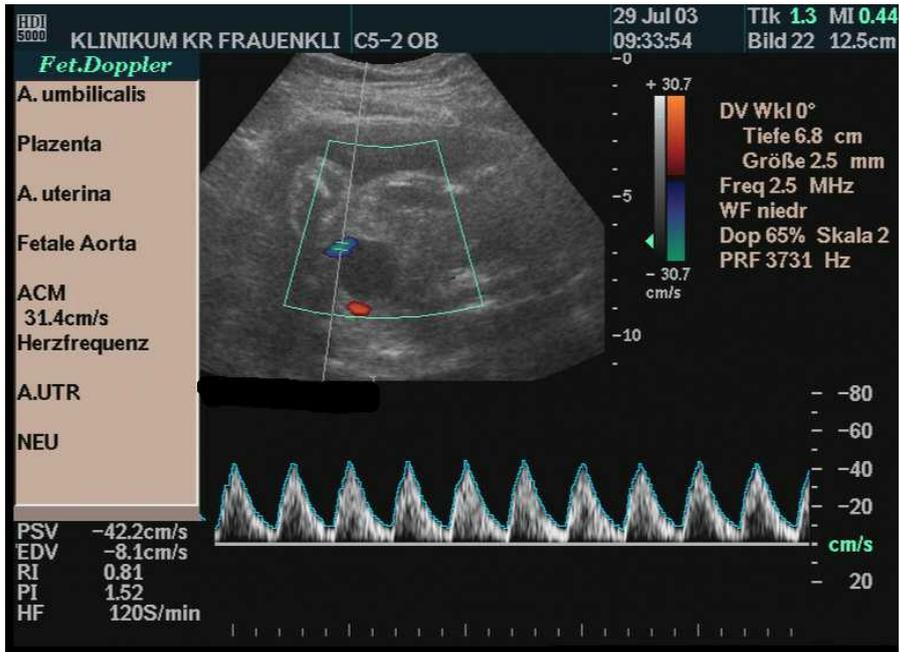


Abbildung 19: Diastolischer Vorwärtsfluss in der 29+1 SSW

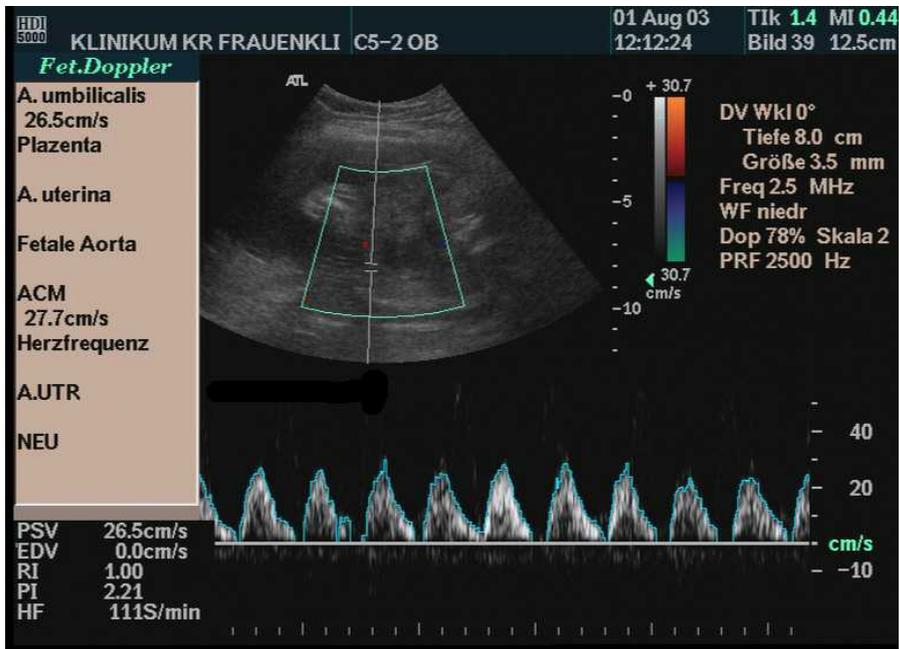
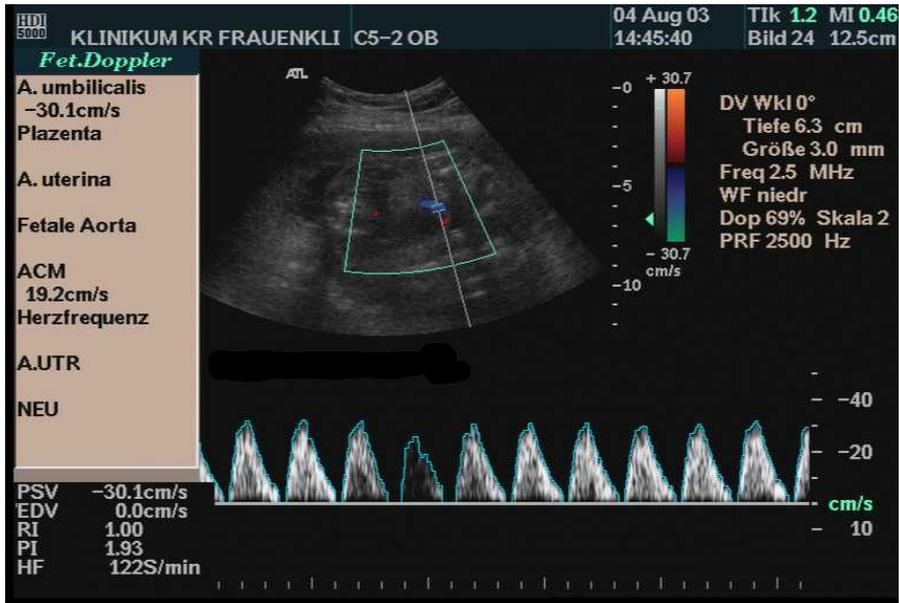


Abbildung 20: Enddiastolischer Nullfluss in der 29+4 SSW



**Abbildung 21: Enddiastolischer Nullfluss in der 29+6 SSW.**

Kompensationsmechanismen, welche die dopplersonographisch messbare Durchblutung der Plazenta verbessern, scheinen auch bei hochgradigen dopplersonographischen Pathologien wirksam zu sein. Eine vollständige Normalisierung ist bei bereits aufgetretenem diastolischen Null- oder Umkehrfluss der A. umbilicalis aber nicht zu erwarten.

#### 4.4.2.2 3 Reversible pathologische Strömungsmuster der A. umbilicalis

Das Phänomen der sich wieder normalisierenden Dopplerparameter der A. umbilicalis ist bisher in der Literatur nicht behandelt worden. Es gibt aber Hinweise, daß auch anderen Autoren bereits ein schwankender Verlauf der Widerstandsparameter der A. umbilicalis aufgefallen ist. In einer Studie mit 2178 schwangeren Frauen erfolgte die Einteilung in die Gruppen pathologischer- bzw. nicht pathologischer Doppler der A. umbilicalis nach der Tendenz der letzten drei Doppleruntersuchungen. Wenn zwei dieser

drei Untersuchungen im Normbereich lagen, wurde die Schwangere der Gruppe mit normalen Dopplerwerten der A. umbilicalis zugeordnet (100). Diese Vorgehensweise impliziert, daß es Schwangerschaften gab, deren vormals pathologische Widerstandswerte der A. umbilicalis im weiteren Verlauf eine Normalisierung zeigten. Dieses Phänomen wurde in der oben genannten Studie mit dem fortschreitenden Wachstum der Plazenta erklärt. Eine weitergehende Auswertung ist nicht erfolgt.

Ein möglicher Grund, warum diesem Phänomen bisher keine Bedeutung beigemessen wurde, kann an der Seltenheit des Auftretens liegen. Von den 1716 in dieser Studie untersuchten Einlingsschwangerschaften zeigten lediglich 13 eine bis zur Geburt anhaltende Normalisierung vormals pathologischer Messwerte für den Fluss der A. umbilicalis.

Die geringe Zahl der Patientinnen mit diesem Merkmal liegt in der niedrigen Prävalenz für dopplersonographisch messbare Pathologien der A. umbilicalis im untersuchten Patientengut (32 von 1716 Patientinnen) begründet. Innerhalb der Gruppe mit pathologischen Werten der A. umbilicalis beträgt der Anteil der Patientinnen mit einer Normalisierung der vormals pathologischen Dopplerwerte aber 40,3%. Die für die Aussagekraft klinischer Tests geforderte Berücksichtigung der Auftretenswahrscheinlichkeit (48) unterstreicht die Bedeutung des Phänomens innerhalb der Gruppe mit dopplersonographischen Pathologien der A. umbilicalis.

Weiter ist anzumerken, daß in dieser Studie nur diejenigen Verbesserungen der Flussparameter erfaßt werden konnten, bei denen die Verbesserung bewirkte, daß die Flussparameter aus dem pathologischen Bereich wieder in den Normbereich gelangten. Verbesserungen der Flussparameter innerhalb des pathologischen Bereiches oder innerhalb des Normbereiches sind nicht erfaßt worden. Es ist also möglich, daß ein - wie auch immer gearteter Mechanismus- zur Verbesserung der plazentaren Strömung

häufiger auftritt, als es die geringe Zahl der in dieser Studie dokumentierten Verbesserungen vermuten läßt.

Das beobachtete Phänomen der sich wieder erholenden Dopplerwerte der A. umbilicalis ist mit heutigem Wissensstand nur teilweise zu erklären. Zwar sind plazentare Kompensationsmechanismen mit einer Erhöhung der Angiogenese und verstärkter Aufzweigung der Plazentazotten beschrieben worden (99, 42), die eine Verminderung des plazentaren Widerstandes und somit auch eine Abnahme der Widerstandsparameter der A. umbilicalis bewirken könnten. Dieser Mechanismus würde aber nicht die bei einigen Patientinnen beobachtete Normalisierung der Dopplerparameter innerhalb eines Tages erklären, da die Zeit für die Ausbildung neuer Gefäße nicht ausreicht.

Frühere Untersuchungen am eigenen Patientengut zeigten zudem nicht in jedem Fall eine Korrelation zwischen dopplersonographischen Pathologien und histologischen Befunden der zugehörigen Plazenten (74). Weiter zeigten die gemessenen Normalisierungen keine einheitlichen korrespondierenden Verbesserungen im Fluss der Aa. uterinae oder der Aa. cerebri mediae.

Versucht man umgekehrt, die pathologischen Meßwerte der A. umbilicalis dieser Patientinnen als eine kurzfristige Verschlechterung bei ansonsten intakter plazentarer Funktion zu erklären, gestalten sich die Erklärungsversuche nicht leichter. Der mögliche Einfluß einer Wehentätigkeit auf die uterine Durchblutung (50) und somit auch auf die Durchblutung der Plazenta wurde durch die den Doppleruntersuchungen vorangestellten CTG Kontrollen weitgehend ausgeschlossen. Ein unmittelbar vor der Doppleruntersuchung stattgehabter Nikotinkonsum führt zu keiner akuten Veränderung der fetalen Durchblutung (2). Körperliche Anstrengung der Schwangeren führt ebenfalls zu keiner unmittelbaren Veränderung der Flussparameter der A. umbilicalis (41).

Die Wirkung der antenatalen Gabe von Kortikosteroiden auf die Dopplerparameter der A. umbilicalis wird kontrovers beurteilt. Während manche Autoren eine Verminderung der Widerstandsparameter der A. umbilicalis im Anschluss an eine Kortikoidgabe beobachteten (25), ließ sich dieser Effekt durch andere Autoren nicht bestätigen (62).

Stark unterschiedliche Kaliber der beiden Umbilikalarterien können zu divergenten Messungen führen (79). Die an der untersuchenden Klinik obligat durchgeführte Beurteilung des Nabelschnurquerschnittes sowie die Kontrollmessung der zweiten Umbilicalarterie ergab bei keiner der Patientinnen der Gruppen 1 und 2 diesbezügliche Auffälligkeiten. Messfehler, z.B. durch die Wahl eines fehlerhaften Insonationswinkel, können in einer retrospektiven Untersuchung nie gänzlich ausgeschlossen werden, die obligat durchgeführten Kontrollmessungen durch den zuständigen Oberarzt vermindern aber deren Auftretenswahrscheinlichkeit. Die erhobenen Untersuchungsergebnisse legen in Verbindung mit der dargestellten Literatur die Vermutung nahe, daß es möglicherweise noch andere, bisher unbekannte Gründe für passagere dopplersonographisch darstellbare pathologische Flussverläufe der A. umbilicalis gibt.

#### 4.4.3 Dopplersonographie der A. cerebri media

Die Arteria cerebri media (ACM) ist die eigentliche Fortsetzung der A. carotis interna und versorgt einen Großteil der Hirnkonvexität.

Die Strömungsverhältnisse der ACM spiegeln die Perfusion des fetalen Gehirns wider (57). Gesunde Feten zeigen hierbei einen Abfall der Widerstandsparameter bis zum Geburtstermin (4) (Abbildung 22 und 23).

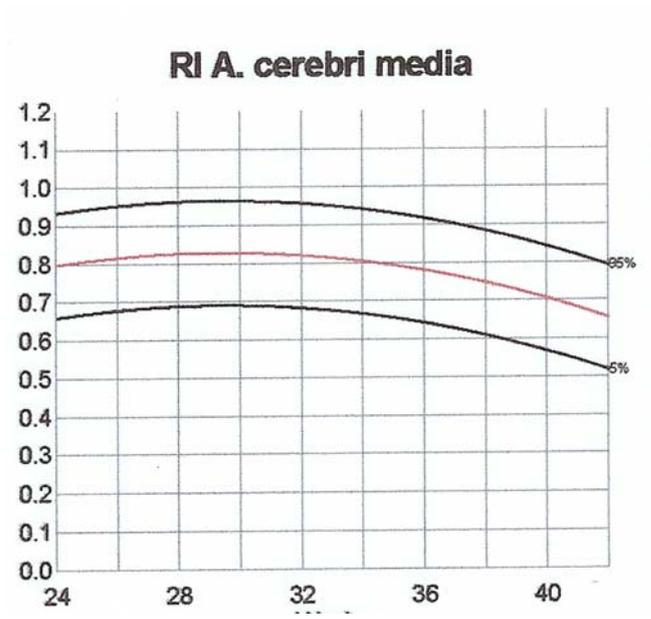


Abbildung 22: Verlauf der Widerstandsparameter der A. cerebri media

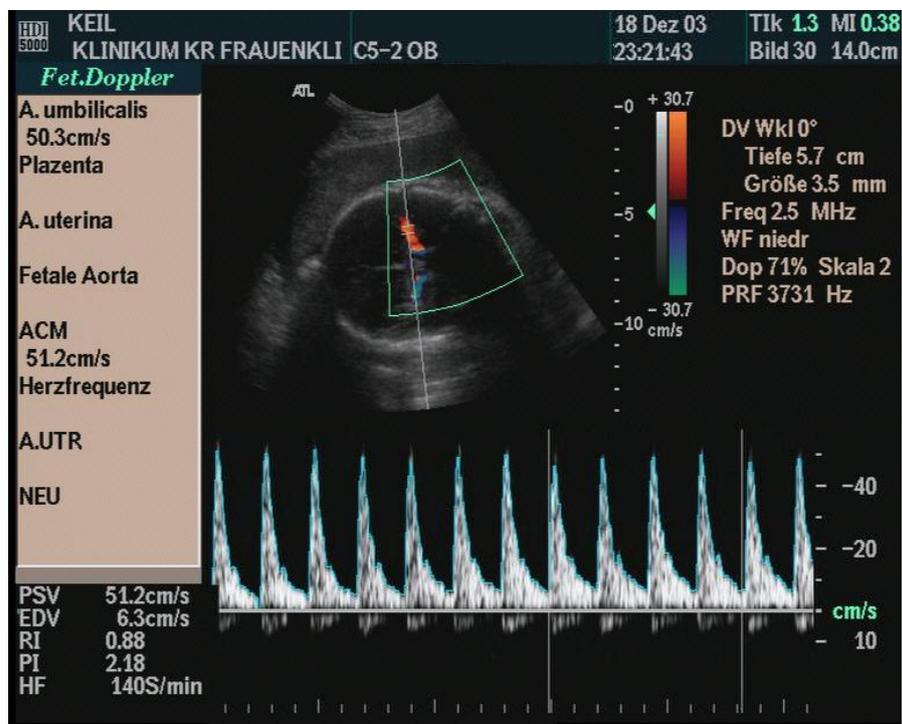
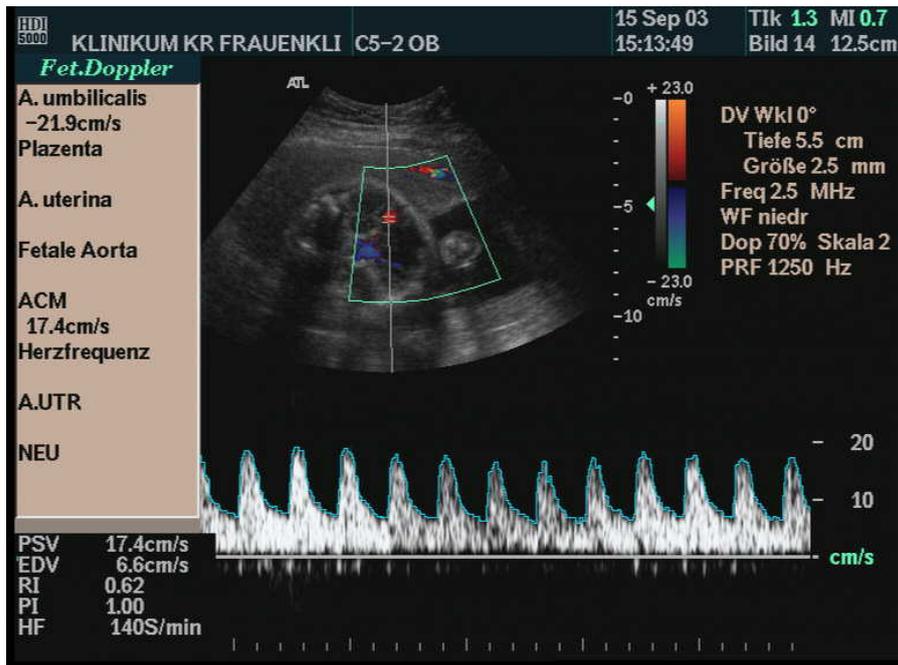


Abbildung 23: Unauffällige Flusskurve der Arteria cerebri media in der 31 SSW

Der Gefäßwiderstand der A. cerebri media im Verlauf einer normalen Schwangerschaft zeigt den niedrigsten PI zwischen der 15 und 20 SSW sowie am Ende der Schwangerschaft (55). Dies korreliert mit den Phasen der höchsten Zellvermehrung des fetalen Gehirns in dieser Zeit der Schwangerschaft (20). Analog zu entsprechenden Situationen bei Erwachsenen kann es im Falle einer intrauterinen Mangelversorgung zu einer Umverteilung des Blutvolumens von peripheren Organen in Richtung des fetalen Gehirns kommen. Dieser Mechanismus kommt als Sparschaltung des Feten zum Schutz des Gehirns in Frage und wird als Brainsparing bezeichnet (75) (Abbildung 24).

Eine messbare Verminderung des Widerstands der A. cerebri media bei gleichzeitiger Widerstandserhöhung der A. umbilicalis wird hierbei als dopplersonographisches Korrelat dieses Mechanismus angesehen (81, 110). Die dopplersonographisch nachgewiesene Widerstandsverminderung der A. cerebri media bei wachstumsretardierten Kindern geht mit einem schlechten perinatalen Outcome einher (55) und hat umgekehrt einen hohen Voraussagewert für die Diagnose einer fetalen Wachstumsretardierung (43).

Der Grad der Reduktion des PI der A. cerebri media ist bei wachstumsretardierten Feten signifikant mit deren Hypoxämie korreliert (107).



**Abbildung 24: Erniedrigter Flusswiderstand der Arteria cerebri media bei fetaler Zentralisation in der 30 SSW („brainsparing“)**

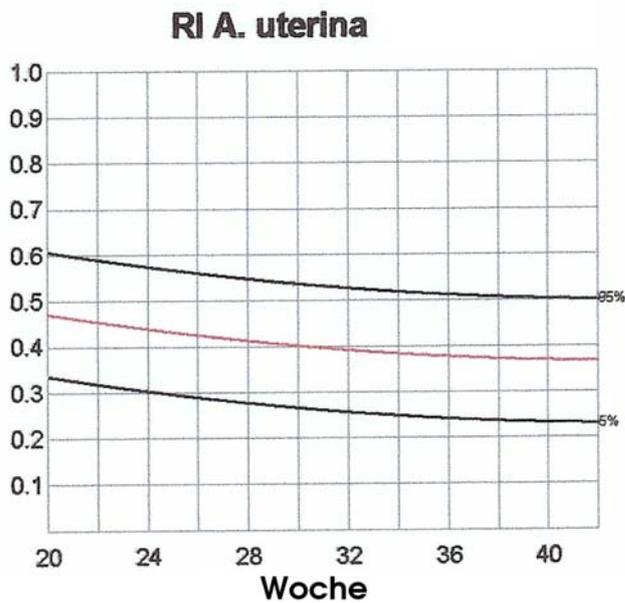
Der bei einigen Feten vor dem intrauterinen Fruchttod beobachtete Wiederanstieg des PI der A. cerebri media wird mit der Entwicklung eines Hirnödems erklärt (89).

Eine Widerstandsverminderung der A. cerebri media zeigten 7,7% der Patientinnen der Gruppe 1 (sich dauerhaft erholende, vormals pathologische Dopplerparameter der A. umbilicalis). Patientinnen der Gruppe 2 (keine, oder eine nur kurzzeitige Verbesserung der pathologischen Dopplerparameter der A. umbilicalis) wiesen in 52,6% dieses Merkmal auf (Abb. 7). Dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,01$ ). Der in der Literatur beschriebene hohe Voraussagewert des erniedrigten Flusswiderstandes der A. cerebri media für das Auftreten einer Wachstumsretardierung trifft mit Blick auf die hohe Rate wachstumsretardierter Kinder der Gruppe 2 auch auf die vorliegende Untersuchung zu.

#### 4.4.4 Dopplersonographie der Arteriae uterinae

Die Arteria uterina entspringt aus der A. iliaca interna. Sie setzt sich in den Aa. arcuatae fort die sich wiederum in Radialarterien aufzweigen, welche das Myometrium durchziehen (57).

Die uteroplazentaren Arterien stellen den Ort für die Widerstandsbeschränkung des plazentaren Blutflusses dar (57). Als pathologisch wird ein PI bzw. RI oberhalb der 95. Perzentile der entsprechenden Gestationsalter-bezogenen Normalkurven angesehen (Abbildung 25). Da die Flussparameter der Aa. uterinae als Maß für den Widerstand der nachgeschalteten Plazenta angesehen werden, macht man Störungen der plazentaren Entwicklung für das Auftreten derartiger Veränderungen verantwortlich (54).



**Abbildung 25: Verlauf der Widerstandsparameter der A. uterina**

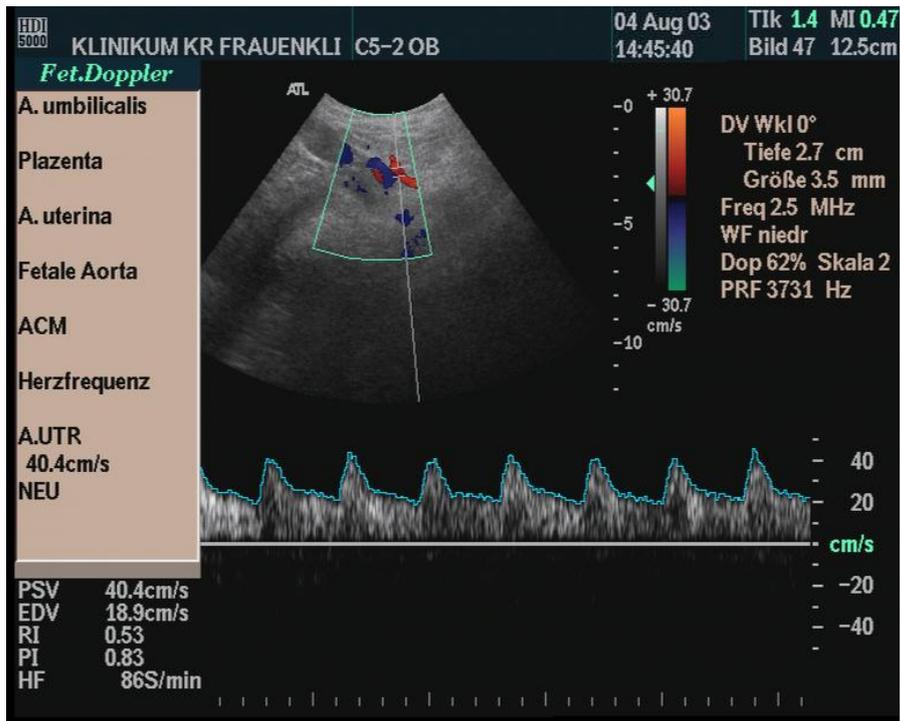


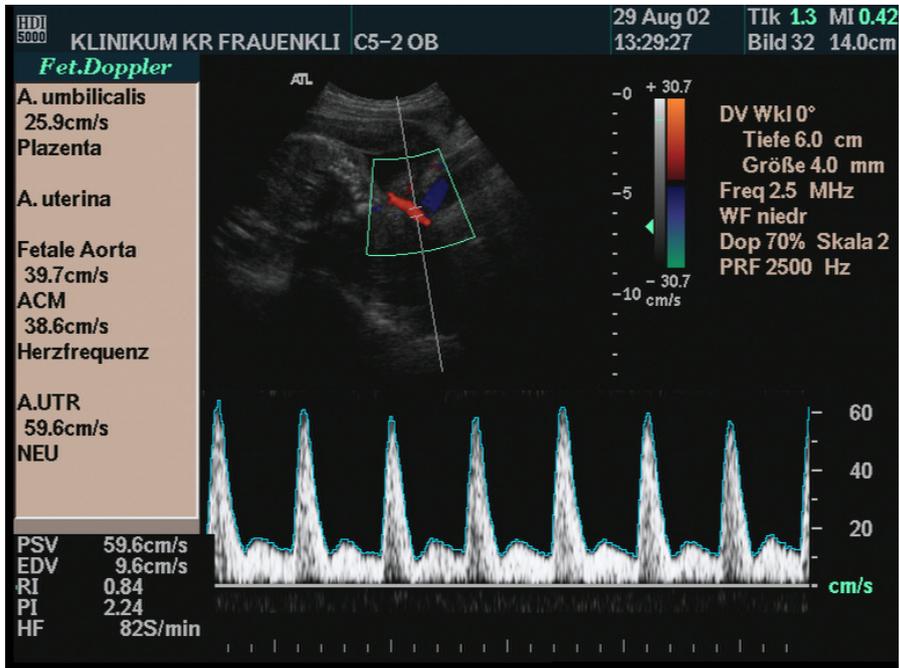
Abbildung 26: Normaler Flussverlauf der A. uterina in der 34 SSW

Als wichtiger Zeitpunkt zur frühzeitigen Diagnose drohender Schwangerschaftskomplikationen wird das Ende des zweiten Trimenons angesehen.

Eine Erhöhung des PI oder RI der Aa. uterinae über diesen Zeitpunkt hinaus, oder eine Persistenz der postsystolischen Inzisur (Abbildung 27) besitzt in einem Risikokollektiv einen hohen prädiktiven Wert für das Auftreten einer Präeklampsie/ Gestose und/ oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung mit daraus resultierenden Risiken für den weiteren Schwangerschaftsverlauf und die postpartale Befindlichkeit der Kinder (11, 93, 38).

Morphologisch betrachtet fällt dieser Zeitpunkt mit der Ausbildung eines Niedrigstromgebietes der Plazenta durch zunehmende Trophoblasteninvasion und eine starke Zunahme der Anzahl der intervillösen Kapillaren einher. Es wird vermutet, daß ein

Notching in der zweiten Schwangerschaftshälfte eine pathologische Pulswellenreflexion im Bereich der Spiralarterien widerspiegelt (1).



**Abbildung 27: Postsystolische Inzisur („Notching“) der A. uterina in der 28. SSW**

Da die Flussparameter der Aa. uterinae das nachgeschaltete plazentare Stromgebiet repräsentieren, kann es insbesondere bei unilateralem Plazentasitz zu unterschiedlichen Flussmustern in beiden Arterien kommen.

Bereits die Diagnose eines unilateralen Sitzes der Plazenta zeigt eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Präeklampsien und intrauteriner Mangelentwicklung (46). Bei bereits manifester Präeklampsie bei unilateralem Plazentasitz ist der dopplersonographische Befund der kontralateralen A. uterina sowohl mit einer Mangelentwicklung des Feten, als auch einer höheren Kaiserschnitttrate und dem klinischen und metabolischen Zustand des Neugeborenen assoziiert (35, 96). Die

gemessenen Dopplerparameter der Aa. uterinae zeigten deutliche Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

Drei Patientinnen der Gruppe 1 (23%) zeigten bei jeder Doppleruntersuchung eine Erhöhung der Widerstandsparameter der A. uterina zumindest auf einer Seite. In Gruppe 2 betrug dieser Anteil 79% (15 Patientinnen) ( $p=0,003$ ).

Ein einseitiges Notching einer A. uterina zeigte sich bei zwei Patientinnen aus Gruppe 1 (15,4%) sowie bei einer Patientin aus Gruppe 2 (5,3%) ( $p=n.s.$ ).

Beidseitiges Notching der A. uterina konnte bei 16 Patientinnen der Gruppe 2 (84,2%) und 2 Patientinnen der Gruppe 1 (15,4%) nachgewiesen werden ( $p=0,0002$ ) (Abbildung 8).

Der in den oben genannten Studien berichtete Zusammenhang zwischen pathologischen Dopplerbefunden der Aa. uterinae und dem Auftreten von Schwangerschaftsrisiken wie einer Wachstumsretardierung, findet sich auch bei der Betrachtung der beiden Studiengruppen wieder. Patientinnen der Gruppe 2 (keine, oder nur eine vorübergehende Besserung der Dopplerparameter der A. umbilicalis) haben bei deutlich schlechteren Flussparametern der Aa. uterinae (beidseitiges Notching in 84,2% der Fälle gegenüber 15,4% bei Patientinnen der Gruppe 1) eine deutlich erhöhte Rate an vermuteten intrauterinen Wachstumsretardierungen (79% gegenüber 15% in Gruppe 1). Die Rate der erhöhten Widerstandsindices der Aa. uterinae der Gruppe 2 liegt mit 15,4% im Bereich der Häufigkeit für ein nicht selektioniertes Patientengut, bei denen 12% der Patientinnen eine über die 24 Schwangerschaftswoche hinaus persistierende pathologische Flussmuster der uterinen Gefäße zeigten (93). Die Patientinnen der Gruppe 2 sind bezüglich ihrer Rate an pathologischen Flussmustern der Aa. uterinae somit einen Normalkollektiv vergleichbar.

## 4.5 Geburt und Perinatalperiode

### 4.5.1 Gestationsalter und Geburtsmodus

Untersuchungen an Patientinnen mit hochgradigen dopplersonographischen Pathologien der A. umbilicalis im Sinne eines diastolischen Null- oder Umkehrflusses zeigen eine deutlich erhöhte Frühgeburtsrate für dieses Kollektivs (82). In der oben genannten Studie betrug das Schwangerschaftsalter bei Geburt durchschnittlich 32+2 SSW, die Sectiofrequenz bei Lebendgeburten dieses Kollektivs bei 77%. Eine an insgesamt 2178 Schwangeren durchgeführte Untersuchung gab als durchschnittliches Gestationsalter bei Entbindung die 31+1 SSW an, die Kinder wogen zu diesem Zeitpunkt im Mittel 1198 Gramm (100). Die Rate an Kaiserschnittentbindungen betrug in dieser Gruppe 86%.

Bei einer Untersuchung an 45 Feten mit einem Null- oder Umkehrfluss der A. umbilicalis verstarben alle Kinder mit einem Gestationsalter unterhalb der 29 Schwangerschaftswoche. Das Gestationsalter war somit die wichtigste Variable für das Überleben der Kinder (53).

In einer Studie an 57 wachstumsretardierten Einlingsschwangerschaften mit abnormen Dopplerbefunden der A. umbilicalis betrug das mittlere Gestationsalter in diesem Kollektiv 29 Wochen ( $\pm 2$ ), das mittlere Geburtsgewicht 818 Gramm ( $\pm 150$ ) (29).

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer lag bei Patientinnen der Gruppe 1 mit 37,7 ( $\pm 2,7$ ) Wochen deutlich über derjenigen der Patientinnen aus Gruppe 2 mit 30,3 ( $\pm 3,1$ ) Wochen ( $p < 0,0001$ ).

Alle 19 Kinder (100%) aus der Gruppe 2 wurden durch Sectio caesarea entbunden, die Rate der Schnittentbindungen der Kinder aus Gruppe 1 betrug 54% ( $n=7$ ) ( $p=0,002$ ) (Abbildung 9).

Die im Vergleich zu den oben genannten Studien höhere Rate an Kaiserschnittentbindungen der Patientinnen der Gruppe 2 (keine, oder nur eine vorübergehende Besserung der pathologischen Dopplerparameter der A. umbilicalis) ließe sich alleine schon durch das niedrigere Gestationsalter der Schwangerschaften erklären.

Ein Vergleich der Patientinnen der Gruppe 1 (sich wieder normalisierende Dopplerparameter der A. umbilicalis) mit solchen aus der Literatur kann mangels Daten zu dieser Gruppe nicht erfolgen. Die klinikinterne Perinatalstatistik belegt im Zeitraum von 1998 bis 2003 eine durchschnittliche Kaiserschnitttrate von 33,7 % bei Einlingsschwangerschaften. Somit haben bereits die Patientinnen der Gruppe 1 statistisch gesehen ein höheres Risiko für eine Schnittentbindung als das durchschnittliche Patientengut unseres Perinatalzentrums. Vergleicht man Indikationen zur Schnittentbindung der Gruppen 1 und 2, so war bei 11 Schwangerschaften (57,9%) der Gruppe 2 (nicht, oder nur vorübergehende Besserung der Dopplerwerte der A. umbilicalis) ein pathologischer CTG Befund ein (mit-) entscheidender Grund für die Durchführung der Sectio, während dies nur auf eine Schwangerschaft der Gruppe 1 zutraf (7,7%) ( $p= 0,008$ ). Dies ist als Zeichen einer höhergradigen Gefährdung der Schwangerschaften der Gruppe 2 zu deuten.

Der häufigste (mit-) entscheidende Grund zur Durchführung einer Schnittentbindung bei Schwangerschaften der Gruppe 2 war mit 79% der pathologische Dopplerbefund. Definitionsgemäß spielte diese Indikation bei keiner Patientin der Gruppe 1 eine Rolle ( $p<0,001$ ). Bei 3 der 7 durch eine Schnittentbindung entbundenen Patientinnen der Gruppe 1 mit sich wieder normalisierenden Dopplerwerten der A. umbilicalis stellte ein protrahierter Geburtsverlauf mit cervicaler Dystokie die Indikation zur Sectio. Eine Kaiserschnittentbindung erfolgte aufgrund einer Plazenta praevia totalis, bei einer Patientin bestand eine Beckenendlage nach Sectio bei der vorausgegangenen Geburt,

auch hier erfolgte die primäre Schnittentbindung. Bei den beiden anderen durch Kaiserschnitt entbundenen Patientinnen der Gruppe 1 lagen hypertensive Erkrankungen der Schwangerschaft vor. Die eine Patientin wurde in der 39 Schwangerschaftswoche bei HELLP-Syndrom durch einen Kaiserschnitt entbunden, bei der zweiten Patientin traten bei bestehender Präeklampsie tiefe Dezelerationen im CTG in der 31 Schwangerschaftswoche auf, die zur prompten Sectio zwangen. Die im Vergleich zum gesamten Patientengut unseres Perinatalzentrums tendenziell erhöhte Rate an Schnittentbindungen der Gruppe 1 erklärt sich somit durch bekannte Schwangerschaftsrisiken, wie hypertensive Erkrankungen, Lageanomalien oder prolongierte Geburtsverläufe. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem isolierten Auftreten von reversiblen dopplersonographischen Pathologien der A. umbilicalis und einer notwendigen Schnittentbindung lässt sich so nicht ableiten. Die erhöhte Kaiserschnitttrate scheint in einer Häufung dopplerunabhängiger Indikationen zur Durchführung einer Sectio begründet.

#### 4.5.2 Geburtsgewicht, APGAR- Bewertung und Blutgasanalyse

Bereits ohne Berücksichtigung von Dopplerparametern zeigt sich eine enge Korrelation zwischen einer Wachstumsretardierung und schlechten Blutgaswerten bei Neugeborenen. Im Vergleich mit normgewichtigen Neugeborenen sind wachstumsretardierte hypoxämisch, hyperkapnisch, azidotisch und haben einen höheren Lactatgehalt (67).

Eine intrauterine Wachstumsretardierung erhöht das Risiko für Totgeburten, fetalen Stress, perinatalen Tod sowie schlechte metabolische und asphyktische Zustände (47). Die Rate an neonatalen Komplikationen und die Langzeitmorbidity liegt deutlich über der von eutroph geborenen Kindern (31, 9, 28).

Zwei Kinder aus Gruppe 1 mit sich wieder vollständig normalisierenden Dopplerparametern der A. umbilicalis waren bei der Geburt wachstumsretardiert (15%). Im Vergleich dazu wurde bei 79% der Kinder aus der Gruppe 2 (keine, oder nur vorübergehende Normalisierung pathologischer Dopplerparameter der A. umbilicalis) nach der Geburt die Diagnose einer Wachstumsretardierung gestellt ( $p=0,0008$ ) (Abbildung 10). Diese Befunde stimmen mit der durch die Biometrie vermuteten Rate an intrauterinen Wachstumsretardierungen überein (Abbildung 5): Alle dystrophen Kinder beider Gruppen wurden durch die vorausgegangenen Ultraschalluntersuchungen entdeckt. Diese Befunde sprechen für die hohe Qualität der ermittelten Biometriedaten. Die Bewertung des neugeborenen Kindes nach dem APGAR- Score wird seit über 40 Jahren durchgeführt und hat sich für die Beurteilung des Zustands und zur Indikationsstellung für Reanimationsmaßnahmen bewährt (83).

Während sich die 5- Minuten APGAR Werte beider Gruppen kaum unterschieden, zeigte der Vergleich der 1- und 10-Minutenwerte signifikant bessere Werte für die Kinder aus Gruppe 1 ( $p=0,006$  bzw.  $p=0,04$ ) (Tabelle 2). In Anbetracht der höhergradigen dopplersonographischen Pathologien, des hohen Anteils an wachstumsretardierten Kindern sowie des niedrigen Gestationsalters ist das bessere Outcome der Kinder aus Gruppe 1 nicht überraschend.

Der Säure-Basen-Status des Nabelschnurblutes stellt eine wichtige Variable zur Beurteilung der Befindlichkeit des Neugeborenen dar (44). Das Vorhandensein einer metabolischen Azidose beinhaltet ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von motorischen und kognitiven Defiziten (44, 51). Als kritische Grenze für die Entstehung von neurologischen Defiziten oder gar eines fetalen Todes wird hierbei ein pH- Wert von unter 7,0 angesehen (51, 34, 36). Bei pH-Werten von über 7,0 sowie 1- und 5-Minuten-APGAR-Werten von 4 oder darüber besteht nur ein geringes Risiko für geburtsbedingte asphyktische neonatale Komplikationen (44, 34).

Andere Autoren fanden eine lineare negative Korrelation zwischen pH-Wert sowie Basenüberschuß auf der einen, und schlechten APGAR-Werten sowie erhöhten Raten an intraventrikulären Blutungen oder der Entwicklung eines Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen zwischen der 25 und 30 Schwangerschaftswoche (105).

Die pH-Werte sowie die Werte des Basenüberschuß (ABE) der beiden untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ( $p=n.s.$ ) (Tabelle 2).

Hierbei muß berücksichtigt werden, daß alle Kinder aus Gruppe 2 (keine oder nur eine vorübergehende Normalisierung der pathologischen Dopplerparameter der A. umbilicalis) durch einen primären Kaiserschnitt entbunden wurden, während die Rate an Schnittentbindungen der 1 Gruppe mit 54% deutlich geringer war (Abbildung 9).

Andere Autoren fanden bei Patientinnen mit hochgradigen dopplersonographischen Pathologien wie einem diastolischen Null- oder Umkehrfluss trotz primärer Schnittentbindung eine deutlich erhöhte Rate an perinataler Hypoxie und Azidose (103).

Diese Patientengruppe ist dem Patientengut aus Gruppe 2 vergleichbar. Die fehlenden Azidosen bei Kindern der Patientinnen der Gruppe 2 sind in der Literatur ohne Beispiel. Dort zeigte sich ein diastolischer Flussverlust der A. umbilicalis mit einer erhöhten Rate an Hypoxämien und Azidosen vergesellschaftet (108, 66).

#### 4.5.3 Übernahme auf die Kinderintensivstation und perinataler Tod

Die Einbeziehung der Dopplersonographie der A. umbilicalis in das Management von Hochrisikoschwangerschaften erbrachte eine Reduktion der perinatalen Mortalität um 38%. Eine Verminderung der Morbidität konnte nicht nachgewiesen werden (3).

In einer Studie an 57 wachstumsretardierten Einlingsschwangerschaften mit abnormen Dopplerbefunden der A. umbilicalis wurde von zwei intrauterinen Todesfällen und 9 perinatalen Todesfällen berichtet. Das mittlere Gestationsalter betrug in diesem Kollektiv 29 Wochen ( $\pm 2$ ), das mittlere Geburtsgewicht 818 Gramm ( $\pm 150$ ) (29).

Von 220 auf intrauterine Wachstumsretardierung verdächtigten Schwangerschaften einer im Jahr 2000 veröffentlichten deutschen Studie verstarben 3 Feten intrauterin. Sechs Kinder verstarben perinatal (60). Diese Ergebnisse kamen unter der Einbeziehung der Dopplersonographie zustande.

Eine Untersuchung aus dem Jahr 1991 zeigte bei Kindern mit Umkehrfluss der A. umbilicalis eine perinatale Mortalität von 100 Prozent (82).

In der vorliegenden Studie erfolgte die Verlegung der Neugeborenen auf die Kinderintensivstation bei drei Kindern aus Gruppe 1 (23%) und 14 Kindern der Gruppe 2 (74%). Ein Kind aus der Gruppe 2 verstarb am fünften Lebenstag an einer nicht weiter erklärbaren respiratorischen Insuffizienz. Weitere perinatale Todesfälle sind nicht aufgetreten. Ein intrauteriner Fruchttod ist in keiner der beiden Gruppen aufgetreten.

Die deutlich geringere Rate an Verlegungen auf die Kinderintensivstation der Gruppe 1 (sich wieder dauerhaft normalisierende Dopplerwerte der A. umbilicalis) ist auf das höhere Gestationsalter sowie die geringere Rate an zusätzlichen Wachstumsretardierungen zurückzuführen. Bei einem auf die Kinderintensivstation verlegten Kind der Gruppe 1 handelt es sich um ein in der 39 Schwangerschaftswoche per Kaiserschnitt nach frustranem Vakuumversuch bei protrahiertem Geburtsverlauf

geborenen Knaben mit einem initialen pH Wert von 7,04. Die APGAR- Bewertung betrug 6/8/8. Nach rascher Stabilisierung des Zustands ohne erforderliche Beatmung konnte das Kind am dritten Lebenstag auf die Normalstation verlegt werden. Bei dem zweiten auf die Kinderintensivstation verlegten Kind handelt es sich um die Tochter einer in der 31. Schwangerschaftswoche bei Präeklampsie mit pathologischem CTG per Kaiserschnitt entbundenen Mutter. Bei diesem Kind war eine vierwöchige Langzeitbeatmung notwendig. Es entwickelte im weiteren Verlauf eine nekrotisierende Enterokolitis, die Anlage eines Anus praeter war notwendig. Das dritte Kind aus Gruppe 1 mit sich wieder dauerhaft normalisierenden, vormals pathologischen Dopplerparametern der A. umbilicalis, daß auf die Kinderintensivstation verlegt werden musste, war ein in der 39 Schwangerschaftswoche spontan geborenes Mädchen. Dieses Kind zeigte einen unauffälligen Geburtsverlauf, der APGAR- Wert lag mit 9/10/10 ebenso im Normbereich wie der pH- Wert, der 7,31 betrug. Nach dem zunächst unauffälligen Verlauf entwickelte das Kind am nächsten Tag Fieber bei einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes. In der Kinderklinik wurde eine antibiotische Behandlung eingeleitet, die zuvor abgenommene Blutkultur zeigte das Wachstum von  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe B. Nach knapp einer Woche Intensivstation erfolgte die Verlegung auf die Normalstation, 9 Tage später konnte das Kind nach Hause entlassen werden. Bei den beiden auf die Frühgeborenenstation verlegten Kinder handelte es sich um die beiden Kinder der Gruppe 1, die eine Wachstumsretardierung aufwiesen. Die Mutter des ersten Kindes wurde bei HELLP Syndrom durch einen Kaiserschnitt entbunden, das Kind wog bei der Geburt in der 39. Schwangerschaftswoche 2050 Gramm. Bei dem zweiten Kind erfolgte die Schnittentbindung aufgrund einer Plazenta praevia totalis, dieses Kind war bei Geburt in der 36. Schwangerschaftswoche 1860 Gramm schwer.

Zusammenfassend zeigten die Kinder der Gruppe 2 ohne sich wieder normalisierende Dopplerparameter der A. umbilicalis im Vergleich zu den Kindern der Gruppe 1 ein deutlich erhöhtes Risiko für eine notwendige pädiatrische intensivmedizinische Betreuung. Allerdings bedurften auch 5 Kinder aus Gruppe 1 mit sich wieder erholenden, vormals pathologischen Dopplerwerten der A. umbilicalis der Betreuung zumindest auf der Frühgeborenenstation. Die oben dargestellte Analyse der Schwangerschafts- und Geburtsverläufe zeigt für diese Kinder keine einheitlichen Befundkonstellationen. Alle 5 Kinder zeigten zumindest einen Risikofaktor für ein schlechtes Perinatales Outcome, wie z.B. Wachstumsretardierung, hypertensive Schwangerschaftserkrankung oder Infektion auf. Tendenziell scheint das Risiko für notwendige pädiatrische Interventionen bei Schwangerschaften mit sich wieder normalisierenden Dopplerwerten der A. umbilicalis gegenüber einem Normalkollektiv erhöht zu sein, das erhöhte Risiko definiert sich aber durch die Häufung von unterschiedlichen bekannten Risikofaktoren innerhalb dieser Gruppe. Ein Zusammenhang zwischen den genannten Risikofaktoren für ein schlechtes perinatales Outcome und dopplersonographisch darstellbaren Veränderungen im Fluss der A. umbilicalis lässt sich jedoch lediglich für die Risikofaktoren Wachstumsrestriktion und hypertensive Erkrankungen der Schwangerschaft belegen.

Die im Vergleich zur Literatur angegebene niedrige perinatale Mortalität kann als Bestätigung des geburtshilflichen Managements sowie der Qualität der kinderärztlichen Versorgung angesehen werden.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 1716 Einlingsschwangerschaften auf dopplersonographisch messbare Pathologien der A. umbilicalis untersucht.

Von insgesamt 32 Patientinnen mit deutlich erhöhten Flusswiderständen der A. umbilicalis zeigten 13 im weiteren Verlauf eine bis zur Geburt anhaltende Normalisierung dieser vormals pathologischen Widerstandsparameter. Der Vergleich dieser 13 Frauen mit den 19 Patientinnen, deren pathologische Dopplerparameter der A. umbilicalis keine dauerhafte Normalisierung erfuhren, zeigte deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Die Schwangerschaften der Gruppe 1 mit sich wieder dauerhaft normalisierenden, vormals pathologischen Dopplerparametern der A. umbilicalis hatten einen signifikant niedrigeren Body Mass Index, zeigten eine niedrigere Rate an intrauterinen Wachstumsretardierungen, weniger pathologisch verminderte Fruchtwassermengen sowie keine dopplersonographische Pathologien der A. umbilicalis im Sinne eines enddiastolischen Null- oder Umkehrflusses. Weiter wiesen die Schwangerschaften dieser Gruppe weniger dopplersonographische Pathologien der Arteria cerebri media sowie der uterinen Gefäße auf. Das im Vergleich zu der zweiten Gruppe niedrigere Schwangerschaftsrisiko spiegelte sich auch im perinatalen Outcome wieder: Die Rate an Frühgeburten, Kaiserschnittentbindungen sowie neonatalen Komplikationen und intensivmedizinischen Interventionsbedarf war deutlich geringer als in Gruppe 2. Schwangerschaften mit sich wieder normalisierenden Dopplerwerten der A. umbilicalis weisen zusammenfassend ein deutlich geringeres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und ein schlechtes perinatales Outcome auf.

Eine Erklärung des bisher noch nicht beschriebenen Phänomens der sich wieder erholenden Dopplerparameter der A. umbilicalis ist mit den gängigen Theorien von

Pathologie der Plazenta bzw. des Feten nur teilweise möglich. Das Vorliegen einer Wachstumsretardierung, von dopplersonographischen Pathologien im Sinne eines enddiastolischen Null- oder Umkehrflusses der A. umbilicalis oder das Vorliegen von dopplersonographischen Pathologien der A. cerebri media oder der Aa. uterinae sprechen nach den vorliegenden Ergebnissen ebenso wie ein hoher Body Mass Index der Mutter gegen die Möglichkeit einer dauerhaften Normalisierung der dopplersonographischen Pathologien der A. umbilicalis.

Im Vergleich zum gesamten Patientengut unseres Perinatalzentrums ist der Verlauf von Schwangerschaft und Geburt der Gruppe mit sich wieder erholenden dopplersonographischen Pathologien der A. umbilicalis mit einem tendenziell erhöhten Risiko für eine Schnittentbindung sowie erforderliche intensivmedizinische pädiatrische Betreuung vergesellschaftet. Das perinatale Risiko dieser Gruppe definiert sich hierbei durch assoziierte, bekannte Schwangerschaftsrisiken wie eine hypertensive Erkrankung der Schwangerschaft, intrauterine Wachstumsrestriktion oder peripartale Infektionen.

Eine isoliert auftretende, passagere Widerstandserhöhung in der A. umbilicalis ohne weitere Schwangerschaftsrisiken scheint keine Bedeutung für den weiteren Verlauf von Schwangerschaft und Geburt zu haben. Wünschenswert wäre der prospektive Vergleich der Gruppe mit sich wieder normalisierenden Dopplerparametern der A. umbilicalis mit einem Normalkollektiv. Auf diese Weise könnte der mögliche Grad der Gefährdung dieser Gruppe besser ermittelt werden.

**Schlussfolgerung für die Klinik:** Ein beträchtlicher Prozentsatz der Patientinnen mit pathologischen Dopplerwerten der A. umbilicalis zeigt im weiteren Verlauf der Schwangerschaft eine vollständige Normalisierung derselben. Bei Abwesenheit von Risikokonstellationen wie Wachstumsretardierung, Fettleibigkeit, diastolischer Null- oder Umkehrfluß der A. umbilicalis, dopplersonographische Pathologien der Aa. uterinae und

der A. cerebri media, besteht die Möglichkeit einer Normalisierung der Dopplerparameter der A. umbilicalis. Dieses Wissen kann eine Entscheidungshilfe für oder gegen eine Tragzeitverlängerung darstellen. Bei Normalisierung der Indices der A. umbilicalis und bei Fehlen von anderen Risikofaktoren ist der weitere Verlauf von Schwangerschaft und Geburt dem eines Normalkollektivs vergleichbar.

## Literaturverzeichnis

1. Adamson SL, Morrow RJ, Bascom PAJ, Mo LYL, Ritchie WK: Effect of placental resistance, arterial diameter and blood pressure on the uterine arterial velocity waveform: a computer modeling approach. *Ultrasound Med Biol* (1989); 15: 437-442
2. Agudelo R, Schneider KTM, Dumler EA, Graeff: Einfluß des Rauchens auf den Resistance-Index in der Arteria umbilicalis und der Arteria cerebri media. *Geburtsh u Frauenheilk* (1992); 52: 549-552.
3. Alfireic Z, Neilson P: Dopplerultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis. *Am J Obst Gynecol* 1995; 172: 1379-87
4. Arduini D, Rizzo G: Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: A cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* (1990); 18: 165-172
5. Bachmann LM, Khan KS, Ogah J, Owen P: Multivariable analysis of tests for the diagnosis of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obst Gynecol* 2003; 21: 370-74
6. Balat O, Balat A, Ugur MG, Pence S: The effect of smoking and caffeine on the fetus and placenta in pregnancy. *Clin Exp Obst & Gyn* (2003); 1: 57-59
7. Barschat AA, Weiner CP: Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need for antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol* (2000); 182: 154-8
8. Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, Berkowitz RL: Delayed Childbearing and the Outcome of Pregnancy. *N Engl J Med* (1990); 322: 664-665
9. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ: Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* (2000); 182: 198-206
10. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S: Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: Relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* (1990); 162: 115-20
11. Bower S, Schuchter K, Campbell S: Doppler ultrasound screening as a part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* (1993); 100: 989-994
12. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG: The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynaecol Ann* 1 (1972): 461-88
13. Burys Ballot: "Akustische Versuche auf der Niederländischen Eisenbahn nebst gelegentlichen Bemerkungen zur Theorie des Hrn. Prof. Doppler". *Poggendorf Analen* B66 (1843) 321

14. Campbell S, Griffin DR, Pearce JM, Diaz-Recasens J, Cohen- Overbeek T, Wilson K, Teague MJ: New doppler technique for assessing utero-placental blood flow. *Lancet* (1983), 675- 677
15. Campbell S., Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T. Hernandez C: Qualitative assessment of uteroplacental bloodflow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet. Gynecol* (1986); 68: 649-55
16. Casey BM, McIntire DD, Bloom SL, Lucas MJ, Santos R, Twickler DM, Ramus RM, Leveno KL: Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks´ gestation. *Am J Obstet Gynecol* (2000); 182: 909-12
17. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD: Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* (1999); 181: 1473-1478
18. Divon MY: Maternal and fetal blood flow velocity waveforms in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* (1992); 35: 156-171
19. Divon MY: Umbilical artery Doppler velocimetry: Clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* (1996); 174: 10-4
20. Dobbing J, Sands J: Timing of neuroblast multiplication in developing human brain. *Nature* (1970); 226: 639-40
21. Döring GK, Hoßfeld CG, Kruis W: Das Risiko für Mutter und Kind bei der alten Erstgebärenden. *Dtsch. Ärzteblatt* (1975); 36: 2459-63
22. Doppler J.C.: "Über das farbige Licht der Dopplersterne und einiger anderer Gestirne des Himmels". *Abhandlungen d. Königl. Böhmisches Gesellschaft der Wissenschaftler V* (1842): 2
23. Dudenhausen IW: Geburtseinleitung bei Mangel- und Frühgeburten. *Gynäkologe* (1992); 25: 150-153
24. Easterling TR, Benedetti TJ, Schumucker BC, Millard SP: Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* (1990); 76: 1061-1069
25. Edwards A, Baker LS, Wallace EM: Changes in fetoplacental vessel flow velocity waveforms following maternal administration of betamethasone. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2002); 20: 240-4
26. Ertan AK, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Bechtold M, Schmidt M: Fetomaternal Doppler sonography nomograms. *Clin Exp Obst & Gyn* (2003); 4: 211-16
27. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S: A multivariate Analysis of Risk factors for preeclampsia. *JAMA* (1991); 266: 237-41
28. Fattal-Valevski A, Leitner Y, Kutai M: Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation: a 3-year follow-up. *J Child Neurol* (1999); 14: 724-727

29. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL: Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2002); 19: 140-146
30. Fitzgerald D E, J E Drumm: Non -invasive measurement of the fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br J Obstet Gynaecol* (1977) 1450-1
31. Gembruch U, Baschat AA, Harman CR: Diagnostik und fetale Überwachung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion. *Gynäkologe* (2001); 34: 1128-1137
32. Gembruch U, Gortner L: Perinatal aspects of preterm intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* (1998); 11: 233-239
33. Giles W, Bisits A: Clinical use of Doppler ultrasound in pregnancy: information from six randomized trials. *Fetal Diagn Ther* (1993); 8: 247-255
34. Gilstrap LC, Leveno JK, Burns J, Williams ML, Little BB: Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and the newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* (1989); 161: 825-30
35. Gonser M, Pfeiffer KH, Dietl J, Hofstaetter C, Gross M: Effect of placental localization on uteroplacental Doppler measurements and perinatal risk estimation. *J Matern Fetal Invest* (1993); 3: 9-13
36. Goldaber KG, Gilstrap LC, Leveno JK, Dags JS, McIntire DD: Pathological fetal academia. *Obst Gynecol* (1991); 78: 1103-8
37. Graf AH: Morphologie, Physiologie und Pathologie des maternoplazentaren, fetoplazentaren und fetalen Kreislaufs. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (2000): 8-9
38. Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J: The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gyneol* (2004); 23: 50-55
39. Hill LM, Breckle R, Wolfgram KR, O'Brien PC: Oligohydramnios: Ultrasonically detected incidence and subsequent fetal outcome. *Am J Obst Gynecol* (1983); 147: 407-410
40. Kaplan NM: The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* (1989); 149: 1514-20
41. Kennelly MM, Geary M, McCaffrey N, McLoughin P, Staines A, McKenna P.: Exercise-related changes in umbilical and uterine artery waveforms as assessed by Doppler ultrasound scans. *Am J Obst Gynecol* (2002); 187: 661-6
42. Kingdom JPC, Kaufmann P: Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* (1997); 18: 613-21

43. Kirkinen P, Müller R, Huch R, Huch A: Blood Flow Velocity Waveforms in Human Fetal Intracranial Arteries. *Obst Gynecol* (1987); 70: 617-621
44. Kitlinski ML, Källen K, Marsal K, Olofsson P: Gestational Age-Dependent Reference Values for pH in umbilical Cord Arterial Blood at Term. *Obstet Gynecol* (2003); 102: 338-45
45. Kleinwächter L: Der Einfluß des Lebensalters auf die Geburt Erstgeschwängerter. *Z Geburtsh Gynäkol* (1984); 10: 26-27
46. Konfinas AD, Penry M, Swain M, Hatjis: Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* (1989); 161: 1536-1539
47. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH: Impact of Intrauterine Growth Retardation and Body Proportionality on Fetal and Neonatal Outcome. *Pediatrics* (1990); 85: 707-713
48. Kürzl R: Anwendung und Beurteilung diagnostischer Test- und Screeningverfahren. In: Schneider A, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg.): *Gynäkologie*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1999): 99-112
49. Larsen LG, Clausen HV, Jonsson L: Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (2002); 186: 531-7
50. Li H, Gudmundsson S, Olofsson P: Uterine artery blood flow velocity waveforms during uterine contractions. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2003); 22: 578-585
51. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ: Factors associated with motor and cognitive deficits in children after intrapartum fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* (1984); 148: 533-9
52. Macara LM, Kingdom JPC, Kaufmann P, Kohnen G, Hair J, More IAR: Structural analysis of placental terminal villi from growth restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta* (1996); 17: 37-48
53. Madazli R: Prognostic Factors for Survival of Growth-Restricted Fetuses With Absent End-Diastolic Velocity in the Umbilical Artery. *Journal of Perinatology* (2002), 22: 286-290
54. Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF: Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta* (2003); 24: 510-516
55. Mari G, Deter RL: Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* (1992); 166: 1262-70
56. Maurer S, Kolben M: Normale Flußmuster in den uteroplazentaren und fetalen Gefäßen. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie* Springer Verlag Heidelberg Berlin New York (2000): 39

57. Maurer S, Kolben M: Normale Flußmuster in den uteroplazentaren und fetalen Gefäßen. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg.): Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie Springer Verlag Heidelberg Berlin New York (2000): 41
58. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P: Aspects of Human Fetoplacental Vasculogenesis and Angiogenesis. III. Changes in Complicated Pregnancies. *Placenta* (2004); 25: 127-139
59. Mercer LJ, Brown LG, Petres RE, Messer RH: A survey of pregnancies complicated by decreased amniotic fluid. *Am J Obst Gynecol* (1984); 149: 355-361
60. Meyberg R, Boos R, Babajan A, Ertan K, Schmidt W: Die intrauterine Wachstumsretardierung- Perinatale Mortalität und postnatale Morbidität an einem Perinatalzentrum. *Z Geburtsh Neonatol* (2000); 204: 218-223
61. Meyberg GC, Sohn CH, Grünbaum S: Klinische Wertigkeit der Dopplersonographie in der Geburtshilfe. *Geburtsh. U. Frauenheilk.* (1996); 56: 401-406
62. Müller T, Nanan R, Dietl J: Effect of antenatal corticosteroid administration on Doppler flow velocity parameters in pregnancies with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obst Gynecol Scand* (2003); 82: 794-796
63. Munz W, Seufert R, Steiner E, Pollow K, Brockerhoff P: Zirkadiane Blutdruckrhythmik bei der Präeklampsie: Ein Prädiktor für die maternale und geburtshilfliche Situation? *Z Geburtsh Neonatol* (2003); 207: 132-136
64. Naeye R: Maternal age, Obstetric Complications and the Outcome of Pregnancy. *Obst Gynecol* (1983); 61: 210-216
65. Neilson JP: Doppler ultrasound in high risk pregnancies. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson (Hrsg): *Pregnancy and childbirth module (computer program)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. Review no 3889. Oxford: Cochrane Updates on Disk, spring (1993)
66. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S: Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *B M J* (1988); 297: 1026-27
67. Nicolaides KH, Economides, Soothill PW: Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* (1989); 161: 996-1001
68. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K: *Placental and fetal Doppler*, Diploma in Fetal Medicine Series, Parthenon Publishing New York, (2000), 39-41
69. Pattinson RC, Norman K, Odendaal HJ: The role of Doppler velocimetry in the management of high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* (1994); 101: 114-120

70. Pearce JM, Campbell S, Cohen-Overbeek T, Hackett G, Hernandez J, Royston JP: References ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from the uteroplacental and fetal circulation. *Br J Obstet Gynaecol* (1988); 87: 248-256
71. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyse L: Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* (1991); 98: 648-55
72. Reister F, Heyl W, Kaufmann P, Rath W: Die Trophoblasteninvasion bei Präeklampsie. *Zentralbl Gynakol* (1999); 121: 587-590
73. Rochelson B, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, Fleischer A, Penny B, Winter D: The significance of absent end-diastolic velocity in umbilical artery velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* (1987); 156: 1213-8
74. Rogmans G, Carmanns B, Bonten U: Dopplerbefunde- Plazentamorphologie: Befundkorrelation und Divergenzen. *Geburtsh u Frauenheilk* (1994); 54: 273-275
75. Saling E.: Die O2-Sparschaltung des fetalen Kreislaufes. *Geburtshilfe Frauenheilk* (1966); 26: 412-419
76. Satomura A : "Study of flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics". *J. Acoustical Soc. Japan* 15 (1959) 151
77. Schaffer H: Doppler-Referenzkurven. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Springer Verlag Heidelberg Berlin New York (2000): 292-3
78. Schaffer H: Technik der Blutflußmessung in der Geburtshilfe. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Springer Verlag Heidelberg Berlin New York (2000): 27
79. Schaffer H: Fehlerquellen und Reproduzierbarkeit. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg.): *Dopplersonographie in: Geburtshilfe und Gynäkologie*. Springer Verlag Heidelberg Berlin New York (2000): 43-55
80. Schelling, M: Physikalische und technische Grundlagen der Dopplersonographie. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Springer Verlag Heidelberg Berlin New York (2000): 16
81. Scherjon SA, Smoders-DeHaas H, Kok JH, Zondervan HA: The „brain-sparing“ effect: Antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 169: 169-75
82. Schmidt W, Rühle W, Ertan AK, Boos R, Gnirs J: Doppler-Sonographie-Perinatologische Daten bei Fällen mit enddiastolischem Block bzw. Reverse Flow. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* (1991); 51: 288-92
83. Schneider H: Bedeutung der intrapartalen Asphyxie für die Entstehung von Hirnschäden. *Geburtsh u Frauenheilk* (1993); 53: 369-78

84. Schneider KTM: IUGR-Probleme in der Diagnostik. *Zentralbl Gynäkol* (1991); 113: 464-74
85. Schneider KTM, Steiner H: Der SGA-Fetus- die intrauterine Wachstumsrestriktion. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Springer Verlag Heidelberg Berlin New York (2000): 69
86. Seidman DS, Ever-Hadani P, Stevenson DK, Gale R: The effect of abortion on the incidence of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol* (1989); 130: 950-7
87. Seufert R, Casper F, Krass A, Brockerhoff: Die späte Erstgebärende-Ein geburtshilfliches Risikokollektiv? *Zentralbl Gynäkol* (1994); 116: 169-172
88. Seyam YS, Al-Mahmeid MS, Al-Tamimi HK: Umbilical artery Doppler flow velocimetry in intrauterine growth restriction and its relation to perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* (2002); 77: 131-37
89. Sepulveda W, Shennan AH, Peek MJ: Reverse end-diastolic flow in the middle cerebral artery: An agonal pattern in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* (1996); 174: 1645-1647
90. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, Goldenberg RL, Joffe G: Risk Factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* (1997); 177: 1003-10
91. Soothill PW, Nicolaides KH, Bilardo K, Hackett GA, Campbell S: Uteroplacental blood velocity Resistance Index and umbilical venous pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH, Lactate and Erythroblast-count in growth-retarded fetuses". *Fetal Therapy* 1 (1986) 168-75
92. Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH: Blood gases and acid-base status of the human second -trimester fetus. *Obstet. Gynecol.* 2(1986); 68: 173
93. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GVP: Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* (1990); 335: 1548-5551
94. Steiner H, Schaffer H: Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Springer Verlag Heidelberg Berlin New York (2000): 78-79
95. Steinhard J, Klockenbusch W: Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie. *Gynäkologe* (1999); 32: 753-760
96. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J: Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecol* (1992); 80: 277-82
97. Thompson RS, Trudinger BJ: Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol* (1990); 16: 449-458

98. Tomada S, Tamura T, Sudo Y, Ogita S: Effects of obesity on pregnant women: maternal hemodynamic change. *Am J Perinatol* (1996); 13: 73-78
99. Tordos T, Sciarrone A, Piccoli E, Guiot C, Kaufmann P, Kingdom J: Umbilical Doppler Waveforms and Placental Villous Angiogenesis in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction. *Obst Gynecol* (1999); 93: 499-503
100. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Ng S, Fong E, Connelly A, Wilcox W: Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* (1991); 98: 378-84
101. Trudinger BJ: Umbilical artery blood flow. In: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S (Hrsg.): *Ultrasound in Obstetrics and Gynecologie*. Boston, Toronto, London. Little, Brown and Co. (1993); 1: 597
102. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L: Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol*. (1985); 92: 23-30
103. Tyrell SN, Obaid AH, Lilford RJ: Umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of fetal hypoxia and acidosis at birth. *Obst Gynecol* (1989); 74: 332-337
104. Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B: Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *Am J Obstet Gynecol* (2003); 189: 803-7
105. Vogel M: Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta und des Neugeborenen. In: Remmle W (Hrsg): *Pathologie 4; zweite Auflage*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1997): 392-393
106. Vosmar MBJG, Jongsma HW, Dongen van PWJ: The value of ultrasonic placental grading: No correlation with intrauterine growth retardation or with maternal smoking. *J Perinat Med* (1989); 17: 137-143
107. Vyas S, Nicolaidis KH, Bower S, Campbell S: Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. *Br J Obstet Gynaecol* (1990); 97: 797-803
108. Weiner CP: The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* (1990); 162: 1198-1202
109. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Eddleman K, Carter SM, Craigo SD, Carr SR, D'Alton ME: Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate-A population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* (2004); 190: 1091-7
110. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA: Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* (1986); 93: 471-5

111. Wladimiroff JW, Wijngaard JA van de, Degani S, Noordam MJ, Eyck J van, Tonge HM. Cerebral and umbilical arterial blood velocity waveforms in normal and growth retarded pregnancies. *Obst Gynecol* (1987); 69: 705-709
112. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ: Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* (2001); 15: 322
113. Wolff F: Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen und weitere Störungen. In: Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F: *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (2004): 254
114. Wolff F: Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen und weitere Störungen. In: Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F: *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (2004): 257
115. Zhang J, Troendle J, Meikle S, Klebanoff A, Rayburn WF: Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* (2004); 111: 220-225

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name	Arnd Stricker
Geburtsdatum	05.04.1967
Geburtsort	Remscheid
Nationalität	deutsch

### **Schulbildung**

73-77	Grundschule Remscheid
77-80	Gymnasium Remscheid
80-87	Gymnasium Solingen
	Abschluß: Abitur

### **Zivildienst**

87-89	St. Lukas Klinik Solingen Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin
-------	---

### **Studium**

10/89	Beginn des Studiums der Humanmedizin Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
3/92	Ärztliche Vorprüfung
3/93	1. Teil der Ärztlichen Prüfung
3/95	2. Teil der Ärztlichen Prüfung
6/96	3. Teil der Ärztlichen Prüfung

### **Arbeitsstellen und Facharztanerkennung**

6/96-12/97	Arzt im Praktikum in der urologischen Abteilung des St. Josefhospital Krefeld Uerdingen, Leiter Prof. Dr. med. W. Wagner
1/98	Assistenzarzt in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum Krefeld, Leiter Prof. Dr. med. J. Baltzer
1/03	Anerkennung als Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe
10/04	Ernennung zum Oberarzt

## **Danksagung**

Für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft gilt mein besonderer Dank:

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. J. Baltzer für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit, an der von ihm geleiteten Frauenklinik diese Promotion durchführen zu können.

Frau Dr. C. Sauerland vom Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Münster für die statistische Betreuung des Studienprojektes.

Den Kolleginnen und Kollegen der Kinderklinik des Klinikum Krefeld für die gute Zusammenarbeit.

Meinem Bruder Stephan insbesondere für die Hilfe bei der Datenverarbeitung.

Meiner Freundin Julia Laakmann für ihre Geduld und liebevolle Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Mutter, die mir diesen Berufsweg ermöglicht hat.

Arnd Stricker

