

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. K. Hecher

**Die quantitative dopplersonographische Blutflussmessung in der
Vena umbilicalis zur Prädiktion des fetalen Outcomes**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

**Dorte Förster
aus Hamburg**

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 1.10.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. B. Hüneke
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. M. Carstensen
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: PD Dr. K. Bühling

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Der fetale Kreislauf - Anatomische und physiologische Grundlagen	7
1.1.1	Plazenta und uteroplazentare GefäÙe	7
1.1.2	Fetoplazentare GefäÙe und fetaler Kreislauf	8
1.1.3	Physiologie und Pathophysiologie des Blutflussprofils venöser fetoplazentarer und präkordialer GefäÙe	10
1.2	Physikalische Grundlagen der Dopplersonographie	16
1.2.1	Der Dopplereffekt	16
1.2.2	Anwendung in der Medizin	16
1.2.3	Gebräuchliche Formen der Dopplersonographie	19
1.3	Fragestellung	20
2	Material und Methoden	23
2.1	Schwangerenkollektiv und Einschlusskriterien	23
2.2	Messungen	23
2.2.1	Gerätetechnik und Messverfahren	24
2.2.2	Untersuchungsablauf	25
2.2.3	Dokumentation der Untersuchungsergebnisse	26
2.3	Postpartale Datenerhebung und Definition der Untersuchungsgruppen	27
2.4	Datendokumentation	28
2.5	Statistische Auswertung	28
2.5.1	Gesamtkollektiv	28
2.5.2	Matched-pairs	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Zusammensetzung des Gesamtkollektivs	32
3.1.1	Schwangerschaften mit Risikofaktoren	32
3.1.2	Geburtsverlauf - Basisdaten	33
3.2	Postpartale Outcome-Daten	34
3.3	Ergebnisse der dopplersonographischen Untersuchungen	35
3.3.1	Korrelationen	35
3.4	Diagnostische Tests	42
3.5	Matched-pairs – Vergleich der arithmetischen Mittelwerte	43
3.5.1	Arterielle Parameter	43
3.5.2	Venöse Parameter	44
3.5.3	Fetales Gewicht und Entbindungsdaten	47
3.6	Gewichtsverhältnisse im Gesamtkollektiv	49
4	Diskussion	51
4.1	Methodenkritik	51
4.1.1	Die Dopplersonographie	51
4.1.2	Das Studienkollektiv	53
4.1.3	Der Risikoscore	54
4.1.4	Sicherheitsaspekte des geburtshilflichen Ultraschalls	55
4.2	Ergebnisdiskussion vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Umfeldes	56
4.2.1	Vergleich der Ergebnisse der umbilicalvenösen Blutflussmessungen mit denen anderer Forschungsgruppen	57
4.2.2	Signifikanz venöser Blutflussvolumenmessungen	62
4.2.3	Venöse Dopplersonographie als Indikator perinatal beeinträchtigter Feten	64
4.2.4	Stellenwert der venösen Dopplersonographie für das geburtshilfliche Management	66
5	Zusammenfassung	72
6	Literatur	73
7	Anhang	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gefäße des Uterus in der Schwangerschaft nach Netter 1978 (aus Sohn 2003).....	8
Abbildung 2: Umstellung des Blutkreislaufes bei Geburt (aus Sadler 1998).....	10
Abbildung 3: Vena umbilicalis.....	11
Abbildung 4: Zusammenhang venöse Pulsationen und Herzaktion (aus Sohn 2003).....	12
Abbildung 5: Ductus venosus.....	13
Abbildung 6: V. cava inferior (aus Sohn 2003).....	15
Abbildung 7: V. hepatica (aus Sohn 2003).....	16
Abbildung 8: Blutfluss in der Vena umbilicalis vs. Schwangerschaftsalter zum Messzeitpunkt.....	35
Abbildung 9: Gefäßdurchmesser Vena umbilicalis vs. Schwangerschaftsalter.....	36
Abbildung 10: Mittlere maximale Flussgeschwindigkeit in der Umbilicalvene (UV Vmean [cm/s]) vs. Schwangerschaftsalter zum Messzeitpunkt (SSA [d]).....	36
Abbildung 11: Standardisierter Blutfluss in der Vena umbilicalis (nUV [ml/min/kg]) vs. Schwangerschaftsalter zum Messzeitpunkt (SSA [d]).....	37
Abbildung 12: Standardisierter Blutfluss in der Vena umbilicalis (nUV [ml/min/kg]) vs. fetales Gewicht zum Messzeitpunkt [g].....	38
Abbildung 13: Blutfluss in der Vena umbilicalis (UV flow [ml/min]) vs. fetales Gewicht zum Messzeitpunkt [g].....	39
Abbildung 14: Venös-arterieller Index (VAI [ml/min/kg]= nUV/UA PI; Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%-Perzentile) aufgetragen nach Score-Punkten.....	40
Abbildung 15: Standardisierter Blutfluss in der Vena umbilicalis (nUV [ml/min/kg]; Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%-Perzentile) aufgetragen nach Score-Punkten.....	40
Abbildung 16: Resistanceindex (RI) der A. uterina plazentafern bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	43
Abbildung 17: Pulsatilitätsindex (PI) der A. umbilicalis bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p = 0,002$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	44
Abbildung 18: Pulsatilitätsindex (PI) der A. cerebri media bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	44
Abbildung 19: Durchmesser der Vena umbilicalis bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	45
Abbildung 20: Mittlere maximale Geschwindigkeit in der Vena umbilicalis bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,005$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	45
Abbildung 21: Blutflussrate in der intraabdominalen Vena umbilicalis bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	46
Abbildung 22: Standardisierte Blutflussrate in der Vena umbilicalis [ml/min/kg] bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,05$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	46
Abbildung 23: Venös-arterieller Index (VAI) bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	47
Abbildung 24: Cerebro-plazentarer Index (CPR) bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	47
Abbildung 25: Sonographisch geschätztes Gewicht bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	48
Abbildung 26: Geburtsgewicht bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	48
Abbildung 27: Schwangerschaftsalter bei Geburt in Tagen [d] bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	49
Abbildung 28: APGAR-Wert nach einer Minute bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben.....	49
Abbildung 29: Perzentilen des fetalen Schätzwertes (n=144).....	50
Abbildung 30: Perzentilen des Geburtsgewichtes (n=144).....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messpunkte.....	26
Tabelle 2: Risikoscore	27
Tabelle 3: Diagnostische Kraft.....	29
Tabelle 4: Präpartale Risikofaktoren.....	32
Tabelle 5: Schwangerschaftserkrankungen/Frühgeburtlichkeit.....	33
Tabelle 6: Entbindungsdaten	33
Tabelle 7: Detaillierte Outcome-Daten nach Score-Punkten.....	34
Tabelle 8: Score-Parameter.....	34
Tabelle 9: nUV nach Outcome-Score - deskriptive Statistik.....	41
Tabelle 10: Diagnostische Aussagekraft hinsichtlich der Vorhersage eines pathologischen fetalen Outcomes [%].....	42
Tabelle 11: Diagnostische Aussagekraft hinsichtlich der Diagnose IUGR [%].....	42
Tabelle 12: Studien zur umbilicalvenösen Blutflussvolumenmessung "low-risk".....	60
Tabelle 13: Studien zur umbilicalvenösen Blutflussvolumenmessung "high-risk".....	61

1 Einleitung

Die geburtshilfliche Dopplersonographie stellt heute einen festen Bestandteil der pränatalen Überwachung, insbesondere von Risikoschwangerschaften (Mutterschafts-Richtlinien vom 10.12.1985, zuletzt geändert am 24.03.2003) dar. Basierend auf dem von J.C. Doppler 1842 beschriebenen Prinzip, besteht die Methode durch die Möglichkeit, auf nicht-invasivem Weg Informationen über maternale und fetale Kreislaufverhältnisse zu erhalten. Qualitative, relative Indices und quantitative Blutflussvolumenmessungen ermöglichen die Beurteilung der Widerstandsverhältnisse arterieller und venöser Gefäße und des fetalen Versorgungszustandes. Letzterer ist besonders im Zusammenhang mit der fetalen intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) von Interesse.

Erste Untersuchungen des Blutflusses in der fetalen Nabelschnur wurden zunächst tierexperimentell am Schaffeten durchgeführt. Cohnstein und Zuntz (1894) platzierten dazu eine Stromuhr in der Umbilicalarterie eines Tieres. Barcroft et al. schufen durch ihre angiographischen Untersuchungen am Schaffeten die Basis moderner Erforschung der fetalen Hämodynamik (Barcroft et al. 1934, 1939). Weitere angiographische Studien belegten die Ähnlichkeit des humanen fetalen Kreislaufs mit dem des Schaffeten (Lind und Wegelius 1954).

Der Blutfluss in der menschlichen Nabelschnur wurde erstmals unmittelbar postpartal mit Hilfe der Plethysmographie untersucht (Greenfield et al. 1951). Erste intrauterine Messungen mit einem elektromagnetischen Flussmesser konnten Assali et al. 1960 bei frühen Aborten durchführen. Ebenfalls unmittelbar post partum gelang Stempera et al. und später auch McCallum der Nachweis des Blutflusses in der fetalen Vena umbilicalis durch Thermodilution (Stempera et al. 1964, McCallum 1977).

Seit dem ersten erfolgreichen Einsatz der Dopplersonographie zum Nachweis der Blutströmung in den fetalen Nabelschnurgefäßen durch FitzGerald und Drumm (1977) konnten durch Verfeinerung der Untersuchungstechnik und die Entwicklung moderner Ultraschallgeräte stetig weitere maternale und fetale Gefäße der Methode zugänglich gemacht werden. Dabei richtete sich das Interesse der Untersucher gleichermaßen auf die arterielle (Campbell et al. 1983) und die venöse Seite (McCallum et al. 1978) des fetalen Kreislaufs, um die Gesamtheit der utero-plazento-fetalen Einheit zu erfassen. Während Dopplerstudien des arteriellen Gefäßschenkels Auskunft über die Widerstandsverhältnisse im plazentaren Gefäßbett ermöglichen, können Untersuchungen des venösen Gefäßschenkels Aufschluss über die fetale kardiale Auswurfleistung geben. Dies ist besonders bei der Zustandsbeurteilung von Feten mit IUGR, Herzrhythmusstörungen sowie bei Schwangerschaften mit Rhesusunverträglichkeit entscheidend (Baschat 2004 a).

Die unkomplizierte Hüllkurvenanalyse mittels winkelunabhängiger Dopplerindices wie der S/D-Ratio, dem Pulsatilitätsindex (PI) oder dem Resistanceindex (RI) gelangte schnell zu breiter Akzeptanz im Rahmen des geburtshilflichen Managements von Risikoschwangerschaften (Almström et al. 1992; Voigt und Meyer 1992). Allerdings spiegeln diese Indices lediglich die Widerstandsverhältnisse der untersuchten Gefäße und lassen nur einen indirekten Schluss auf die vorherrschenden Perfusionsraten zu. Direkte winkelabhängige Blutflussvolumenmessungen erfordern die aufwendigere Bestimmung des Gefäßdurchmessers (Kiserud und Rasmussen 1998) und der

mittleren Blutflussgeschwindigkeit (V_{mean}), können jedoch ein genaueres Bild der plazentaren Durchblutungsrate zeichnen und somit wertvolle Hinweise auf den akuten fetalen Versorgungszustand geben (Gill et al. 1993).

Die Anwendung von gepulstem Dopplerultraschall zur quantitativen Blutflussmessung in der intraabdominalen Vena umbilicalis wurde erstmals von Gill beschrieben (Gill 1979). Es folgten weitere Studien unter Einschluss der fetalen Aorta (Eik-Nes et al. 1980) und zunächst am unauffälligen Kollektiv. Zunehmend wurden auch die umbilicalvenösen Flussverhältnisse von Risikoschwangerschaften untersucht (Kurjak und Rajhvajn 1982). So fanden sich erniedrigte Blutflussraten in der Vena umbilicalis als Zeichen drohender fetaler Hypoxie (Jouppila und Kirkinen 1984 a) und bei wachstumsretardierten Feten (Gill et al. 1984), ein erhöhtes Flussvolumen konnte bei fetaler Anämie im Rahmen der Rhesusinkompatibilität nachgewiesen werden (Kirkinen et al. 1983).

Der Einfluss der umbilicalvenösen Blutflussrate auf fetale Wachstumsparameter wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht (Barbera et al. 1999; Ferrazzi et al. 2000). Auch die dopplersonographische Untersuchung des Ductus venosus und die Relation der umbilicalvenösen und ductalen Blutflussvolumina konnten in diesem Zusammenhang vielversprechende Erkenntnisse liefern (Kiserud et al. 1994; Tchirikov et al. 1998). Andere Untersucher konzentrierten sich auf die Vena cava inferior und die fetalen Lebervenen (Hecher und Campbell 1996; Harman und Baschat 2003).

Die Entwicklung neuer Messverfahren wie das „Colour Velocity Imaging“, CVI (Chantraine et al. 2003) lässt auf eine unkompliziertere Bestimmung von Blutflussraten im fetalen Kreislauf hoffen.

Hinter diesen verschiedenen Ansätzen steht der Wunsch, perinatal gefährdete Feten mit Hilfe der Dopplersonographie zu identifizieren. Die möglichst frühzeitige Erkennung einer fetalen Gefahrensituation wie zum Beispiel der intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) ermöglicht zunächst eine intensivere Überwachung von Mutter und Kind und kann des Weiteren hilfreich bei der Frage nach dem optimalen Entbindungszeitpunkt sein (Baschat et al. 2001 b). Welcher Dopplerparameter die größte diagnostische Kraft hinsichtlich einer perinatalen Risikosituation und eines pathologischen fetalen Outcomes hat, ist immer noch unklar (Harman und Baschat 2003).

Es wäre erstrebenswert zu erfahren, ob ein einzelner Dopplerparameter oder auch die Kombination mehrerer Werte innerhalb der nicht-invasiven Pränataldiagnostik am unausgewählten Kollektiv diesen Anforderungen gerecht werden kann.

Die Frage nach der klinische Wertigkeit der Quantifizierung der plazentaren Durchblutung durch dopplersonographische Blutflussvolumenmessungen in der Vena umbilicalis steht im Rahmen dieser prospektiven Studie im Vordergrund.

Eine kurze Einführung in die Anatomie und Physiologie des fetalen Kreislaufs sowie in die physikalischen Prinzipien der Dopplersonographie soll im Folgenden als Grundlage für das Verständnis der verschiedenen Blutflussmessungen dienen.

1.1 Der fetale Kreislauf - Anatomische und physiologische Grundlagen

1.1.1 Plazenta und uteroplazentare Gefäße

Die Versorgung des Uterus mit sauerstoffreichem Blut wird hauptsächlich durch die paarigen Arteriae (Aa.) uterinae, die aus den mütterlichen Aa. Iliacae internae entspringen, gewährleistet. Ein kleinerer Beitrag erfolgt durch die beiden Aa.

ovaricae. Die Aa. uterinae geben in ihrem weiteren Verlauf die Aa. arcuatae ab, die sich auf der Uterusoberfläche weiter verzweigen und mit den Gefäßen der Gegenseite anastomosieren. Die rechtwinklig von den Aa. arcuatae abzweigenden Radialarterien durchziehen das Myometrium und geben schließlich Basalarterien zum basalen Endometrium (Khong et al. 1986) und jeweils zwei bis drei Spiralarterien in den intervillösen Raum ab. Dort werden die fetalen Zottenkapillaren von maternalem Blut umspült. Der venöse Abfluss erfolgt über Venen in den basalen Deziduasepten und über die placentaren Randsinusoide (Bieniarz et al. 1969).

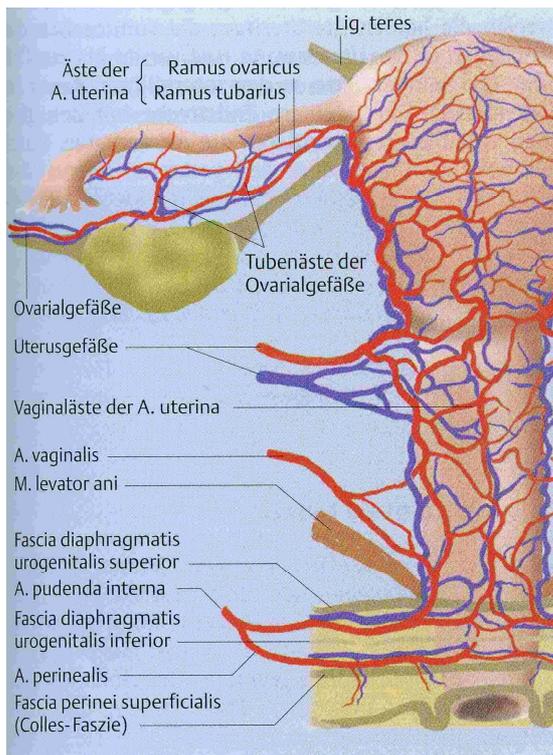


Abbildung 1: Gefäße des Uterus in der Schwangerschaft nach Netter 1978 (aus Sohn 2003)

Eine suffiziente uteroplazentare Perfusion ist sowohl von mütterlichen Kreislaufparametern als auch von den Fließeigenschaften des Blutes wie Viskosität und Hämatokrit abhängig (Becker 1981). Des Weiteren muss eine ausreichende Invasion des Trophoblasten im zweiten Trimenon erfolgen. Einwanderndes Trophoblastgewebe zerstört die mukoelastischen Wandanteile der Aa. spirales mit anschließender Gefäßdilatation in Richtung der Plazenta und konsekutiver Widerstanderniedrigung. Vasomotorische Reize können die erweiterten Spiralarterien nicht beeinflussen, die uteroplazentare Blutzufuhr wird durch die Lumenregulation vorgeschalteter Arterien gesteuert (Robertson et al. 1967). Eine unzureichende Trophoblasteninvasion mit erhöhtem Widerstand im uteroplazentaren Gefäßbett wird als Grundlage der gestörten Schwangerschaft mit Entwicklung einer Präeklampsie sowie der intrauterinen Wachstumsretardierung des Feten diskutiert (Brosens et al. 1972; Regnault et al. 2002).

1.1.2 Fetoplazentare Gefäße und fetaler Kreislauf

Der größte Teil des fetoplazentaren Gefäßgebietes liegt außerhalb des Feten. Die paarigen Nabelschnurarterien ziehen nach ihrem Ursprung aus den fetalen Aa.

iliacae internae in helixartiger Windung über etwa 50 cm (25 - 140 cm) durch die Amnionhöhle zur Plazenta. Dort verzweigen sie sich in Chorionplattengefäße, die weiter in die Stammzottengefäße und schließlich in die Zottenkapillaren münden (Vetter et al. 2003). Die Wand der Stammzottengefäße ist typischerweise frei von Nerven und elastischen Fasern, zeichnet sich aber durch eine ausgeprägte Muskulatur und quellfreudige Endothelzellen aus. Diese arteriolenartigen Eigenschaften sorgen zum einen für einen raschen postpartalen Gefäßverschluss, zum anderen wird ihnen eine Rolle bei Druckregulation und Strömungsverlangsamung im präkapillaren Gefäßbett zugesprochen (Becker 1981).

Nach erfolgtem Stoffaustausch in den zu Sinusoiden erweiterten Zottenkapillaren fließt das nährstoffreiche Blut über die Zottenstammvenen und die Venen der Chorionplatte in die unpaarige Vena umbilicalis. Der proximale Abschnitt der ursprünglich paarig angelegten Nabelschnurvenen und die rechte Nabelvene bilden sich bereits in der Embryonalzeit zurück (Sadler 1998).

Intrahepatisch gibt die Vena umbilicalis bald Gefäßäste ab, die den rechten und linken Leberlappen mit oxygeniertem Blut versorgen. Die Versorgung des linken Leberlappens erfolgt dabei exklusiv durch die Umbilicalvene, der rechte Leberlappen wird zusätzlich in geringem Maße durch Blut aus Portalvenenästen gespeist. Ein Viertel bis etwa die Hälfte des umbilicalvenösen Blutvolumens wird über das erste Shuntgefäß des fetalen Kreislaufs, den Ductus venosus Arantii, in die Vena cava inferior weitergeleitet (Haugen et al. 2004; Hecher und Campbell 1996).

Das oxygenierte Blut aus der Nabelvene vermischt sich in der Vena cava inferior nur zu einem geringen Anteil mit dem desoxygeniertem Blut aus der rechten Lebervene und dem Intestinum sowie dem venösen Zufluss aus Kopf und oberen Extremitäten. Der Hauptblutstrom wird in den rechten Vorhof und über das Foramen ovale, die zweite Kurzschlussverbindung des fetalen Kreislaufs, direkt in den linken Vorhof und weiter in den linken Ventrikel geleitet. Die Christa dividens im kaudalen Bereich des Foramen ovale unterstützt diesen Vorgang. So gelangt das fetale Blut unter großzügiger Umgehung des Lungenkreislaufes wieder in den arteriellen Körperkreislauf. Da die Koronararterien und die A. carotis communis sinistra bzw. der Truncus brachiocephalicus die ersten Äste der Aorta ascendens sind, ist die Versorgung von Herzmuskulatur und Gehirn des Feten mit sauerstoff- und nährstoffreichem Blut gewährleistet ((streamlining effect) Dawes 1968; Kiserud et al. 1992). Das desoxygenierte Blut der Venae cavae fließt über den rechten Ventrikel in den Truncus pulmonalis. Aufgrund des durch die kollabierte fetale Lunge bedingten hohen Strömungswiderstandes in den Pulmonalarterien, wird der größte Teil des Blutes über den dritten Gefäßkurzschluss, den Ductus arteriosus Botalli, der Aorta descendens zugeführt, wo es sich mit dem Blut der proximalen Aorta vermischt. Über die beiden Umbilicalarterien gelangt das Blut schließlich wieder zurück zur Plazenta.

Postpartal kommt es durch den Verschluss der drei Kurzschlussverbindungen zur Umstellung der Druckverhältnisse im fetalen Kreislauf. Die funktionelle Parallelschaltung des rechten und linken Herzens wird dadurch zugunsten des linken Ventrikels aufgehoben.

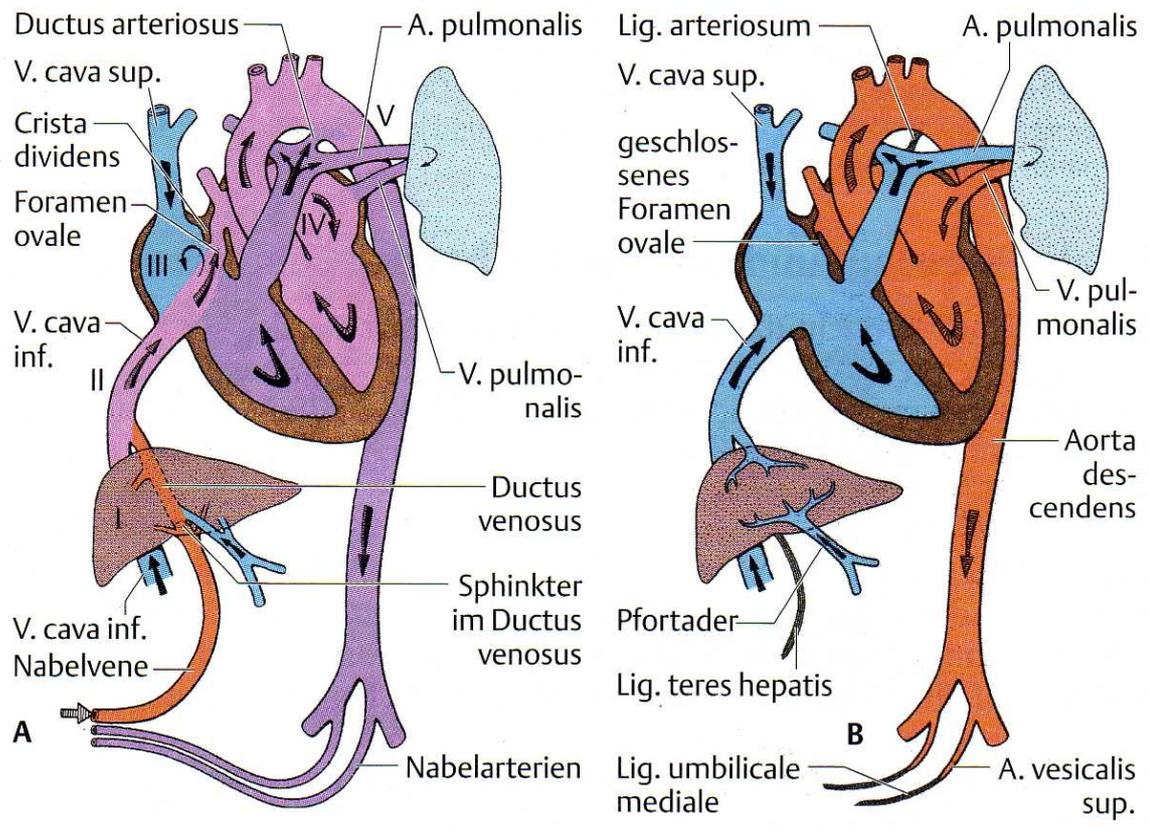


Abbildung 2: Umstellung des Blutkreislaufes bei Geburt (aus Sadler 1998)

1.1.3 Physiologie und Pathophysiologie des Blutflussprofils venöser fetoplazentarer und präkordialer Gefäße

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit in der Betrachtung des venösen Gefäßschenkels des fetalen Kreislaufes zu sehen ist, konzentriert sich der folgende Abschnitt auf die Darstellung der venösen präkordialen Gefäßverhältnisse. Zum Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie des arteriellen Gefäßschenkels erfolgt der Verweis auf frühere Studien, die bereits an dieser Klinik durchgeführt wurden (Ude 2002).

Die hauptsächlich am venösen Rückstrom zum fetalen Herzen beteiligten Gefäße – Vena umbilicalis, Portalvenen, Ductus venosus, Lebervenen und Vena cava inferior – zeichnen sich durch charakteristische Flussmuster aus. Die Deutung dieser Blutflussprofile und möglicher pathologischer Veränderungen kann zum Verständnis der fetalen präkordialen Hämodynamik beitragen und die Überwachung von Risikoschwangerschaften verbessern (Hecher und Campbell 1996).

Vena umbilicalis

Die V. umbilicalis verläuft nach ihrem Eintritt in das fetale Abdomen relativ steil im unteren Anteil des Lig. falciforme, zieht dann fast horizontal weiter und neigt sich nach rechts. Noch vor dem Übergang in die linke Portalvene entspringt ihr der Ductus venosus. In der Abdomenquereinstellung lässt sich der gerade Abschnitt der Umbilicalvene dopplersonographisch auch ohne Farbcodierung problemlos darstellen (s. Abb. 3). Das typische Blutflussprofil zeigt eine laminare,

kontinuierliche, langsame und nicht pulsatile Blutströmung (Vetter et al. 2003). Es bieten sich zwei Auswertungsansätze. Die Beurteilung der plazentaren Durchblutung anhand quantitativer Blutflussvolumenmessungen und die Untersuchung des Strömungsprofils hinsichtlich möglicher Abweichungen von der konstanten Flusskurve.



Abbildung 3: Vena umbilicalis

Quantitative Blutflussmessungen in der Vena umbilicalis erscheinen erst ab einem Gefäßdurchmesser von mindestens 5 mm sinnvoll, da dieser im Quadrat in die Berechnung eingeht und so bei noch kleineren Gefäßen einen zu großen Fehler verursachen könnte (Eik-Nes et al. 1984). Mit zunehmendem Gefäßdurchmesser von etwa 6 mm (28. SSW) auf etwa 9 mm (40. SSW) steigt auch die umbilicalvenöse Flussrate im Schwangerschaftsverlauf an (Erskine und Ritchie 1985, Barbera et al. 1999). Bei einer relativ konstanten mittleren Strömungsgeschwindigkeit (V_{mean}) von 12-13 cm/s finden sich im letzten Trimenon Werte von etwa 200 ml/min, der Volumenfluss im Verhältnis zum fetalen Schätzwert (nUV) liegt bei etwa 140 ml/min/kg (Tchirikov et al. 1998). Die Abnahme von nUV gegen Ende der Schwangerschaft verdeutlicht den sinkenden Anteil der plazentaren Durchblutung am fetalen Herzminutenvolumen (Lingman und Maršál 1986).

Sowohl ein erniedrigtes als auch ein erhöhtes Blutflussvolumen können mit erhöhter perinataler Morbidität und Mortalität in Zusammenhang stehen (Challis et al. 1985). Bei chronisch hypoxischen Zuständen im Rahmen hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen (Jouppila et al. 1986) und bei Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung lässt sich eine reduzierte plazentare Blutflussrate nachweisen (Boito et al. 2002; Rigano et al. 2001).

Pulsationen der Umbilicalvene sind bis zur 8. SSW physiologisch und sind in der Regel bis zur 13. SSW verschwunden (Rizzo et al. 1992). Tritt ein pulsatile Flussprofil zu einem späteren Zeitpunkt auf, so kann dies entweder auf eine Änderung des intrathorakalen bzw. abdominalen Drucks, zum Beispiel durch fetale Atembewegungen, hinweisen oder zentralvenöse Druckveränderungen, wie etwa bei einer Tricuspidalklappeninsuffizienz oder progredientem kardialen Pumpversagen, widerspiegeln (Vetter et al. 2003; Gudmundsson et al. 1991 a). Gedoppelte Pulsationen bei schwerer Herzinsuffizienz sind mit einem schlechten

fetalen Outcome und hoher perinataler Mortalität verbunden (Hofstaetter et al. 2001). Auch in Fällen von fetaler Beeinträchtigung durch nicht-immunologisch bedingten Hydrops, schwere Wachstumsretardierung, Herzrhythmusstörungen oder kongenitale Herzfehler können Pulsationen in der Vena umbilicalis beobachtet werden (Gudmundsson et al. 1991 a; Nakai et al. 1992; Heyl et al. 1998).

Fetale Atembewegungen führen im Gegensatz zu kardialbedingten Druckschwankungen zu nicht pulssynchronen, aber ebenfalls wellenförmigen Veränderungen des Flussprofils (Yaman et al. 1998). Messungen des Blutflussvolumens sollten daher nur in fetalen Ruhe- oder Schlafphasen durchgeführt werden. Während der Wehentätigkeit und bei fetalem Schluckauf kann es zur Reduktion bzw. zu kurzfristigem Sistieren der umbilicalvenösen Blutströmung kommen (Zheng et al. 1998).

Ductus venosus und zentrale Venen

Die charakteristische pulsatile Blutströmung des Ductus venosus und aller großen zentralen Venen zeichnet sich durch eine zweigipfelige Hüllkurve aus. Die Pulsationen reflektieren die fetale Herzfunktion, besonders die des rechten Vorhofs. Der erste Gipfel (S) entspricht der Ventrikelsystole, der zweite (D) dem Beginn der Diastole. Das Flussgeschwindigkeitstief A entsteht durch den venösen Rückstrom während der Vorhofkontraktion (s. Abb. 4). Unterschiede der venösen Flussmuster finden sich lediglich bezüglich der Nulllinienhöhe. Dies lässt sich durch die unterschiedlichen Druckdifferenzen zwischen dem jeweiligen Messpunkt und dem fetalen Herzen erklären (Kiserud et al. 1994). Verschiedene relative Indices stehen für Beurteilung der Hüllkurvenform zur Verfügung (s. auch 1.2. physikalische Grundlagen der Dopplersonographie). So zum Beispiel die S / D – Ratio (Huisman et al. 1991), der Resistance-Index für Venen (RI(v); Rizzo et al. 1994) oder auch der Pulsatilitäts-Index für Venen (PIV; Hecher et al. 1994) und der Maximalgeschwindigkeits – Index für Venen (PVIV; Hecher et al. 1994).

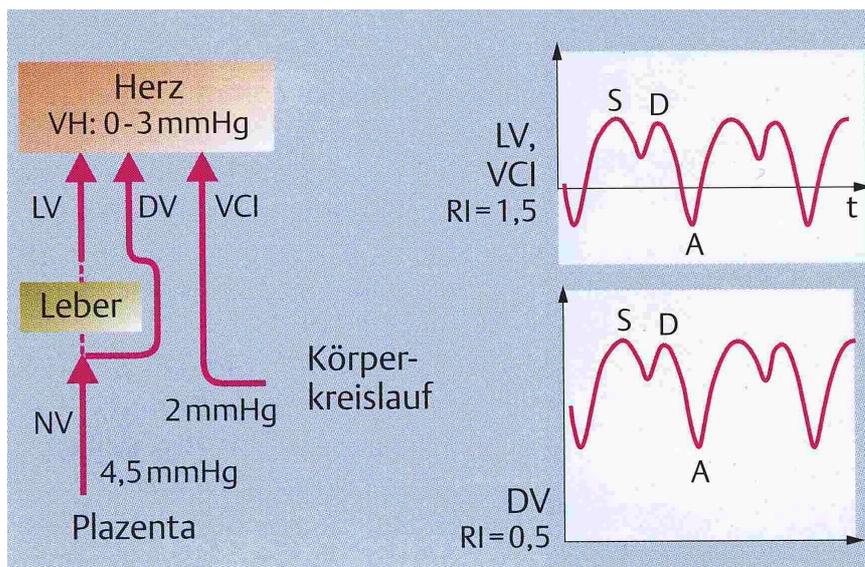


Abbildung 4: Zusammenhang venöse Pulsationen und Herzaktion (aus Sohn 2003)

Ductus venosus Arantii

Der Ductus venosus entspringt der Vena umbilicalis kurz bevor diese eine leichte Rechtskurve beschreibt. Er weist eine Trompetenform auf, deren engster Stelle (Isthmus) am Abgang aus der Umbilicalvene eine Art Sphinkterfunktion bei der Regulation des venösen Rückstromes zum fetalen Herzen zukommen könnte (Hecher und Campbell 1996). Unmittelbar unterhalb des Zwerchfells mündet der Ductus venosus in die untere Hohlvene. Die Spitzengeschwindigkeiten im Ductus venosus, die im Bereich des Isthmus erreicht werden, sind die höchsten des venösen fetalen Kreislaufs (Kiserud 2001; Pennati et al. 1997). Daher kann sich der Untersucher bei der farbcodierten, dopplersonographischen Darstellung des Flussprofils den Aliasing-Effekt zunutze machen. Der Ductus venosus zeigt das typische pulsatile Flussmuster präkordialer Venen. Während des gesamten Herzzyklus findet sich ein positiver Vorwärtsfluss, da der Restdruck im Ductus venosus den Vorhofdruck durchgehend übersteigt. Die A-Welle befindet sich also regelhaft über der Nulllinie, selbst in der Frühschwangerschaft gibt es keinen retrograden Fluss während der Vorhofkontraktion (Huisman et al. 1993).

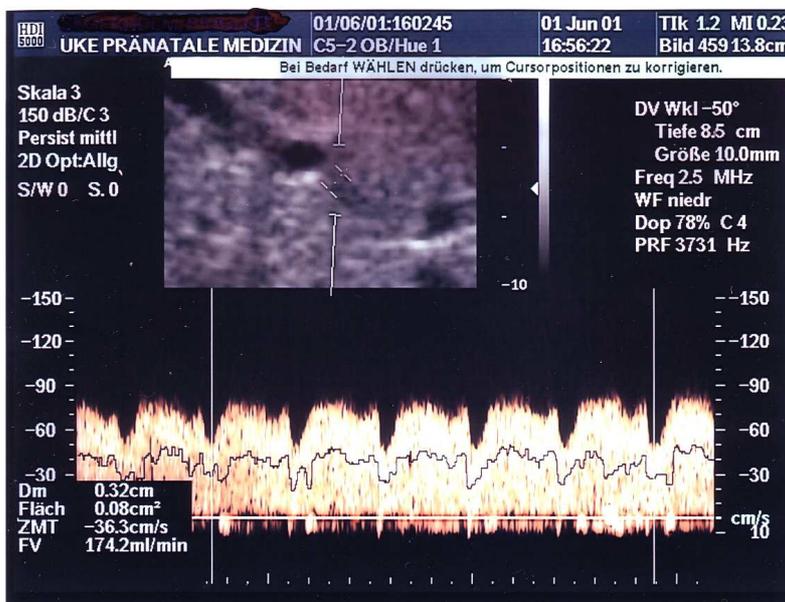


Abbildung 5: Ductus venosus

Die hohen mittleren Maximalgeschwindigkeiten nehmen von 65 cm/s in der 18. SSW auf 75 cm/s gegen Ende der Schwangerschaft zu. Sie begünstigen die direkte Weiterleitung des oxygenierten Blutes zum Foramen ovale und verhindern eine wesentliche Durchmischung mit sauerstoffarmem Blut aus der unteren Hohlvene und der rechten Lebervene (Kiserud 2001). PIV und PVIV nehmen im Verlauf der Schwangerschaft ab. Die reduzierte Pulsatilität reflektiert die abnehmende kardiale Nachlast und die zunehmende ventrikuläre Compliance (Hecher und Campbell 1996). Das Shuntvolumen über den Ductus venosus wird mit 25 – 40% beschrieben (Tchirikov et al. 1998; Haugen et al. 2004). Es nimmt im Schwangerschaftsverlauf merklich zugunsten der Leberdurchblutung von etwa 30% um die 20. SSW auf 18% in der 31. SSW ab (Kiserud et al. 2000).

In Fällen von fetalem Stress zum Beispiel durch IUGR kann das Shuntvolumen auf 60% und mehr ansteigen (Tchirikov et al. 1998). Pathologische Blutflussmuster mit reduzierter oder sogar umgekehrter Blutströmung während der Vorhofkontraktion

können bei progredientem Herzversagen und bei Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung auftreten (Kiserud et al. 1994; Hecher et al. 1995 a). Ein möglicher Zusammenhang pathologischer Blutflussprofile zum Zeitpunkt der Nackentransparenzmessung mit schlechten fetalen Outcome (Bilardo et al. 2001) und Herzfehlern bei unauffälligem Karyotyp (Matias et al. 1999) sowie die Assoziation mit einer fetalen Aneuploidie (Mavrides et al. 2002) werden diskutiert.

Vena cava inferior

Die Vena cava inferior zieht aus dem von Huisman beschriebenen subdiaphragmatischen venösen Vestibulum, in das auch die Lebervenen und der Ductus venosus einmünden, weiter zum fetalen Herzen und mündet in den rechten Vorhof (Huisman et al. 1992). Der „streamlining effect“ führt dazu, dass der Blutstrom aus dem linken, hinteren Bereich der Vena cava inferior durch das Foramen ovale direkt in das linke Herz und über die Aorta ascendens zu Koronararterien und Gehirn geleitet wird, wohingegen der Blutstrom aus dem rechten, vorderen Bereich zusammen mit dem Blut aus der Vena cava superior über den rechten Vorhof und Ventrikel größtenteils an der fetalen Lunge vorbei über den Ductus arteriosus in die Aorta descendens fließt (Kiserud et al. 1992). Das charakteristische pulsatile Flussprofil der Vena cava inferior kann im Gegensatz zum Ductus venosus während der Vorhofkontraktion einen Null- oder sogar Rückwärtsfluss aufweisen (Hecher und Campbell 1996). Generell, besonders aber in der Frühschwangerschaft treten in Bereich der Vena cava inferior starke physiologische Blutflussschwankungen auf (Wladimiroff et al. 1992). Die S / D – Ratio bleibt im Wesentlichen unverändert. Mit fortschreitender Schwangerschaft kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Rückwärtsströmung von 16% auf etwa 5% (Rizzo et al. 1992). Bei fetalen Atembewegungen zeigt sich während der Inspiration ein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit mit Kollaps der Gefäßwände (Huisman et al. 1993).

In Fällen von schwerer Herzinsuffizienz entwickelt sich eine prognostisch sehr ungünstige, ausgeprägte Rückwärtsströmung, die mit dem Grad der Insuffizienz korrelieren kann (Gudmundsson et al. 1991 a). Die weitere Verschlechterung der kardialen Auswurfleistung kann zur Weiterleitung dieser Veränderungen in die Umbilicalvene und zur Entstehung venöser Pulsationen führen (Tulzer et al. 1994). Eine besonders massive Umkehrströmung lässt sich bei dem Empfänger im Falle eines feto-fetalen Transfusionssyndroms nachweisen (Hecher et al. 1995 b). Auch bei Diagnose und Therapiekontrolle fetaler Herzrhythmusstörungen kann die Analyse des Blutflussprofils der Vena cava inferior hilfreich sein (Kanzaki et al. 1991; Gembruch et al. 1995).

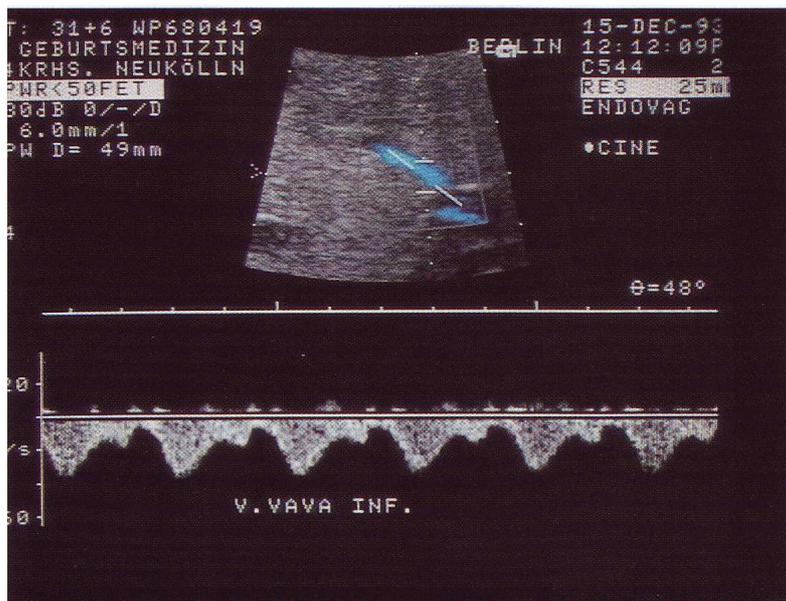


Abbildung 6: V. cava inferior (aus Sohn 2003)

Portalvenen und Lebervenen

Die linke Portalvene kann dopplersonographisch als Fortsetzung der Vena umbilicalis nach dem Abgang des Ductus venosus identifiziert werden. Dieser transversale Gefäßanteil wird auch als Portalsinus bezeichnet (Mavrides et al. 2001). Nach dem Zusammenfluss mit dem Portalvenenhauptstamm erfolgt der Übergang in die rechte Portalvene, die sich in einem anterioren und einen posterioren Ast aufteilt (Haugen et al. 2004). Die drei Lebervenen (V. hepatica sinistra, media et dextra) münden wie auch der Ductus venosus über das subdiaphragmatische venöse Vestibulum in die Vena cava inferior (Hecher und Campbell 1996). Das charakteristische pulsatile Blutflussprofil der Lebervenen ähnelt dem der Vena cava inferior, weist aber die niedrigsten Flussgeschwindigkeiten aller präkordialen Venen auf. Da der Vorhofdruck den Rücklaufdruck übersteigt, findet sich eine durchgehend negative A-Welle (Vetter et al. 2003).

Auch die Analyse des Blutflussmusters in den fetalen Portal- und Lebervenen gewinnt an Bedeutung (Kiserud et al. 2003). Bei langanhaltender Hypoxie kommt es im fetalen Kreislauf zu einer Umverteilung des Blutflusses zugunsten der lebenswichtigen Organe. Dabei sind nicht nur auf arterieller (brain-sparing (Saling 1966); heart-sparing (Chaoui 1996; Baschat et al. 1997)), sondern auch auf venöser Seite Veränderungen zu beobachten. So beschreibt Vetter im Rahmen der „venösen Redistribution“ einen venösen Hauptblutstrom über den Ductus venosus und die linke Lebervene und einen venösen Nebenstrom über die linke Portalvene und die rechte Lebervene (Vetter et al. 2003). Bei massiven Anstieg des Shuntvolumens durch den Ductus venosus kann sich die Flussrichtung in der linken Portalvene sogar umkehren, wodurch retrograd Blut aus dem Körperkreislauf in den Ductus venosus einströmt (Kilavuz et al. 2003; Kiserud et al. 2004; Bellotti et al. 2004). Ein erhöhter PIV bzw. ein erhöhter venöser Resistance-Index in der rechten Lebervene wurden als starker Marker erhöhter perinataler Mortalität beschrieben (Hofstaetter et al. 2002).

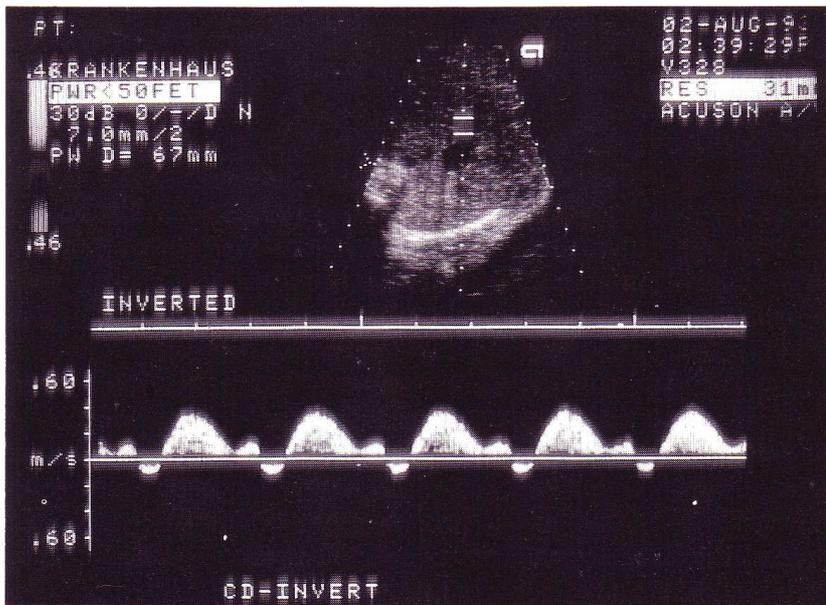


Abbildung 7: V. hepatica (aus Sohn 2003)

1.2 Physikalische Grundlagen der Dopplersonographie

1.2.1 Der Dopplereffekt

Als Dopplereffekt wird die Frequenzänderung zwischen einem sich relativ zueinander bewegendem Schallsender und -empfänger bezeichnet. Bewegen sich Sender und Empfänger aufeinander zu, so nimmt die Frequenz zu, entfernen sie sich voneinander, so nimmt die Frequenz ab. Gleiches gilt, wenn nur Sender oder Empfänger ihre Position verändern. Dieses Phänomen wurde erstmalig 1842 anhand der Farbveränderung von Sternen auf ihrer Umlaufbahn durch den Physiker Christian Johann Doppler beschrieben und nach ihm benannt (Doppler 1842).

1.2.2 Anwendung in der Medizin

Moderne Ultraschallsonden enthalten piezoelektrische Kristallelemente in Form von Sinterkeramiken oder von Polymerkunststoffen mit kristallinen Anteilen. Wird an diese Kristallelemente eine Wechselspannung angelegt, so geraten sie in Schwingung und erzeugen die Ultraschallwellen (Ultraschallbereich: 20 kHz bis 1 GHz). Zur Messung von Blutströmungsgeschwindigkeiten nutzt man die Reflektion eines eingestrahlten Schallimpulses an den sich im Blutstrom bewegendem korpuskulären Bestandteilen. Die hauptsächlich als Reflektoren dienenden Erythrozyten verursachen durch ihre Fortbewegung eine Frequenzverschiebung zwischen einfallendem und abgestrahltem Impuls, den Doppler-Shift.

Die Doppler-Shift-Frequenz ist abhängig von Richtung und Geschwindigkeit des Blutstromes im Gefäß sowie von dem Winkel, in dem der Ultraschallimpuls auf die Gefäßachse trifft (Insonationswinkel α). Die Frequenzverschiebung verringert sich mit Bewegung der Erythrozyten vom Schallkopf weg und nimmt mit Bewegung in Richtung des Schallkopfes zu.

Das aufgezeichnete Frequenzspektrum ergibt in der graphischen Darstellung gegen die Zeit die charakteristischen Blutflussprofile der verschiedenen arteriellen und venösen Gefäße. Fluss in Richtung des Schallkopfes wird oberhalb der Zeitachse aufgetragen (positiver Bereich), Fluss in entgegengesetzter Richtung

darunter (negativer Bereich). Die Auswertung erfolgt nach einer orientierenden optischen Analyse durch die Berechnung relativer Indices mit Hilfe der Hüllkurve, d.h. dem Verlauf der maximalen Frequenzverschiebungen über die Zeit (qualitative Analyse) oder durch die Berechnung absoluter Blutflussgeschwindigkeiten und –volumina (quantitative Analyse). Da die Doppler-Shift-Frequenzen im hörbaren Bereich liegen, kann auch das akustische Signal zur Analyse herangezogen werden.

Qualitative Blutflussanalyse

Die verschiedenen, winkelunabhängigen relativen Indices ermöglichen die Beurteilung der Widerstandverhältnisse und der Pulsatilität arterieller und venöser Gefäße. Im arteriellen Bereich haben sich folgende Parameter durchgesetzt:

- A / B – Ratio (Stuart et al. 1980)
- Resistance – Index : $RI = (A - B / A)$ (Pourcelot 1974)
- Pulsatility – Index : $PI = (A - B / \text{Mean})$ (Gosling und King 1975)

A: maximale systolische Frequenzverschiebung

B: minimale enddiastolische Frequenzverschiebung

Mean: mittlere Frequenzverschiebung über den Herzzyklus

Für die Bewertung der kardialen Vorlast bzw. der Druckverhältnisse in den präkordialen venösen Gefäßen stehen derzeit folgende relative Indices zur Verfügung:

- Vorlast – Index = A / S (Kanzaki und Chiba 1990)
- S / D – Ratio (Huisman et al. 1991 und 1992)
- S / A – Ratio (DeVore und Horenstein 1993; Gonser und Kahle 1994)
- Resistance – Index for veins: $RI(v) = S - A / S$ (Rizzo et al. 1994)
- Pulsatility – Index for veins: $PIV = S - A / \text{Mean}$ (Hecher et al. 1994)
- Peak velocity index for veins: $PVIV = S - A / D$ (Hecher et al. 1994)
- PRF = percentage of reverse flow ((Anteil der Rückwärtsströmung bezogen auf die systolische Maximalgeschwindigkeit) Reed et al. 1986)

S: maximale systolische Frequenzverschiebung (Reflektion der Ventrikelsystole)

D: maximale diastolische Frequenzverschiebung (Reflektion der frühen Diastole)

A: minimale Frequenzverschiebung durch partiellen Rückstrom während der Vorhofkontraktion

Mean: mittlere Frequenzverschiebung über den Herzzyklus

Die relativen Doppler-Indices ermöglichen eine Aussage über die Pulsatilität des untersuchten Gefäßes, d.h. über die Widerstandsverhältnisse distal des Messpunktes. Mit fortschreitender Schwangerschaft nehmen zum Beispiel die Werte für PIV und PVIV entsprechend der zunehmenden Ausreifung der diastolischen Ventrikelfunktion und der sinkenden kardialen Nachlast ab (Hecher et al. 1994).

Analog des arteriellen Pulsatilitäts-Index ist der PIV auch bei hochpathologischen Flussmustern mit enddiastolischem Null- oder Rückwärtsfluss anwendbar, da er die mittlere Frequenzverschiebung über den Herzzyklus mit einbezieht.

Trotz der theoretischen Winkelunabhängigkeit der indirekten Indices sollte der Insonationswinkel unter 60° liegen, da sonst schnellere Blufflussgeschwindigkeiten nur ungenügend erfasst werden (Merz 2002).

Quantitative Blufflussanalyse

Die Kenntnis des Insonationswinkels (α) ermöglicht die Berechnung der absoluten Blufflussgeschwindigkeiten gemäß der umgeformten Dopplerformel (F1 und F2). Die Frequenzverschiebung (Doppler-Shift) berechnet sich wie folgt:

$$(F1) \quad f_d = 2f \times v \times \cos(\alpha) / c$$

- fd: Doppler-Shift
- f: ausgesandte Ultraschallfrequenz
- v: Geschwindigkeit der reflektierenden Bestandteile des Blutstromes
- α : Insonationswinkel zwischen Ultraschallstrahl und Gefäßachse
- c: Ausbreitungsgeschwindigkeit des Ultraschalls (1540 m/s in menschlichem Gewebe)

Durch Umformung von F1 ergibt sich für die Strömungsgeschwindigkeit v:

$$(F2) \quad v = f_d \times c / 2f \times \cos(\alpha)$$

Der Insonationswinkel α sollte möglichst spitz gewählt werden, da mit Zunahme des Winkels der Messfehler steigt (Gill 1979; Eik-Nes et al. 1980). Bei einem Winkel von 90° kann gar keine Frequenzverschiebung registriert werden, da sich Sender und Empfänger bei einem konstanten Abstand zwischen Ultraschallsonde und Erythrozyt weder aufeinander zu noch voneinander weg bewegen (Vetter et al. 2003).

Die quantitative Blufflussanalyse erlaubt die Ermittlung der mittleren maximalen Blufflussgeschwindigkeit pro Herzzyklus (V_{mean}), der maximalen systolischen Blufflussgeschwindigkeit (V_{peak}), der minimalen enddiastolischen Blufflussgeschwindigkeit (V_{min}) und der intensitätsgewichteten mittleren Blufflussgeschwindigkeit (iV_{mean}). iV_{mean} spiegelt die zeitlich und räumlich über einen Herzzyklus gemittelte Flussgeschwindigkeit wider, d.h. die mittlere Geschwindigkeit über den gesamten Frequenzbereich zu einem bestimmten Zeitpunkt. Bei bekanntem Gefäßdurchmesser (D) ermöglicht iV_{mean} die Berechnung absoluter Blufflussvolumina (Flow) nach folgender Formel:

$$(F3) \quad \text{Flow [ml/min]} = iV_{\text{mean}} \times \pi \times (D/2)^2$$

Da der Gefäßdurchmesser im Quadrat in die Berechnung eingeht, können schon kleine Abweichungen einen großen Messfehler verursachen (Gill 1979). Präzise Messungen des Durchmessers und ein kleiner Insonationswinkel sind daher Voraussetzung erfolgreicher quantitativer Blufflussbestimmungen.

1.2.3 Gebräuchliche Formen der Dopplersonographie

Continuous wave Doppler (CW)

Im CW-Modus eines Ultraschallgerätes wird der Doppler-Impuls kontinuierlich (= continuous wave) durch ein Piezoelement ausgesandt und durch ein anderes empfangen. Die Methode ist einfach und kostengünstig, aber nicht tiefenselektiv, da bei einem durchgehenden Sendebetrieb keine Laufzeitunterschiede zwischen gesendeter und empfangener Frequenz registriert werden können. Daher sollten nur eindeutig zugängliche bzw. eher oberflächlich liegende Gefäße untersucht werden.

Von Vorteil ist die Möglichkeit der Registrierung sehr hoher Blutflussgeschwindigkeiten ohne Auftreten des Aliasing-Effektes (s. Pulsed wave Doppler), zum Beispiel im Rahmen der Echokardiographie.

Absolute Parameter lassen sich jedoch nicht ermitteln, da im CW-Modus kein B-Bild darstellbar ist und somit die Bestimmung des Insonationswinkels unmöglich ist.

Pulsed wave Doppler (PW)

Im PW-Modus eines Ultraschallgerätes sendet das gleiche Piezoelement kurze Doppler-Impulse aus und empfängt in den Pausen das Echo. Die Methode ermöglicht die gezielte Darstellung eines zu untersuchenden Gefäßes in Abhängigkeit von dem gewählten Doppler-Fenster (sample volume) und der Pulsrepetitionfrequenz (PRF). Als Doppler-Fenster bezeichnet man den Bereich, aus dem durch gefäßüberdeckende Positionierung des Doppler-Strahls Signale empfangen werden sollen. Die somit bekannte Distanz zwischen Gefäß und Schallkopf wird in einen Zeitfaktor umgerechnet, der wiederum die PRF, d.h. die Anzahl der Ultraschallimpulse pro Sekunde, bestimmt. Je tiefer ein Gefäß liegt, desto größer muss der Abstand zwischen den Impulsen sein, um der längeren Wartezeit vor Eingang des Ultraschallechos Rechnung zu tragen.

Durch das intermittierende Senden und Empfangen der Ultraschallimpulse setzt sich das eigentliche Doppler-Signal aus mehreren Messpunkten (samples) zusammen. Bei sehr hohen Blutflussgeschwindigkeiten lässt sich nur eine ungenügende Anzahl von samples registrieren, da die PRF mindestens doppelt so hoch sein muss, wie die maximal zu messende Frequenzverschiebung (Nyquist-Grenze). Wird diese Grenze überschritten, so werden die maximalen Frequenzen im Gegenkanal aufgetragen (Aliasing-Phänomen). Durch diesen Verlust der Geschwindigkeitsspitzen wird die tatsächliche Blutflussgeschwindigkeit unterschätzt.

Andererseits ermöglicht der PW-Modus den Aufbau eines B-Bildes in den Sendepausen. Diese Kombination aus Doppler-Ultraschall und B-Bild-Sonographie bezeichnet man als **Duplexsonographie**. Sie erlaubt die gleichzeitige tiefenselektive Darstellung eines Gefäßes und die Registrierung von Blutflussgeschwindigkeiten mit Hilfe des sample gates. Durch problemlose Bestimmung des Einfallswinkels und des Gefäßdurchmessers im B-Bild können auch absolute Blutflussgeschwindigkeiten und Blutflussraten ermittelt werden.

Color Doppler

Bei dieser Methode wird der Blutfluss im B-Bild farbcodiert wiedergegeben (color flow mapping). Bewegung des Blutstromes in Richtung des Schallkopfes wird rot dargestellt, Blutströmung in entgegengesetzter Richtung zeigt sich in blau. Die

Farbintensität steigt mit zunehmender Frequenzverschiebung. Die Farbcodierung ermöglicht die Identifikation sehr kleiner Gefäße, zum Beispiel der fetalen Hirngefäße oder des Ductus venosus (DV). Die Spitzengeschwindigkeiten im Bereich des DV führen zu einem „farbcodierten Aliasing-Effekt“, sie erleichtern das Auffinden des Isthmus durch eine Grünfärbung des abgebildeten Blutflusses in diesem Bereich.

Die Bestimmung des Gefäßdurchmessers sollte allerdings ohne Farbcodierung erfolgen, da die Farbpixel die genaue Abgrenzung der Gefäßwand erschweren.

1.3 Fragestellung

Die Dopplersonographie hat ihren festen Platz bei der Überwachung von Risikoschwangerschaften, insbesondere bei vorhandener Prädisposition für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen oder bei fetaler intrauteriner Wachstumsretardierung (Maršál 1994, Harman und Baschat 2003). Die frühzeitige Identifikation perinatal gefährdeter Feten bietet bei eingeschränkten intrauterinen Therapieoptionen die Möglichkeit der bestmöglichen Planung des Entbindungszeitpunktes. Die Risiken durch (iatrogene) Frühgeburtlichkeit könnten durch Kenntnis des optimalen Dopplerparameters oder auch der idealen Kombination mehrerer Gefäße zur Beurteilung des fetalen intrauterinen Zustandes weiter reduziert werden.

Die meisten Gefäße der uteroplazentofetalen Einheit wurden in den vergangenen Jahrzehnten der dopplersonographischen Analyse zugänglich gemacht und bezüglich der Prädiktion eines schlechten fetalen Outcomes untersucht (Vetter et al. 2003).

Die Auswertung der arteriellen uteroplazentaren und fetalen Gefäße gibt Aufschluss über die Widerstandsverhältnisse im uteroplazentaren Gefäßbett (Baschat 2004 b). Von verschiedenen Autoren wurde ein Zusammenhang pathologischer Flussmuster in den Aa. uterinae und der Entwicklung einer Präeklampsie bzw. einer fetalen Wachstumsretardierung beschrieben (Harrington et al. 1996, Bower et al. 1993). Der Verlust der enddiastolischen Frequenzen in der Nabelarterie gilt als Indikator für ein schlechtes perinatales Outcome (Hüneke et al. 1991, Ertan et al. 2004). Besonders im „high-risk“ Kollektiv kann die A. umbilicalis Information über die Plazentafunktion liefern (Baschat 2004 c) und Aussagen bezüglich des fetalen Outcomes ermöglichen (Ferrazzi et al. 2002).

Die Blutflussmuster der venösen präkordialen Gefäße spiegeln die fetale Herzaktivität wider und ermöglichen Rückschlüsse auf die kardiale Auswurfleistung (Hecher et al. 1994). Pathologische Flussmuster im Ductus venosus und/oder Pulsationen in der Vena umbilicalis wurden im Zusammenhang mit einer progredienten fetalen Herzinsuffizienz beschrieben (Hecher et al. 1995 a). Insbesondere der „reverse flow“ im Ductus venosus kann mit hoher perinataler Mortalität einhergehen (Kiserud et al. 1994; Baschat 2004 c).

Quantitative Messungen des Blutflussvolumens in der Vena umbilicalis ermöglichen eine Aussage über die akute Versorgungssituation des Feten. Bei progredienter Plazentainsuffizienz und fetaler Wachstumsretardierung kann ein reduzierter umbilicalvenöser Blutfluss das Ausmaß der fetalen Mangelversorgung widerspiegeln (Ferrazzi et al. 2000; Rigano et al. 2001). Das Ausmaß der Umverteilung des umbilicalvenösen Blutvolumens zugunsten des Blutflusses über den Ductus venosus lässt Rückschlüsse auf den fetalen Zustand im „high-risk“ Kollektiv zu (Tchirikov et al. 1998; Kiserud et al. 2004).

Auch die klinische Wertigkeit verschiedener Doppler-Scores (Meyberg et al. 1997; Hernandez-Andrade et al. 2002) bzw. der „blood flow classes“ (Laurin et al. 1987a; Gudmundsson und Maršál 1991 b) hinsichtlich eines schlechten fetalen Outcomes und eines erhöhten perinatalen Risikos wurde überprüft.

Die Kombination einzelner Dopplerparameter zur Identifikation und Überwachung gefährdeter Feten rückt zunehmend ins Interesse der Untersucher (Baschat 2003 a), aber auch die diagnostische Kraft von Indices aus mehreren Parametern in Bezug auf das fetale Outcome erscheint vielversprechend. Dabei kommen sowohl rein arterielle Indices (Gramellini et al. 1992) als auch die Kombination arterieller und venöser Dopplerparameter in Frage (Tchirikov et al. 2002; Baschat 2003 c). Verschiedene Forschungsgruppen haben die zeitliche Abfolge der dopplersonographischen Veränderungen untersucht (Hecher et al. 2001; Ferrazzi et al. 2002), unter anderem im direkten Vergleich mit dem fetalen biophysikalischen Profil nach Manning von 1999 (Baschat et al. 2001 b).

Insbesondere bei wachstumsretardierten Feten werden zumeist zunächst Kompensationsmechanismen auf arterieller Kreislaufseite (brain sparing) beobachtet, gefolgt von pathologischen venösen Blutflusskurven und/oder Veränderungen der fetalen Herzfrequenz (Romero et al. 2002). Die Dauer zwischen dem Auftreten pathologischer venöser Blutflussmuster und auffälliger fetaler Herzfrequenzregistrierungen kann variieren, scheint aber Handlungszeitraum zu bieten (Baschat und Harman 2001 a). Ein reduziertes umbilicalvenöses Blutflussvolumen wird bei Feten mit IUGR schon früh beschrieben und kann über Wochen beobachtet werden (Rigano et al. 2001).

Die Mehrzahl der Studien zur Aussagekraft umbilicalvenöser Blutflussvolumenmessungen bezüglich eines pathologischen fetalen Outcomes wurde in „high-risk“-Kollektiven durchgeführt (Jouppila und Kirkinen 1984 a; Ferrazzi et al. 2000; Di Naro et al. 2002). Untersuchungen in unselektierten oder „low-risk“-Kollektiven befassen sich zumeist mit der Frage der technischen Durchführbarkeit quantitativer Blutflussmessungen (Lingman et al. 1986; Gerson et al. 1987; Lees et al. 1999) und dem Bezug der einzelnen Messwerte zum Gestationsalter und fetalen Biometrieparametern (Barbera et al. 1999).

Da der Standardfehler quantitativer Blutflussvolumenmessungen lange Zeit erst ab einem Gefäßdurchmesser von ca. 5 mm vertretbar niedrig ausfiel, erschien ein Untersuchungszeitpunkt ab dem späteren zweiten Trimenon als sinnvoll (Eik-Nes et al. 1984; Gill et al. 1993). Vor dem Hintergrund der schnellen technischen Weiterentwicklung moderner Ultraschallgeräte kann dieser Einwand relativiert werden. Aktuelle Studien belegen die Durchführbarkeit quantitativer Blutflussmessungen in der Vena umbilicalis ab dem zweiten Trimenon (Acharya et al. 2005, Rigano et al. 2001, Tutschek et al. 2003). Erste Messungen im ersten Trimenon konnten ebenfalls durchgeführt werden (Tutschek et al. 2005).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob die im Rahmen einer prospektiven Querschnittsstudie durchgeführte Quantifizierung der plazentaren Durchblutung durch dopplersonographische Blutflussvolumenmessung in der intraabdominalen Vena umbilicalis zur Identifikation perinatal gefährdeter Feten beitragen kann.

Fragestellungen:

1. Können perinatal gefährdete Feten durch eine einmalige prospektive dopplersonographische Screeninguntersuchung (17.-40. SSW) im unselektierten Kollektiv identifiziert werden (Bestimmung des Durchmessers, der mittleren maximalen Geschwindigkeit, des absoluten und standardisierten Blutflusses in der Vena umbilicalis, des Pulsatilitätsindex (PI) in der A. umbilicalis, der Aorta und der A. cerebri media, des Resistanceindex (RI) in der A. uterina sowie Bildung eines venös-arteriellen Index (VAI) und des cerebro-plazentaren Index (CPR))?
2. Wie verhalten sich der Durchmesser, die mittlere maximale Geschwindigkeit, die absolute und die standardisierte Blutflussrate in der Vena umbilicalis sowie VAI zum Gestationsalter, zum fetalen Gewicht und zu einem postpartal erstellten Risikoscore?
3. Welcher der gemessenen Dopplerparameter bzw. Indices (siehe 1.) hat bei prospektiver Analyse die größte diagnostische Kraft hinsichtlich der Vorhersage eines pathologischen fetalen Outcomes?
4. Finden sich im Vergleich von „matched-pairs“ aus Neugeborenen mit pathologischem Outcome und einer Kontrollgruppe gleichen Gestationsalters signifikante Unterschiede bezüglich der untersuchten Dopplerparameter bzw. Indices (siehe 1.) und verschiedener Entbindungsdaten (Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, einminütiger APGAR-Wert, arterieller Nabelschnur pH-Wert) sowie des fetalen Schätzwertes zum Messzeitpunkt?

2 Material und Methoden

2.1 Schwangerenkollektiv und Einschlusskriterien

Im Zeitraum von Dezember 1999 bis zum Dezember 2002 wurde an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf im Rahmen einer prospektiven Querschnittsstudie ein unausgewähltes Schwangerenkollektiv dopplersonographisch und fetometrisch untersucht (17. bis 40. SSW), um den Stellenwert der dopplersonographischen Blutflussvolumenmessung in der Vena umbilicalis bei der Identifikation perinatal gefährdeter Feten zu ermitteln.

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg zur Durchführung der Studie lag dabei vor.

Es wurden nur Patientinnen mit intakter Einlingsgravidität ohne bekannte fetale genetische Defekte oder sonographisch erkennbare Fehlbildungen des Feten in die Studie aufgenommen.

Das Schwangerschaftsalter wurde anhand des letzten Menstruationszyklus der Patientin bzw. der fetalen Biometrie im ersten Trimenon bestimmt. Die erhobenen Daten wurden nur bei gesichertem Schwangerschaftsalter verwendet.

Die Patientinnen wurden während der Ultraschallsprechstunden der Frauenklinik angesprochen und über die Studie informiert. Bei Interesse seitens der Schwangeren erfolgte eine ausführliche Aufklärung über Ablauf und Ziel der Untersuchung.

Nach der mündlichen Einverständniserklärung der Patientin wurden die Messungen entweder sofort durchgeführt oder ein späterer Untersuchungstermin vereinbart.

Letztendlich konnten 169 unausgewählte Schwangere in das Studienkollektiv aufgenommen werden, von denen sich die meisten im Rahmen einer Anmeldung zur Entbindung (n=23) bzw. aufgrund eines beginnenden mütterlichen Altersrisikos (n=54) zur Sonographie vorgestellt hatten.

Die häufigsten geburtshilflichen Indikationen waren neben dem Verdacht auf Wachstumsretardierung des Kindes (n=27), ein schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH, n=3), ein Gestationsdiabetes (n=2) oder die sonographische Überwachung schwangerer Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ I (n=3).

2.2 Messungen

Alle Messungen fanden zwischen der 17. und der 40. SSW statt. Die Untersuchungszeiten lagen zwischen 8.00 und 12.00 Uhr bzw. zwischen 14.00 und 18.00 Uhr.

Die Untersuchungen wurden nach einer sechsmonatigen supervidierten Einarbeitungszeit von der Autorin und drei weiteren Untersuchern durchgeführt.

Die Untersuchungsergebnisse hatten keinen Einfluss auf das klinische Management der Patientinnen.

2.2.1 Gerätetechnik und Messverfahren

Alle Ultraschalluntersuchungen erfolgten transabdominal mit einem 5-7 MHz Konvexschallkopf an einem von zwei möglichen Geräten (HDI 3000 oder HDI 5000, Advanced Technology Laboratories (ATL), Solingen, Deutschland).

Arterielle Gefäße wurden dabei farbcodiert aufgesucht und gemessen, die Messung des Blutflussvolumens der Vena umbilicalis erfolgte ohne Farbmodus, um die exakte Bestimmung des Gefäßdurchmessers zu ermöglichen. Es wurden nur Messungen mit einem Insonationswinkel zwischen Dopplerstrahl und Gefäß $\leq 60^\circ$ akzeptiert.

Das Dopplerfenster (sample gate) wurde jeweils gefäßdeckend ausgerichtet, die Pulsrepetitionfrequenz (PRF) wurde automatisch entsprechend der Messtiefe variiert. Der Hochpassfilter zur Elimination niederfrequenter Gefäßwandechos war auf 100 Hz eingestellt.

Die Berechnung der absoluten und relativen Dopplerindices erfolgte nach manuellem Anlegen der Hüllkurve der maximalen Doppler-Verschiebungsfrequenzen oder automatisch durch einen geräteinternen Algorithmus.

Für die Ermittlung der absoluten Dopplerparameter bzw. des Blutflussvolumens in der Vena umbilicalis mußte der Einfallswinkel zwischen Dopplerstrahl und Blutstrom bekannt sein (quantitative Signalanalyse), die Berechnung der relativen Parameter erfolgte winkelunabhängig (qualitative Signalanalyse).

Die fetale Herzfrequenz (FHF) zum Untersuchungszeitpunkt wurde als Mittelwert aus vier bis sechs Herzzyklen errechnet.

Arterielle Gefäße

Zur Darstellung durch das Messprogramm kamen jeweils die mittlere maximale Blutflussgeschwindigkeit pro Herzzyklus (V_{mean}), die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (V_{peak}) und die minimale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (V_{min}), sowie der Pulsatilitätsindex (PI; Gosling und King 1975) und der Resistanceindex (RI; Pourcelot 1974).

Venöse Blutflussvolumenmessungen

Bei der Berechnung des Blutflusses in der fetalen Vena umbilicalis wurden nach der Markierung der inneren Gefäßwände der Gefäßdurchmesser (D), die Gefäßquerschnittsfläche ($Fl_{\text{äch}}$), die mittlere Blutflussgeschwindigkeit (V_{mean}) und das Blutflussvolumen (UV flow [ml/min]) ermittelt.

UV flow wurde durch den geräteintegrierten Rechner mit Hilfe der intensitätsgewichteten mittleren Blutflussgeschwindigkeit (iV_{mean}) nach folgender Formel (F4) bestimmt:

$$(F4) \quad \text{UV flow [ml/min]} = iV_{\text{mean}} \times \pi \times (D/2)^2$$

Bei allen Untersuchungen lag die zeitgemittelte Maximalintensität (spatial peak temporal average intensity; $I(\text{spta})$) unter 100 mW/cm^2 und der mechanische Index (MI) unter 1. Dies entspricht den Empfehlungen der International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG 2003).

2.2.2 Untersuchungsablauf

Nach einem orientierenden Gespräch über den bisherigen Schwangerschaftsverlauf und Eingabe der Patientendaten sowie der geburtshilflichen Anamnese in das klinikeigene Datenverarbeitungsprogramm (PIA Fetal Database, View Point, GE, Solingen, Deutschland) wurden mit der Probandin in Rücken- oder Seitenlage zunächst die Fruchtwassermenge, der Plazentasitz und die Lage des Feten überprüft.

Anschließend wurde die fetale Biometrie durchgeführt. Die Bestimmung des fetalen Gewichtes erfolgte nach Kopfumfang, Abdomenumfang und Femurlänge (Hadlock et al. 1984). Der Schwangeren war es stets möglich, die Untersuchung auf einem zweiten Bildschirm zu verfolgen.

Die dopplersonographischen Blutflussmessungen wurden im nächsten Untersuchungsschritt durchgeführt. Voraussetzung war der fetale Ruhezustand ohne Atembewegungen und mit einer regulären Herzfrequenz von 120-160 Schlägen pro Minute.

Zunächst wurden die uteroplazentaren und fetalen arteriellen Gefäße mit Hilfe des colour flow mappings aufgesucht. Das Dopplerfenster wurde gefäßdeckend ausgerichtet und die Einhaltung eines Insonationswinkels von weniger als 60° beachtet. Nach dem Speichern des B-Bildes konnte die Amplitude der Dopplerverschiebungsfrequenzen im gepulsten Dopplermodus unter audiovisueller Kontrolle optimiert werden.

Die Auswertung von mindestens drei Herzzyklen ausgewählter Qualität erfolgte nach dem automatischen Anlegen der Hüllkurve durch den geräteeigenen Algorithmus. Nach der Bestimmung der absoluten (V_{min} , V_{peak} , V_{mean}) und relativen Dopplerparameter (RI, PI) wurden diese als Bildschirmausdruck mittels Videoprinter dokumentiert.

Umbilicalvenöse Blutflussvolumenmessungen

Zur Bestimmung des Blutflussvolumens in der intraabdominalen Vena umbilicalis wurde zunächst ein gerader Gefäßabschnitt möglichst nahe der fetalen Bauchwand und somit vor der Abzweigung größerer Gefäßäste ausgewählt.

Nach der gefäßdeckenden Ausrichtung des Dopplerfensters wurde der Gefäßdurchmesser am gefrorenen B-Bild durch die Positionierung zweier Marker an den inneren Gefäßwänden im rechten Winkel zur Gefäßachse bestimmt. Auf eine Farbcodierung wurde dabei verzichtet, um die exakte Darstellung der Gefäßwände als möglichst langgestreckte Linien zu sichern.

Es wurden mindestens drei Volumenmessungen unter Einhaltung eines Insonationswinkels $\leq 60^\circ$ durchgeführt.

Dabei war es das Ziel, durch audiovisuelle Kontrolle Maximalwerte für iV_{mean} , den Gefäßdurchmesser und den längstmöglichen Verlauf der Gefäßwände zu erhalten („maximum principle“ Tchirikov et al. 2002).

Eine starke laterale Abweichung des Dopplerstrahls wird so vermieden und sein Verlauf parallel der Gefäßlängsachse führt zur Erhebung möglichst korrekter Messwerte für den Gefäßdurchmesser und iV_{mean} .

Das Messprogramm berechnete anhand der intensitätsgewichteten mittleren Blutflussgeschwindigkeit (iV_{mean}) und dem Gefäßdurchmesser das Blutflussvolumen (UV flow) in ml/min nach der obengenannten Formel (F4).

Es wurden keine Durchschnittswerte erstellt, sondern angelehnt an das „maximum principle“ die Messungen mit den größten Werten für UV flow akzeptiert.

Die Blutflussmessungen in der Vena umbilicalis wurden ebenfalls mittels Videoprint dokumentiert, später nochmals überprüft und statistisch ausgewertet. Messungen mit ungenauer Bestimmung des Gefäßdurchmessers, einem Insonationswinkel >60° oder an einem nicht ausreichend im Längsverlauf dargestellten Abschnitt des Gefäßes wurden nicht verwendet.

Messgrößen

Tabelle 1: Messpunkte

Arteriell	Venös
<ul style="list-style-type: none"> - A. uterina plazentanah/-fern (PI, RI, notching*) - A. umbilicalis (PI,RI) - Aorta descendens (PI, RI, Vmean) - A. cerebri media (PI,RI) - CPR } berechnet 	<ul style="list-style-type: none"> - V. umbilicalis (D, Fläch, Vmean, UV flow) - nUV } berechnet
- VAI } berechnet	

*notching: postsystolische Inzisierung

Zusätzlich wurden der standardisierte Blutfluss in der Vena umbilicalis nUV (nUV = UV flow/sonographisch geschätztes fetales Gewicht zum Messzeitpunkt in kg), der „venös-arterielle-Index“ VAI ($VAI = nUV/UA_PI$) aus nUV und dem PI der A. umbilicalis (UA_PI) und der „cerebro-plazentare-Index“ CPR ($CPR = ACM_PI/UA_PI$) aus dem PI der A. cerebri media (ACM_PI) und dem PI der A. umbilicalis (UA_PI) rechnerisch ermittelt.

In die statistische Auswertung gingen der PI der Aorta descendens (AORTA_PI), der PI der Umbilicalarterie (UA_PI), der RI der plazentafernen A. uterina (UT_NP_RI) und/oder notching beidseits, der PI der A. cerebri media (ACM_PI), die mittlere Blutflussgeschwindigkeit der Umbilicalvene (UV Vmean), der Durchmesser der Vena umbilicalis (UV D), der Blutfluss in der Vena umbilicalis (UV flow), sowie nUV, VAI und CPR ein.

Sofern die Plazentalokalisation Schwierigkeiten bereitete, wurde die A. uterina mit dem höheren RI als plazentafern angenommen.

2.2.3 Dokumentation der Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse der dopplersonographischen Blutflussanalysen und der fetalen Biometrie wurden sowohl per Videoprint als auch mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogrammes „PIA Fetal Database“ festgehalten. Die Datenauswertung erfolgte später anhand dieser Bilder bzw. anhand des ausgedruckten Untersuchungsberichtes der jeweiligen Probandin.

Alle Patientinnen wurden über die anonymisierte Speicherung und Verwendung der erhobenen Daten im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie informiert und

um ihr mündliches Einverständnis gebeten. Die Daten wurden unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes dokumentiert und ausgewertet.

2.3 Postpartale Datenerhebung und Definition der Untersuchungsgruppen

Postpartal wurden Angaben zum Geburtsverlauf und die Geburtsdaten der Neugeborenen entweder anhand der Geburtenprotokolle der jeweiligen Entbindungsklinik (UKE: n=89, Andere: n=5) oder mit Hilfe eines Fragebogens (s. Anhang) erhoben, der den Schwangeren zugestellt wurde, die nicht in der Universitätsklinik entbunden hatten (n=75).

Folgende Parameter wurden dokumentiert und den jeweiligen Messdaten der stattgehabten dopplersonographischen Untersuchung zugeordnet:

1. Geburtsdatum
2. Schwangerschaftsalter bei Geburt (SSW)
3. Errechneter Entbindungstermin
4. Entbindungsmodus (spontan, primäre Sectio caesarea, sekundäre Sectio caesarea, Vakuumextraktion (VE) oder Forceps, primäre Resectio)
5. Kindsgewicht [g], Länge [cm], Kopfumfang [cm] bei Geburt
6. APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten
7. Verlegung des Neugeborenen (keine, Kinderklinik oder neonatologische Intensivstation)
8. Beatmung des Neugeborenen (keine, Maskenbeatmung oder Intubation)
9. pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes

Um die Aussagekraft der Blutflussvolumenmessungen in der Vena umbilicalis und der übrigen Dopplerparameter in Hinsicht auf das fetale perinatale Outcome untersuchen zu können, wurden die Neugeborenen anschließend anhand eines Risikoscores (s. Tab.2) in eine unauffällige Kontrollgruppe (Gruppe 1 mit 0-2 Punkten) und eine pathologische Gruppe (Gruppe 2 mit ≥ 3 Punkten) unterteilt.

Dazu wurden den sechs verschiedenen Outcomeparametern (pH-Wert aus der Nabelschnurarterie, einminütiger APGAR-Wert, Geburtsgewicht (Weiler und Jorch 1993), Schwangerschaftsalter bei Geburt [Wochen], Beatmungsart und Verlegung des Kindes) Basiswerte von 0, 1 oder 2 Punkten zugeordnet und diese dann zu einem Gesamtwert, dem „Outcome- oder Risikoscore“, addiert.

Tabelle 2: Risikoscore

Score	0	1	2
pH (Nabelarterie)	$\geq 7,2$	$< 7,2$ und $\geq 7,1$	$< 7,1$
APGAR (1 min)	≥ 8	6 oder 7	≤ 5
Geburtsgewicht (Perzentilen)	$\geq 10.$	$< 10.$ und $\geq 3.$	$< 3.$
Schwangerschaftsdauer [Wochen]	≥ 37	32 bis 37	< 32
Beatmungsart	keine	Maske	Intubation
Verlegung	keine	Kinderklinik	Intensivstation

Die Geburtsgewichts-Perzentilen entsprechen einer deutschen Population (Weiler und Jorch 1993)

2.4 Datendokumentation

Alle prä- und postpartal erhobenen Daten wurden unter Verwendung des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel 2002 auf einem Personal Computer in einer Datenbank gespeichert und bearbeitet. Es wurden nur in Bezug auf die statistische Auswertung vollständige Datensätze akzeptiert.

Die Berechnung der deskriptiven Statistik und der Student t-Tests, sowie die Erstellung von Graphiken, Diagrammen und Kreuztabellen (Chi²-Test) erfolgte mit Hilfe des Programmpaketes SPSS Version 11,5 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv bzw. die Untergruppen 1 und 2 wurden bezüglich möglicher Unterschiede folgender Parameter untersucht:

Entbindungsdaten

1. Entbindungsmodus (spontan, primäre Sectio caesarea, sekundäre Sectio caesarea, Vakuumextraktion (VE) oder Forceps, primäre Resectio)
2. Geburtsgewicht [g]
3. Schwangerschaftsalter bei Geburt [d]
4. pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes
5. APGAR-Wert (1 min)
6. Beatmung (keine, Maskenbeatmung oder Intubation)
7. Verlegung (keine, Kinderklinik oder neonatologische Intensivstation)

Zum Nachweis möglicher Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der diskreten Merkmale „Entbindungsmodus, Beatmungsart und Verlegung des Neugeborenen“ im Gesamtkollektiv getrennt nach Outcome-Score, wurden Kreuztabellen erstellt. Mit Hilfe des Chi²-Tests ließ sich anhand der errechneten Werte für Chi², der Freiheitsgrade (df) und der Irrtumswahrscheinlichkeit p überprüfen, ob sich Gruppe 1 und 2 hinsichtlich der betrachteten Merkmale unterscheiden.

Die potentiellen Unterschiede bezüglich des Geburtsgewichtes, des Schwangerschaftsalters bei Geburt, des pH- bzw. APGAR-Wertes wurden mit dem Student t-Test für unabhängige Stichproben untersucht.

Die ermittelten Werte für t, die Freiheitsgrade (df) und die Irrtumswahrscheinlichkeit p ermöglichten den Vergleich beider Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede in Bezug auf die betrachteten Merkmale.

Dopplersonographiedaten

Um die mögliche Abhängigkeit der untersuchten Dopplerparameter vom Gestationsalter, dem fetalen Schätzwert zum Messzeitpunkt und dem Outcome-Score nachzuweisen, wurden Regressionsanalysen durchgeführt und der Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelt. Die Ergebnisse wurden graphisch als Streudiagramme oder in Form von Boxplots dargestellt.

Die diagnostische Kraft folgender Dopplerparameter wurde durch die Berechnung der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und des negativen prädiktiven Wertes

in Bezug auf ein pathologisches Outcome und das Auftreten einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) analysiert:

1. AORTA_PI (cut-off: PI>95er Perzentile*)
2. UA_PI (cut-off: PI>95er Perzentile*)
3. UT: UT_NP_RI (cut-off: RI>95er Perzentile*) und/oder notching beidseits
4. ACM_PI (cut-off: PI<5er Perzentile*)
5. nUV (cut-off bei 100 ml/min/kg†)
6. VAI (cut-off bei 100 ml/min/kg‡)
7. CPR (cut-off: CPR<5er Perzentile [])

*Die hier angewandten Referenz-Perzentilen werden routinemäßig zur Auswertung der erhobenen dopplersonographischen Befunde in der Abteilung für Pränatale Medizin der Frauenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf verwendet.

[Referenz-Perzentilen entsprechend: Baschat und Gembruch: The cerebroplacental Doppler ratio revisited. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:124-27

†entsprechend: Förster D, Tchirikov M, Hüneke B: Dopplersonographische Blutflussvolumenmessungen in der Vena umbilicalis zur Identifikation perinatal gefährdeter Feten. Arch Gynecol Obstet 2002;267:S102

‡entsprechend: Tchirikov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schoder V, Schröder HJ: Umbilical vein blood volume flow rate and umbilical artery pulsatility as "venous-arterial index" in the prediction of neonatal compromise. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20:580-5

Die Berechnung erfolgte nach Aufstellung der Ergebnisse wie in Tabelle 3 (beispielhafte Darstellung für den PI in der A. umbilicalis) gemäß den folgenden Formeln (F5):

Tabelle 3: Diagnostische Kraft

Parameter	Score		Total
	1 (pathologisch)	0 (Kontrolle)	
1 (pathologisch)	10 (richtig +)	0 (falsch +)	10
0 (unauffällig)	15 (falsch -)	144 (richtig -)	159
Total	25	144	169

(F5)

Sensitivität = richtig positiv / (richtig positiv + falsch negativ)

Spezifität = richtig negativ / (richtig negativ + falsch positiv)

Positiver prädiktiver Wert = richtig positiv / (richtig positiv + falsch positiv)

Negativer prädiktiver Wert = richtig negativ / (richtig negativ + falsch negativ)

Die **Sensitivität** eines Testverfahrens entspricht dem Anteil positiver/pathologischer Fälle (hier z.B. Feten mit pathologischem Outcome nach Risikoscore), die durch den Test (hier Dopplerwerte entsprechend cut-off) korrekt als positiv identifiziert werden.

Die **Spezifität** entspricht dem Anteil negativer/unauffälliger Fälle (hier z.B. Feten mit unauffälligem Outcome nach Risikoscore), die durch den Test (s.o.) korrekt als negativ identifiziert werden.

Der **positive prädiktive Wert** entspricht dem Anteil der Fälle mit positivem Testergebnis (hier pathologische Dopplerwerte entsprechend cut-off), die auch wirklich positiv/pathologisch (hier z.B. entsprechend Risikoscore) sind.

Der **negative prädiktive Wert** entspricht dem Anteil der Fälle mit negativem Testergebnis (hier unauffällige Dopplerwerte entsprechend cut-off), die auch wirklich negativ/unauffällig (s.o.) sind.

Die prädiktiven Werte sind abhängig von der **Prävalenz** einer Pathologie (hier z.B. pathologisches fetales Outcome). Die Prävalenz entspricht dem Anteil pathologischer Fälle im Verhältnis zum Gesamtkollektiv. Mit steigender Prävalenz steigt der positive und fällt der negative prädiktive Wert tendenziell ab (Altman 1999). Ein guter Screening-Test sollte vor allem über eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert verfügen.

2.5.2 Matched-pairs

Nach der Unterteilung des gesamten Studienkollektivs (n=169) in eine Kontrollgruppe (Gruppe 1; n=144) und in eine pathologische Gruppe (Gruppe 2; n=25) anhand des Outcome-Scores, wurden zunächst den 25 pathologischen Fällen der Gruppe 2 25 unauffällige Kontrollfälle aus der Gruppe 1 zugeordnet, die jeweils zum gleichen Zeitpunkt der Schwangerschaft untersucht worden waren. Die Zuordnung wurde nach dem Zufallsprinzip durchgeführt. Diese Bildung sogenannter „matched-pairs“ verhindert den Einfluss des Gestationsalters auf die gemessenen dopplersonographischen und biometrischen Parameter, so dass trotz der großen zeitlichen Spannweite der durchgeführten Messungen von der 17. bis zur 40. SSW ein direkter Vergleich der beiden Gruppen möglich wurde.

Als signifikant wurden bei allen verwendeten statistischen Methoden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ($p \leq 0,05$) akzeptiert.

Die Mittelwerte folgender Parameter beider Matched-pairs-Gruppen wurden anschließend mit dem Student t-Test für gepaarte Stichproben verglichen:

1. AORTA_PI
2. UT_NP_RI
3. UA_PI
4. ACM_PI
5. UV Vmean
6. UV D
7. UV flow
8. nUV
9. VAI
10. CPR
11. MESS_GEW (geschätztes fetales Gewicht zum Messzeitpunkt [g])
12. GEB_TAG (Schwangerschaftsalter bei Geburt [d])
13. GEB_GEW (Geburtsgewicht [g])

14. APGAR_1 (einminütiger APGAR-Wert)

15. pH (pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes)

Die ermittelten Werte für t , die Freiheitsgrade (df) und die Irrtumswahrscheinlichkeit p ermöglichten den Vergleich beider Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede in Bezug auf die betrachteten Merkmale.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung des Gesamtkollektivs

Vor der statistischen Auswertung aller erhobenen Messdaten mussten zunächst einige Patientinnen ausgeschlossen werden. Dies geschah entweder aufgrund unbefriedigender Qualität der Blutflussmessungen oder wegen unvollständiger Angaben bezüglich der postpartalen Daten.

Insgesamt konnten 169 vollständige Datensätze ausgewertet werden. 25 Fälle wurden anhand des Risiko-Scores (s. 2.3.) der pathologischen Gruppe 2 zugeordnet, die unauffällige Kontrollgruppe 1 bestand aus 144 Feten. Zur Bildung der matched – pairs wurden den 25 pathologischen Fällen nach dem Zufallsprinzip 25 unauffällige Kontrollfeten ähnlichen Gestationsalters zum Messzeitpunkt zugeordnet.

3.1.1 Schwangerschaften mit Risikofaktoren

In dem unausgewählten Gesamtkollektiv konnten durch die geburtshilfliche Anamnese zusätzliche präpartale Risikofaktoren erhoben werden (Tab. 4). Insgesamt traten bei 5 Schwangeren vorzeitige Wehen auf und 16 Frauen hatten einen vorzeitigen Blasensprung. In 17 Fällen kam es zu pathologischen CTG-Veränderungen, etwa die Hälfte davon trat bei Feten mit schlechtem Outcome auf. In dieser Gruppe war auch der größere Anteil an rauchenden Müttern vertreten (9 von 25 Frauen). Insgesamt gaben 20 Frauen einen Nikotinabusus während der Schwangerschaft an.

Tabelle 4: Präpartale Risikofaktoren

	Gesamt (n=169)		Kontrolle (n=144)		Pathologisch (n=25)	
	n	%	n	%	n	%
Vorzeitiger Blasensprung	16	9	15	10	1	4
Vorzeitige Wehen	5	3	4	3	1	4
Raucherin	20	12	11	8	9	36
path. CTG	17	10	9	6	8	32
Oligohydramnion	4	2	2	1	2	8
Plazenta praevia	2	1	2	1	—	—

Tabelle 5: Schwangerschaftserkrankungen/Frühgeburtlichkeit

	Gesamt (n=169)		Kontrolle (n=144)		Pathologisch (n=25)	
	n	%	n	%	n	%
Frühgeburt*	24	14	6	4	18	72
IUGR*	20	12	4	3	16	64
SIH*	6	4	2	1	4	16
Präeklampsie	6	4	4	3	2	8
HELLP*	3	2	1	1	2	8
Plazentainsuffizienz	6	4	1	1	5	20

*Frühgeburt <37 Schwangerschaftswochen; *IUGR (intrauterine Wachstumsretardierung) <10. Perzentile für das Geburtsgewicht (Weiler und Jorch 1993); *SIH (schwangerschaftsinduzierter Hypertonus); *HELLP (Hämolyse, erhöhte Leberwerte, niedrige Thrombozytenwerte)

Der Tabelle 5 sind die Häufigkeiten weiterer schwangerschaftsspezifischer Erkrankungen, sowie die Frühgeburtlichkeitsraten der verschiedenen Kollektive zu entnehmen. Insgesamt wurden 24 Kinder vor der vollendeten 37. SSW geboren, 18 dieser Kinder gehörten zur Gruppe 2 mit pathologischem Outcome. 16 der insgesamt 20 wachstumsretardierten Feten (IUGR) fielen ebenfalls in diese Gruppe. In 6 Fällen wurde eine Plazentainsuffizienz beschrieben, davon fanden sich 5 in der pathologischen Gruppe. Von den insgesamt je 6 Patientinnen mit einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus bzw. einer Präeklampsie kam es in 4 bzw. 2 Fällen zu einem schlechten fetalen Outcome. Insgesamt dreimal trat ein HELLP-Syndrom auf, 2 dieser Fälle gehörten der pathologischen Gruppe an.

3.1.2 Geburtsverlauf - Basisdaten

Bezüglich des Entbindungsmodus, des Geburtsgewichtes und des Schwangerschaftsalters bei Geburt fanden sich im Gesamtkollektiv signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tab. 6). In der pathologischen Gruppe 2 kam es zu einer höheren Rate an Schnittentbindungen. Von insgesamt 103 Spontanentbindungen fielen nur 4 in die pathologische Gruppe. 15 der insgesamt 39 primären Sectiones und 6 der insgesamt 17 sekundären Sectiones wurden bei Schwangerschaften mit schlechtem fetalen Outcome durchgeführt. Neugeborene dieser Gruppe wiesen signifikant niedrigere Werte bezüglich des Schwangerschaftsalters bei Geburt und des Geburtsgewichtes auf.

Tabelle 6: Entbindungsdaten

Entbindungsmodus	Kontrolle (n=144)		Pathologisch (n=25)	
	n	%	n	%
Spontanpartus	99	69	4	16
Prim. Sectio caesarea	24	17	15	60
Sek. Sectio caesarea	11	8	6	24
Vakuumentextraktion	6	4	—	—
Prim. Resectio	4	3	—	—
Geburtsgewicht [g]	3404		1884*	
SSA [d]	278		244*	

SSA (Schwangerschaftsalter bei Geburt); *statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$)

3.2 Postpartale Outcome-Daten

Die Inzidenz perinatal gefährdeter Feten (Outcome-Score >2) betrug 14,8% (25 von 169). Der Outcome-Score Median lag in der Kontrollgruppe bei 0 (range von 0-2) und in der pathologischen Gruppe bei 5 (range von 3-11).

Dabei sollte beachtet werden, dass die Neugeborenen der Kontrollgruppe mit einem (n=46) oder zwei (n=25) Score-Punkten diese hauptsächlich aufgrund niedriger pH-Werte, einem erniedrigtem Geburtsgewicht oder der Verlegung in die Kinderklinik erhielten. Nur ein Neugeborenes aus dieser Gruppe bedurfte der Maskenbeatmung. Kein weiteres Kind musste beatmet werden, obwohl sieben Neugeborene der Gruppe 1 auf die neonatologische Intensivstation verlegt wurden und allein dadurch ihre zwei Score-Punkte erlangten (Tab. 7).

Die pathologischen Fälle der Gruppe 2 erhielten ihre Score-Punkte vorrangig durch ein niedriges bis sehr niedriges Geburtsgewicht (n=16), (extreme) Frühgeburtlichkeit (n=18) und durch die Verlegung des Neugeborenen auf die neonatologische Intensivstation (n=23). Neun Neugeborene dieser Gruppe mussten beatmet, vier davon intubiert werden.

Tabelle 7: Detaillierte Outcome-Daten nach Score-Punkten

Score	0		1		2				
	K(n)	P(n)	K(n)	P(n)	K(n)	P(n)			
pH	≥7,2	125	22	<7,2 und ≥7,1	18	1	<7,1	1	2
APGAR	≥8	140	9	6 oder 7	4	13	≤5	—	3
Geburtsgewicht (Perzentile)	≥10.	130	9	<10. und ≥3.	12	5	<3.	2	11
SSA [Wochen]	≥37	138	7	32 bis 37	6	13	<32	—	5
Beatmung	keine	143	16	Maske	1	5	Intubation	—	4
Verlegung	keine	99	1	Kinderklinik	38	1	NICU	7	23

K (Kontrollgruppe); P (Pathologisch); pH (Nabelschnur-pH-Wert, arteriell); SSA (Schwangerschaftsalter bei Geburt); NICU (neonatologische Intensivstation)

Im Vergleich der einzelnen Score-Parameter beider Gruppen konnten signifikante Unterschiede gefunden werden (Tab. 8). Einzig der pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes war nicht signifikant verschieden.

Die Neugeborenen der pathologischen Gruppe 2 wiesen eine signifikant höhere Verlegungs- und Beatmungsrate, ein niedrigeres Geburtsgewicht, eine kürzere Schwangerschaftsdauer bei Geburt sowie einen kleineren APGAR-Wert nach 1 Minute auf.

Tabelle 8: Score-Parameter

	Kontrolle (n=144)	Pathologisch (n=25)	p-Level
pH	7,28	7,26	n.s.*
APGAR	9	7	<0,001*
Geburtsgewicht [g]	3404	1884	<0,001*
SSA [d]	278	244	<0,001*
Beatmung (n)	1/144	9/25	<0,001†
Verlegung (n)	45/144	24/25	<0,001†

pH: Nabelschnur-pH-Wert, arteriell; SSA: Schwangerschaftsalter bei Geburt

* Mittelwertvergleich (t-Test für unabhängige Stichproben); † Chi²-Test

3.3 Ergebnisse der dopplersonographischen Untersuchungen

3.3.1 Korrelationen

Dopplerparameter vs. Schwangerschaftsalter

Abbildung 8 zeigt die lineare Abhängigkeit des umbilicalvenösen Blutflusses vom Gestationsalter ($r=0,69$). Mit fortschreitender Schwangerschaft kam es zu einem signifikanten Anstieg des Blutflussvolumens in der Vena umbilicalis. Feten aus der pathologischen Gruppe 2 (Abb. 8 gefüllte Symbole) wiesen signifikant niedrigere Flussmengen auf. Die Feten der Gruppe 2 mit (niedrig) normalen Blutflusswerten erlangten bei der Einteilung nach Risiko-Score den kleinstmöglichen Wert von drei Punkten (Abb. 8 gefüllte Quadrate).

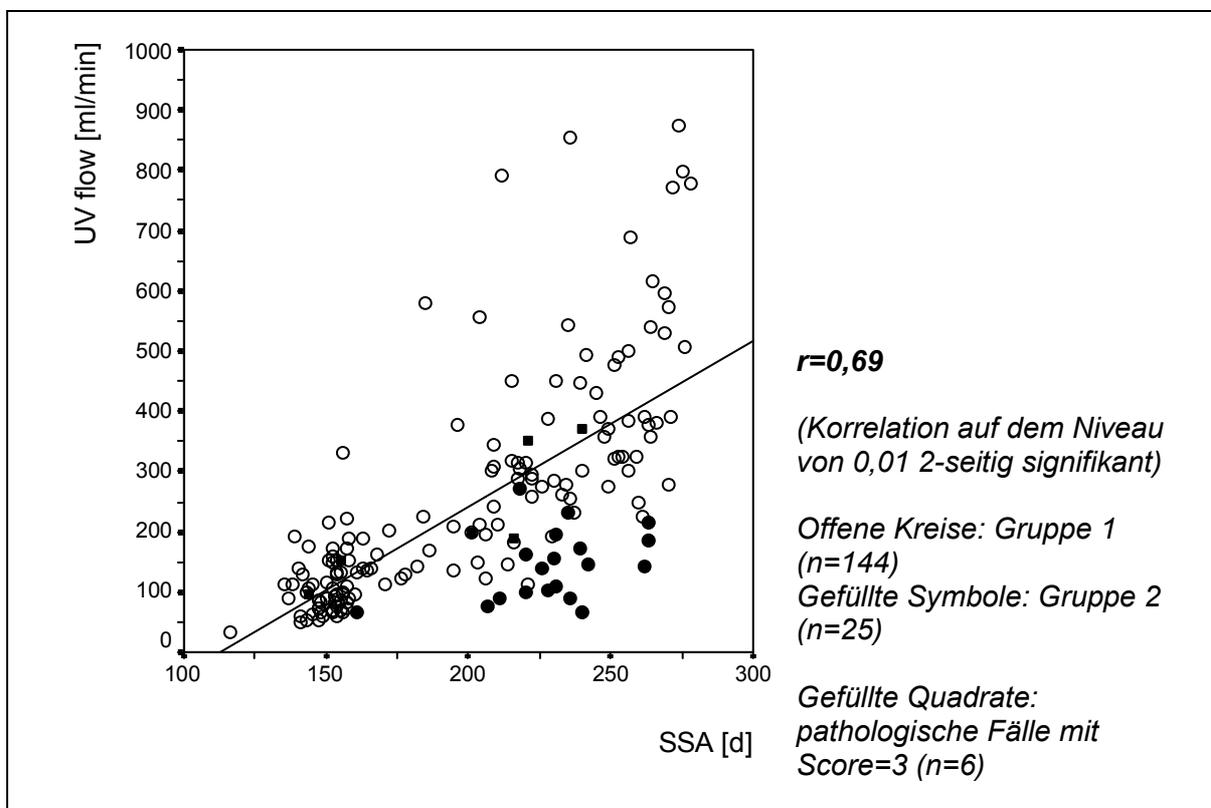


Abbildung 8: Blutfluss in der Vena umbilicalis (UV flow [ml/min]) vs. Schwangerschaftsalter zum Messzeitpunkt (SSA[d])

Wie in Abbildung 9 bzw. 10 ersichtlich, nahmen auch der Gefäßdurchmesser der Vena umbilicalis (UV D), sowie die mittlere maximale Flussgeschwindigkeit (UV Vmean) mit fortschreitender Schwangerschaft signifikant zu ($r=0,77$ bzw. $r=0,44$). Feten mit pathologischem Outcome (gefüllte Symbole) wiesen eine geringere Zunahme des Gefäßdurchmessers und einen flacheren Anstieg von UV Vmean auf.

Die Feten der Gruppe 2 mit nur drei Score-Punkten erlangten die höchsten Messwerte für UV flow, UV D und UV Vmean innerhalb dieser Untergruppe (gefüllte Quadrate in Abb. 8-10).

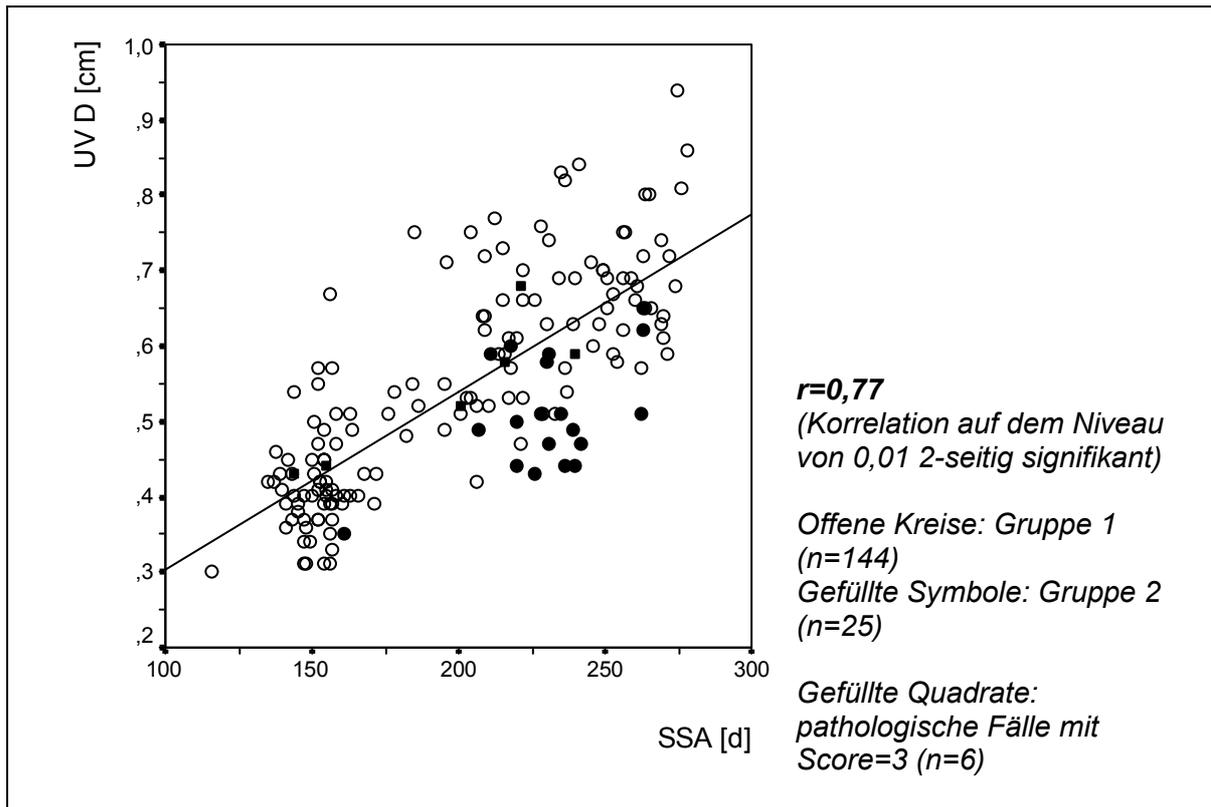


Abbildung 9: Gefäßdurchmesser der Vena umbilicalis (UV D [mm]) vs. Schwangerschaftsalter zum Messzeitpunkt (SSA [d])

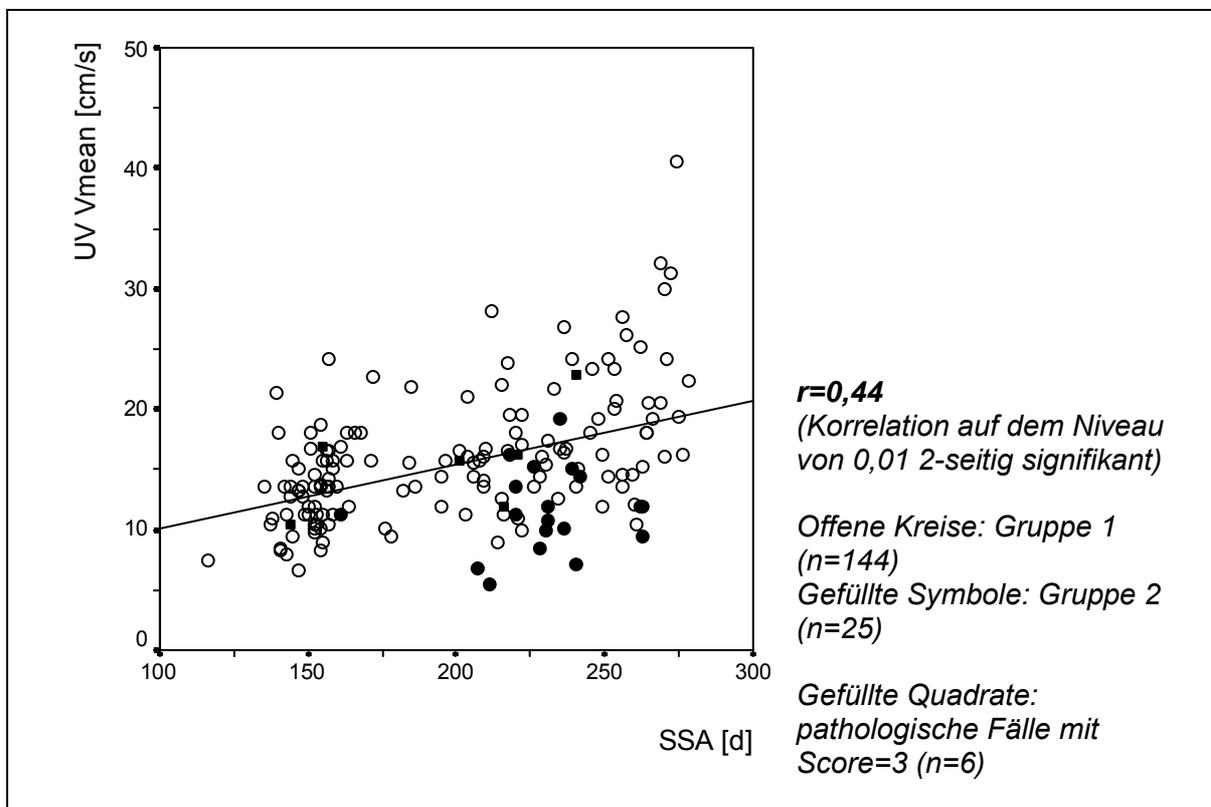


Abbildung 10: Mittlere maximale Flussgeschwindigkeit in der Umbilicalvene (UV Vmean [cm/s]) vs. Schwangerschaftsalter zum Messzeitpunkt (SSA [d])

Der standardisierte Blutfluss in der Vena umbilicalis (nUV [ml/min/kg]) nahm mit zunehmenden Schwangerschaftsalter signifikant ab ($r=-0,44$) (Abb. 11).

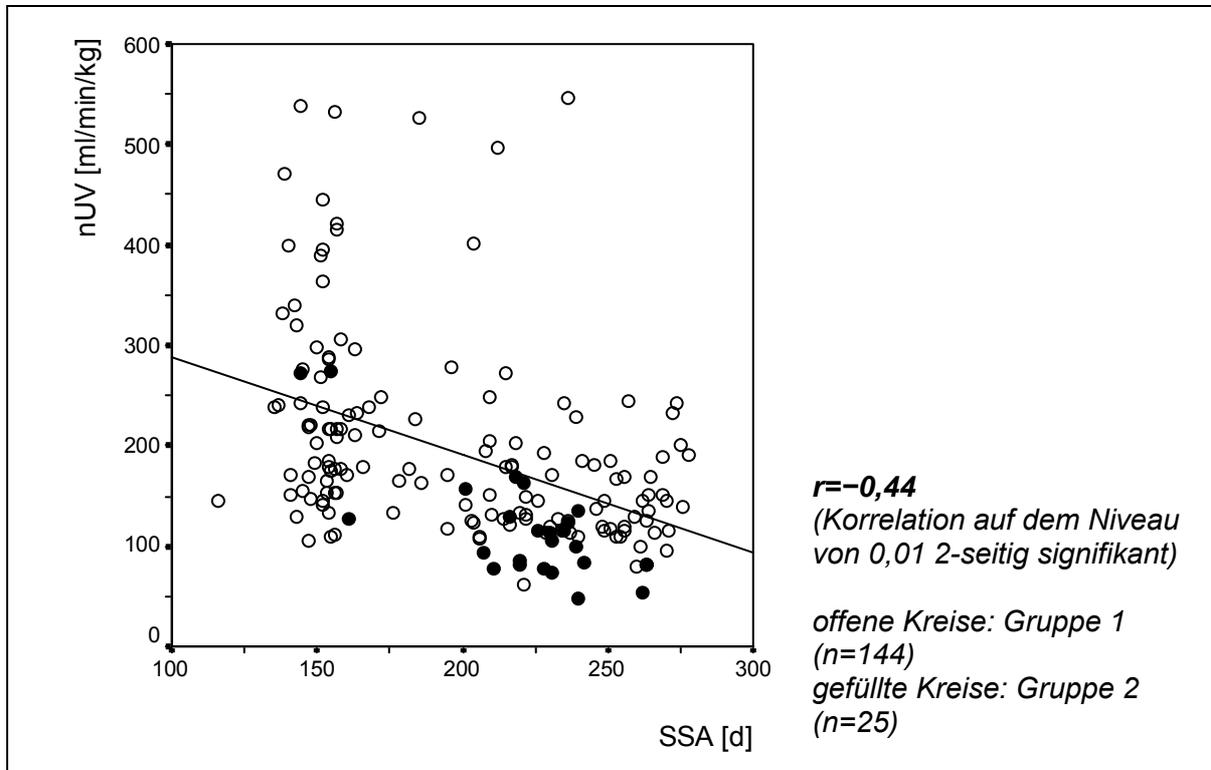


Abbildung 11: Standardisierter Blutfluss in der Vena umbilicalis (nUV [ml/min/kg]) vs. Schwangerschaftsalter zum Messzeitpunkt (SSA [d])

Dopplerparameter vs. fetales Gewicht

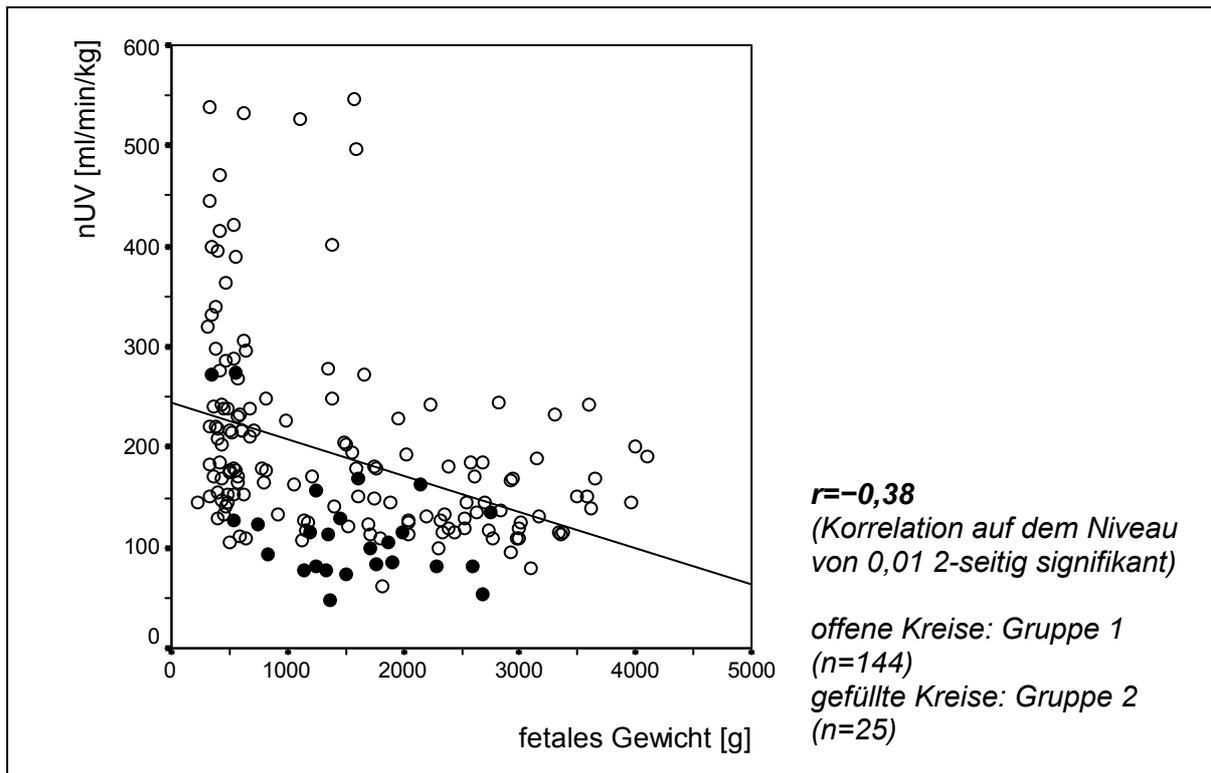


Abbildung 12: Standardisierter Blutfluss in der Vena umbilicalis (nUV [ml/min/kg]) vs. fetales Gewicht zum Messzeitpunkt [g]

Das umbilicalvenöse Blutflussvolumen korrelierte signifikant negativ mit dem fetalen Schätzwert (Hadlock et al. 1984).

Mit zunehmendem fetalen Gewicht kam es zu einem Abfall des standardisierten Blutflusses (nUV) in der Vena umbilicalis (Abb. 12). Die umbilicalvenöse Blutflussrate (UV flow) stieg mit Zunahme des fetalen Gewichtes an (Abb. 13).

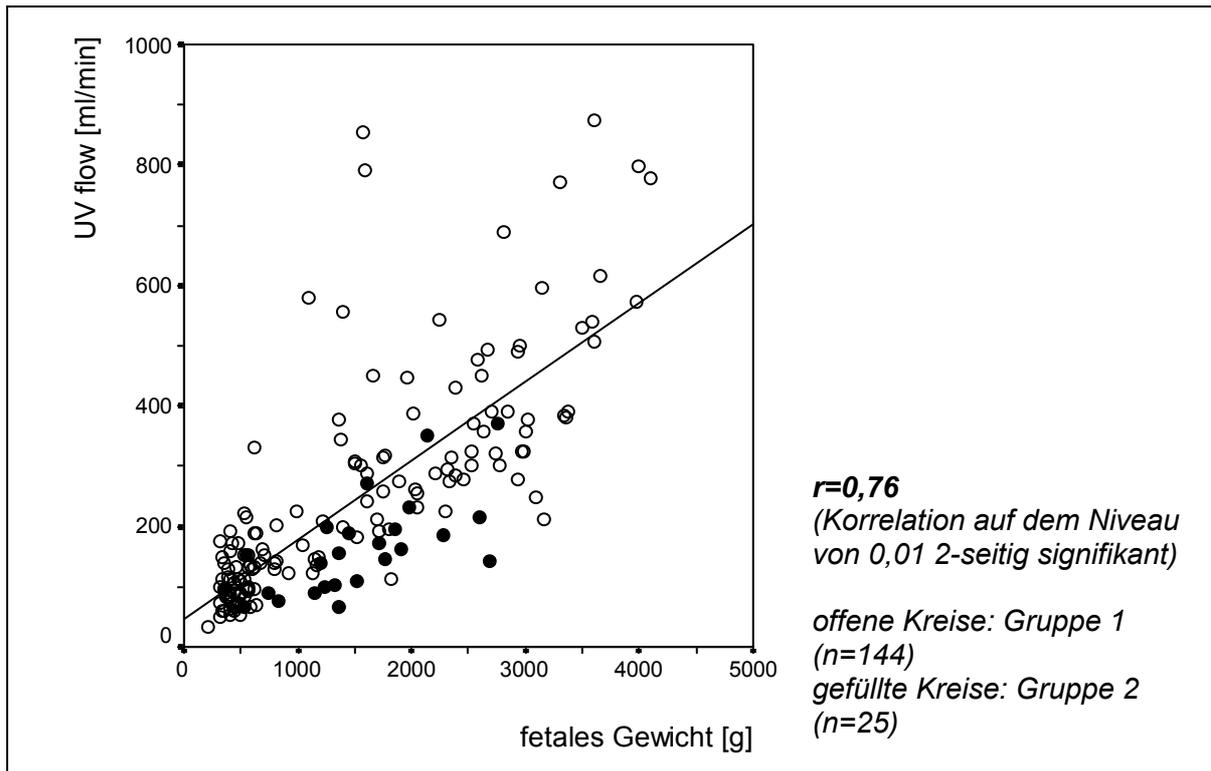


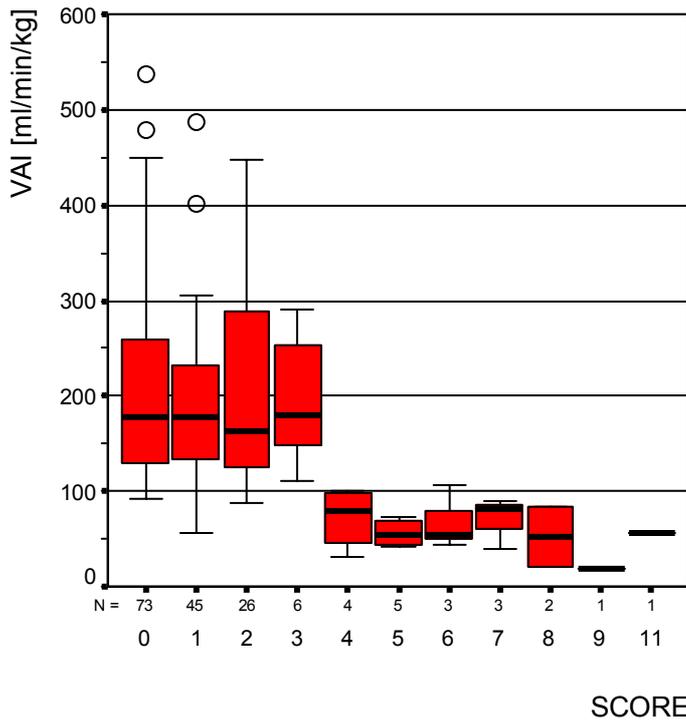
Abbildung 13: Blutfluss in der Vena umbilicalis (UV flow [ml/min]) vs. fetales Gewicht zum Messzeitpunkt [g]

Die hohe Streuung der Ergebnisse für UV flow bzw. nUV (Abb. 8 und 11-13) ist sicherlich zum Teil auf messtechnische Schwankungen (Bestimmung des Gefäßdurchmessers) zurückzuführen.

Zudem unterliegen die fetale Biometrie und damit die Gewichtsschätzung mit dem Verlauf der Schwangerschaft einem Fehler von bis zu $\pm 15\%$ (Hadlock et al. 1984). Sehr hohe Werte für nUV können also sowohl durch sonographisch zu leicht geschätzte Kinder als auch durch genetisch kleine Feten bedingt sein.

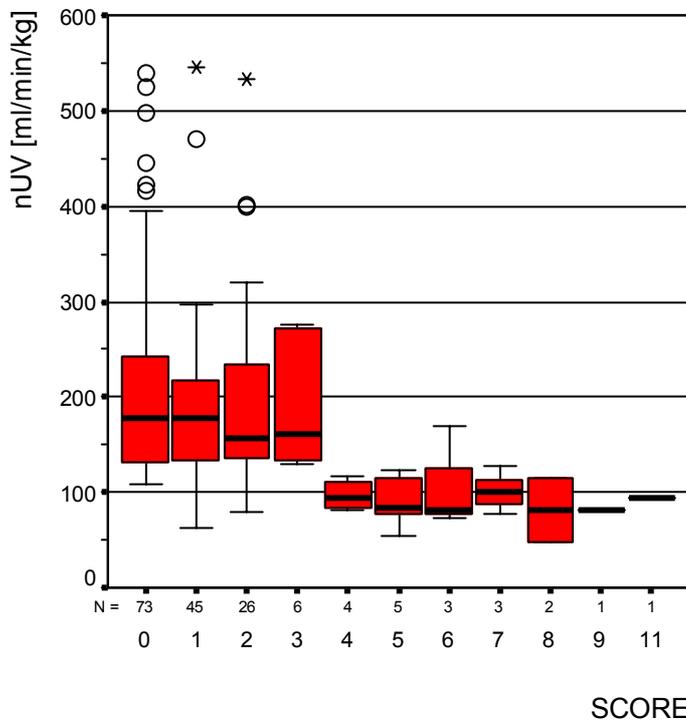
Dopplerparameter vs. Score

Die folgenden Abbildungen 14 und 15 sollen die Abnahme von nUV und VAI mit zunehmendem Outcome-Score verdeutlichen. Es bestand jeweils ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem untersuchten Dopplerparameter und dem Score-Wert. Mit Abnahme von nUV bzw. VAI trat eine Zunahme des Score-Wertes auf. Bei Feten der pathologischen Gruppe 2 mit ≥ 4 Score-Punkten lag der Median für nUV und VAI unter 100 ml/min/kg.



$r=-0,40$
 (Korrelation auf dem Niveau von 0,01 2-seitig signifikant)

Abbildung 14: Venös-arterieller Index (VAI [ml/min/kg]= nUV/UA PI; Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%-Perzentile) aufgetragen nach Score-Punkten



$r=-0,32$
 (Korrelation auf dem Niveau von 0,01 2-seitig signifikant)

Abbildung 15: Standardisierter Blutfluss in der Vena umbilicalis (nUV [ml/min/kg]; Median, Minimum, Maximum, 25%- und 75%-Perzentile) aufgetragen nach Score-Punkten

Abbildung 15 zeigt die signifikante Abnahme von nUV mit zunehmendem Score-Wert ($r=-0,32$). Neugeborene mit einem standardisierten Blutfluss (nUV) um 100 ml/min/kg erlangten Score-Werte von ≥ 4 Punkten.

Die in Tabelle 9 aufgeführten Daten verdeutlichen diesen Trend: der Median für nUV lag bei Score-Werten ≥ 4 grundsätzlich unter 100 ml/min/kg.

Feten der pathologischen Gruppe mit einem **VAI** unter 100 ml/min/kg ($n=17$) wiesen eine deutlich erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit (13/17, 77%), IUGR (14/17, 82%) und eine hohe Sectorate (15/17, 88%) auf. Neugeborene der pathologischen Gruppe zeigten zudem einen signifikant größeren Anteil an Verlegungen auf die neonatologische Intensivstation und mussten signifikant häufiger beatmet werden. 74% dieser intensivpflichtigen und 89% dieser beatmeten Kinder hatten einen VAI unter 100 ml/min/kg.

Bei der Betrachtung von Feten der pathologischen Gruppe mit **nUV** unter 100 ml/min/kg ($n=12$) ergaben sich Werte von 67% Frühgeburtlichkeit, 92% wachstumsretardierten Kindern und einer Sectorate von 92%. Der Anteil der intensivpflichtigen Kinder dieser Gruppe betrug 52% und 67% der Neugeborenen dieser Gruppe mit nUV unter 100 ml/min/kg mussten beatmet werden (s. auch Tab. 7 und 8).

Tabelle 9: nUV nach Outcome-Score - deskriptive Statistik

Score (n)	nUV [ml/min/kg]			
	Median	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum
0 (73)	176,8	211,4 (105,4)	108,4	539,4
1 (45)	177,5	189,5 (88,5)	62,0	545,5
2 (26)	157,7	201,1 (108,8)	79,8	532,6
3 (6)	160,5	188,5 (67,0)	128,7	275,0
4 (4)	94,8	96,9 (16,4)	81,6	116,2
5 (5)	83,0	90,1 (28,5)	53,5	122,7
6 (3)	81,2	107,9 (53,5)	72,9	169,5
7 (3)	99,5	101,5 (24,6)	78,0	127,0
8 (2)	80,7	80,7 (47,1)	47,4	114,0
9 (1)	82,3 (nUV ist bei Score=9 konstant)			
11 (1)	93,5 (nUV ist bei Score=11 konstant)			
Gr. 1 (n=144)	176,0	202,7 (100,8)*	62,0	545,5
Gr. 2 (n=25)	104,5	117,4 (56,6)*	47,4	275,0

Anmerkung Tab.9: Gr. 1 (Gruppe 1; Kontrolle mit 0-2 Score-Punkten)
 Gr. 2 (Gruppe 2; pathologisch mit ≥ 3 Score-Punkten)
 * statistisch signifikanter Unterschied (t-Test; $p<0,001$)

Die Betrachtung der Blutflussrate in der Vena umbilicalis in Bezug zum fetalen Schätzwert (nUV) ermöglicht trotz der großen Spannweite des Untersuchungszeitraumes (17. bis 40. SSW) einen Vergleich innerhalb des Gesamtkollektivs. Der Mittelwertvergleich für nUV ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe 1 und der pathologischen Gruppe 2.

Die Neugeborenen der Gruppe 2 mit nur drei Score-Punkten ($n=6$) erhielten alle bereits zwei Punkte durch die Verlegung auf die neonatologische Intensivstation. In dieser Untergruppe gab es vier Frühgeburten und einen Fall von IUGR, aber

keinen Fall von SIH, Präeklampsie oder HELLP-Syndrom. Hingegen fanden sich unter den Kindern der Gruppe 2 mit ≥ 4 Score-Punkten (n=19) fünfzehn Fälle von IUGR, vier Schwangerschaften mit einem SIH und je zwei Fälle von Präeklampsie bzw. dem HELLP-Syndrom. Vierzehn dieser neunzehn Kinder waren Frühgeburten.

3.4 Diagnostische Tests

Die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert sowie der Prävalenz für **AORTA_PI**, **UT** (pathologischer RI der plazentafernen A. uterina und/oder notching beidseits), **UA_PI**, **ACM_PI**, **nUV**, **VAI** und **CPR** erfolgte jeweils entsprechend des zuvor festgelegten Grenzwertes (cut-off) (s. auch 2.5.1 Dopplersonographiedaten).

Tabelle 10: Diagnostische Aussagekraft hinsichtlich der Vorhersage eines pathologischen fetalen Outcomes [%]

	<i>AORTA_PI</i>	<i>UT</i>	<i>UA_PI</i>	<i>ACM_PI</i>	<i>nUV</i>	<i>VAI</i>	<i>CPR</i>
Sensitivität	4	52	40	28	48	68	68
Spezifität	99	94	100	98	97	92	98
Pos. PW	50	62	100	70	75	59	85
Neg. PW	85	92	91	87	92	94	94
Prävalenz	15,3	14,8	14,8	16,4	14,8	14,8	16,9

Darstellung der Werte in Prozent; pos./neg. PW: positiver/negativer prädiktiver Wert

Die Prävalenz Neugeborener mit schlechtem Outcome betrug 14,8%. Die etwas höhere Prävalenz bei der Betrachtung von *AORTA_PI* (15,3%), *ACM_PI* (16,4%) bzw. *CPR* (16,9%) ist jeweils auf einige fehlende Messwerte in der Kontrollgruppe zurückzuführen.

Die höchste Sensitivität bezüglich eines pathologischen Outcomes ergab sich für *VAI* und *CPR* mit jeweils 68%. *AORTA_PI*, *ACM_PI*, *UA_PI*, *nUV* bzw. *UT* erreichten eine Sensitivität von 4%, 28%, 40%, 48% bzw. 52%.

Tabelle 11: Diagnostische Aussagekraft hinsichtlich der Diagnose IUGR [%]

	<i>AORTA_PI</i>	<i>UT</i>	<i>UA_PI</i>	<i>ACM_PI</i>	<i>nUV</i>	<i>VAI</i>	<i>CPR</i>
Sensitivität	5	60	45	35	60	75	70
Spezifität	99	94	99	98	97	91	95
Pos. PW	50	57	90	70	75	79	70
Neg. PW	89	95	93	91	95	96	95
Prävalenz	11,7	11,8	11,8	13,2	11,8	11,8	13,5

Die Prävalenz Neugeborener mit IUGR betrug 11,8%. Die etwas andere Prävalenz bei der Betrachtung von AORTA_PI (11,7%), ACM_PI (13,2%) bzw. CPR (13,5%) ist jeweils auf einige fehlende Messwerte in der Kontrollgruppe zurückzuführen.

Die höchste Sensitivität bezüglich einer IUGR ergab sich für VAI mit 75%, gefolgt von der CPR mit 70 %. AORTA_PI, ACM_PI, UA_PI, nUV bzw. UT erreichten eine Sensitivität von 5%, 35%, 45% und je 60% für nUV und UT.

3.5 Matched-pairs – Vergleich der arithmetischen Mittelwerte

Im Vergleich der Mittelwerte der mit Hilfe von matched-pairs untersuchten dopplersonographischen und geburtshilflichen Parameter (s. 2.5.2.) fanden sich für dreizehn von fünfzehn Merkmalen signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 (Kontrolle, n=25) und Gruppe 2 (Pathologisch, n=25). Lediglich in Bezug auf den Pulsatilitätsindex der fetalen Aorta (Aorta_PI) und den Nabelarterien-pH-Wert unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Diese beiden Parameter werden im Folgenden nicht graphisch dargestellt.

3.5.1 Arterielle Parameter

Feten der pathologischen Gruppe mit einem postpartalen Score-Wert von ≥ 3 Punkten wiesen zum Untersuchungszeitpunkt im Vergleich zur Kontrollgruppe einen höheren Widerstandsindex (RI) in der plazentafernen A. uterina, sowie einen höheren Pulsatilitätsindex (PI) der A. umbilicalis auf. Der PI der A. cerebri media war gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

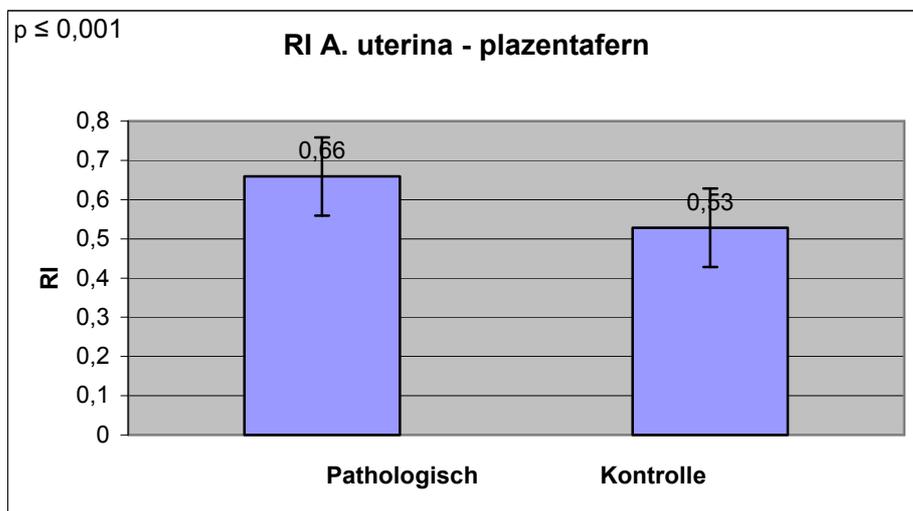


Abbildung 16: Resistanceindex (RI) der A. uterina plazentafern bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

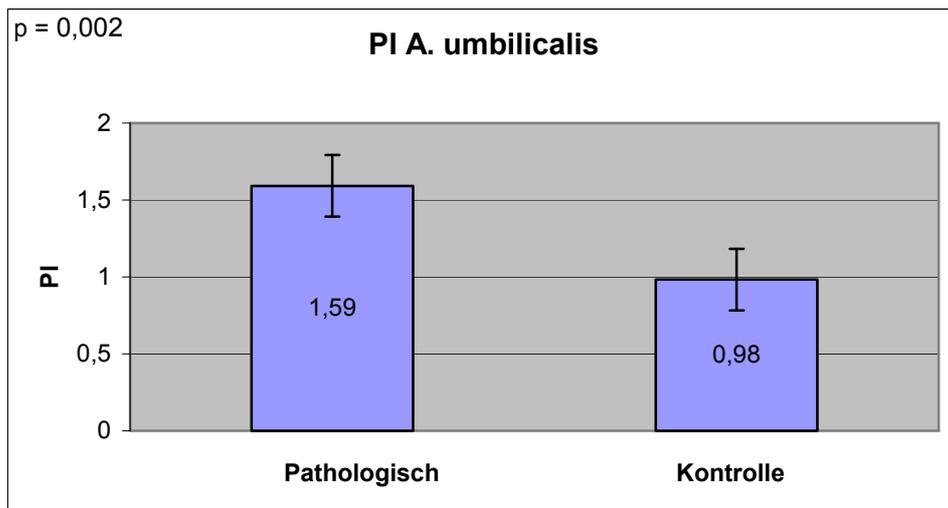


Abbildung 17: Pulsatilitätsindex (PI) der A. umbilicalis bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p=0,002$, t-Test für gepaarte Stichproben

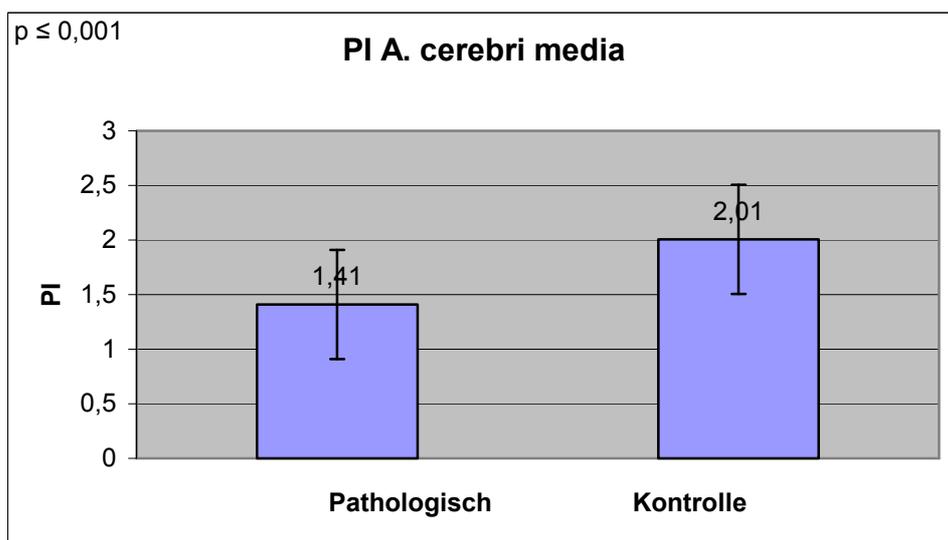


Abbildung 18: Pulsatilitätsindex (PI) der A. cerebri media bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

3.5.2 Venöse Parameter

Im Vergleich der Mittelwerte des Durchmessers, der mittleren maximalen Geschwindigkeit, des Blutflussvolumens und des standardisiertem Blutflussvolumens in der Vena umbilicalis (UV D, UV Vmean, UV flow, nUV) konnten signifikante Unterschiede gefunden werden. Feten mit pathologischem Outcome wiesen erniedrigte Werte für die genannten Parameter auf (s. Abb. 19-22).

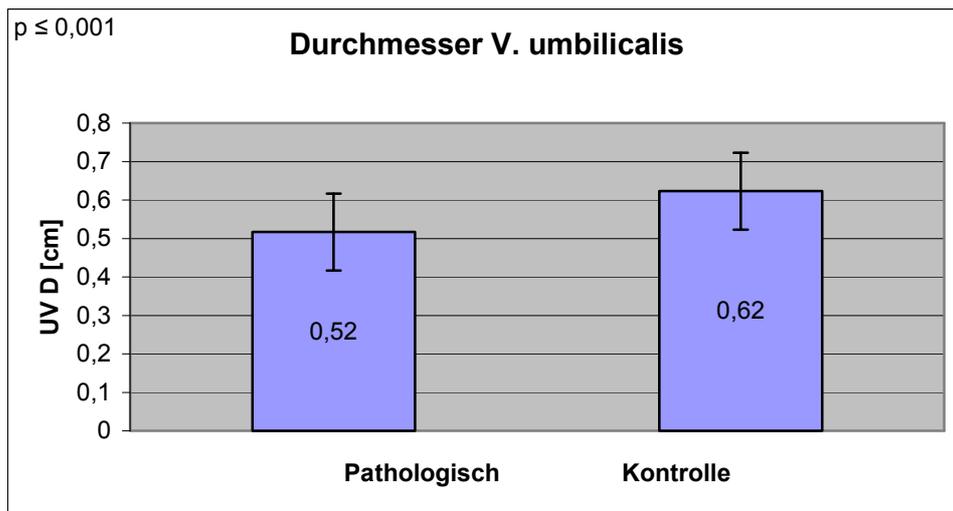


Abbildung 19: Durchmesser der Vena umbilicalis bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

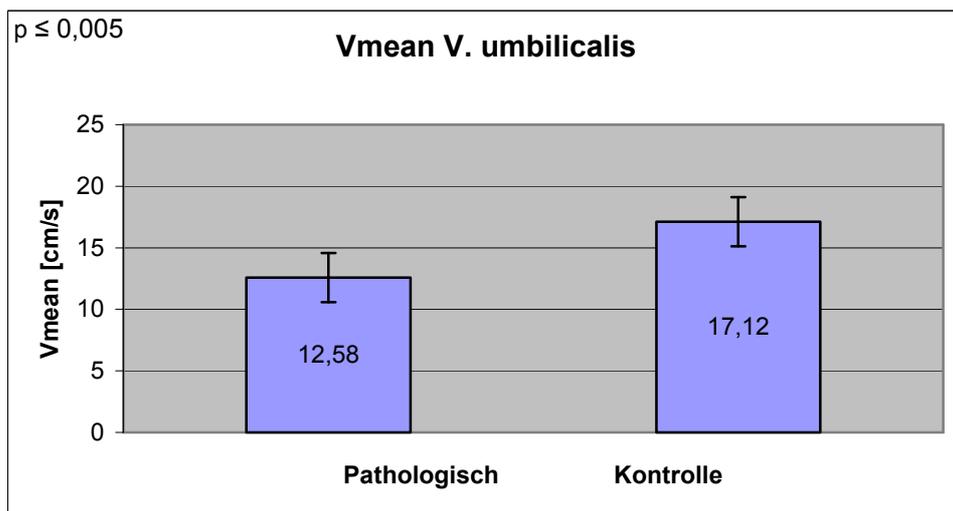


Abbildung 20: Mittlere maximale Geschwindigkeit in der Vena umbilicalis bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,005$, t-Test für gepaarte Stichproben

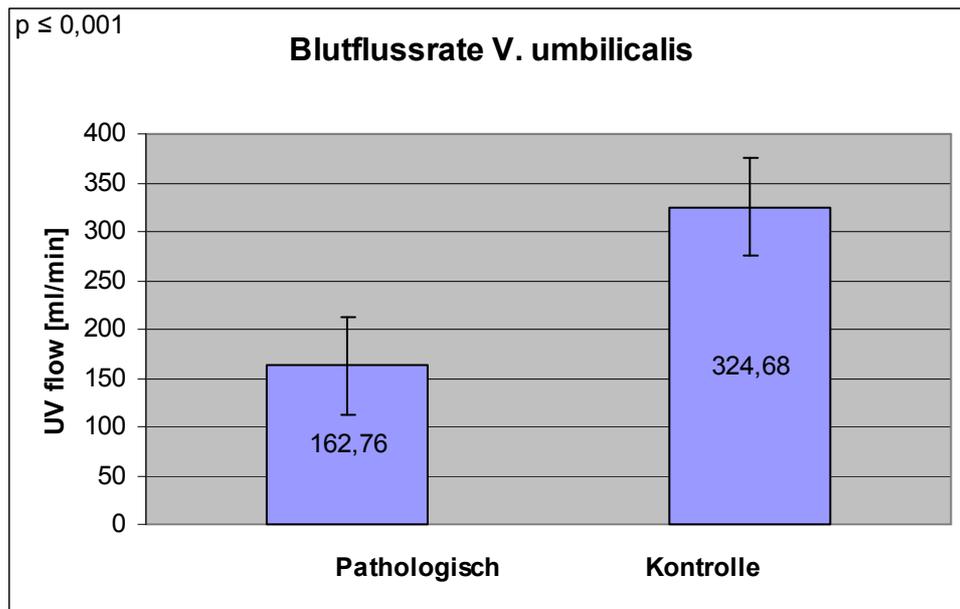


Abbildung 21: Blutflussrate in der intraabdominalen Vena umbilicalis bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

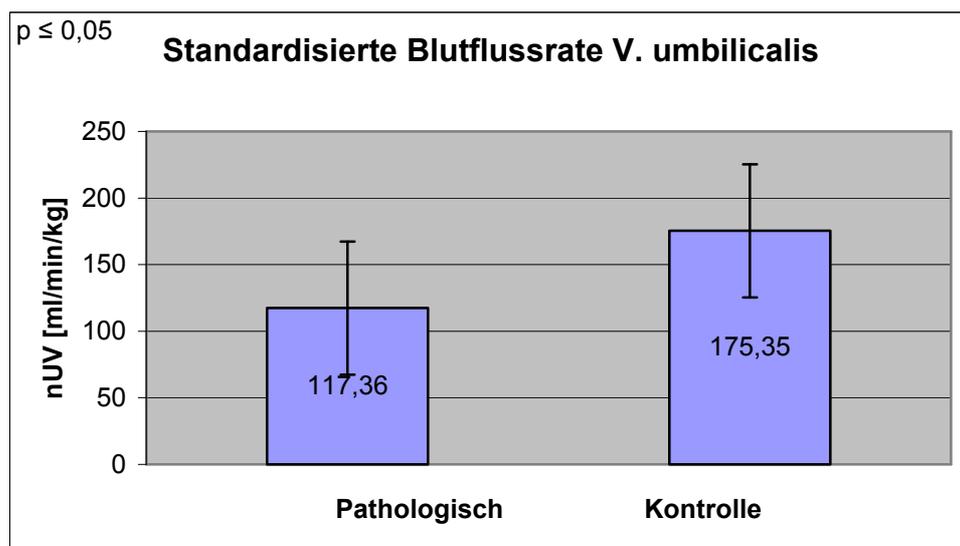


Abbildung 22: Standardisierte Blutflussrate in der Vena umbilicalis [ml/min/kg] bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,05$, t-Test für gepaarte Stichproben

Auch für den errechneten venös-arteriellen Index (VAI) bzw. den cerebro-plazentaren Index (CPR) ergaben sich signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der matched-pairs (s. Abb. 23 und 24). Feten der Gruppe 2 wiesen erniedrigte Werte für beide Indices auf.

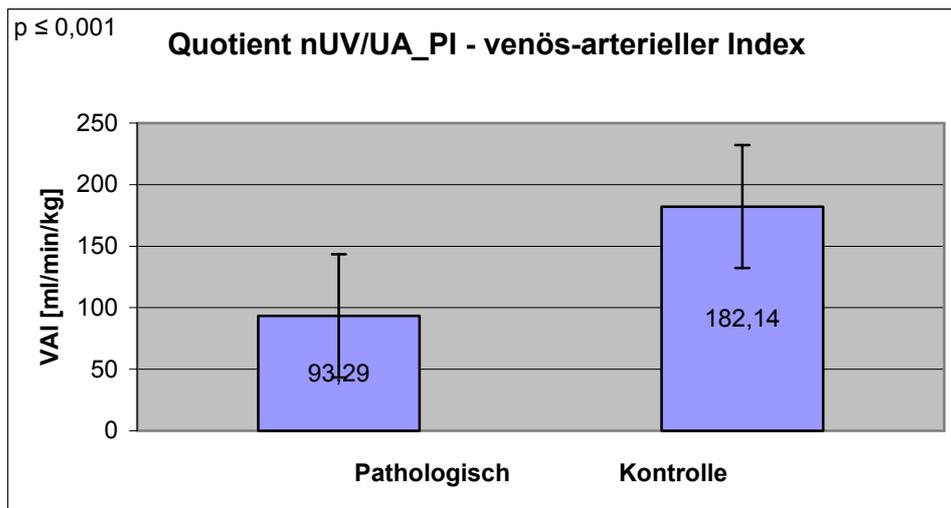


Abbildung 23: Venös-arterieller Index (VAI) bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

Der venös-arterielle Index erfasst sowohl die venöse (nUV) als auch die arterielle Seite (UA_PI) des fetalen Kreislaufs. Der erniedrigte Wert für VAI in der pathologischen Gruppe lässt die Tendenz zu einem erhöhten Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis bei erniedrigten Werten für die standardisierten Blutflussrate in der Vena umbilicalis erkennen (s. auch Abb. 17 und 22).

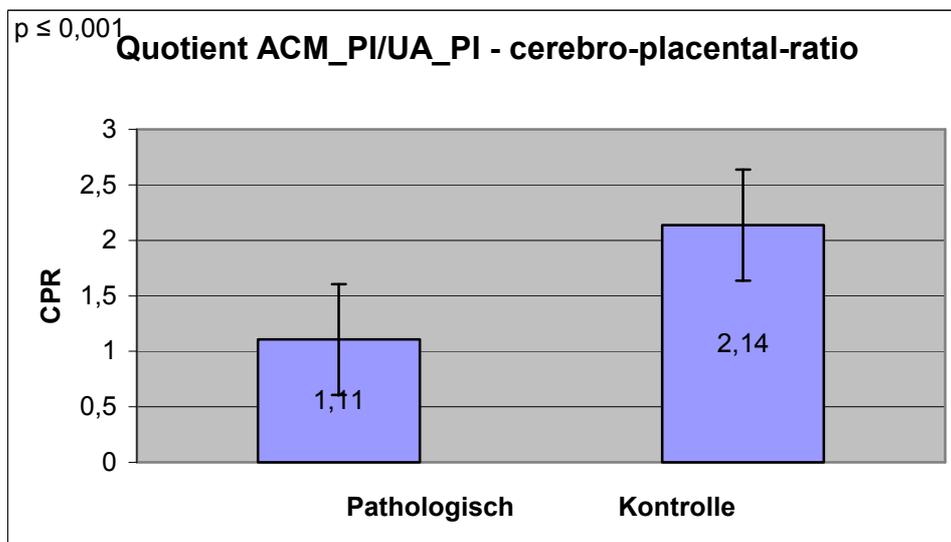


Abbildung 24: Cerebro-plazentarer Index (CPR) bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

3.5.3 Fetales Gewicht und Entbindungsdaten

Bereits zum Messzeitpunkt unterschieden sich die Feten signifikant bezüglich des sonographischen Schätzwertes (aus Kopfumfang, Abdomenumfang und Femurlänge (Hadlock et al. 1984)): Feten mit pathologischem Outcome wiesen ein niedrigeres Gewicht auf.

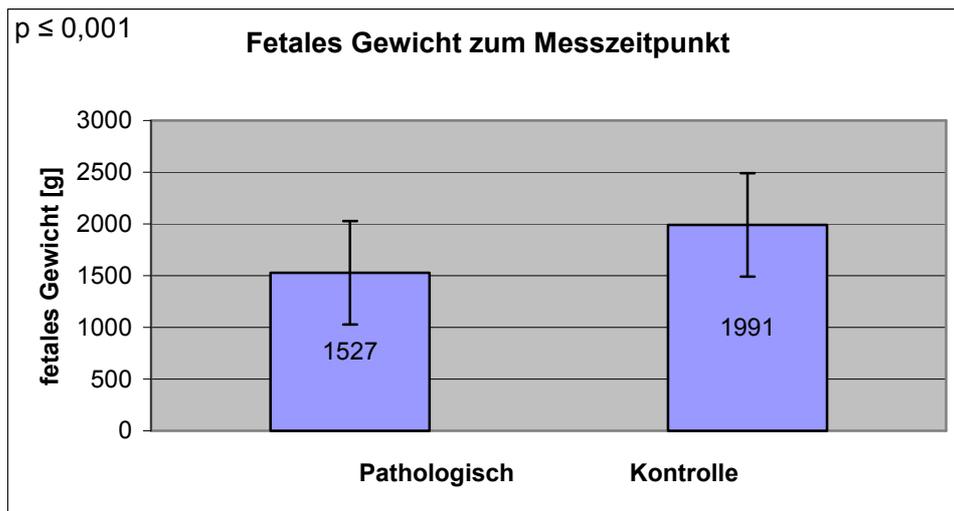


Abbildung 25: Sonographisch geschätztes Gewicht bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

Auch bezüglich der Entbindungsdaten fanden sich signifikante Unterschiede für alle betrachteten Merkmale außer dem arteriellen Nabelschur pH-Wert (nicht abgebildet). Neugeborene der pathologischen Gruppe wogen zum Zeitpunkt der Geburt signifikant weniger als die Kinder in der Kontrollgruppe.

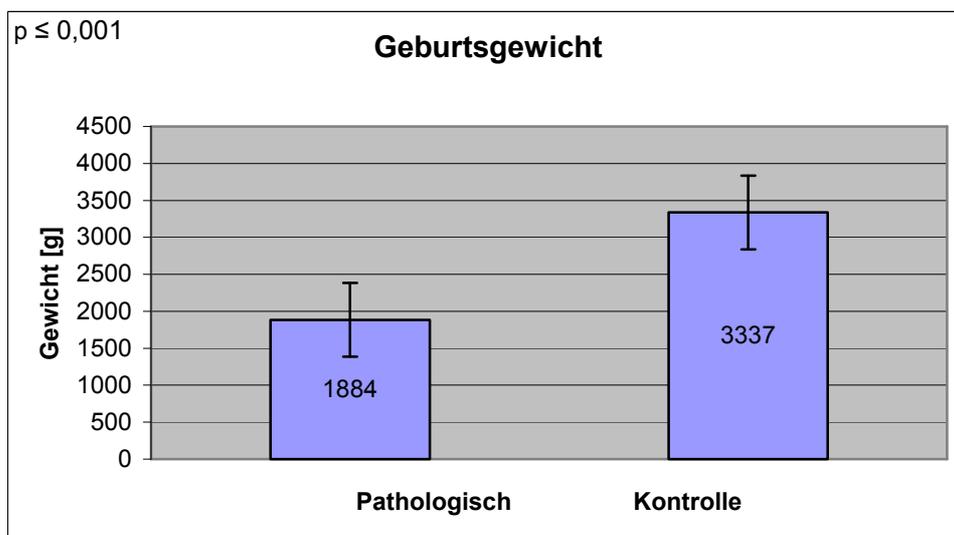


Abbildung 26: Geburtsgewicht bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

Zudem fanden sich signifikante Unterschiede in Hinsicht auf das Schwangerschaftsalter bei Geburt und den APGAR-Wert nach 1 Minute. Neugeborene mit pathologischem Outcome wurden deutlich früher geboren und hatten einen niedrigeren APGAR-Wert (s. Abb. 27 und 28).

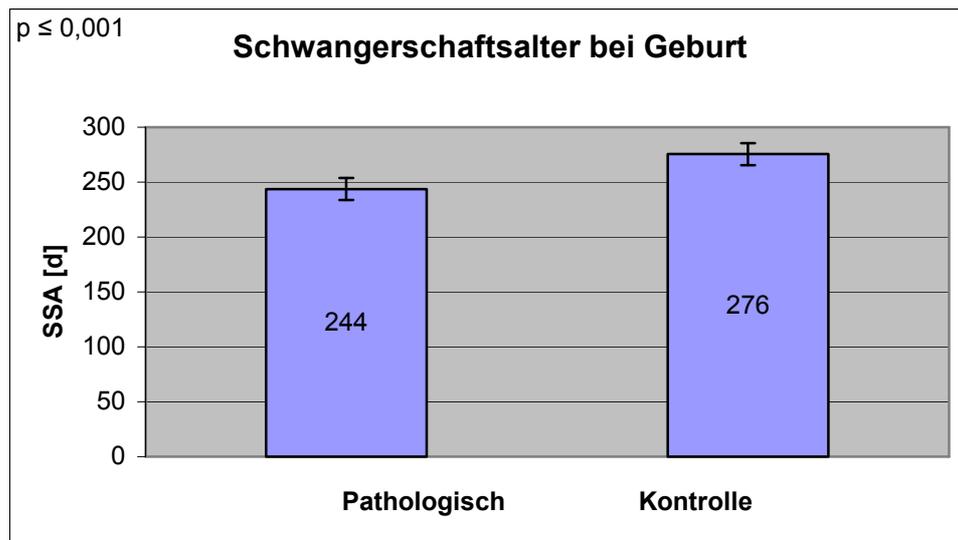


Abbildung 27: Schwangerschaftsalter bei Geburt in Tagen [d] bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

Anmerkung: 244 Tage, entspr. 34+6 SSW; 276 Tage, entspr. 39+3 SSW

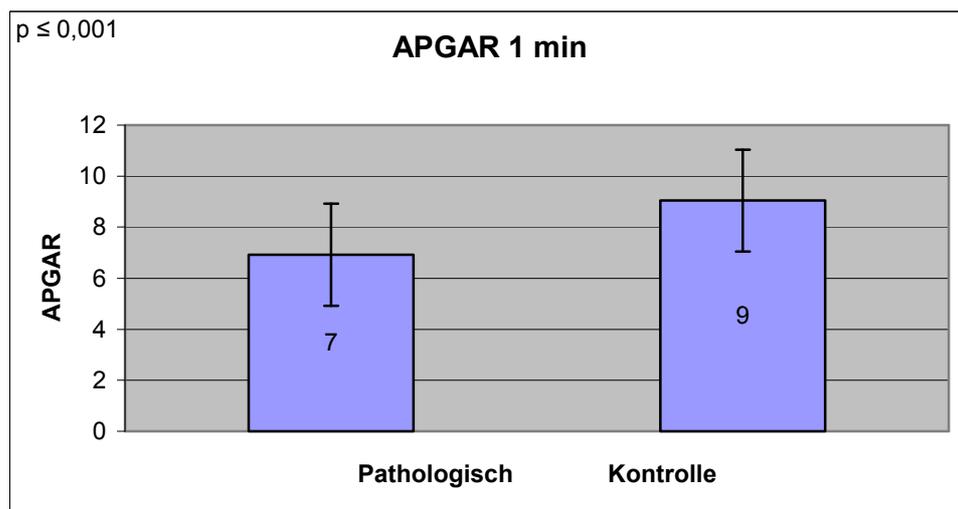


Abbildung 28: APGAR-Wert nach einer Minute bei Feten der Gruppe 2 (Pathologisch) und der Gruppe 1 (Kontrolle); $p \leq 0,001$, t-Test für gepaarte Stichproben

3.6 Gewichtsverhältnisse im Gesamtkollektiv

Die graphische Darstellung des fetalen Schätzwichtes bzw. des Geburtsgewichtes als Perzentilenwerte verdeutlicht die signifikanten Gewichtsunterschiede zwischen der pathologischen Gruppe und dem Kontrollkollektiv (Abb. 29 und 30). Die erhobenen Messdaten der 144 Kontrollfälle dienten jeweils der Erstellung der 5er, 50er und 95er Perzentile, die schwarzen Kreuze markieren die Werte der 25 pathologischen Fälle.

Abbildung 30 verdeutlicht zudem die wesentlich höhere Rate an Frühgeburtlichkeit in der pathologischen Gruppe. Dreizehn Kinder wurden vor 36 vollendeten Schwangerschaftswochen geboren. Da dies für kein Kind der Kontrollgruppe zutraf, konnten für diesen Zeitraum keine Referenzperzentilen erstellt werden.

Vierzehn Feten der pathologischen Gruppe zeigten ein sonographisches Schätzwert auf oder unterhalb der 5er Perzentile des Kontrollkollektivs (Abb. 29), bei sieben Kindern lag auch das Geburtsgewicht sicher auf oder unterhalb der 5er Perzentile (Abb. 30, pathologische Fälle, geboren > 36 vollendete SSW).

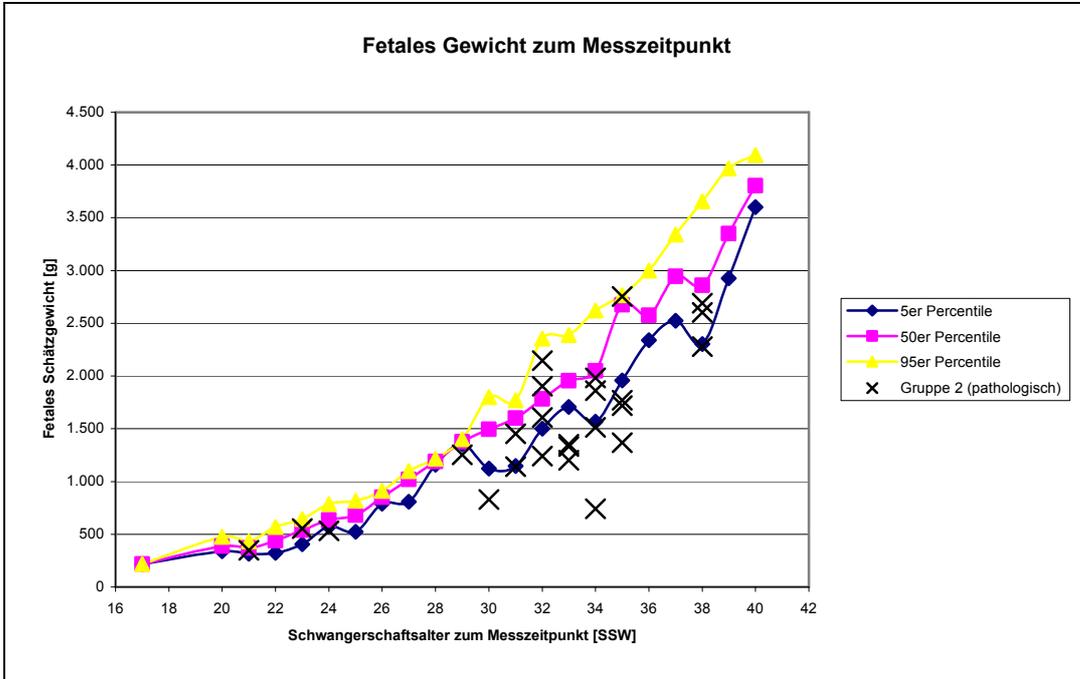


Abbildung 29: Perzentilen des fetalen Schätzwertes (n=144)

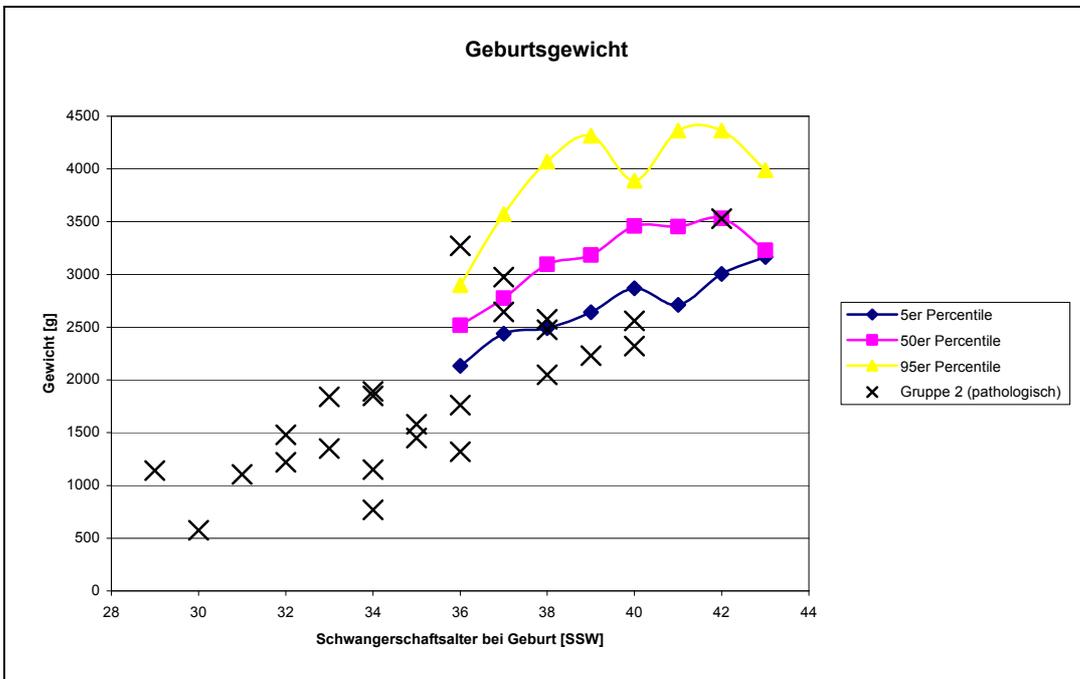


Abbildung 30: Perzentilen des Geburtsgewichtes (n=144)

4 Diskussion

4.1 Methodenkritik

Jede klinische Studie unterliegt dem Einfluss möglicher Störgrößen. Die Untersuchungsmethode selbst, das untersuchte Kollektiv sowie der Untersucher und nicht zuletzt das Studiendesign beeinflussen das jeweilige Endergebnis.

4.1.1 Die Dopplersonographie

Um reproduzierbare Messergebnisse zu erhalten, sind bei dopplersonographischen Untersuchungen einige grundsätzliche technische Voraussetzungen erforderlich und bestimmte Einflussgrößen sind zu beachten.

1. High-pass Filter

Der high-pass Filter zur Eliminierung niederfrequenter Gefäßwandechos sollte nicht zu hoch eingestellt werden, da sonst durch das Ausblenden der niedrigeren Dopplerschiffrequenzen leicht die mittlere Blutflussgeschwindigkeit überschätzt werden kann. Gerade im nicht pulsatilen, venösen Stromgebiet kann dies zu einer Überschätzung des umbilicalvenösen Flusses um ca. 2,7 cm/s führen (Eik-Nes et al. 1984). Im Rahmen dieser Studie lag die Filtereinstellung daher bei maximal 100 Hz.

2. Insonationswinkel

Entsprechend des Prinzips der Dopplersonographie (s. auch 1.2.) muss der Einfallswinkel des Dopplerstrahles in das zu untersuchende Gefäß (Insonationswinkel) möglichst klein gehalten werden. Da sich der Cosinus des Insonationswinkels umgekehrt proportional zum Dopplershift verhält, steigt der Messfehler mit zunehmendem Winkel. Ab einem Wert von über 60° liegt er bei über 20% (Griffin et al. 1983). Bei einem Insonationswinkel von 90° kann gar kein Dopplershift erfasst werden, da der Ultraschall im rechten Winkel auf den Blutstrom trifft.

Der mit zunehmendem Einfallswinkel stark ansteigende Messfehler verdeutlicht auch die nur theoretische Winkelunabhängigkeit der relativen Dopplerindices. Der Insonationswinkel bei allen durchgeführten eigenen Messungen betrug daher maximal 60° (0°-60°, MW 55,3°).

3. Dopplerfenster – uniform insonification

Die Wahl eines Dopplerfensters oder sample gate, das den gesamten zu untersuchenden Gefäßabschnitt umfasst (sog. uniform insonification), ist entscheidend, um alle Blutströmungsanteile zu erfassen. Gerade bei der absoluten Blutflussanalyse kann nur so ein realistischer Wert für Vmean und das absolute Blutflussvolumen erzielt werden (Eik-Nes et al. 1982, Gill 1985). Dementsprechend wurde bei den eigenen Messungen ein gefäßdeckendes sample volume gewählt.

4. Quantitative Blutflussmessung

Die exakte Darstellung und Markierung des Gefäßdurchmessers an den inneren Gefäßwänden in Kombination mit den oben genannten Kriterien, ermöglicht es, den Standardmessfehler umbilicalvenöser Blutflussvolumenmessungen $< 10\%$ zu halten (Gill et al. 1993). Dank der modernen, hochauflösenden Ultraschallgeräte ist die Darstellung des Gefäßdurchmessers ab dem zweiten Trimenon problemlos möglich (Acharya et al. 2005, Rigano et al. 2001, Tchirikov et al. 2002). Sogar zum Zeitpunkt der Nackentransparenzmessung zwischen der 11. und 14. SSW wurden bereits Untersuchungen durchgeführt (Tutschek et al. 2005). Im Rahmen dieser Arbeit lag UV D zwischen 0,3 cm und 0,94 cm (MW 0,54 cm).

Mit steigender Anzahl der Bestimmung des Gefäßdurchmessers steigt die Präzision der Messung und der Messfehler verringert sich deutlich. Für die Vena umbilicalis wurde bei fünfmaliger statt einfacher Messung eine Halbierung des Fehlers beschrieben (Kiserud und Rasmussen 1998).

Gemäß dem „maximum principle“ (Tchirikov et al. 2002) wurde im Rahmen dieser Studie jeweils ein möglichst langer, gerader Abschnitt der intraabdominalen Vena umbilicalis aufgesucht und die maximalen Werte für den Gefäßdurchmesser und iV_{mean} bestimmt. Der größte so erzielte Wert für das umbilicalvenöse Blutflussvolumen aus mindestens drei Messungen wurde in die Auswertung übernommen.

Durch die Verwendung des geräteinternen Algorithmus zur Hüllkurvenanalyse der arteriellen und venösen Blutflussmessungen wurden optische Ablesefehler in diesem Bereich vermieden. Dies gilt jedoch nicht für die Festlegung des Gefäßdurchmessers der Vena umbilicalis durch die Markierungen der Gefäßwände, die manuell durchgeführt werden muss. Aufgrund der hohen Auflösung moderner Sonographiegeräte ist aber die Positionierung bis auf einen Zehntel Millimeter genau möglich (Tchirikov et al. 2002).

Die Messung im Bereich des intraabdominalen Gefäßverlaufes bietet aufgrund der konstanten anatomischen Gegebenheiten eine gute Reproduzierbarkeit. Unmittelbar prä- und postumbilikal finden sich allerdings erhöhte Strömungsgeschwindigkeiten (Kilavuz 1998), so dass der zu untersuchende Gefäßabschnitt keinesfalls zu dicht an der fetalen Bauchwand gewählt werden durfte. Viele Untersucher greifen dennoch auf die freie Nabelschnur zurück (Sutton et al. 1990, Barbera et al. 1999, Rigano et al. 2002). Die Messungen im Bereich der intraabdominalen Vena umbilicalis scheinen aber mit denen aus der freien Schlinge vergleichbar zu sein (Kohl und Silverman 1996).

5. Untersuchungsobjekt

Der fetale Aktivitätszustand und die fetale Herzfrequenz (FHF) können die Messergebnisse deutlich beeinflussen.

Im arteriellen Stromgebiet geht die Zunahme der FHF mit einer Verkürzung der Diastole mit den entsprechenden Auswirkungen auf die relativen Dopplerindices einher. Im normofrequenten Bereich (110-160 spm) ist dieser Einfluss jedoch auch bei der Untersuchung venöser Gefäße zu vernachlässigen (Lingman et al. 1986).

Erhöhte fetale Aktivität führt neben eingeschränkten Untersuchungsbedingungen zu leicht erhöhtem Widerstand in der fetalen Aorta bei

unverändertem Blutfluss in der A. umbilicalis (Connors et al. 1991) sowie zu einer leicht erhöhten umbilicalvenösen Blutflussrate (Boito et al. 2004). Fetale Thoraxbewegungen erzeugen im arteriellen und venösen Stromgebiet nicht pulsychrone Druckschwankungen (Van der Mooren et al. 1991, Yaman et al. 1998), die die exakte Hüllkurvenanalyse unmöglich machen. In Phasen mit fetalem Schluckauf sistiert der umbilicalvenöse Blutfluss kurzfristig (Zheng et al. 1998).

Die eigenen Messungen wurden daher nur während fetaler Ruhephasen mit fetaler Apnoe und bei normofrequenten Feten durchgeführt.

6. Fetale Biometrie

Der Einfluss der Biometrie im Rahmen dieser Arbeit ist nicht unerheblich, da das fetale Schätzwicht in die Berechnung von nUV eingeht. Der Schwankungsbereich des fetalen Schätzwichtes um +/- 15% bei der verwendeten Formel nach Hadlock ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse für nUV zu berücksichtigen (Hadlock et al. 1984).

Die Feten unseres gesamten Studienkollektives liegen mit einem mittleren Schätzwicht von 3179g (575g-4960g) unterhalb der 50er Perzentile einer deutschen Kontrollpopulation (Weiler und Jorch 1993, Voigt und Schneider 1996), dies gilt auch für die alleinige Betrachtung der Kontrollgruppe mit einem mittleren Schätzwicht von 3404g (2135g-4960g). Dieser Umstand trägt in gewissem Maße zu den hohen Werten für nUV bei.

Es wurde stets auf die korrekte Abnahme der einzelnen Messstrecken und eine optimale Geräteeinstellung geachtet, um Fehler durch falsche Messebenen oder Ultraschallartefakte wie z.B. durch zu starke Echoverstärkung zu vermeiden.

Weiterhin ist ein in der Frühschwangerschaft gesichertes Gestationsalter für die Beurteilung der fetalen Biometrie und des Wachstumsverlaufes unerlässlich. Patientinnen mit unklarem Schwangerschaftsalter wurden nicht als Probandinnen akzeptiert.

4.1.2 Das Studienkollektiv

Das Kollektiv dieser Studie repräsentiert die gesamte Bandbreite des unselektierten Patientinnenstammes des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in dem beobachteten Zeitraum. So wurden bei gesichertem Gestationsalter und nach Ausschluss fetaler Fehlbildungen auch Raucherinnen und Patientinnen unter Methadon- bzw. Polamidonsubstitution in die Studie aufgenommen. Die Angaben bezüglich des Zigarettenkonsums bzw. des möglichen Drogenkonsums sind nicht nachprüfbar. Die Untersuchungen fanden jeweils nach ausreichendem zeitlichem Abstand zur Aufnahme des Wirkstoffes statt.

Die Auswirkungen regelmäßigen Zigarettenkonsums auf die uteroplazentofetale Durchblutung werden weiterhin unterschiedlich beurteilt. Teils konnten nur unwesentliche Veränderungen des Blutflusses in der Vena umbilicalis und der fetalen Aorta nachgewiesen werden (Jouppila et al. 1983, Kirkinen und Jouppila 1983), teils fand sich eine fetale Herzfrequenzsteigerung mit Zunahme des umbilicalvenösen Blutflussvolumens um bis zu 85% und des aortalen

Blutflussvolumens um 30%, bei unveränderten Widerstandsindices (Maršál et al. 1987, Sindberg-Eriksen und Maršál 1984, 1987).

Bei regelmäßigem Konsum von mindestens 10 Zigaretten pro Tag konnte ein erhöhter uteroplazentarer Gefäßwiderstand jeweils unmittelbar nach dem Rauchen festgestellt werden (Bruner und Forouzan 1991). Albuquerque et al. fanden bei starken Raucherinnen zusätzlich einen erhöhten Widerstand in der fetalen A. cerebri media (Albuquerque et al. 2004). Auswirkungen auf das venöse Gefäßsystem wurden bisher nicht beschrieben.

Insgesamt findet sich in dem untersuchten Studienkollektiv ein relativ hoher Prozentsatz an Risikoschwangerschaften (SIH, Präeklampsie, Gestationsdiabetes). Dies entspricht dem üblichen Patientenzulauf einer Universitätsklinik mit einer Abteilung für Pränataldiagnostik.

Die hier vorliegende Inzidenz von Neugeborenen mit schlechtem Outcome von 14,8% nach Auswertung der Daten anhand des obengenannten Risikoscores erscheint vor diesem Hintergrund realistisch.

Das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen der Kontrollgruppe liegt mit 3404g (2135g-4960g) in der Norm, knapp unterhalb der 50er Percentile einer deutschen Normalpopulation (Weiler und Jorch 1993, Voigt und Schneider 1996).

Hinsichtlich der statistischen Auswertung ist die relativ geringe Anzahl der Patientinnen kritisch zu bewerten (n=169). Dies ist besonders bei der Betrachtung der erstellten Perzentilen (3.6, Abb. 29 und 30) zu berücksichtigen. Die Verwendung von „matched-pairs“ ermöglicht dennoch die Betrachtung der Unterschiede zwischen pathologischen Fällen und Kontrollfällen innerhalb eines kleinen Kollektivs und eines weitgefassten Untersuchungszeitraumes (17.-40. SSW).

4.1.3 Der Risikoscore

Die Kriterien des hier verwendeten Risikoscores sind fester Bestandteil des Klinikalltages und dienen der unmittelbaren Beurteilung des kindlichen Zustandes nach der Geburt (fetal Outcome).

Der klinische Stellenwert der einzelnen Parameter ist differenziert zu bewerten: zwei aufgrund einer erforderlichen Intubation vergebene Scorepunkte sprechen für einen schlechteren kindlichen Zustand als zwei Punkte, die sich aus weniger gravierenden Einzelparametern zusammensetzen.

Daher gibt es im Bereich von drei Scorepunkten auch deutliche Überschneidungen beider Untersuchungsgruppen. Drei Scorepunkte sind auch bei nur leichten Abzügen z.B. bei pH-Wert, APGAR und Schwangerschaftsalter schnell erreicht (s. auch 3.3.1 Dopplerparameter vs. Score). Um die Unterscheidung gesunder und beeinträchtigter Feten zu erleichtern, wäre die zukünftige Einbeziehung des Entbindungsmodus in den Risikoscore sicherlich erstrebenswert, denn Feten der pathologischen Gruppe wurden signifikant häufiger durch primäre oder sekundäre Sectio caesarea geboren (s. Tab. 6). Besonderes Augenmerk sollte dann auch der Entbindung (vaginal-operativ oder Sectio) aufgrund drohender fetaler Asphyxie gelten.

Die Inzidenz von insgesamt 14,8% beeinträchtigter Neugeborener nach Risikoscore (cut-off bei ≥ 3) in dem unselektierten Studienkollektiv belegt dennoch die Zeckmäßigkeit der hier verwendeten Kriterien und des gewählten cut-offs. Setzt man den cut-off bei nur ≥ 2 , so finden sich definitionsgemäß 30,2% beeinträchtigte Neugeborene, unverhältnismäßig viel für ein unselektiertes Kollektiv.

Tchirikov et al. fanden in ihrer retrospektiven Studie zur umbilicavenösen Blutflussrate ebenfalls an einem unselektierten Kollektiv unter Verwendung der gleichen Scoreparameter einen Anteil von 17,6% beeinträchtigter Neugeborener (Tchirikov et al. 2002). Diese Zahlen erscheinen vor dem Hintergrund einer Universitätsfrauenklinik mit dem entsprechenden Patientinnenzulauf realistisch.

4.1.4 Sicherheitsaspekte des geburtshilflichen Ultraschalls

Die Anwendung der Sonographie im Bereich der Geburtshilfe und Pränataldiagnostik gilt nach wie vor als eine der sichersten diagnostischen Methoden für Fet und Mutter (Maršál 2005).

Nachuntersuchungen von Kindern, die pränatalen Ultraschalluntersuchungen ausgesetzt waren, konnten keine negativen Auswirkungen bezüglich der neurologischen und körperlichen Entwicklung nachweisen (Salvesen und Eik-Nes 1999 a). Auffallend war lediglich das erhöhte Vorkommen von Nicht-Rechtshändern bei mehrfach sonographierten Kindern (Salvesen und Eik-Nes 1999 b). In einer prospektiven Studie konnten Newnham et al. (2004) die unauffällige kindliche Entwicklung bis zum achten Lebensjahr (Verhalten, neurologische Entwicklung, Wachstum) nach wiederholter Ultraschallexposition bestätigen.

Trotzdem sind bestimmte biophysikalische Effekte nicht hundertprozentig auszuschließen. Abhängig von der Leistung und Intensität des Ultraschallgerätes sowie der verwendeten Ultraschallmethode bzw. -frequenz und dem untersuchten Gewebe kann es in unterschiedlichem Maße zur Erwärmung und Entstehung von Kavitationen kommen.

Die Wärmebildung steigt mit zunehmender Absorption der Ultraschallenergie. Die Absorption ist wiederum abhängig von der Dichte des untersuchten Gewebes und der Ultraschallfrequenz. Knochen weist aufgrund seiner hohen Dichte ein hohes Absorptionsvermögen auf. Arbeitet man also im Bereich von Knochen zusätzlich mit hohen Frequenzen, ist eine Gewebserwärmung theoretisch möglich. Dabei gilt eine lokale Erwärmung bis etwa 1°C als unbedenklich, übersteigt die Temperaturzunahme 2,5°C können Gewebsschädigungen auftreten (Frey und Sohn 2003). Allgemein sind bis 38,5°C Gewebstemperatur keine thermischen Schäden zu erwarten. Bei Temperaturen über 41°C konnten im Tierversuch zeitabhängig teratogene Effekte und eine gehemmte Zellteilung nachgewiesen werden (AIUM¹ 1993, WFUMB² 1992).

Die in Wechselwirkung mit der Ultraschallenergie mögliche Entstehung und Implosion feinsten Mikrobälchen im Gewebe wird als Kavitation bezeichnet. Im ungünstigsten Falle kann der schnelle Wechsel zwischen Druck- und Sogphase des Ultraschallstrahles eine sehr rasche Implosion vorhandener Bläschen mit plötzlichen Druck- und Temperaturanstieg im Gewebe zur Folge haben. Dies führt zur Zerstörung von Zellmembranen und Zerreißen des Gewebes.

Da das Auftreten von Kavitationen erst bei negativen Druckamplituden ab etwa 10 MPa angenommen wird und diagnostische Sonographiegeräte in Europa maximal 5,5 MPa erreichen, ist ein solches Geschehen im Rahmen geburtshilflicher Ultraschalldiagnostik unwahrscheinlich (Henderson et al. 1995).

Allerdings muss zwischen den verschiedenen Ultraschallverfahren differenziert werden. Bei der Anwendung von B- und M-Mode sind aufgrund der niedrigen

¹ AIUM: American Institute of Ultrasound in Medicine

² WFUMB: World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology

Leistungen und Intensitäten keine thermischen oder mechanischen Effekte zu erwarten (EFSUMB³ 1998).

Die Intensitäten im Rahmen dopplersonographischer Untersuchungen übersteigen die des B-Bildes jedoch um ein vielfaches, so dass besonders bei der Duplexsonographie mit Gewebserwärmung gerechnet werden muss (EFSUMB 1998). Im Tierexperiment zeigte sich die stärkste Erwärmung in den ersten 30 s der Untersuchung. Dabei fiel auf, dass das Ausmaß des Temperaturanstieges wesentlich stärker von der Leistung des Ultraschallgerätes abhängig war als von der mittleren Intensität ($I(spta)$) (WFUMB 1992). Diese Effekte sind gerade im Bereich oberflächennaher Knochenstrukturen wie zum Beispiel des fetalen Schädels zu beachten. Der zunehmenden Mineralisation des fetalen Skelettes ab der 12. SSW ist daher besonders Rechnung zu tragen (Bosward et al. 1993).

Auf dopplersonographische Untersuchungen in der vulnerablen Embryonalzeit sollte nach Möglichkeit ganz verzichtet werden, zumal die schallkopfnaher Wärmeentwicklung bei der transvaginalen Sonographie fast unmittelbar am Embryo stattfindet (ISUOG⁴ 2003).

Es ist die Aufgabe des Untersuchers, das Risiko der Entstehung biophysikalischer Effekte gemäß den Richtlinien der internationalen Ultraschallgesellschaften (s.o.) zu minimieren. Grundsätzlich sollte die Ultraschallintensität 100 W/cm^2 nicht übersteigen und die Untersuchungszeit sollte so kurz wie möglich gehalten werden (ALARA-Prinzip: „as low as reasonable achievable“).

Zur weiteren Orientierung können der thermische Index (TI) und der mechanische Index (MI) dienen. Diese dimensionslosen Größen warnen vor einer möglichen Gewebserwärmung (TI) bzw. der Entstehung von Kavitationen (MI) während der Ultraschallexposition. Es werden jedoch keine absoluten Werte, sondern zum Beispiel bei einem TI von 0,8 nur die im ungünstigsten Falle wahrscheinliche Erwärmung um $0,8^\circ\text{C}$ angezeigt. Die Varianten des TI für Untersuchungen von Weichgewebe (TIS), Knochen (TIB) und dem fetalen Schädel (TIC) berücksichtigen das erhöhte Risiko der Gewebserwärmung bei Ultraschallanwendung im Bereich fetaler Knochen. Gemäß dem Output Display Standard (ODS) des American Institute of Ultrasound in Medicine und der National Electrical Manufacturers Association (NEMA) sollte zumindest einer der beiden Indices während der Untersuchung ab Werten von 0,4 angezeigt werden. Ein dauerhafter Anstieg auf Werte >1 sollte vermieden werden.

Diese Vorkehrungen gelten in besonderem Maße bei der Anwendung der Dopplersonographie in kleinen Messvolumina und bei der Untersuchung von knochenahen Gefäßen wie zum Beispiel der A. cerebri media. Ist kein Sicherheitsindex verfügbar, so sollte die Untersuchungsdauer 30 s nicht überschreiten (Sohn und Frey 2003). Generell ist die Anwendung der Dopplersonographie in der Schwangerschaft nur bei zu erwartendem Informationsgewinn zu empfehlen (ISUOG 2003).

4.2 Ergebnisdiskussion vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Umfeldes

Diese prospektive Querschnittsstudie sollte zur Klärung der Frage beitragen, ob perinatal gefährdete Feten durch eine einmalige dopplersonographische

³ EFSUMB: European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

⁴ ISUOG: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

Screeninguntersuchung des Blutflussvolumens in der Vena umbilicalis (17. bis 40. SSW) identifiziert werden können und welches der untersuchten venösen und/oder arteriellen Gefäße über die größte diagnostische Kraft hinsichtlich der Vorhersage eines schlechten fetalen Outcomes verfügt.

4.2.1 Vergleich der Ergebnisse der umbilicalvenösen Blutflussmessungen mit denen anderer Forschungsgruppen

Die lineare und signifikante Zunahme des umbilicalvenösen Blutflussvolumens (UV flow), der mittleren maximalen Blutflussgeschwindigkeit (UV Vmean) und des Gefäßdurchmessers der Vena umbilicalis (UV D) mit fortschreitendem Gestationsalter konnte im Rahmen dieser Arbeit erneut belegt werden. Der Anstieg des Blutflussvolumens ist dabei in erster Linie auf das Wachstum des Gefäßdurchmessers und weniger auf die steigende mittlere Blutflussgeschwindigkeit zurückzuführen (s. Abb. 9 und 10). Dies bestätigt die Ergebnisse der Untersuchungen von Barbera et al. 1999 und Künzel et al. 1991.

Das standardisierte Blutflussvolumen in der Vena umbilicalis (nUV) fiel gegen Ende der Schwangerschaft signifikant ab. Der im Verhältnis zur fetalen Gewichtszunahme nur noch geringe Anstieg des Blutflussvolumens in den letzten Schwangerschaftswochen erklärt diesen Prozess (Künzel et al. 1991). Zahlreiche Studien belegen diesen Verlauf (Gill et al. 1984, Lingman und Maršál 1986, Acharya et al. 2005 etc.), wenn auch einige Forschungsgruppen einen nicht signifikanten Abfall von nUV beschreiben (Sutton et al. 1990, Barbera et al. 1999). Die hohen eigenen Mittelwerte für UV flow von 275 ml/min (30. SSW), 425 ml/min (38. SSW) und 460 ml/min in der 40. SSW lassen sich durch den Auswertungsansatz in Anlehnung an das „maximum principle“ (Tchirikov et al. 2002) erklären. Andere Autoren verwenden bei der Berechnung des umbilicalvenösen Blutflussvolumens Durchschnittswerte für den Gefäßdurchmesser und/oder Vmean ohne die Verwendung von Maximalwerten (Gill 1987, Rigano et al. 2001).

Trotz dieser unterschiedlichen Herangehensweise fanden Kohl und Silverman (1996) vergleichbare Werte für UV flow mit 57 ml/min (18. SSW) und 494 ml/min (35. SSW), ebenso wie Lees et al. (1999) mit 95 ml/min (23. SSW) und 303 ml/min (33. SSW). Gerson et al. fanden 1987 einen UV flow von 74 ml/min (20. SSW) bzw. 320 ml/min (40.SSW) sowie Werte für nUV von 131 ml/min/kg (30. SSW) bzw. 108 ml/min/kg (40. SSW).

Der standardisierte Blutfluss (nUV) im III. Trimenon wird zwischen 90 ml/min/kg und 120 ml/min/kg beschrieben (Barbera et al. 1999, Challis et al. 1995, Chantraine et al. 2003, Gill et al. 1984, Sutton et al. 1990, Tchirikov et al. 1998). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der vorliegenden Arbeit (nUV 125ml/min/kg (38.SW) bzw. 110ml/min/kg (40. SSW)).

Andere Autoren fanden um die 40. SSW wesentlich niedrigere Werte für nUV zwischen 60 und 70 ml/min/kg (Acharya et al. 2005, Kiserud et al. 2000, Lingman und Maršál 1986).

Die Ursache der schwankenden Ergebnisse für UV flow und nUV verschiedener Untersuchungsgruppen lässt sich in den verschiedenen Auswertungsansätzen bezüglich der verwendeten Formel, der Biometrie, des jeweiligen Messortes und der Definition von nUV vermuten.

Die zur Verfügung stehenden Formeln zur Berechnung des absoluten Blutflussvolumens unterscheiden sich hauptsächlich durch den Gebrauch von (i)Vmean (Tchirikov et al. 2002, Lees et al. 1999) oder Vmax/2 (Rigano et al.

2001). Aufgrund des laminaren, konstanten Blutflussprofils der UV entsprechen sich jedoch V_{mean} oder $V_{\text{max}}/2$ in etwa, so dass man beide Parameter gleichermaßen zur Ermittlung des Blutflussvolumens verwenden kann (Acharya et al. 2005).

Die Ermittlung des Gefäßdurchmessers geschah in nahezu allen untersuchten Studien durch die Platzierung der Markierungen an den inneren Gefäßwänden und zumeist ohne Farbcodierung. Im Gegensatz zu dieser Arbeit wählten die meisten Autoren Durchschnittswerte von bis zu 10 Messungen (Eik-Nes et al. 1984) für den Gefäßdurchmesser. Dies erklärt zum Teil die hohen Blutflussvolumina dieser Studie (s.o.).

Die Aufsuchen des Gefäßes und die Darstellung der Gefäßwände sind mit den modernen Ultraschallgeräten auch ohne Farbcodierung problemlos möglich und reproduzierbar (Ferrazzi 2001). Nach der Studie von Kohl und Silverman 1996 zu urteilen, sind zudem die konventionelle Vorgehensweise und die farbcodierte Dopplersonographie auch im Bereich quantitativer Blutflussanalysen vergleichbar. Dies gilt demnach gleichermaßen für die Messung innerhalb der freien Nabelschnurschlinge bzw. im intrahepatischen Anteil der UV (Kohl und Silverman 1996). Dennoch erscheinen die intraabdominalen Messungen aufgrund der konstanteren anatomischen Gegebenheiten reproduzierbarer.

Neuere Untersuchungsmethoden wie das halbautomatische Verfahren des „Colour Velocity Imaging (CVI)“ erscheinen vielversprechend und zeigen vergleichbare Resultate (Chantraine et al. 2003).

Da das Verhältnis der umbilicalvenösen Durchblutung zum fetalen Schätzwert letztendlich einen genaueren Schluss auf die Sauerstoffversorgung des Feten und die hämodynamische Reservekapazität der Plazenta zulässt, kommt in den meisten Studien das normalisierte Blutflussvolumen (nUV) zur Anwendung.

Ausgehend von der kalkulierten Sauerstoffaufnahme und der arterio-venösen O₂-Konzentrationsdifferenz ergibt sich für die regelrechte umbilicalvenöse Durchblutung ein Schätzwert von ca. 100 ml/min/kg (Künzel et al. 1991). Diese Annäherung findet sich in den Ergebnissen dieser Studie bestätigt, da Feten mit einem nUV von deutlich unter 100 ml/min/kg größtenteils der pathologischen Gruppe 2 angehören. In dieser Gruppe weisen insgesamt 48% aller Feten ein nUV unter 100ml/min/kg auf, in der Kontrollgruppe 1 nur 2,8% (s. auch Tabelle 9). Die Berechtigung für die Verwendung dieses Wertes als cut-off für nUV wird dadurch erneut unterstrichen.

Die Schwankungsbreite des fetalen Schätzwertes liegt bei der von den allermeisten Autoren verwendeten Formel nach Hadlock bei bis zu 15% (Hadlock et al. 1984). Dieser Standardfehler ist bei der Betrachtung von nUV zu berücksichtigen und häufiger Kritikpunkt (Ferrazzi 2001). Einige Autoren versuchen, dieses Problem zu umgehen, indem sie auf der Percentile des Geburtsgewichtes zurückrechnen, um ein Schätzwert zum Messzeitpunkt zu erhalten (Gill et al. 1981) oder verwenden die 50er Percentile einer Kontrollpopulation (Kohl und Silverman 1996). Andere beziehen nur einzelne Biometrie-Parameter, zum Beispiel den AU, mit ein (Di Naro et al. 2002, Rigano et al. 2001) oder erstellen Durchschnittswerte aus dem Blutflussvolumen der UA+UV flow im Verhältnis zum fetalen Schätzwert (Lees et al. 1999). Laurin et al. untersuchten die absolute Blutflussmenge bezogen auf 100g Plazentagewebe (Laurin et al. 1987 a). Daher sind die Werte für nUV der verschiedenen Forschungsgruppen nur bedingt vergleichbar.

Ein weiterer wichtiger Kritikpunkt sind die Referenzwerte für UV flow bzw. nUV. Das Studiendesign beeinflusst die resultierenden Referenzkurven. Zwischen den Ergebnissen der häufigeren Querschnittsstudien und den seltener vertretenen Longitudinaluntersuchungen gibt es Unterschiede.

Die meisten Querschnittsuntersuchungen beschreiben eine stetige Zunahme von UV flow über die Schwangerschaftsdauer sowie eine Abnahme von nUV (Sutton et al. 1990, Barbera et al. 1999, Kiserud et al. 2000). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. Einige Längsschnittstudien beschreiben dagegen zunächst einen kontinuierlichen Anstieg von UV flow bis etwa zur 36. SSW und anschließender Stagnation (Künzel et al. 1991, Lingman und Maršál 1986). In einer weiteren Längsschnittstudie zeigt sich eine Zunahme von nUV im zweiten Trimenon, gefolgt von einem anschließenden Abfall bis zum Termin (Acharya et al. 2005). Dieses Phänomen lässt sich durch die im Verhältnis zum fetalen Wachstum schnellere Größenzunahme der Plazenta im zweiten Trimenon und die Umkehrung der Verhältnisse gegen Ende der Schwangerschaft erklären (Bonds et al. 1984).

Wenn die Unterschiede auch nicht so gravierend erscheinen mögen, da sich die Mittelwerte für nUV beider Studienmodelle im zweiten und dritten Trimenon recht nahe sind (Rasmussen 1987), so ist doch der Verlauf ein anderer. Daher sollte im direkten Vergleich auf das Übereinstimmen des Studiendesigns geachtet werden (Kiserud 2003).

Die folgenden Tabellen bieten eine Übersicht über die Ergebnisse verschiedener Forschungsgruppen zu Blutflussvolumenmessungen in der Vena umbilicalis in „low-risk“ und „high-risk“ Kollektiven. Die meisten Studien befassen sich mit dem Verhalten des Blutflussvolumens im Schwangerschaftsverlauf, zumeist im „low-risk“ oder unselektierten Kollektiv (Kiserud et al. 2000, Lees et al. 1999) bzw. in Kollektiven mit wachstumsretardierten Feten (IUGR) (Ferrazzi et al. 2000, Rigano et al. 2001).

Dabei war in den allermeisten Fällen bereits bekannt, dass es sich um Feten mit IUGR handelt. Viele Forschungsgruppen verglichen das umbilicalvenöse Blutflussvolumen dieser Feten mit den Werten einer gesunden Kontrollpopulation (Boito et al. 2002, Tchirikov et al. 1998). Die wachstumsretardierten wie auch generell Feten aus „high-risk“ Populationen (SIH, Präeklampsie) mit oder ohne IUGR zeigten ein erniedrigtes Blutflussvolumen in der Vena umbilicalis (Kurjak et al. 1982, Jouppila et al. 1984). Nur vereinzelt wurde auch ein erhöhtes Flussvolumen in „high-risk“ Schwangerschaften mit Rh-Inkompatibilität, Diabetes, präpartalen Blutungen und stark infarzierter Plazenta beschrieben (Gill et al. 1984, Challis et al. 1995).

Bisher befassten sich nur sehr wenige Studien mit der Frage, ob durch die Untersuchung des umbilicalvenösen Blutflusses gefährdete Feten auch im unselektierten Kollektiv identifiziert werden können (Tchirikov et al. 2002) bzw. ob dieser Blutflussparameter hinsichtlich der diagnostischen Kraft anderen überlegen ist (Giles et al. 1986, Benson und Doubilet 1988, Gill et al. 1984, Laurin et al. 1987 b („high-risk“)). Vor diesem Hintergrund sind der prospektive Untersuchungsansatz und die Untersuchung eines unselektierten Kollektivs im Rahmen dieser Studie zu verstehen.

Tabelle 12: Studien zur umbilicalvenösen Blutflussvolumenmessung "low-risk"

Autor	Jahr	Kollektiv	n	SSW	Studien-Design	Messort UV	UV_flow [ml/min]	nUV [ml/min/kg]
Acharya et al.	2005	low-risk	130	19.-41.	long ⁵	intraabd. ⁶	27-273	74-63
Chantraine et al.	2003	normal	40	17.-39.	cross ⁷	intraabd.	60-320	183(<30.)-127(≥30.)
Tchirikov et al.	2002	unselektiert	85	17.-41.	cross	intraabd.	50-440*	
Kiserud et al.	2000	low-risk	197	18.-41.	cross	intraabd.	35(20.)-240(40.)*	115(20.)-64(40.)
Barbera et al.	1999	normal	70	20.-40.	cross	freie Schlinge	54(23.)-320(38.)	125(23.)-104(38.)
Lees et al.	1999	normal	129	23.-33.	cross	freie Schlinge	95-303	189-176†
Kohl et al.	1996	normal	35	18.-35.	cross	intraabd. vs freie Schlinge	57-494	350-175 [
Künzel et al.	1991	normal	31	24.-40.	long	intraabd.	70-269	
Sutton et al.	1990	low-risk	74	19.-42.	cross	freie Schlinge	40-540*	130-105
Gerson et al.	1987	normal	209	20.-40.	cross	intraabd.	74-320*	153-108
Pál und Kurjak	1987	normal	101	28.-41.	cross	intraabd.		120-90
Rasmussen et al.	1987	normal	11 vs. 45	III. Trim	long vs. cross	intraabd.		115-132 vs. 127
Chen et al.	1986	normal	163	25.-41.	cross	intraabd.	115-450	
Lingman und Maršál	1986	normal	21	27.-40.	long	intraabd.		139-65
Erskine und Ritchie	1985	normal	15	28.-40.	long	intraabd.		125
Griffin et al.	1985	normal	45	III. Trim	cross	intraabd.		122
Eik-Nes et al.	1980	normal	26	32.-41.	cross	intraabd.	110	

* Werte aus graphischer Darstellung entnommen, da keine Datentabelle vorhanden
 † nUV hier [average flow aus 2xUAflow+UVflow/sonographisches Schätzwicht]
 [nUV hier [ml/min/50er Perz. sonographisches Schätzwicht]

⁵ long: Längsschnittsstudie

⁶ intraabd.: Intraabdominaler Anteil der V. umbilicalis

⁷ cross: Querschnittsstudie

Tabelle 13: Studien zur umbilicalvenösen Blutflussvolumenmessung "high-risk"

Autor	Jahr	Kollektiv	n	SSW	Studien-Design	Messort UV	UV_flow [ml/min]	nUV [ml/min/kg]
Boito et al.	2002	normal vs. IUGR	33 vs. 100	20.-36.	cross	freie Schlinge	33-221 vs. 97%<5er Perz.	118-78 vs.63,6% <5er Perz. (IUGR)
Di Naro et al.	2002	normal vs. IUGR	30 vs. 15	III. Trim	long	freie Schlinge	313-338 vs. 209-213 (IUGR)	
Rigano et al.+	2001	IUGR	21	23.-36.	long	freie Schlinge		66
Ferrazzi et al.+	2000	IUGR (3groups)°	37	25.-38.°	cross	freie Schlinge		78(35.) vs. 98(33.) vs. 63(30.)°
Tchirikov et al.	1998	normal vs. multifetal vs. IUGR	55 vs. 10 vs. 20	17.-41.	cross	intraabd.	50-380* (normal)	135(30.)-121(40.) (normal) vs.111 (IUGR)
Challis et al.	1995	high-risk	833	III. Trim	cross	intraabd.		120(35.)-90(40.)
Laurin et al.	1987	high-risk ?IUGR	159	III. Trim.	cross	intraabd.		105 vs. 73-68 (IUGR)
Gill et al.	1984	normal vs. high-risk	118 vs. 81	22.-40.	cross	intraabd.	100-270* vs. 50% >90er od <10er Perz. (high-risk)	120-90 vs.50% >90er od.<10er Perz. (high-risk)
Jouppila et al.	1984	high-risk	11	30.-38.	cross	intraabd.		<80
Kurjak et al.	1982	normal vs. high-risk	63 vs. 15	30.-41.	cross	intraabd.		120-99 vs.116-63 (81Ø)

+ normale Referenzwerte: Barbera et al. 1999

° Messung vier Stunden vor der Entbindung; drei IUGR-Gruppen: 1:UA_PI normal, FHF normal, 2:UA_PI 2SD erhöht, FHF normal, 3: UA_PI 2SD erhöht, FHF non-reactive

* Werte aus graphischer Darstellung entnommen, da keine Datentabelle vorhanden

4.2.2 Signifikanz venöser Blutflussvolumenmessungen

Die letztendlich in die Auswertung übernommenen 169 Feten wurden anhand des Risikoscores in eine **Kontrollgruppe 1 (n=144)** und eine **pathologische Gruppe 2 (n=25)** aufgeteilt.

Die Definition des pathologischen Outcomes anhand des hier verwendeten Risikoscores erschien gerechtfertigt, denn die erhobenen Einzelfaktoren sind Bestandteil der täglichen geburtshilflichen Routine und können mit einer fetalen Asphyxie assoziiert sein oder diese begünstigen (APGAR \leq 7, pH-Wert $<$ 7,20, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, Verlegung, Beatmung). Die (negative) Korrelation von nUV und auch VAI mit dem gewählten Outcomescore bestätigt diese Annahme (s. Abb. 14+15). Beide Gruppen unterschieden sich zudem hochsignifikant ($p<0,001$) in allen Score-Parametern außer dem arteriellen Nabelschnur pH-Wert bei Geburt (s. Tab. 8).

Die Kombination von Akutparametern wie dem APGAR- und dem Nabelschnur-pH-Wert, die entscheidend durch den Geburtsverlauf beeinflusst werden können, mit Faktoren, die unter Umständen auf längerfristige Prozesse zurückzuführen sind (Kindsgewicht und Schwangerschaftsalter bei Geburt), verhindert eine einseitige Betrachtung. Es wurde mehrfach belegt, dass diese Kriterien mit pränatalen Blutflussveränderungen korrelieren (Hernandez-Andrade et al. 2002, Baschat 2003 a).

Hinsichtlich der Entbindungsdaten (Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, einminütiger APGAR-Wert, arterieller Nabelschnur pH-Wert) und des fetalen Gewichtes zum Messzeitpunkt fanden sich in der eigenen Studie ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen, mit Ausnahme des arteriellen pH-Wertes bei Geburt. Bei 56% der Feten mit pathologischem Outcome lag bereits das sonographische Schätzwert auf oder unterhalb der 5er Perzentile des untersuchten Kontrollkollektivs.

Feten der pathologischen Gruppe mit einem VAI unter 100 ml/min/kg wiesen zudem eine deutlich erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit, IUGR und eine sehr hohe Sectorate auf. Neugeborene der pathologischen Gruppe zeigten einen signifikant größeren Anteil an Verlegungen auf die neonatologische Intensivstation und mussten signifikant häufiger beatmet werden. 74% der intensivpflichtigen und 89% der beatmeten Kinder hatten einen VAI unter 100 ml/min/kg. Für die Feten der pathologischen Gruppe mit nUV unter 100 ml/min/kg ergab sich eine ebenfalls eine deutliche, wenn auch schwächere Korrelation mit den genannten Kriterien. Der Anteil der intensivpflichtigen Kinder betrug 52% und 67% der Neugeborenen mit nUV unter 100 ml/min/kg mussten beatmet werden.

In mehreren „high-risk“ Kollektiven (IUGR) konnte die Korrelation eines erniedrigten umbilicalvenösen Blutflussvolumens mit der Rate an Schnittentbindungen aufgrund fetaler Gefährdung und einem niedrigen APGAR-Wert belegt werden. IUGR-Feten wiesen dabei ein signifikant geringeres Geburtsgewicht und Schwangerschaftsalter bei Geburt auf (Laurin et al. 1987 a, Di Naro et al. 2002).

Die Korrelation pathologischer Dopplerwerte im arteriellen Stromgebiet mit Schwangerschaftsrisiken wie Präeklampsie, Plazentainsuffizienz und dem erhöhten Risiko einer fetalen Wachstumsretardierung, konsekutiver

Frühgeburtlichkeit und schlechtem kindlichen Outcome sind in der Literatur beschrieben (Hüneke et al. 1991, Harrington et al. 1996, Ertan et al. 2004).

Im Zuge der Klärung der Frage nach dem optimalen Entbindungszeitpunkt perinatal gefährdeter Feten sind in den letzten Jahren, nicht zuletzt aufgrund der verbesserten technischen Möglichkeiten, auch die venösen fetalen Gefäße zum wichtigen Bestandteil der pränatalen Dopplersonographie geworden (Baschat 2006 a).

So kommt es bei hypoxiegefährdeten Feten zur vermehrten Umverteilung des umbilicalvenösen Blutflussvolumens im Sinne eines größeren Shuntvolumens über den Ductus venosus und dadurch der Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung von Herz, ZNS und Nebennieren (Tchirikov et al. 1998, Kiserud et al. 2004). In einem Kollektiv aus 64 wachstumsretardierten Feten fanden Kiserud et al. (2006) eine Zunahme der Blutflussrate im DV zuungunsten der umbilicalvenösen bzw. der Leberdurchblutung. Besonders ausgeprägt war dieses Geschehen bei Feten mit hochpathologischen Blutflussmustern in der A. umbilicalis.

In ihrer Studie von 1998 konnten Tchirikov et al. neben dem erhöhten Shuntvolumen über den Ductus venosus zudem ein signifikant reduziertes umbilicalvenöses Blutflussvolumen von IUGR-Feten im Gegensatz zu unauffälligen Einlings- und Mehrlingsgraviditäten nachweisen. Diese Ergebnisse konnten durch mehrere Untersuchungen an „high-risk“ Kollektiven (SIH, Präeklampsie, IUGR) bestätigt werden, insbesondere wachstumsretardierte Feten zeigten wiederholt ein erniedrigtes Blutflussvolumen der Vena umbilicalis (Jouppila und Kirkinen 1984 a, Gill et al. 1993, Di Naro et al. 2002).

In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Unterschiede für alle untersuchten arteriellen und venösen Dopplerparameter der pathologischen und der Kontrollgruppe, außer für den PI der Aorta fetalis.

Bei der Untersuchung eines „high-risk“ Kollektives mit 46,5% wachstumsretardierten Feten fanden hingegen Laurin et al. (1987 a) signifikante Unterschiede bezüglich des aortalen Pulsatilitätsindex und des Blutflussvolumens in der Vena umbilicalis (nUV) zwischen IUGR- und Kontrollpopulation. Ein reduziertes nUV wies zudem eine höhere diagnostische Genauigkeit in Bezug auf Entbindung wegen fetalen Distresses, APGAR-Wert und Geburts-pH auf als der PI der Aorta auf.

Boito et al. beschrieben 2002 einen signifikant reduziertes umbilicalvenöses Blutflussvolumen (UV flow) bei 33 SGA-Feten. Es zeigte sich, dass 37% dieser Feten mit dem nUV noch im Normbereich lagen und unauffällige Widerstandsindices in der A. umbilicalis aufwiesen, im Gegensatz zu den Feten mit ebenfalls erniedrigtem nUV und pathologischem UA_PI. Hinsichtlich des „fetal outcome“ konnten hier aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufgezeigt werden.

In der eigenen Studie war der signifikante Unterschied zwischen Feten der pathologischen und der Kontrollgruppe für den PI der A. umbilicalis ausgeprägter ($p=0,002$) als für nUV ($p\leq 0,05$). Die Kombination beider Parameter als VAI bot eine stärkere diagnostische Kraft als die Einzelfaktoren (s. unten) und einen hochsignifikanten Unterschied beider Gruppen ($p\leq 0,001$) im Hinblick auf ein pathologisches Outcome.

Mehrere Studien an „appropriate for gestational age“- Feten (AGA) und wachstumsretardierten Feten zeigten ähnlich signifikante Unterschiede bezüglich des Durchmessers (UV D) und der mittleren Blutflussgeschwindigkeit der V. umbilicalis (UV Vmean) sowie der absoluten und der normalisierten Blutflussrate

wie die der vorliegenden Arbeit (Tchirikov et al. 1998, Ferrazzi et al. 2000, Di Naro et al. 2002). Allerdings konnten Tchirikov et al. (1998) nur einen nicht signifikanten Unterschied für nUV nachweisen.

Ferrazzi et al. (2000) bestimmten das umbilicalvenöse Blutflussvolumen von 37 IUGR-Feten am Entbindungstag (25.-38.SSW) und fanden signifikante Unterschiede hinsichtlich nUV und UV Vmean. Zusätzlich wurden die wachstumsretardierten Feten nach dem PI der A. umbilicalis und dem letzten präpartalen CTG-Befund in drei Untergruppen eingeteilt. Feten mit pathologischen Widerständen in der A. umbilicalis und pathologischem CTG wiesen im Gegensatz zu Feten mit lediglich reduziertem nUV, aber unauffälligem UA_PI bzw. CTG ein hochsignifikant niedrigeres nUV und Geburtsgewicht auf.

Eine Längsschnittstudie an IUGR und AGA-Feten belegte die fortschreitende Reduktion des absoluten umbilicalvenösen Blutflussvolumens (nUV) der wachstumsretardierten Feten und zeigte signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, während sich das Blutflussmuster der A. umbilicalis als völlig unauffällig erwies (Di Naro et al. 2002). Diese Untersuchung bestätigte zudem die signifikant erniedrigte UV Vmean bei IUGR im dritten Trimenon, die bereits durch Rigano et al. (2001) als ausschlaggebend für die reduzierte Blutflussrate in der V. umbilicalis wachstumsretardierter Feten beschrieben worden war.

4.2.3 Venöse Dopplersonographie als Indikator perinatal beeinträchtigter Feten

Die zeitliche Abfolge dopplersonographischer und biophysikalischer Veränderungen im Verlauf derartigen Risikoschwangerschaften wurde durch die Forschungsarbeit der vergangenen Jahre transparenter. Erhöhte uteroplazentare Widerstände bis hin zum „brain sparing“ mit ggf. Null-/oder Umkehrfluss in der A. umbilicalis und erniedrigten Widerständen der zentralnervösen Arterien gehen dabei oftmals Veränderungen auf der venösen Kreislaufseite wie einem reduzierten umbilicalvenösen Blutflussvolumen, verstärktem „shunting“ über den Ductus venosus und letztlich pathologischen Flussmustern in DV und präkordialen Venen ggf. mit Pulsationen in der UV bei kardialer Dekompensation voraus (Ferrazzi et al. 2002, Baschat 2003 a). Pathologische dopplersonographische Befunde können dabei CTG-Veränderungen um Tage vorangehen (Laurin et al. 1987 a, Hecher und Campbell 1996). Vor dem Hintergrund dieses Wissens und in dem Bewusstsein, dass auch diese Veränderungen nicht nach einem starren Schema ablaufen, stellt sich die Frage nach der diagnostischen Kraft einzelner Dopplerparameter bei Untersuchungen im unselektierten Kollektiv und einer möglichen Potenzierung durch die Kombination verschiedener Werte.

In der vorliegenden Arbeit fanden wir die größte diagnostische Kraft für die Vorhersage eines pathologischen fetalen Outcomes und auch der IUGR jeweils bei der Verwendung von VAI (s. Tab. 10+11). VAI zeigte eine Sensitivität von 68% bei einem Anteil falsch-positiver Ergebnisse von 7,1% in der Vorhersage eines pathologischen Outcomes im Gegensatz zu 48% Sensitivität bei der Anwendung von nUV. In Bezug auf eine mögliche Wachstumsretardierung des Kindes lag die Sensitivität von VAI sogar bei 75%, die von nUV bei 60%.

Auch die (negative) Korrelation von VAI und einem pathologischen Outcome ist stärker ausgeprägt als die von nUV (s. Abb. 14+15). Diese Ergebnisse rechtfertigen den Mehraufwand der quantitativen Blutflussbestimmung. Zudem vereinigt VAI die venöse und arterielle Kreislaufseite in einem Parameter und

ermöglicht dem Untersucher die Interpretation pathologischer Veränderungen beider Anteile des Kreislaufsystemes zugleich.

Gill et al. (1984) fanden in einer frühen Untersuchung von 124 Risikoschwangerschaften in einem vergleichbaren Zeitraum (22.-40.SSW) sogar eine Sensitivität von 91% für niedrigen umbilicalvenösen Blutfluss in Hinsicht auf IUGR, allerdings im Vergleich zu wiederholten Messungen des BIP und maternaler Oestriol- und HPL-Spiegel. Diese ergaben eine Sensitivität von nur je 64%. Insbesondere Kinder mit wiederholt erniedrigtem Blutfluss zeigten eine erhöhte Rate perinataler Komplikationen und IUGR. Mit stetig und verstärkt abfallendem UV (flow deficit) stiegen der Anteil wachstumsretardierter Feten, die neonatale Morbidität sowie die pränatale Hypoxiegefahr. Innerhalb der IUGR-Gruppe zeigte sich wiederum, dass kleine Kinder mit normalen oder grenzwertig erniedrigtem nUV eine nur unwesentlich erhöhte perinatale Morbidität aufwiesen. Dies konnte Gill in einer späteren Arbeit bestätigen (1993). Ein erniedrigtes umbilicalvenöses Blutflussvolumen wies im high-risk Kollektiv eine höhere Sensitivität (88%) hinsichtlich der Morbidität und Mortalität von SGA-Feten auf als die S/D-Ratio der A. umbilicalis (69%).

Giles et al. ermittelten hingegen im Vergleich der S/D-Ratio der A. umbilicalis mit dem umbilicalvenösen (nUV) und dem aortalen Blutflussvolumen bei der Frage nach SGA im high-risk Kollektiv eine Sensitivität von nur 50% für nUV im Gegensatz zu 100% für die A. umbilicalis und 10% für die fetale Aorta (Giles et al. 1986). Im Rahmen dieser kleinen Studie (n=42) wurde allerdings zur Erstellung von nUV der umbilicalvenöse Blutfluss zum zurückgerechneten fetalen Gewicht, ausgehend vom Geburtsgewicht des Kindes, ins Verhältnis gesetzt.

Die Metaanalyse 17 verschiedener Studien zur Wertigkeit der Dopplersonographie in der Prädiktion von IUGR im high-risk Kollektiv (Benson et al. 1988) zeigte noch keine eindeutige Überlegenheit eines Parameters im Vergleich mehrerer arterieller Messorte und nUV, aber eine Sensitivität von 71-73% für nUV.

In Bezug auf ein pathologisches neonatales Outcome fanden Tchirikov et al. 2002 in einer retrospektiven Studie an einem unselektierten Schwangerenkollektiv eine Sensitivität des VAI von 85% bei einem Anteil falsch-positiver Ergebnisse von 15%. Diese Ergebnisse deuten auf eine starke diagnostische Kraft umbilicalvenöser Blutflussvolumenmessungen im high-risk Kollektiv hin, im unselektierten Kollektiv allerdings besonders deutlich in Kombination mit dem PI der A. umbilicalis als VAI.

Die übrigen untersuchten Dopplerparameter der vorliegenden Studie wiesen hinsichtlich eines pathologischen Outcomes bis auf den erhöhten RI der plazentafernen A. uterina und/oder notching (UT) mit 52% Sensitivität und die CPR mit 68% Sensitivität eine geringere diagnostische Kraft auf (s. Tab. 10+11). Die Sensitivität für UA_PI allein lag nur bei 40%. Dies widerspricht der Studie von Tchirikov et al. (2002), die eine höhere Sensitivität von UA_PI gegenüber UT_RI allein feststellten. Allerdings wurde dort die postsystolische Incisur („notching“) der A. uterina nicht mit in die Auswertung einbezogen.

In Bezug auf die Vorhersage einer Wachstumsretardierung lag die Sensitivität für nUV und UT gleichermaßen bei 60%, für die CPR bei 70% und UA_PI bei 45%. Damit zeigte sich eine hohe diagnostische Kraft der Kombination von ACM_PI und UA_PI als CPR in einem unselektierten Kollektiv.

Studien an „high-risk“ Kollektiven ergaben ähnliche Resultate. Hecher et al. (1992) konnten für den Quotienten aus UA_PI und ACM_PI eine Sensitivität von 81% bezüglich des perinatalen Risikos von SGA-Feten nachweisen. Besonders bei

Feten mit bereits erhöhten Widerständen der A. umbilicalis zeigte ein Anstieg des Quotienten die Zunahme des perinatalen Risikos an. Im Gegensatz zu den deutlich geringeren Ergebnissen für den PI der A. umbilicalis bzw. der A. cerebri media allein, fanden Gramellini et al. (1992) eine diagnostische Genauigkeit der CPR von 70% bzw. 90% bezüglich der Prädiktion von SGA-Kindern bzw. eines pathologischen Outcomes. Auch bei übertragenen Schwangerschaften (≥ 41 SSW) wurde die CPR als bester Indikator für ein pathologisches fetales Outcome beschrieben (Sensitivität: 80%), Fruchtwassermenge (AFI), nonstress test und das biophysikalische Profil (BPS) zeigten nur eine Sensitivität von 40% (Devine et al. 1994).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die Komplexität der hämodynamischen Veränderungen hypoxiegefährdeter Feten.

So liessen sich signifikante Unterschiede für alle erhobenen venösen Parameter zwischen Feten mit pathologischem Outcome und der unauffälligen Kontrollgruppe feststellen. Das standardisierte umbilicalvenöse Blutflussvolumen (nUV) allein zeigte keine eindeutig größere diagnostische Kraft als die arteriellen Parameter, erwies sich aber in Kombination mit dem Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis (VAI) als bester Indikator eines pathologischen Outcomes.

Bei der Prädiktion wachstumsretardierter Feten waren diese Resultate noch deutlicher ausgeprägt (s. Tab. 10+11).

Daher kommt dem Blutflussvolumen in der V. umbilicalis in Rahmen dieser Studie an einem unselektierten Schwangerenkollektiv eine prädiktive Bedeutung zu.

4.2.4 Stellenwert der venösen Dopplersonographie für das geburtshilfliche Management

Seit etwa 20 Jahren wird die venöse Dopplersonographie zur Beurteilung der fetalen präkordialen Hämodynamik eingesetzt. Untersuchungen des Blutflussvolumens der Umbilicalvene kamen bisher vornehmlich bei wachstumsretardierten Feten, bei Schwangerschaften mit Rhesusinkompatibilität und fetaler Anämie (Jouppila und Kirkinen 1984 b) sowie neuerdings auch bei der Beurteilung der Blutflussverhältnisse bei fetto-fetalem Transfusionssyndrom (Baschat et al. 2006 b, Yamamoto et al. 2007) zum Einsatz.

Die meisten Studien zur Klärung des prädiktiven Wertes des Blutflussvolumens in der V. umbilicalis wurden bisher in „high-risk“ Kollektiven durchgeführt. Insbesondere die intrauterine Wachstumsretardierung stand im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses, ist sie doch mit einer hohen perinatalen Morbidität und Mortalität und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus im Erwachsenenalter verbunden (Regnault 2002, Resnik 2002). Der Zusammenhang eines reduzierten umbilicalvenösen Blutflussvolumens mit einem erhöhten fetalen Hypoxierisiko und dem Auftreten einer intrauterinen Wachstumsretardierung wurde frühzeitig beschrieben (Jouppila und Kirkinen 1984 a, Gill et al. 1993), der klinische Nutzen aber aufgrund der zunächst noch erschwerten Untersuchungsbedingungen in Frage gestellt (Eik-Nes et al. 1984, Erskine und Ritchie 1985).

Dank der modernen Technik ist die Bestimmung des umbilicalvenösen Blutflussvolumens innerhalb kurzer Zeit problemlos möglich und reproduzierbar geworden (Kiserud et al. 1998, Rigano et al. 2001). Auch stellen sehr frühe

Schwangerschaftswochen keine Einschränkung mehr dar. Tutschek et al. (2005) führten erfolgreich Volumenflussmessungen in der 11.-14. SSW durch.

Die verbesserten Untersuchungsbedingungen ermöglichten den Nachweis der signifikanten Korrelation eines reduzierten nUV mit dem Auftreten einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) und einem pathologischen fetalen Outcome (Tchirikov et al. 1998, Rigano et al. 2001, Di Naro et al. 2002, Kiserud et al. 2006). Der prädiktive Wert von nUV hinsichtlich der IUGR wurde bis auf wenige Ausnahmen (Giles et al. 1986) im „high-risk“ Kollektiv als hoch beschrieben (Gill et al. 1993, Benson et al. 1988), so dass dieser Parameter klinisch relevant erscheint.

Zur Klärung eines frühestmöglichen Untersuchungszeitpunktes des Blutflussvolumens in der V. umbilicalis wurde eine große Datenmenge im low-risk Kollektiv ab der 20. SSW bis zum Entbindungszeitpunkt erhoben (Barbera et al. 1999, Chen et al. 1986, Kiserud et al. 2000). In diesem Zeitraum konnten auch bereits signifikante Unterschiede des venösen Blutflussvolumens zwischen unauffälligen und wachstumsretardierten Feten nachgewiesen werden (Tchirikov et al. 1998, Ferrazzi et al. 2000). Ob frühere Untersuchungen klinisch indiziert sind, ist aufgrund der geringen Datenmenge aus dem ersten und dem frühen zweiten Trimenon noch unklar.

Die Bestimmung der umbilicalvenösen Blutflussrate in der 22.-40. SSW hat nach Gill et al. (1984) eine hohe Sensitivität hinsichtlich einer IUGR. Laurin et al. (1987 b) konnten dies mit ihrer Studie für das dritte Trimenon bestätigen, das Blutflussvolumen in der V. umbilicalis korrelierte zudem mit einer erhöhten operativen Entbindungsrate und einem niedrigen 1 min APGAR-Wert. Tchirikov et al. (1998) untersuchten ein unselektiertes Kollektiv in der 17.-41. SSW hinsichtlich der Prädiktion eines pathologischen fetalen Outcomes und fanden eine Sensitivität von 85% für den venös-arteriellen Index (VAI).

Ein erster Einsatz der umbilicalvenösen Blutflussvolumenmessung zum Zeitpunkt des fetalen Organscreenings (19.-22.SSW) erscheint daher sinnvoll und empfehlenswert, da so eine frühzeitige Identifikation beeinträchtigter Feten möglich wird und durch engmaschige Kontrolluntersuchungen die Beendigung der Schwangerschaft rechtzeitig indiziert werden kann.

Die hämodynamischen Veränderungen der uteroplazentofetalen Einheit hypoxiegefährdeter Feten sind komplex (Baschat et al. 2001 b), es kann daher nicht die dopplersonographische Analyse nur eines bestimmten Gefäßes oder einer Kreislaufseite zur Beurteilung des fetalen Zustandes ausreichend sein.

Bei der Betrachtung des umbilicalvenösen Blutflussvolumens wachstumsretardierter Feten zeigte sich eine signifikante und progrediente Reduktion von nUV mit ansteigenden Widerstandsindices in der A. umbilicalis gegenüber der unauffälligen Kontrollpopulation (Ferrazzi et al. 2000). Kiserud et al. (2006) konnten zeitgleich mit der arteriellen Widerstandserhöhung und der sukzessiven Abnahme des venösen Blutflussvolumens ein zunehmendes Shuntvolumen über den Ductus venosus bei 64 IUGR-Feten messen. Diese Feten befinden sich noch in einem Stadium der Kompensation. Treten zusätzlich pathologische Flussmuster der herznahen Venen (Ductus venosus, V. cava inferior, V. umbilicalis) auf, so spricht dies für eine drohende kardiale Dekompensation aufgrund myokardialer Hypoxie (Hecher 1997 a, Baschat 2003 b).

Die klinische Bedeutung pathologischer Blutflussmuster im Ductus venosus bei der Überwachung von Risikoschwangerschaften gilt als erwiesen (Harman und

Baschat 2003), in verschiedenen Studien zeigte sich der Null- oder Umkehrfluss im DV im Vergleich mit pathologischen Blutflussverhältnissen in der A. umbilicalis und Pulsationen der Umbilicalvene als stärkster prädiktiver Wert in Bezug auf den perinatalen und neonatalen Tod (Baschat et al. 2000, Ozcan et al. 1998). Treten erst herzschragsynchrone Pulsationen in der V. umbilicalis als Zeichen beginnender kardialer Dekompensation auf, so ist dies mit einer hohen fetalen Mortalität verbunden (Hecher 1997 a). Baschat et al. (2003 b) zeigten einen hohen prädiktiven Wert umbilicalvenöser Pulsationen hinsichtlich des neonatalen Todes bzw. einer Totgeburt auf. Allerdings hat dieses Phänomen nur eine sehr geringe, klinisch nicht relevante Sensitivität, da venöse Pulsationen selbst bei beeinträchtigten Feten sehr selten zu finden sind (Harman und Baschat 2003).

Der „klassische“ Verlauf der hämodynamischen Anpassungsvorgänge chronisch mangelversorgter Feten wurde mehrfach beschrieben. Zunächst reagiert der Fet mit einer Kreislaufzentralisation, deren dopplersonographisches Korrelat die steigende CPR darstellt, bei erschöpfenden Energiereserven und drohender kardialer Dekompensation treten zunehmend pathologische venöse Blutflusskurven auf (Ferrazzi et al. 2002). Baschat und Harman (2001 a) erstellten einen Algorithmus zur Vorgehensweise bei der Überwachung wachstumsretardierter Feten anhand dieser dopplersonographisch nachvollziehbaren hämodynamischen Veränderungen sowie der Fruchtwassermenge und dem biophysikalischen Profil des Feten. Dieser verdeutlicht die Korrelation pathologischer Blutflussmuster des Ductus venosus und der V. umbilicalis mit einer fetalen Hypoxie, drohender Azidose, Asphyxie und Totgeburt sowie einer hohen perinatalen Mortalität. Das hohe Azidoserisiko im Falle pathologischer venöser Blutflussmuster, welches im Stadium der arteriellen Redistribution noch geringer ausgeprägt ist (Hecher 1997 a), muß bei der Frage nach dem Entbindungszeitpunkt dieser Hochrisikopatienten bedacht werden.

Weiterhin wird zum Zeitpunkt des Auftretens einer pathologischen fetalen Herzfrequenzanalyse bereits eine Azidoserate von 77% beschrieben (Ferrazzi et al. 2002). Mehrere Arbeitsgruppen beschreiben das Auftreten pathologischer Blutflussmuster im DV und Pulsationen in der V. umbilicalis bereits Tage vor dem Auftreten pathologischer CTG-Veränderungen, daher kommt diesem Zeitraum größte Bedeutung bei der Festlegung des Entbindungszeitpunktes zu (Hecher und Hackelöer 1997 b, Laurin et al. 1987 a, Huisman 2001).

Eine Längsschnittstudie an 110 wachstumsretardierten Feten zeigte zudem, dass insbesondere Feten mit pathologischem Blutflussmuster im DV **und** pathologischen Kurzzeitvariationen im Analyse-CTG, die vor der vollendeten 32. SSW geboren wurden, eine signifikant erhöhte Mortalität aufwiesen im Gegensatz zu Feten, bei denen nur einer der beiden Parameter pathologisch war (Hecher et al. 2001).

Diese durch große Unreife und chronische Mangelversorgung extrem gefährdeten Feten sind derzeit Gegenstand aktueller Forschungsprojekte zur Bedeutung der computerisierten fetalen Herzfrequenzanalyse und pathologischer Blutflussmuster im DV hinsichtlich des Entbindungszeitpunktes und des fetalen (Langzeit-) Outcomes (Lees und Baumgartner 2005).

Es ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt unmöglich, die venösen präkordialen Gefäße bei der Zustandsbeurteilung schwer hypoxiegefährdeter Feten außer Acht zu lassen. Zur Beurteilung ihrer Bedeutung im „low-risk“ Kollektiv wären weitere prospektive, auch longitudinal angelegte Studien wünschenswert.

Die geringe Anzahl von Untersuchungen des umbilicalvenösen Blutflussvolumens in unselektierten Kollektiven, besonders hinsichtlich der Korrelation mit dem fetalen Outcome, erschwert den Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Es sollten Richtlinien für die quantitative Blutflussmessung in der V. umbilicalis etabliert werden, denn eine standardisierte Vorgehensweise würde zur Vergleichbarkeit der Messdaten verschiedener Untersuchungsgruppen beitragen. Bei der Bestimmung des Gefäßdurchmessers misst der überwiegende Teil der Untersucher von „innen nach innen“ (Eik-Nes et al. 1982, Tchirikov et al. 2002) und der Insonationswinkel von $\leq 60^\circ$ sollte die minimale Voraussetzung für die Verwertbarkeit der Daten darstellen. Die Messung im Bereich des intraabdominalen Gefäßanteiles der V. umbilicalis und im Bereich der freien Schlinge werden zwar als gleichwertig beschrieben (Kohl und Silverman 1996), ein einheitlicher Messort sollte aber in Hinsicht auf eine noch bessere Vergleichbarkeit vereinbart werden.

Das standardisierte Blutflussvolumen wird sehr unterschiedlich definiert. Die weitverbreitete Definition von nUV als Blutflussvolumen in Relation zum fetalen Schätzwert birgt zudem die Problematik des Messfehlers der fetalen Biometrie von ca. 15% (Hadlock et al. 1984). Dieser Fehler verstärkt sich noch bei der Untersuchung von Feten mit IUGR und unproportioniertem Wachstum, da sie zumeist mit Gewichtsformeln für unauffällig entwickelte Feten beurteilt werden (Rigano et al. 2001). Ferrazzi et al. (2000) waren der Meinung, der fetale Kopfumfang, der am geringsten durch eine intrauterine Wachstumsretardierung beeinflusst wird, sei besser für die Definition von nUV geeignet, Rigano et al. (2001) bevorzugten den fetalen Abdomenumfang, da dieser als erster Biometrieparameter durch die Mangelversorgung beeinträchtigt wird. Auch die Bestimmung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit in der V. umbilicalis ist Gegenstand der Kritik. So ist ebenfalls die Arbeitsgruppe von Ferrazzi et al. (2000) überzeugt, dass die Verwendung der automatisch kalkulierten intensitätsgewichteten mittleren Blutflussgeschwindigkeit (iVmean), die wir und auch mehrere andere Untersucher anwendeten (Laurin et al. 1987 a/b, Gill et al. 1981, Tchirikov et al. 1998), zur Überschätzung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit führt. In einer neueren Arbeit von Ferrazzi (2001) stellt dieser die Frage, ob nicht nur die Vmean in der Umbilicalvene zur Beurteilung des fetalen Versorgungszustandes verwendet werden sollte, da die Reduktion des venösen Blutflussvolumens ohnehin durch die geringere Vmean bedingt ist (Lees et al. 1999, Rigano et al. 2001). Die Problematik der Messung des Gefäßdurchmessers, der im Quadrat in die Berechnung des Blutflussvolumens eingeht, könnte so umgangen werden. Diese Vorgehensweise würde allerdings einen großen Vorteil der quantitativen Blutflussmessung zunichte machen: Das umbilicalvenöse Blutflussvolumen spiegelt im Gegensatz zu den relativen Dopplerindices die unmittelbare momentane Versorgungslage des Feten wider. Alternative Untersuchungstechniken mittels Magnetresonanz oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie der dreidimensionalen Ultraschall könnten in Zukunft die Messung von Blutflussvolumina noch verbessern (Tchirikov et al. 2006).

Die vorliegende prospektive Studie diente der Untersuchung der Wertigkeit einmaliger dopplersonographischer Blutflussvolumenmessungen in der V. umbilicalis hinsichtlich der Identifikation perinatal gefährdeter Feten in einem unselektierten Kollektiv in der 17. bis 40. SSW.

Es wurden neben der Messung des umbilicalvenösen Blutflussvolumens verschiedene uteroplazentare und fetale arterielle Gefäße dopplersonographisch untersucht und der jeweilige prädiktive Wert der verschiedenen Parameter in Bezug auf ein pathologisches fetales Outcome bei Geburt ermittelt.

Weiterhin wurde das Verhalten der erhobenen venösen Messgrößen in Relation zum Gestationsalter, zum fetalen Schätzwert und zu einem postpartalen Risikoscore und die möglichen Unterschiede zwischen Feten mit pathologischem Outcome und einer unauffälligen Kontrollgruppe hinsichtlich aller dopplersonographischen Messungen sowie verschiedener Entbindungsdaten untersucht.

Der Vergleich der ermittelten Normwerte der quantitativen Blutflussrate in der V. umbilicalis stellte kein Problem dar, da hierzu ausreichend Studien an „low-risk“ Kollektiven vorliegen (Barbera et al. 1999, Acharya et al. 2005). Die Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich des prädiktiven Wertes in Bezug auf ein pathologisches fetales Outcome und der Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen mit unauffälligem und pathologischem Outcome erwies sich als schwieriger. Die meisten Arbeitsgruppen führten ihre Untersuchungen an „high-risk“ Kollektiven meist wachstumsretardierter Feten durch, so dass im Gegensatz zur eigenen Studie an einem unselektiertem Kollektiv eine andere Datengrundlage gegeben war.

Nur wenige Autoren überprüften die diagnostische Kraft des umbilicalvenösen Blutflussvolumens hinsichtlich verschiedener Outcomedaten wie pH- oder APGAR-Wert, dem Entbindungsmodus oder auch dem Auftreten einer intrauterinen Wachstumsretardierung (Laurin et al. 1987 b) bzw. überprüften unauffällige und IUGR-Feten auf mögliche Unterschiede dieser Parameter (Di Naro et al. 2002).

Die diagnostische Kraft von UV flow hinsichtlich einer intrauterinen Wachstumsretardierung sowie der fetalen Mortalität und Morbidität untersuchten Gill et al. (1984 und 1993), Giles et al. (1986) und Benson et al. (1988), allerdings wiederum nur in „high-risk“ Kollektiven. Bezüglich des Untersuchungszeitraumes ähnelten die Studien von Gill et al. der eigenen Untersuchung (22.-40.SSW), Giles et al. führten die Messungen nur im dritten Trimenon durch, was den Vergleich der Resultate nur bedingt ermöglicht.

Einzig Tchirikov et al. (2002) überprüften retrospektiv die diagnostische Kraft des Blutflussvolumens in der V. umbilicalis gegenüber derjenigen anderer dopplersonographischer Parameter in einem unselektierten Kollektiv und hinsichtlich eines pathologischen Outcomes. Das umbilicalvenöse Blutflussvolumen wurde dabei aber nur indirekt in Form des venös-arteriellen Index (VAI) im Sinne der Fragestellung untersucht.

Die dopplersonographischen Messergebnisse dieser Studie belegen erneut den linearen Anstieg des umbilicalvenösen Blutflussvolumens und den Abfall des standardisierten Blutflussvolumens mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter. Es können signifikante Unterschiede hinsichtlich aller untersuchten venösen und auch arteriellen dopplersonographischen Parameter zwischen Feten mit unauffälligem und solchen mit pathologischem Outcome außer für den PI der Aorta fetalis aufgezeigt werden.

Dies deckt sich bezüglich der Resultate für die V. umbilicalis, die im zentralen Interesse der Untersuchung stand, mit den Ergebnissen der Blutflussmessungen an „high-risk“ Kollektiven (Laurin et al. 1987a/b, Tchirikov et al. 1998).

Die diagnostische Kraft von nUV allein war in dem unselektierten Kollektiv der vorliegenden Studie im Gegensatz zu Untersuchungen an „high-risk“ Kollektiven geringer ausgeprägt (Gill et al. 1993, Benson et al. 1988 (Metaanalyse)), jedoch für den venös-arteriellen Index (VAI) aus nUV und PI der A. umbilicalis ließ sich eine Sensitivität von 68% bei einem Anteil falsch-positiver Ergebnisse von 7,1% ableiten (cut-off 100ml/min/kg). Hinsichtlich der Prädiktion einer fetalen Wachstumsretardierung lag die Sensitivität von VAI mit 70% noch höher. Der venös-arterielle Index korrelierte zudem mit einer erhöhten Rate an Frühgeburtlichkeit, IUGR und Schnittentbindungen. Neugeborene mit einem VAI unter 100 ml/min/kg zeigten einen signifikant größeren Anteil an Verlegungen auf die neonatologische Intensivstation und mussten signifikant häufiger beatmet werden.

Unter Berücksichtigung aller, in der vorliegenden Arbeit ausführlich dargestellten Ergebnisse, lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

Dank moderner Ultraschalltechnik ist die Messung und Analyse der Blutflussrate in der V. umbilicalis problemlos und reproduzierbar möglich, so dass auch neue Anwendungsbereiche wie die Beurteilung der Blutflussverhältnisse bei fetofetalem Transfusionssyndrom (Baschat et al. 2006 b, Yamamoto et al. 2007) erschlossen werden können.

Die dopplersonographische Blutflussvolumenmessung in der V. umbilicalis bietet wichtige Informationen hinsichtlich des aktuellen fetalen Versorgungszustandes und korreliert mit dem fetalen Outcome.

In Kombination mit dem PI der A. umbilicalis als venös-arterieller Index (VAI) kommt dem umbilicalvenösen Blutflussvolumen auch in einem unselektierten Kollektiv ein prädiktiver Wert zu. Aus der vorliegenden Datenmenge lässt sich für nUV und VAI ein Grenzwert von 100 ml/min/kg ableiten.

Um diese Ergebnisse zu bestätigen und die Frage des klinischen Wertes umbilicalvenöser Blutflussvolumenmessungen im unselektierten Kollektiv definitiv zu klären, sind weitere prospektive Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung erfolgte zur Klärung des prädiktiven Wertes einer einmaligen prospektiven dopplersonographischen Messung des Blufflussvolumens in der V. umbilicalis im Vergleich zu anderen dopplersonographischen Untersuchungen uteroplazentarer und fetaler Gefäße in der 17.-40. SSW an einem unselektiertem Schwangerenkollektiv.

Es wurden die Messdaten von 169 Schwangeren mit intakter Einlingsgravidität in die Auswertung übernommen. Das fetale Schätzwert wurde anhand von Kopfumfang, Abdomenumfang und Femurlänge errechnet (Hadlock et al. 1984). Alle dopplersonographischen und fetometrischen Untersuchungen erfolgten transabdominal mit einem 5-7 MHz Konvexschallkopf an einem von zwei möglichen Geräten (HDI 3000 oder HDI 5000, Advanced Technology Laboratories (ATL), Solingen, Deutschland).

Die dopplersonographische Blufflussanalyse erfolgte durch Bestimmung des Gefäßdurchmessers, der V mean, des Blufflussvolumens und des standardisierten Blufflussvolumens der V. umbilicalis, des PI und RI und ggf. Registrierung einer postsystolischen Inzisur („notching“) der A. uterina beidseits, des PI und RI der A. umbilicalis, des PI, RI und V mean der Aorta descendens und des PI und RI der A. cerebri media. Zusätzlich wurden der venös-arterielle Index (VAI) und der cerebroplazentare Index (CPR) berechnet.

In die statistische Auswertung gingen der PI der Aorta descendens, der PI der Umbilikalarterie, der RI der plazentafernen A. uterina und/oder „notching“ beidseits, der PI der A. cerebri media, die mittlere Blufflussgeschwindigkeit der Umbilikalvene (UV Vmean), der Durchmesser der V. umbilicalis, das Blufflussvolumen (UV flow) und das standardisierte Blufflussvolumen in der V. umbilicalis ($nUV = UV \text{ flow} / \text{sonographisch geschätztes fetales Gewicht zum Messzeitpunkt in kg}$) sowie VAI und CPR ein. Die venösen Untersuchungsergebnisse hatten keinen Einfluss auf die klinische Vorgehensweise.

Das Gesamtkollektiv wurde nach Auswertung aller Entbindungsdaten anhand eines Risikoscores in zwei Gruppen mit unauffälligem (n=144) und pathologischem Outcome (n=25) unterteilt. Der Risikoscore wurde durch die Parameter arterieller Nabelschnur-pH-Wert, APGAR-Wert nach 1 min, Geburtsgewicht, Schwangerschaftsalter bei Geburt, Beatmung und Verlegung in die Kinderklinik oder neonatologische Intensivstation definiert.

Der Vergleich der beiden Untergruppen zeigte signifikante Unterschiede für alle Scoreparameter außer dem pH-Wert und auch aller dopplersonographischen Messwerte außer dem PI der Aorta descendens.

Die stärkste diagnostische Kraft zur Vorhersage eines pathologischen Outcome und einer intrauterinen Wachstumsretardierung ließ sich für den venös-arteriellen Index (VAI) nachweisen, ähnliche Werte fanden sich für die CPR.

Für diese beiden Indices ergibt sich aufgrund der vorliegenden Untersuchung im unselektierten Kollektiv ein klinischer Stellenwert für die zukünftige Risikoselektion. Der venös-arterielle Index vereint die Beobachtung und Analyse des arteriellen und venösen fetalen Kreislaufabschnittes in einem Parameter.

Der Kombination aus der Quantifizierung der plazentaren Durchblutung (nUV) und der Bestimmung der präplazentaren Widerstandsverhältnisse (UA_PI) kommt im Gegensatz zu den Einzelfaktoren ein höherer klinischer Stellenwert für die Prädiktion eines pathologischen fetalen Outcomes zu.

6 Literatur

Acharya G, Wilsgaard T, Rosvold Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for umbilical vein blood flow in the second half of pregnancy based on longitudinal data. *Prenat Diagn* 2005;25:99-111

AIUM (American Institute of Ultrasound in Medicine): Bioeffects & Safety of Diagnostic Ultrasound. AIUM Laurel MD 1993

Albuquerque CA, Smith KR, Johnson C, Chao R, Harding R. Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Hum Dev* 2004;80:31-42

Almström H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, Arstrom A, Maršál K. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet* 1992;340:936-40

Altman DG. Practical statistics for medical research. 1. CRC Press reprint 1999. Chapman & Hall London

Assali NS, Rauramo L, Peltonen T. Measurement of uterine bloodflow and uterine metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1960;79:86-98

Barbera A, Galan HL, Ferrazzi E, Rigano S, Józwik M, Battaglia FC, Pardi G. Relationship of umbilical vein blood flow to growth parameters in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:174-9

Barcroft J, Flexner LB, McClurkin T. *J Physiol* 1934 ;82:498

Barcroft J, Kennedy JA, Mason MF. *J Physiol* 1939;95:269

Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Diedrich K. Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome - the "heart-sparing effect". *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:162-72

Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:407-13

Baschat AA, Harman CR. Antenatal assessment of the growth-restricted fetus. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001a;13:161-8

Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001b;18:571-7

Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;21:1-8

Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003b;22:240-5

Baschat AA. Relationship between placental blood flow resistance and precordial venous Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003c;22:561-6

Baschat AA. CME review article: Pathophysiology of Fetal Growth Restriction: Implications for Diagnosis and Surveillance. *Obstet Gynecol Surv* 2004a;59:617-27

Baschat AA. Perinatal Doppler: clinical application of physiological principles - lecture around live demonstration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004b;24:237

Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004c;23:111-18

Baschat AA. The fetal circulation and essential organs - a new twist to an old tale. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006a;27:349-54

Baschat AA, Tchirikov M, Huber A, Glosemeier P. Umbilical venous volume flow in untreated and treated twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006b;28:379-80

Becker V. Morphologische Reaktionsweise der Plazenta. In: Schiebler TH, Kubli F (Hrsg.): *Die Plazenta des Menschen* 1981. Georg Thieme Verlag Stuttgart: 252-61

Bellotti M, Pennatti G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1347-58

Benson CB, Doubilet PM. Doppler criteria for intrauterine growth retardation: predictive values. *J Ultrasound Med* 1988;7:655-59

Bieniarz J, Yoshida T, Romero-Salinas G. Aortocaval compression by the uterus in late human pregnancy. IV. Circulatory homeostasis by preferential perfusion of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:19-31

Bilardo CM, Muller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high-risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:288-94

Boito S, Struijk PC, Ursem NTC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Umbilical venous volume flow in the normally developing and growth-restricted human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:344-9

Boito S, Ursem NTC, Struijk PC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Umbilical venous volume flow and fetal behavioral states in the normally developing fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:138-42

Bonds DR, Mwape B, Kumar S, Gabbe SB. Human fetal weight and placental weight growth curves. A mathematical analysis from a population at sea level. *Biol Neonate* 1984;45:261-74

Bosward KL, Barnett SB, Wood AKW, Edwards MI, Kossoff G: Heating of guinea-pig fetal brain during exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:415-25

Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:989-95

Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177-91

Bruner JP, Forouzan I. Smoking and buccally administered nicotine. Acute effect on uterine and umbilical artery Doppler flow velocity waveforms. *J Reprod Med* 1991;36:435-40

Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*;1983:675-7

Challis DE, Warren PS, Gill RW. The significance of high umbilical venous blood flow measurements in a high-risk population. *J Ultrasound Med* 1995;14:907-12

Chantraine F, Reihls T, Henrich W, Tutschek B. Volumen-Flussmessung mit "Colour Velocity Imaging (CVI)": Technik der Messung in der intrahepatischen fetalen Vena umbilicalis. *Zentralbl Gynakol* 2003;125:179-82

Chaoui R. The fetal "heart-sparing" effect detected by the assessment of coronary blood flow: a further ominous sign of fetal compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:5-9

Chen HY, Lu CC, Cheng YT, Hsieh FJ, Liu JY. Antenatal measurement of fetal umbilical venous flow by pulsed Doppler and B-mode ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1986;5:319-21

Cohnstein J, Zuntz N. Untersuchungen über das Blut, den Kreislauf und die Atmung beim Säugetierfötus. Hrsg: Pflüger E. *Archiv für Physiologie* 1894;34:173-236

Connors G, Gillis S, Hunse C, Gagnon R, Richardson B. The interaction of behavioural state, heart rate and resistance index in the human fetus. *J Dev Physiol* 1991;15:331-6

Dawes GS. The foetal circulation. In: Dawes (ed.): Foetal and neonatal physiology. Yearbook Medical Publishers 1968. Chicago: 91-105

De Vore GR, Horenstein J. Ductus venosus index: a method for evaluating right ventricular preload in the second trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:338-42

Devine PA, Bracero LA, Lysikiewicz A, Evans R, Womack S, Byrne DW. Middle cerebral to umbilical artery Doppler ratio in post-date pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994;84:856-60

Di Naro E, Raio L, Ghezzi F, Franchi M, Romano F, D'Addario V. Longitudinal umbilical vein blood flow changes in normal and growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:527-33

Doppler JC. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandl d königl böhmischen Gesellsch d Wiss* 1842;5:467-82

EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology): Clinical Safety Statement 1998. *Europ J Ultrasound* 1998;8:67-68

Eik-Nes SH, Brubakk AO, Ulstein MK. Measurement of human fetal blood flow. *Br Med J* 1980;280:283-4

Eik-Nes SH, Maršál K, Brubakk AO, Kristofferson K, Ulstein M. Ultrasonic measurement of human fetal blood flow. *J Biomed Eng* 1982;4:28-36

Eik-Nes SH, Maršál K, Kristoffersen K. Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus. *Ultrasound Med Biol* 1984;10:329-37

Erskine RLA, Ritchie JWK. Quantitative measurement of fetal blood flow using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:600-4

Ertan AK, He JP, Hendrik HJ, Holländer M, Limbach HG, Schmidt W. Reverse flow in den fetalen Gefäßen - Klinische Bedeutung und perinatale Auffälligkeiten. *Z Geburtsh Neonatol* 2004;208:141-9

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;19:140-6

Ferrazzi E, Rigano S, Bozzo M, Belotti M, Giovannini N, Galan H, Battaglia FC. Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:432-8

Ferrazzi E. Measurement of venous blood flow in the human fetus: a dream comes true, but now for some standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:1-4

FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *British Medical Journal* 1977;2:1450-1

Förster D, Tchirikov M, Hüneke B: Dopplersonographische Blutflussvolumenmessungen in der Vena umbilicalis zur Identifikation perinatal gefährdeter Feten. Arch Gynecol Obstet 2002;267:S102

Frey H, Sohn C. Sicherheitsaspekte der Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft. In: Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W (Hrsg.) Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. vollständig überarbeitete Auflage 2003. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York: 561-65

Gembruch U, Krapp M, Baumann P. Changes of venous blood flow velocity waveforms in fetuses with supraventricular tachycardia. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;5:394-9

Gerson AG, Wallace DM, Stiller RJ, Paul D, Weiner S, Bolognese RJ. Doppler evaluation of umbilical venous and arterial blood flow in the second and the third trimesters of normal pregnancy. Obstet Gynecol 1987;70:622-6

Giles WB, Lingman G, Maršál K, Trudinger BJ. Fetal volume blood flow and umbilical artery flow velocity waveform analysis: a comparison. Br J Obstet Gynaecol 1986;93:461-5

Gill RW, Kossoff G, Warren PS, Garrett WJ. Umbilical venous flow in normal and complicated pregnancy. Ultrasound Med Biol 1984;10:349-63

Gill RW, Trudinger BJ, Garrett WJ, Kossoff G, Warren PS. Fetal umbilical venous flow measured in utero by pulsed Doppler and B-mode ultrasound I. Normal pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1981;139:720-5

Gill RW, Warren PS, Garrett WJ, Kossoff G, Stewart A. Umbilical vein blood flow. In: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S, eds. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1993:587-95

Gill RW. Doppler Ultrasound - Physical Aspects. Semin Perinatol 1987;11:292-9

Gill RW. Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and sources of error. Ultrasound Med Biol 1985;11:625-41

Gill RW. Pulsed Doppler with B-mode imaging for quantitative blood flow measurement. Ultrasound Med Biol 1979;5:223-35

Gonser M, Kahle P. Estimated linear relationship between ductus venosus index and gestational age. Ultrasound Obstet Gynecol 1994;4:85-6

Gosling RG, King DH. Ultrasonic angiography. In: Marcus AW, Adamson L (eds.): Arteries and veins. Churchill Livingstone Edinburgh 1975:61-98

Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol 1992;79:416-20

Greenfield ADM, Sheperd JT, Whelan RF. The rate of blood flow in the umbilical cord. *Lancet* 1951;2:422

Griffin D, Cohen-Overbeek T, Campbell S. Fetal and utero-placental blood flow. *Clin Obstet Gynaecol* 1983;10:565-602

Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, Tulzer G, Cohen AW, Weiner S. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1991a;164:33-7

Gudmundsson S, Maršál K. Blood velocity waveforms in the fetal aorta and umbilical artery as predictors of fetal outcome: a comparison. *Am J Perinatol* 1991b;8:1-6

Hadlock F, Harrist R, Carpenter R, Deter R, Park S. Sonographic estimation of fetal weight: the value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984;150:535-40

Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing: which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:147-57

Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-or-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8

Haugen G, Kiserud T, Godfrey K, Crozier S, Hanson M. Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:599-605

Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville J, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GHA. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564-70

Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995a;91:129-38

Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:381-90

Hecher K, Campbell S. Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:68-83

Hecher K, Hackelöer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997b;9:152-61

Hecher K, Spornol R, Stettner H, Szalay S. Potential for diagnosing imminent risk to appropriate- and small-for-gestational age fetuses by Doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:266-71

Hecher K, Ville Y, Snijders R, Nicolaidis K. Doppler studies of the fetal circulation in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995b;5:318-24

Hecher K. Was sagen venöse Blutflusskurven über die Funktion des fetalen Herzens aus? *Gynäkologe* 1997a;30:222-9

Henderson I, Willson K, Iago IR, Whittingham TA. A survey of the acoustic outputs of diagnostic ultrasound equipment in current clinical use. *Ultrasound Med Biol* 1995;21:699-705

Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Maršál K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:438-42

Heyl W, Funk A, Reineke T, Rath W. Pulsation of blood flow in the umbilical vein during the second trimester of pregnancy correlated to fetal malformation and chromosomal aberration. *J Perinat Med* 1998;26:278-83

Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S. Two types of umbilical vein pulsations and outcome of high-risk pregnancy. *Early Hum Dev* 2001;61:111-7

Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansmann M. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:233-9

Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Flow velocity waveforms in the fetal inferior vena during the second half of normal pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:679-82

Huisman TW, van den Eijnde SM, Stewart PA, Wladimiroff JW. Changes in inferior vena cava blood flow velocity and diameter during breathing movements in the human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:26-30

Huisman TW. Doppler assessment of the fetal venous system. *Semin Perinatol* 2001;25:21-31

Huisman TWA, Gittenberger-de Groot AC, Wladimiroff JW. Recognition of a fetal subdiaphragmatic venous vestibulum essential for fetal venous Doppler assessment. *Pediatr Res* 1992;32:338-41

Hüneke B, Carstensen MH, Schröder HJ, Günther M. Perinatal outcome in fetuses with loss of end-diastolic blood flow velocities in the descending aorta and/or umbilical arteries. *Gynecol Obstet Invest* 1991;32:167-72

ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology). Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:100

Jouppila P, Kirkinen P, Eik-Nes S. Acute effect of maternal smoking on the human fetal blood flow. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:7-10

Jouppila P, Kirkinen P, Puukka R. Correlation between umbilical vein blood flow and umbilical blood viscosity in normal and complicated pregnancies. *Arch Gynecol* 1986;237:191-97

Jouppila P, Kirkinen P. Umbilical vein blood flow as an indicator of fetal hypoxia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984a;91:107-10

Jouppila P, Kirkinen P. Umbilical vein blood flow in the human fetus in cases of maternal and fetal anaemia and uterine bleeding. *Ultrasound Med Biol* 1984b;10:365-70

Kanzaki T, Murakami M, Kobayashi H, Chiba Y. Characteristic abnormal blood flow patterns of the inferior vena cava in fetal arrhythmias. *J Matern Fetal Invest* 1991;1:35-9

Kanzaki T, Chiba Y. Evaluation of the preload condition of the fetus by inferior vena caval blood flow pattern. *Fetal Diagn Ther* 1990;5:168-74

Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-59

Kilavuz Ö, Vetter K, Kiserud T, Vetter P. The left portal vein is the watershed of the fetal venous system. *J Perinat Med* 2003;31:184-7

Kilavuz Ö, Vetter K. The umbilical ring - the first rapid in the fetoplacental venous system. *J Perinat Med* 1998;26:120-2

Kirkinen P, Jouppila P, Eik-Nes SH. Umbilical vein blood flow in rhesus-isoimmunization. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:640-3

Kirkinen P, Jouppila P. Ultrasonic measurement of human umbilical circulation in various pregnancy complications. In: Sanders RC, Hill M (eds.): *Ultrasound annual* 1983. Raven New York, 153-62

Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:109-14

Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:389-96

Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:143-9

- Kiserud T, Kilavuz Ö, Hellevik LR. Venous pulsation in the fetal left portal branch: the effect of pulse and flow direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:359-64
- Kiserud T, Press K, Ebbing C, Rasmussen S. The degree of shunting in growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:238
- Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:147-53
- Kiserud T, Rasmussen S. How repeat measurements affect the mean diameter of the umbilical vein and the ductus venosus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:419-25
- Kiserud T. The ductus venosus. *Semin Perinatol* 2001;25:11-20
- Kiserud T. Umbilical venous blood flow and reference ranges (Letter to the editor). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:1081
- Kohl T, Silverman NH. Evaluation of umbilical venous blood flow by Doppler color flow mapping and conventional ultrasonographic methods. *J Ultrasound Med* 1996;15:465-73
- Künzel W, Jovanovic V, Grüßner S. Der Blutfluß in der Vena und Arteria umbilicalis während der Schwangerschaft. *Geburtsh u Frauenheilk* 1991;51:513-22
- Kurjak A, Rajhvajn B. Ultrasonic measurements of umbilical blood flow in normal and complicated pregnancies. *J Perinat Med* 1982;10:3-16
- Laurin J, Lingman G, Maršál K, Persson PH. Fetal Blood Flow in Pregnancies complicated by Intrauterine Growth Retardation. *Obstet Gynecol* 1987a;69:895-902
- Laurin J, Maršál K, Persson PH, Lingman G. Ultrasound measurement of fetal blood flow in predicting fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1987b;94:940-8
- Lees C, Albaiges G, Deane C, Parra M, Nicolaides KH. Assessment of umbilical arterial and venous flow using color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:250-5
- Lees C, Baumgartner H. Editorial The TRUFFLE study - a collaborative publicly funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:105-7
- Lind J, Wigelius C. *Cold Spring Har Symp Quant Biol* 1954;19:109
- Lingman G, Maršál K. Fetal central blood circulation in the third trimester of normal pregnancy - a longitudinal study. I. Aortic and umbilical blood flow. *Early Hum Dev* 1986;13:137-50

Manning FA, Bondagji N, Harman CR, Casiro O, Menticoglou S, Morison I. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:557-77

Maršál K, Lindblad A, Lingman G. Fetal circulatory changes associated with cardiac arrhythmia, smoking and experimental asphyxia. In: Sheldon CD, Evans DH, Salvage JR (eds.): *Obstetric and neonatal blood flow*. London 1987, 59-66

Maršál K. Editorial The output display standard: has it missed its target? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:211-4

Maršál K. Rational use of Doppler ultrasound in perinatal medicine. *J Perinat Med* 1994;22:463-74

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaidis KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10

Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:598-604

Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG* 2002;109:1015-9

McCallum WD, Williams CS, Napel S, Daigle RE. Fetal blood velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:425-9

McCallum WD. Thermodilution measurement of human umbilical blood flow at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:491-6

Merz E (Hrsg.). *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (Band 2: Geburtshilfe) 2. Auflage (neu bearb. und erw.)* 2002. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York

Meyberg GC, Sohn C, Solomayer EF, Bastert G. Doppler-Score zur Beurteilung des perinatalen Risikos. *Zentralblatt Gynakol* 1997;119:383-9

Nakai Y, Miyazaki Y, Matsuoka Y, Matsumoto M, Imanaka M, Ogita S. Pulsatile umbilical venous flow and its clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:977-80

Newnham JP, Doherty DA, Kendall GE, Zubrick SR, Landau LL, Stanley FJ. Effect of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:2038-44

Ozcan T, Sbracia M, d'Ancona RL, Copel JA, Mari G. Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:39-44

Pennati G, Bellotti M, Ferrazzi E, Rigano S, Garberi A. Hemodynamic changes across the human ductus venosus: a comparison between clinical findings and mathematical calculations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:383-91

Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. In: Peronneau P : *Velocimetrie Ultrasonore Doppler*. Inserm Paris 1974:213

Rasmussen K. Quantitative blood flow in the fetal descending aorta and umbilical vein in normal pregnancies. Longitudinal and cross-sectional studies. *Scand J Clin Lab Invest* 1987;47:319-24

Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cardiol*;1986;8:391-5

Regnault TRH, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. Placental development in normal and compromised pregnancies - a review. *Placenta* 2002;23:S119-S129

Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490-6

Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:834-8

Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate - and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1271-80

Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Umbilical vein pulsations: A physiologic finding in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:675-7

Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994;39:15-26

Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967;93:581-92

Romero R, Kalache KD, Kadar N. Opinion - Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography or the biophysical profile? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:118-21

Sadler TW. *Medizinische Embryologie - Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 9. überarbeitete und neugestaltete Auflage 1998. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York

Saling E. Die O₂-Sparschaltung des fetalen Kreislaufes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1966;4:413-9

Salvesen KA, Eik-Nes SH. Ultrasound during pregnancy and birthweight, childhood malignancies and neurological development. *Ultrasound Med Biol* 1999a;25:1025-31

Salvesen KA, Eik-Nes SH. Ultrasound during pregnancy and subsequent childhood non-righthandedness: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999b;13:241-6

Sindberg-Eriksen P, Maršál K. Acute effects of maternal smoking on fetal blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:391-7

Sindberg-Eriksen P, Maršál K. Circulatory changes in the fetal aorta after maternal smoking. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:301-5

Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W (Hrsg.). *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. vollständig überarbeitete Auflage 2003. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York

Stembera ZK, Hodr J, Ganz V, Fronek A. Measurement of umbilical cord blood flow by local thermodilution. *Am J Obstet Gynecol* 1964;90:531-6

Sutton MST, Theard MA, Bhatia SJS, Plappert T, Saltzman DH, Doubilet P. Changes in placental blood flow in the normal human fetus with gestational age. *Pediatr Res* 1990;28:383-7

Tchirikov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schoder V, Schröder HJ. Umbilical vein blood volume flow rate and umbilical artery pulsatility as "venous-arterial index" in the prediction of neonatal compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:580-5

Tchirikov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schröder HJ. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:943-9

Tchirikov M, Schröder HJ, Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:452-61

Tulzer G, Gudmundsson S, Wood DC, Cohen AW, Weiner S, Huhta JC. Doppler in non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:279-83

Tutschek B, Braun T, Chantraine F, Reihls T, Henrich W. Quantitative Volumenflussmessung in der fetalen Vena umbilicalis zwischen 11 und 14 SSW: eine Pilot-Studie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005;209

Tutschek B, Chantraine F, Reihls T, Henrich W. Sonographische Messung des fetalen umbilikalischen Volumenflusses - Methodenvergleich, Normalwerte von 16 - 39 SSW und mögliche klinische Anwendung. *Ultraschall in Med* 2003;24:S9

Ude C, Hüneke B. Dopplersonographische Blutflussmessungen in uterinen und fetalen arteriellen Gefäßen als Screeninguntersuchung in der 32. - 34. Schwangerschaftswoche. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002;206:57-64

Ude C. Der Stellenwert der dopplersonographischen Blutflußmessung in uterinen und fetalen Gefäßen in der 32.-34. SSW als Screeninguntersuchung. Medizinische Dissertation. Universität Hamburg 2000

Van der Mooren K, Wladimiroff JW, Stijnen T. Effects of fetal breathing movements on fetal cardiac hemodynamics. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:787-90

Vetter K, Gonser M, Kilavuz Ö, Gasiorek-Wiens A. Dopplersonographie in der Schwangerschaft. In: Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W (Hrsg.). *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. vollständig überarbeitete Auflage 2003. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York: 552-93

Voigt HJ, Meyer M. Dopplerbefunde bei der Plazentainsuffizienz mit fetaler Retardierung. In: Sohn C, Stolz W, Bastert G (Hrsg.). *Dopplersonographie in der Gynäkologie und Geburtshilfe* 1992. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York: 57-62

Voigt M, Schneider KTM. Analyse des Geburtsgutes des Jahrganges 1992 der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56:550-8

Weiler U, Jorch G. Aktuelle Perzentilenkurven für Körpergewicht, Länge, Körperlänge und Kopfumfang von Neugeborenen ab 25 SSW. *Monatszeitschr Kinderheilkd* 1993;141:665-9

WFUMB (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology): Symposium on Safety and Standardisation in Medical Ultrasound: Issues and Recommendations Regarding Thermal Mechanisms for Biological Effects of Ultrasound (eds. Barnett SB, Kossoff G) *Ultrasound Med Biol* 18/9 (Special Issue) 1992

Wladimiroff JW, Huisman TW, Stewart PA, Stijnen T. Normal fetal Doppler inferior vena cava, transtricuspid and umbilical artery flow velocity waveforms between 11 and 16 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:921-4

Yamamoto M, Nasr B, Ortqvist L, Bernard JP, Takahashi Y, Ville Y. Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: a reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:317-20

Yaman C, Arzt W, Tulzer G, Tews G. Pulsationen in der Nabelvene: pathophysiologische Aspekte und fetal outcome. *Z Geburtsh Neonatol* 1998;202:235-9

Zheng YT, Sampson MB, Soper R. The significance of umbilical vein Doppler changes during fetal hiccups. *Mat Fetal Invest* 1998;8:89-91

7 Anhang

Häufige verwandte Abkürzungen

A	Maximale systolische Frequenzverschiebung
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACM	Arteria cerebri media
AGA	appropriate for gestational age
AU	Fetaler Abdomenumfang
B	Minimale diastolische Frequenzverschiebung
B-Bild	Echtzeit-Ultraschallschnittbild
BIP	Fetaler Biparietaler Durchmesser
BPS	Biophysikalisches Profil
c	Ausbreitungsgeschwindigkeit des Ultraschalls
cm	Zentimeter
CPR	Cerebro-plazentarer Index
CTG	Cardiotocogramm
CW	continuous wave
D	Gefäßdurchmesser
d	Tage
DV	Ductus venosus
f	Ausgesandte Ultraschallfrequenz
fd	Doppler-Shift
FHF	Fetale Herzfrequenz
Flow	Blutflussvolumen
g	Gramm
Hz	Hertz
I(spta)	spatial peak temporal average intensity
IUGR	Intrauterine fetale Wachstumsretardierung
iVmean	Intensitätsgewichtete mittlere Blutflussgeschwindigkeit pro Herzzyklus
kg	Kilogramm
KU	Fetaler Kopfumfang
Lig.	Ligamentum
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	Anzahl der Beobachtungen
n.s.	Nicht signifikant
NICU	Neonatologische Intensivstation
nUV	Standardisiertes umbilicalvenöses Blutflussvolumen
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PI	Pulsatilitätsindex
PRF	Pulsrepetitionfrequenz
PW	pulsed wave
r	Korrelationskoeffizient
RI	Resistanceindex
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SIH	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SSA	Schwangerschaftsalter
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
UA	Arteria umbilicalis
UT_NP	Plazentaferne A. uterina
UV	Vena umbilicalis
v	Geschwindigkeit der reflektierenden Bestandteile des Blutstromes
V.	Vena
VAI	Venös-arterieller Index
Vmax	maximale Blutflussgeschwindigkeit pro Herzzyklus

Vmean	mittlere maximale Blutflussgeschwindigkeit pro Herzzyklus
Vmin	minimale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit pro Herzzyklus
Vpeak	maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit pro Herzzyklus
vs.	versus
α	Insonationswinkel zwischen Ultraschallstrahl und Gefäßachse



**Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf**

**Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde**
Kernklinik
Prof. Dr. Fritz Jänicke
Geschäftsführender Direktor der
Klinik

Martinistraße 52
20246 Hamburg
Kreißaal: (040) 42803- 2539
Ambulanz: (040) 42803- 2518
Mo- Fr 8-15 Uhr
Telefax: (040) 42803- 8573
www.uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52 20246 Hamburg

PRÄNATALE MEDIZIN
Prof.Dr.Bernd Hüneke

Sehr geehrte Frau

wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns einige Angaben zum Ausgang Ihrer Schwangerschaft machen und uns den ausgefüllten Fragebogen zuschicken könnten.

Wir benötigen Ihre Daten, um im Rahmen der Ihnen bekannten Studie die Bedeutung einer Blutflußmessung in der kindlichen Nabelschnurvene zur Vorhersage geburtshilflicher Risiken untersuchen zu können.

Durch Ihre Unterstützung ermöglichen Sie es uns, die Betreuung werdender Mütter weiter zu verbessern und ihnen in Zukunft noch mehr Sicherheit bieten zu können.

Ihre Angaben werden anonym bearbeitet. Wir bedanken uns im voraus herzlich für Ihre Bemühungen!

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an:

Wie ist Ihre Schwangerschaft ausgegangen?

Lebendgeburt oder _____
Datum der Entbindung ___/___/___ Schwangerschaftsalter _____ Wochen

Wo haben Sie entbunden? _____

Wie haben Sie entbunden? vaginal: spontan oder nach Einleitung
 normal oder Zangengeburt/ Saugglocke
 durch Kaiserschnitt: geplant Notfall

Welches Geschlecht hat Ihr Kind? weiblich männlich
Name des Kindes? _____

Wie war das Geburtsgewicht? _____ g Kopfumfang _____ cm Körperlänge _____ cm

APGAR- Werte _____ (nach 1 min) _____ (nach 5 min) _____ (nach 10 min) (steht im Mutterpaß!)
Nabelschnurblut pH-Wert _____

War Ihr Kind nach der Geburt auf der:
Neugeborenenstation ja nein
Intensivstation für Neugeborene ja nein

Falls es auf der Intensivstation war, bitte nähere Angaben:
Wurde Ihr Kind beatmet? nein ja: Sauerstoffmaske oder
 Intubation (Beatmungsschlauch)

Wie viele Tage nach der Geburt durfte Ihr Kind nach Hause? _____ Tage am ___/___/_____

Hatten Sie Komplikationen während der Schwangerschaft? Falls ja, bitte nähere Angaben:

Kreißaalambulanz und Pränatalmedizin Tel.: 040-42803 2518 Kreißaalbereich und Geburtsmedizin Tel.: 040-42803 2539

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Bernd Hüneke für die Überlassung des Themas, seiner unendlichen Geduld und intensiven Betreuung sowie seiner in jeder Hinsicht konstruktiven Kritik während jedes einzelnen Arbeitsabschnittes.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Professor Dr. Michael Tchirikov bedanken, der mich unermüdlich bei der experimentellen und theoretischen Arbeit unterstützte und stets fruchtbaren Diskussionen zugänglich war.

Den Professoren Dres. Fritz Jänicke und Kurt Hecher danke ich für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Ebenso möchte ich besonders allen Ärztinnen und Ärzten der Pränatalambulanz danken, die mir halfen, erste klinische Erfahrungen zu sammeln und mich bei der Durchführung der Studie stets unterstützten.

Den Hebammen des Kreißsaals der Universitäts-Frauenklinik danke ich für die tatkräftige Hilfe bei der Betreuung der Probandinnen.

Sehr herzlich danke ich Herrn Thomas Andreas und Professor Dr. Hobe J. Schröder für ihre aufmunternden Worte und ihre Freundlichkeit.

Herrn Professor Dr. Matthias Morfeld danke ich für die statistische Beratung.

Nicht zuletzt und ganz besonders herzlich danke ich meinen Eltern und Herrn Tobias Schnardthorst, die mir jederzeit liebevoll zur Seite standen und nie aufhörten, mich zu motivieren.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: