

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

**Uterine Blutflussgeschwindigkeitsmessung  
und maternale Serum PAPP-A-Bestimmung im  
ersten Trimenon zur Prädiktion eines gestörten  
Schwangerschaftsausgangs**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:  
**Eva Katharina Schneider**  
aus Karlsruhe  
Hamburg, 2009

Angenommen von dem Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 18.12.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. B. Hüneke  
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. med. K. Bühling  
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. med. K. Hecher

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Allgemeines . . . . .	5
1.2	Entwicklung der Fragestellung . . . . .	6
1.3	Fragestellung . . . . .	8
1.4	Theoretische Grundlagen . . . . .	10
1.4.1	Prinzip der Dopplersonographie . . . . .	10
1.4.2	Plazenta . . . . .	16
1.4.3	Gefäßversorgung während der Schwangerschaft . . . . .	17
1.4.4	Dopplersonographische Blutströmungsanalyse in der Schwangerschaft . . . . .	19
1.4.5	Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) . . . . .	23
1.4.6	Intrauterine growth restriction (IUGR) . . . . .	23
1.4.7	Präeklampsie . . . . .	26
<b>2</b>	<b>Studienkollektiv und Methoden</b>	<b>31</b>
2.1	Schwangerenkollektiv . . . . .	31
2.2	anamnestische Daten . . . . .	32
2.2.1	A: Patientinnen mit dopplersonographischen Blutflussmessungen . . . . .	32
2.2.2	B: Patientinnen mit PAPP-A-Bestimmungen . . . . .	34
2.3	Definitionen für auffälliges Geburtsergebnis und Schwangerschaftsverlauf . . . . .	36
2.3.1	Definition: auffälliges Geburtsergebnis . . . . .	36
2.3.2	Definition: auffälliger Schwangerschaftsverlauf . . . . .	36
2.4	Dopplersonographische Blutflussmessungen . . . . .	36
2.5	PAPP-A-Bestimmung . . . . .	37
2.6	Datendokumentation . . . . .	39
2.7	Statistik . . . . .	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
3.1	Kollektiv A mit dopplersonographischer Blutflussanalyse . . . . .	41
3.1.1	Geburtshilfliche Ergebnisse . . . . .	41
3.1.2	Dopplersonographische Indices . . . . .	43
3.1.3	Aufteilung des Kollektivs mit dopplersonographischen Messungen . . . . .	46
3.2	Prädiktive Wertigkeit der Doppleruntersuchungen . . . . .	50
3.2.1	Wertigkeit hinsichtlich des Geburtsergebnisses . . . . .	50
3.2.2	Wertigkeit hinsichtlich des Auftretens einer Präeklampsie . . . . .	52
3.2.3	Wertigkeit bei Primiparae . . . . .	53

3.2.4	Wertigkeit bei Raucherinnen . . . . .	53
3.3	Kollektiv B mit PAPP-A-Analyse . . . . .	54
3.3.1	Geburtshilfliche Ergebnisse . . . . .	54
3.3.2	PAPP-A Werte . . . . .	57
3.3.3	Aufteilung der Fälle mit PAPP-A-Messungen . . . . .	58
3.4	Prädiktive Wertigkeit der PAPP-A-Analyse . . . . .	60
3.4.1	Wertigkeit hinsichtlich des Geburtsergebnis . . . . .	60
3.4.2	Wertigkeit bei Primiparae . . . . .	61
3.4.3	Wertigkeit bei Raucherinnen . . . . .	64
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>65</b>
4.1	Methodenkritik . . . . .	65
4.1.1	Studienkollektiv . . . . .	65
4.1.2	Studiendesign . . . . .	65
4.1.3	Dopplersonographische Blutflussmessung . . . . .	65
4.1.4	PAPP-A-Bestimmung . . . . .	68
4.1.5	Sicherheitsaspekte . . . . .	68
4.2	Darstellung der Studienergebnisse vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Umfeldes . . . . .	72
4.2.1	Stellenwert der dopplersonographischen uterinen Blutflussmessungen in der Frühschwangerschaft . . . . .	72
4.2.2	Stellenwert der PAPP-A-Messungen in der Frühschwangerschaft . . . . .	80
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungs-, Tabellen- und Literaturverzeichnis</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>111</b>
	Danksagung . . . . .	111
	Eidesstattliche Versicherung . . . . .	112
	Curriculum vitae . . . . .	113

## Häufig verwendete Abkürzungen

<b>A</b>	systolische Maximalgeschwindigkeit = $V_{peak}$
<b>A.</b>	Arteria
<b>Aa</b>	Arteriae
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AFP</b>	$\alpha$ -Fetoprotein
<b>ARED-Flow</b>	Absent or reverse end diastolic flow
<b>B</b>	enddiastolische Maximalgeschwindigkeit = $V_{min}$
<b>B-Bild</b>	Echtzeit-Ultraschallschnittbild
<b>beta-hCG</b>	$\beta$ -humanes Choriongonadotropin
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BRD</b>	Bundesrepublik Deutschland
<b>CTG</b>	Kardiotokographie
<b>CW-Doppler</b>	Continuous-wave-Dopplersonographie
<b>f</b>	Frequenz
<b>g</b>	Gramm
<b>Hz</b>	Hertz
<b>ISPTA</b>	spatial-peak time-average intensity: zeitlich gemittelte, räumliche Spitzenintensität
<b>IU</b>	International Unit
<b>IUGR</b>	Intrauterine Wachstumsretardierung
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>m</b>	Meter
<b>mg</b>	Milligramm
<b>MoM</b>	Multiples of the median
<b>MW</b>	statistischer Mittelwert
<b>n</b>	Fallzahl
<b>PAPP-A</b>	Schwangerschaftsassoziertes Plasma-Protein A
<b>pH</b>	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoff-Ionenkonzentration
<b>PI</b>	Pulsatilitäts-Index
<b>PE</b>	Präeklampsie
<b>PW-Doppler</b>	Pulsed-wave-Dopplersonographie
<b>RI</b>	Resistance-Index
<b>s.</b>	siehe
<b>SGA</b>	Small for Gestational Age
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche

<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>V.</b>	Vena
<b>Vmin</b>	enddiastolische Maximalgeschwindigkeit
<b>vgl.</b>	vergleiche
<b>Vpeak</b>	systolische Maximalgeschwindigkeit
<b>Vv</b>	Venae
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Die bedeutendste Aufgabe der Pränatalmedizin besteht darin, die maternale sowie kindliche Morbidität und Mortalität zu senken. Innerhalb der letzten fünfzig Jahre sind auf diesem Gebiet wesentliche Fortschritte erzielt worden. In Deutschland ist die perinatale Mortalität von 36 Promille im Jahr 1959 (in der BRD) auf 6,1 Promille im Jahre 1999 gesunken [172] und liegt nach Angaben des statistischen Bundesamtes im Jahr 2005 bei 3,9 Promille [173]. Hierbei stellen die Frühgeburtlichkeit und ein zu niedriges Geburtsgewicht weiterhin die häufigsten Gründe für die neonatalen Todesfälle dar [173]. Auch das maternale Mortalitätsrisiko während der Schwangerschaft und unter Geburt konnte in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden. Im Jahr 1970 lag die Müttersterblichkeit bei 51,8 pro 100000 lebendgeborenen Kindern, im Jahr 2000 nur noch bei 5,6 pro 100000 Lebendgeborenen [148]. Die häufigsten Todesursachen sind hierbei nach Thromboembolien und Hämorrhagien die hypertensiven Erkrankungen, wie Präeklampsie.

Die heutige Pränatalmedizin widmet sich besonders der frühzeitigen Erkennung und möglichen Behandlung der genannten Risikofaktoren: Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und Präeklampsie (PE). Die Entwicklung einer Präeklampsie und die Entstehung einer fetalen Wachstumsretardierung (IUGR) wird in einen engen Zusammenhang mit der Insuffizienz der uteroplazentaren Einheit gestellt. In den industrialisierten Ländern ist sie für einen hohen Prozentsatz der mütterlichen und kindlichen Morbidität und Mortalität verantwortlich [111, 59]. So legt eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten über die Insuffizienz der uteroplazentaren Einheit ihr Hauptaugenmerk auf das zweite und dritte Trimenon der Schwangerschaft [3, 5, 6, 118, 185, 197]. Dies ist der Zeitpunkt, in welchem sich sowohl die Präeklampsie als auch die IUGR manifestiert. Dabei muss bedacht werden, dass die genaue Ätiologie der Präeklampsie und der fetalen Wachstumsretardierung nicht vollständig aufgedeckt ist. Als einer der Hauptfaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie und IUGR wird die fehlerhafte Trophoblastinvasion im ersten Trimenon mit daraus folgender gestörter Umwandlung der Spiralarterien gesehen [192, 26, 82]. Folglich ist es erstrebenswert, eine zuverlässige Diagnostikmöglichkeit für die Präeklampsie und IUGR zu etablieren, welche bereits im ersten Trimenon Anwendung finden kann. Somit ließe sich die Gefahr einer Erkrankung zeitnah zu ihrem Entstehungszeitpunkt erkennen und eine frühzeitige Intervention wäre möglich.

## 1.2 Entwicklung der Fragestellung

In der Geburtshilfe ermöglichen seit Mitte des letzten Jahrhunderts neue, nicht-invasive Techniken die intensive Überwachung der Schwangerschaft. Im wesentlichen werden im klinischen Alltag drei nicht-invasive Diagnoseverfahren zur Beurteilung des Funktionszustandes der Schwangerschaft eingesetzt:

1. bildgebende Ultraschallverfahren sowie dopplersonographische Blutflussanalyse
2. Kardiotokographie (CTG)
3. Analyse der placentaren Exkretionsprodukte im maternalen Serum

Bildgebende Ultraschalluntersuchungen und dopplersonographische Blutflussanalysen werden während der Schwangerschaft zur Früherkennung der oben beschriebenen Hauptrisiken für mütterliche und kindliche Mortalität und Morbidität (IUGR, Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie) eingesetzt. Das CTG ist bei der prä- und perinatalen Überwachung des fetalen Zustandes von großer Bedeutung. Es scheint jedoch nicht dazu geeignet, das Risiko einer Wachstumsretardierung oder Präeklampsie frühzeitig aufzudecken. Neuere Studien berichten über die prädiktive Wertigkeit von maternalen Serumuntersuchungen auf PAPP-A bezüglich des Auftretens einer IUGR und Präeklampsie [46].

In Folge der Einführung des diagnostischen Ultraschalls im Jahr 1942 durch Karl Dussik kam es in der Pränatalmedizin zu bedeutenden Veränderungen der diagnostischen Möglichkeiten [48]. Ian Donald gelang die sonographische Darstellung eines ungeborenen Kindes in utero erstmalig im Jahre 1958 [43]. Mit Hilfe der sonographischen Fetometrie ist es möglich, eine intrauterine Wachstumsretardierung aufzudecken. Jedoch ist ihre prädiktive Wertigkeit bezüglich einer IUGR in der Frühschwangerschaft gering. Sie ist als alleiniges Diagnostikum für eine akute Gefährdung des Feten nicht ausreichend. Im Jahr 1959 verwendete Satomura als erster den Dopplereffekt zur Analyse der Blutflussgeschwindigkeiten in Blutgefäßen [146].

In der Geburtshilfe publizierten Fitzgerald und Drumm 1977 erstmalig Ergebnisse der Dopplersonographie [54]. Seitdem dient die Dopplersonographie in der Geburtshilfe zur Erfassung der Strömungsverhältnisse im uteroplacentaren und fetalen Gefäßkompartiment. Sie ermöglicht die Erkennung von fetalen Notzuständen [180, 69] und kann zur Diagnose einer Präeklampsie und IUGR hinzugezogen werden [65]. Die Optionen der Ultraschall- und Doppleruntersuchungen haben sich seitdem kontinuierlich weiterentwickelt. Mittlerweile sind sie ein fester Bestandteil der Schwangerenvorsorge in Deutschland und in die Deutschen Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen worden [22]. In der Geburtshilfe kommt die Dopplersonographie bevorzugt als Diagnoseverfahren zum Einsatz, da

sie nicht-invasiv ist und damit das ungeborene Leben nicht gefährdet. Sie eröffnet die Möglichkeit zur Untersuchung des uteroplacentaren sowie fetoplacentaren Gefäßkompartimentes. Die dopplersonographische Blutflussgeschwindigkeitsanalyse der uterinen Arterien hat eine hohe diagnostische Wertigkeit im zweiten Schwangerschaftsdrittel [1, 196] und kann ab der 20. Schwangerschaftswoche zur Früherkennung einer Präeklampsie sowie einer IUGR eingesetzt werden [116]. Die pathophysiologische Entwicklung der Präeklampsie und IUGR findet ihren Anfang jedoch bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Es ist daher von Interesse, ein Diagnoseverfahren zu finden, welches bereits im ersten Trimenon zur Anwendung kommen kann, damit gefährdete Schwangerschaften frühzeitiger betreut und eventuell therapiert werden können.

Einen weiteren bedeutenden Schritt in der nicht-invasiven Pränataldiagnostik stellt die Einführung der biochemischen, maternalen Serumuntersuchung dar. Seit Mitte der 1970er Jahre dient die biochemische Bestimmung des  $\alpha$ -Fetoproteins (AFP) im mütterlichen Serum als Screeningtest für Neuralrohrdefekte [20]. Erhöhte Konzentrationen des AFP im mütterlichen Serum in der 16. bis 18. Schwangerschaftswoche deuten auf Neuralrohrdefekte hin. Sie sind aber auch bei Laparoschisis und Omphalozele zu finden. 1984 wurde im Zusammenhang mit dem Screening auf Neuralrohrdefekte erkannt, dass Schwangerschaften mit Trisomie 21 durch erniedrigte AFP-Konzentrationen auffallen [35]. Zwei weitere Marker für die Erkennung einer Trisomie 21 wurden vier Jahre später beschrieben: Humanes Choriongonadotropin (HCG) und unkonjugiertes Estriol. Diese drei Marker führten zur Entwicklung des so genannten Triple-Tests, welcher erlaubt, im zweiten Trimenon das individuelle Risiko für eine Trisomie 21 zu berechnen [190]. In den folgenden Jahren etablierten sich als weitere Parameter zur Risikoberechnung einer möglichen Aneuploidie (Trisomie 21, 18, 13) das freie  $\beta$ -HCG und das schwangerschaftsassozierte Plasmaprotein A (PAPP-A). Es wurde festgestellt, dass erhöhte  $\beta$ -HCG-Konzentrationen und niedrige PAPP-A-Werte im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit dem Auftreten einer Trisomie 21 assoziiert sind [4]. Diese beiden Parameter fließen in Kombination mit der fetalen Nackentransparenz-Messung und dem mütterlichen Alter in die Risikoberechnung für eine Aneuploidie im Rahmen des First-Trimester-Screenings ein [4]. In den letzten Jahren war PAPP-A Gegenstand vieler Studien mit der Fragestellung, ob es sich zudem als singulärer Parameter zur Früherkennung von intrauteriner Wachstumsretardierung und weiteren Schwangerschaftserkrankungen, wie zum Beispiel Präeklampsie, eigne [157, 179, 118].

Zur Zeit ist man weiterhin auf der Suche nach einem geeigneten, nicht-invasiven Verfahren, mit welchem bereits im ersten Schwangerschaftsdrittel die bevorstehende Gefahr einer Präeklampsie, IUGR und Frühgeburt aufdeckt werden kann. Es wird die Frage diskutiert, ob die dopplersonographischen Messungen der Blufflussgeschwindigkeiten der uterinen Arterien im ersten Trimenon sowie die biochemische Bestimmung des PAPP-A jeweils als eigenständige Parameter oder in Kombination zum Screening für Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung und Präeklampsie einsetzbar sind [47, 129, 192, 83, 134]. Harrington et al. untersuchen in einer Studie aus dem Jahr 1997 einen möglichen Zusammenhang zwischen dopplersonographisch gemessenen Blufflussgeschwindigkeiten in den uterinen Arterien in der 12. bis 16. Schwangerschaftswoche und dem Auftreten einer Präeklampsie oder IUGR [67].

Mit der vorliegenden Arbeit soll die Hypothese überprüft werden, ob ein mittels Dopplersonographie bestimmter, reduzierter uteriner Bluffluss im ersten Trimenon mit einem ungünstigen Geburtsergebnis und mit einer höheren Rate an Präeklampsie assoziiert ist. Zudem soll überprüft werden, ob erniedrigte PAPP-A-Werte in der Frühschwangerschaft mit einer höheren Rate an Frühgeburten, IUGR und Präeklampsie korrelieren. Dabei sollen die folgenden Fragen im einzelnen überprüft werden.

### 1.3 Fragestellung

1. Korrelieren die Ergebnisse der dopplersonographischen Blufflussmessungen in den uterinen Arterien in der 10. bis 16. Schwangerschaftswoche mit dem kindlichen Geburtsergebnis?
2. Ist es möglich, anhand dopplersonographischer Blufflussmessungen in den uterinen Arterien in der 10. bis 16. Schwangerschaftswoche eine Vorhersage über das Risiko des Auftretens einer Präeklampsie zu treffen?
3. Hat die Parität einen Einfluss auf die Ergebnisse?
4. Gibt es Unterschiede für die Auswertung des placentaren Pulsatilitätsindex (PI) und des mean Pulsatilitätsindex beziehungsweise des placentaren Resistanceindex (RI) und des mean Resistanceindex?
5. Haben die PAPP-A-Analysen in der 10. bis 14. Schwangerschaftswoche einen prädiktiven Wert für ein ungünstiges Geburtsergebnis?
6. Besteht ein Zusammenhang zwischen PAPP-A-Analysen in der 10. bis 14. Schwangerschaftswoche und dem Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie in der

späteren Schwangerschaft?

## 1.4 Theoretische Grundlagen

### 1.4.1 Prinzip der Dopplersonographie

**1.4.1.1 Dopplereffekt** Als Dopplereffekt wird die Frequenzverschiebung von Schallwellen bezeichnet, welche sich ergibt, wenn sich Schallwellen und Schallempfänger relativ zueinander bewegen. Benannt wird dieser Effekt nach dem österreichischen Mathematiker und Physiker Christian Doppler. In seiner 1842 erschienen Schrift „Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels“ [44] sagt er diesen Effekt theoretisch voraus. 1845 bestätigt der Physiker C. Buys-Ballot diesen Effekt anhand eines Experiments mit Schallwellen.

Dabei gilt folgende Gleichung:

$$f_E = f_S \cdot \frac{c - v_E}{c - v_S} \quad (1)$$

oder

$$\lambda_E = \lambda_S \cdot \frac{c - v_S}{c - v_E} \quad (2)$$

mit:

$c$  : Schallgeschwindigkeit

$v_S$ : Geschwindigkeit des Senders

$v_E$ : Geschwindigkeit des Empfängers

$f_S$ : vom Sender abgestrahlte Frequenz

$f_E$ : vom Empfänger aufgenommene Frequenz

$\lambda$ : Wellenlänge der abgestrahlten Welle

**1.4.1.2 Anwendung in der Sonographie** Der Dopplereffekt kann, wie erstmals 1959 von Satomura beschrieben, in der medizinischen Diagnostik zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in Blutgefäßen benutzt werden [146]. Dabei wird die Reflexion des Ultraschalls an den sich bewegenden korpuskulären Bestandteilen des Blutes, vor allem an den Erythrozyten, genutzt. Ultraschallwellen werden von einem in Schwingung versetzten piezoelektrischen Kristall ausgesendet, treffen im Körper auf Gewebe unterschiedlicher Dichte und werden an deren Grenzflächen reflektiert. Treffen diese hochfrequenten Schallwellen in Blutgefäßen auf Erythrozyten, werden sie ebenfalls reflektiert,

erfahren dabei aber - dem Dopplerprinzip entsprechend - eine Änderung ihrer Frequenz. Diese Frequenzverschiebung wird wiederum vom Schallkopf erfasst. Hierbei wird vom so genannten Doppler-Shift gesprochen (s. Abb. 1).

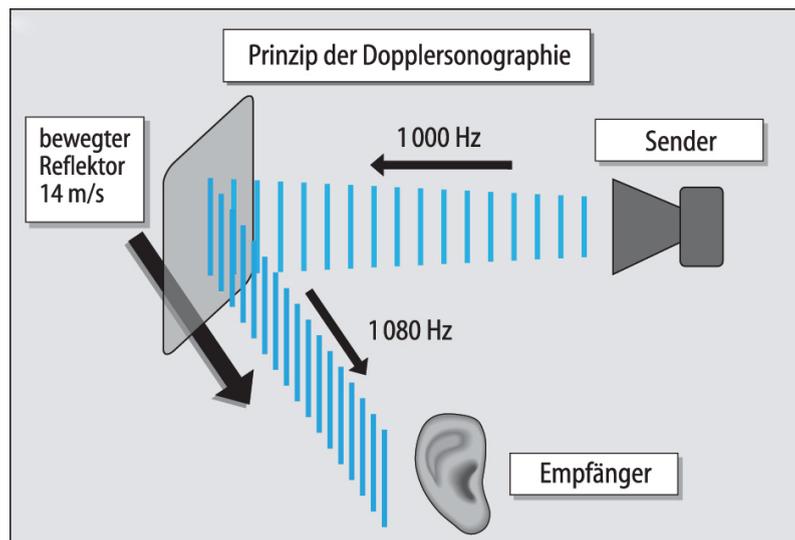


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Dopplereffekts mit Sender, beispielhafter Sendefrequenz (1000 Hz), bewegtem Reflektor (14 m/s), entsprechender Shiftfrequenz (1080 Hz) und Empfänger [150]

Dieser Dopplershift ist abhängig von der einstrahlenden Frequenz, der Blutflussgeschwindigkeit, der Schallausbreitungsgeschwindigkeit und dem Winkel zwischen Schallkopf und Blutgefäß. Da die einstrahlende Frequenz und die Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe annähernd konstant sind, wird für die quantitative Auswertung der Dopplerparameter, zur absoluten Blutflussgeschwindigkeitsmessung, der Winkel zwischen Schallausbreitungsrichtung und Bewegungsrichtung der Erythrozyten benötigt.

Hierbei gilt:

$$f_d = \frac{2f \cdot v \cdot \cos\alpha}{c} \quad (3)$$

mit

$f_d$ : Dopplerfrequenz

$f$ : ausgesandte Frequenz des Schallkopfes

$c$ : Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen (im menschlichen Gewebe ca. 1540 m/sec)

$v$ : Geschwindigkeit der sich bewegenden Grenzfläche

$\alpha$ : Winkel zwischen Flussrichtung und Ultraschalleinstrahlung

Hieraus ergibt sich die Strömungsgeschwindigkeit  $v$ :

$$v = \frac{f_d \cdot c}{2f \cdot \cos\alpha} \quad (4)$$

Mit Hilfe dieser Gleichung lassen sich die systolische Maximalgeschwindigkeit bezogen auf einen Herzzyklus ( $V_{max}$ ) und die enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit ( $V_{min}$ ) von arteriellen Gefäßen berechnen. Notwendige Voraussetzung hierbei ist ein gerader Gefäßverlauf, so dass der Winkel zwischen Dopplerstrahl und Gefäß ermittelt werden kann.

### 1.4.1.3 Analyse des dopplersonographischen Flussprofils mittels Hüllkurve

Neben der eben beschriebenen quantitativen Auswertung des Blutflusses ist auch eine qualitative Analyse des aufgezeichneten Doppler-Frequenz-Spektrums möglich. Hierzu bedient man sich der Bildung einer Hüllkurve. Sie stellt den für arterielle Gefäße charakteristischen Wechsel zwischen systolischer Maximal- und diastolischer Minimalgeschwindigkeit dar (s. Abb. 2). Dieser Wechsel in der Kurvenform wird als Pulsatilität bezeichnet. Eine besondere Form der Dopplerflusskurve ist die Darstellung eines so genannten Notches. Als Notch wird eine eindeutige frühdiastolische Aufwärtsbewegung nach spätsystolischer Abwärtsbewegung definiert [71]. Verursacht wird er durch den Schluss der Aortenklappe.

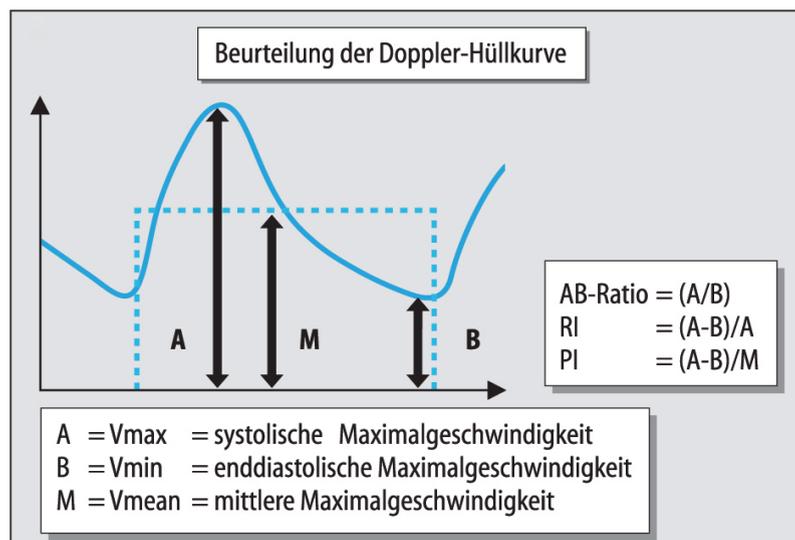


Abbildung 2: Dopplersonographische Hüllkurve mit systolischer Maximalgeschwindigkeit, enddiastolischer Maximalgeschwindigkeit, mittlerer Maximalgeschwindigkeit [150]

An der Hüllkurve sind unterschiedliche Parameter, wie systolisches Maximum (A), end-

diastolisches Maximum (B) und mittlere Maximalfrequenz pro Herzzyklus (Mean) abzulesen. Mit ihnen wird die Reproduzierbarkeit der Kurvenauswertung erlangt und es können verschiedene Indices gebildet werden (s. Abb. 3):

Pulsatility Index nach Gosling und King [61]:  $PI = (A-B) / \text{Mean}$

Resistance Index nach Pourcelot [133]:  $RI = (A-B) / A$

A/B-Ratio nach Stuart [178]

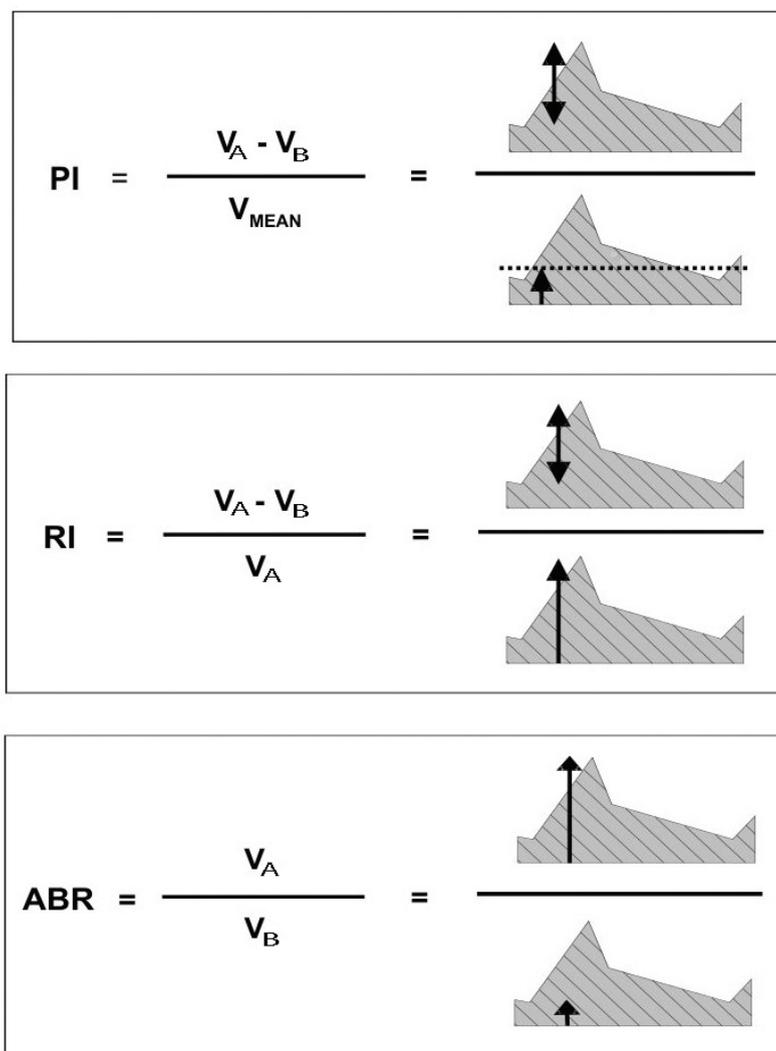


Abbildung 3: Pulsatilitätsindex (PI), Resistanceindex (RI), A/B-Ratio (ABR)

Die A/B-Ratio und der RI zählen zu den so genannten Zwei-Punkt-Indices. Sie geben einen Wert für den peripheren Widerstand der Gefäße distal des Messpunktes an. Probleme bei ihrer Berechnung treten auf, wenn das enddiastolische Maximum (B) nicht messbar ist, wie bei dem Vorliegen einer deutlichen diastolischen Flussreduktion.

Im Gegensatz zu den erst genannten Indices bezieht der Pulsatility Index auch die mittlere Maximalfrequenz mit ein. Er kann dadurch sowohl zur Beurteilung der Pulsatilität und des nachgeschalteten Widerstands benutzt werden, als auch bei pathologischen Prozessen mit diastolischer Flussreduktion.

Auch wenn diese Indices theoretisch winkelunabhängig sind, so muss in der Praxis beachtet werden, dass die Qualität der Hüllkurve mit größer werdendem Winkel deutlich abnimmt [147]. Deshalb sollte der Winkel zwischen Dopplermessstrahl und Gefäßachse  $60^\circ$  nicht überschreiten [86].

**1.4.1.4 Dopplerverfahren** Es wird zwischen den eindimensionalen Verfahren Continuous-wave-, sowie Pulsed-wave-Doppler und dem zweidimensionalen Verfahren des farbkodierten Dopplers unterschieden.

- Continuous-wave-Dopplersonographie (CW-Doppler)

Das CW-Dopplerverfahren arbeitet gleichzeitig und kontinuierlich, so dass zwei Kristalle - einer als Sender und einer als Empfänger - benötigt werden. Der Vorteil bei diesem Verfahren ist die korrekte Erfassung auch sehr hoher Geschwindigkeiten. Demgegenüber steht das Problem der fehlenden Tiefenselektivität, so dass bei der Beschallung einer Arterie auch die dahinter liegende Vene das Dopplersignal beeinflusst.

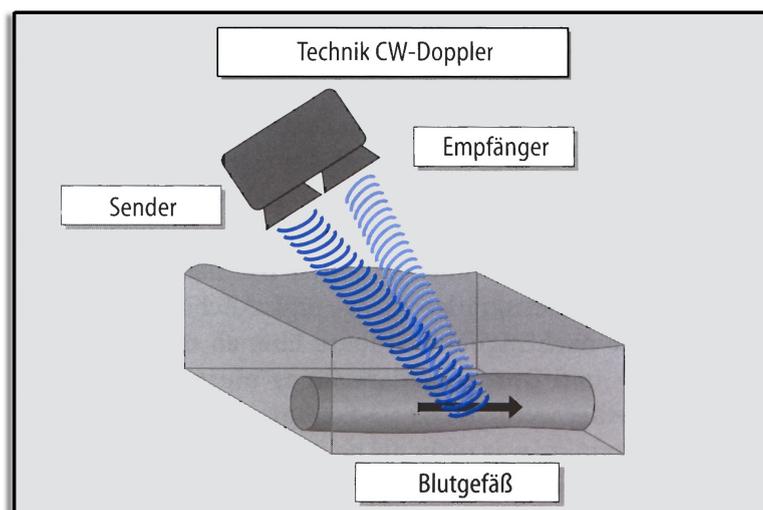


Abbildung 4: Prinzip des Continuous-wave-Dopplers [150]

- Pulsed-wave-Doppler (PW-Doppler) und Duplexsonographie

Der PW-Doppler hingegen arbeitet mit nur einem Kristall, welcher alternierend sendet und empfängt (s. Abb. 5). Hierbei kommt es zu einer deutlich besseren Tiefenzuordnung. Das zu untersuchende Gefäß kann mittels Ultraschall-B-Bild aufgesucht und parallel zur Doppleruntersuchung angezeigt werden. Die Kombination dieser beiden Verfahren wird Duplexsonographie genannt. So kann mit Hilfe des Ultraschall-B-Bildes das entsprechende Gefäß ausgewählt und zielgenau gemessen werden. Zudem ist somit der Signaleinfallswinkel zu bestimmen, und die absoluten Dopplerparameter sind berechenbar. Allerdings können hohe Maximalgeschwindigkeiten nur begrenzt korrekt erfasst werden.

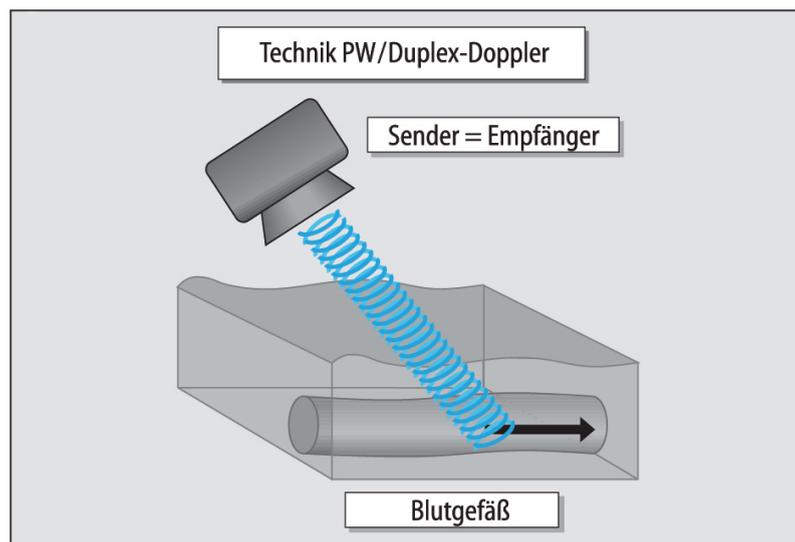


Abbildung 5: Prinzip des Pulsed-wave-Dopplers [150]

- Farbkodierte Dopplersonographie

Das farbkodierte Dopplerverfahren bietet die Möglichkeit, die Frequenzverschiebungen im B-Schnittbild farblich zu kennzeichnen. Dies ermöglicht die Richtung des Blutflusses optisch zu differenzieren. Dabei wird konventionsgemäß das auf den Schallkopf zufließende Blut rot, das wegfließende blau kodiert. Besonders hilfreich ist dies bei dem Aufsuchen kleinerer Gefäße.

### 1.4.2 Plazenta

Wenn sich etwa fünf Tage nach der Befruchtung einer Eizelle eine Blastozyste entwickelt, ist bei dieser bereits eine deutliche Trennung in Embryoblast und umgebender Trophoblastschicht mit Zona pellucida zu erkennen. Das Trophoblastepithel stellt die Voraussetzung für eine erfolgreiche Implantation des Embryos am 6. bis 7. Tag nach der Befruchtung dar. Hierbei kommt es zu komplexen Wechselwirkungen zwischen Trophoblastepithel und Dezidua, welche die Implantation des Embryos und den Beginn der Ausbildung der Plazenta zur Folge haben [94]. An der Kontaktstelle des Trophoblasten mit der Dezidua bildet sich ein mehrkerniges Synzytium aus. Mit der Ausdehnung des Synzytiums entstehen Hohlräume, so genannte Lakunen. Zwischen den Lakunen entwickeln sich aus dem Trophoblast Primärzotten, welche sich durch Einwanderung von mesenchymalen Zellen zu Sekundärzotten differenzieren. Mit der Neubildung von embryonalen Blutgefäßen entstehen aus diesen Tertiärzotten. Am Ende der fünften Schwangerschaftswoche sind alle drei Zottenformen aufzufinden, doch dominieren die Tertiärzotten progressiv [7].

Diese Zotten der sich entwickelnden Plazenta enthalten zytotrophoblastäre Stammzellen, welche für die Ausbildung des villösen und extravillösen Trophoblasten verantwortlich sind. Der villöse Trophoblast differenziert in den Synzytiotrophoblasten, welcher für die Hormonsynthese zuständig ist, und in den Zytotrophoblasten. Ab der 10. Schwangerschaftswoche kommt es zu einer progressiven Invasion der maternalen Spiralarterien durch den extravillösen Trophoblasten [123, 95]. Dabei erfahren die Spiralarterien sukzessiv einen kompletten Umbau ihrer Arterienwand [78, 127]. Die bestehenden Epithelzellen werden durch Trophoblastenzellen ersetzt und die muskulären sowie elastischen Wandbestandteile zersetzt [124]. Durch die daraus resultierende Aufweitung der englumigen Spiralarterien wird ein adäquater, maternaler Blutfluss zur Placenta ermöglicht [110]. Zudem kann das Lumen der umgewandelten Spiralarterien nicht mehr auf Grund vasomotorischer Reize eng gestellt werden [186]. Erst mit der Öffnung der Spiralarterien erfolgt der Übergang von einem sauerstoffarmen Milieu und damit von einer histiotrophen Versorgung des Feten hin zu einer sauerstoffreichen Umgebung mit hämatotropher Ernährung.

Die ausdifferenzierte Plazenta ist diskoidal und besitzt bei Geburt ein Gewicht von etwa 500 Gramm. Sie lässt sich makroskopisch in drei Teile unterteilen: die dem Uterus zugewandte Basalplatte, die Chorionplatte und die Chorionzotten im intervillösen Raum. Hierbei geht die Basalplatte am Rand in die Chorionplatte über und vice versa. Dazwischen liegen die Chorionzotten im intervillösen Raum, der in Kotyledonen unterteilt ist. Zum Zeitpunkt der Geburt fließen 500-600 ml Blut pro Minute vom maternalen Kreislauf

zur Plazenta [96].

Die Aufgaben und Funktionen der Plazenta sind vielfältig und variieren in Abhängigkeit des Gestationsalters. So stellt der Trophoblast in der Frühschwangerschaft eine schützende Schranke zwischen Embryo und sauerstoffreichem, mütterlichem Blut dar. Erst nach der Entwicklung antioxidativer Enzyme in der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche wird diese Barriere aufgehoben und mütterliches, sauerstoffreiches Blut gelangt über die Spiralarterien in den intervillösen Raum. Damit kommt es zu einem Wandel der placentaren Funktion von der Schutzbarriere hin zum Transport- und Versorgungsorgan, so dass im weiteren Verlauf der Schwangerschaft die Ernährung des Fetus über die Plazenta gewährleistet wird.

Der Stoffaustausch zwischen mütterlichem und fetalem Kompartiment ist über eine Plazentaschranke und verschiedene Transportmechanismen geregelt. Wesentliche Barriere für den Stoffübertritt ist hierbei der Synzytiotrophoblast. Alle Substanzen werden transsynzytial über ein apikales Plasmalemm, das Zytoplasma und das basale Plasmalemm transportiert. Als Transportmechanismen dienen hierzu die Diffusion (für Sauerstoff, Gase, Wasser und bestimmte Medikamente), die erleichterte Diffusion (für Laktat und Glukose), der aktive Transport (für Aminosäuren und Elektrolyte), Pinozytose (für Proteine, Fette und IgG) und die Diapedese (Durchwanderung der Barriere durch Bakterien und Viren).

Eine weitere wichtige Aufgabe der Plazenta ist die Funktion als endokrine Drüse. Die Plazenta synthetisiert unterstützend während der gesamten Schwangerschaft wichtige maternale Hormone wie Östrogene, Progesteron, Endorphine, TSH-freisetzende Peptide und ACTH-ähnliche Substanzen. Bereits 8 Tage nach der Implantation lässt sich im Serum der Schwangeren humanes Choriongonadotropin (hCG) nachweisen. Das Glykoprotein besteht aus zwei Untereinheiten, einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Kette. Das  $\alpha$ -hCG wird hauptsächlich vom Zytotrophoblasten, das  $\beta$ -hCG vom Synzytiotrophoblasten synthetisiert. Es dient der Aufrechterhaltung der Progesteronproduktion im Corpus luteum [32]. Ab dem 28. Tag p.c. ist ein weiteres, vom Trophoblasten gebildetes Protein, das PAPP-A, im mütterlichen Blut nachzuweisen. Im Abschnitt 1.4.5 wird hierauf näher eingegangen.

### 1.4.3 Gefäßversorgung während der Schwangerschaft

**1.4.3.1 Uteroplazentare Gefäße** Die uteroplazentare Gefäßversorgung erfolgt vorwiegend aus den paarigen Aa. uterinae und Aa. ovaricae. Hierbei entspringen die Aa. ovaricae direkt aus der Aorta abdominalis, die Aa. uterinae aus den Aa. iliacae internae. Im Bereich des Uterus sind sie über Anastomosen verbunden. Aus ihnen gehen die Aa. arcuatae hervor. Diese dringen bis in das Myometrium vor und sind durch zahlreiche

Anastomosen zur kontralateralen Seite miteinander vernetzt. Aus ihnen entspringen die das Myometrium durchziehende Radialarterien. Sie teilen sich in die Aa. basales und Aa. spirales auf. Erstere durchdringen das basale Endometrium, letztere münden im Bereich der Plazenta in den intervillösen Raum. Die fibromuskulären und elastischen Wandanteile der Aa. spirales werden während der Schwangerschaft ab der 12. Woche mit der Trophoblasteninvasion durch Fibrin- und Bindegewebe ersetzt [155, 125]. Durch diese Öffnung der Spiralarterien in den intervillösen Raum ist eine optimale Blutversorgung des Fetus gegeben [26]. Parallel dazu werden die peripheren myometrialen und endometrialen Abschnitte der Arterien maximal weitgestellt [40]. Hierfür ist vermutlich eine NO-Sekretion der extravillösen Trophoblastzellen verantwortlich [81].

Im nichtschwangeren Uterus verlaufen die Arterien spiralförmig und können sich so dem während der Schwangerschaft schnell wachsenden Uterus gut anpassen, indem sie sich aufdrehen. Zudem weiten sich die Gefäße während der Schwangerschaft erheblich und können damit dem erhöhten Bedarf gerecht werden. So nimmt der Durchmesser der uterinen Arterien um das 1,5- bis 3- fache zu, der Durchmesser der Spiralarterien um das 30- fache [186]. Hierbei kann neben der trophoblastären Invasion der Anstieg der Östrogene von Bedeutung sein [14, 109]. Wichtig ist zudem die Entkoppelung der uteroplacentaren Arterien von vasomotorischen Einflüssen, wodurch es nicht zu einer Engstellung der entsprechenden Gefäße kommen kann [41, 84]. Damit ist eine ausreichende maternale Durchblutung der Plazenta selbst dann sichergestellt, wenn der maternale Kreislauf zentralisiert ist [161].

Auch bei den Venen kommt es während der Schwangerschaft zu einer deutlichen Hyperplasie, Hypertrophie und Weiterstellung der Gefäßlumina. Gesichert ist der Abfluss aus dem intervillösen Raum durch Venen und Randsinusoide. Sie verlaufen in den Dezidua-septen und am Plazentarand. Schließlich mündet das venöse Blut in die V. cava inferior; ein Abtransport über die V. ovarica ist ebenfalls möglich.

**1.4.3.2 Fetoplazentare Gefäße** Im Gegensatz zum offenen uteroplazentaren Gefäßsystem ist das fetoplazentare System geschlossen. Aus den Aa. illicae internae entspringen die beiden Nabelschnurarterien. Sie verlaufen helixartig gewunden zur Plazentaoberfläche. Dort teilen sie sich unter der Bildung von Anastomosen in Segmentarterien. Diese ziehen auf der fetalen Plazentafläche entlang und münden ihrerseits in Stammzottengefäße. Die Stammzottengefäße verzweigen sich zuerst in Ramus- und daraufhin in Ramulusgefäße. Ein paravaskuläres Kapillarnetz und die sinusoidalen Kapillaren der Zottenperipherie stellen die Verbindung zwischen arteriellen und venösen Zottengefäßen dar. Der weitere venöse Rückfluss erfolgt parallel der arteriellen Gefäße bis zur Mündung

in die nichtpaarig angelegte V. umbilicalis. Diese mündet intraabdominal in den Sinus venosus des Fetus. Die Nabelarterien bilden mit der Nabelvene einen spiralförmigen Strang von 25 bis 140 cm Länge.

**1.4.3.3 Fetales Gefäßsystem** Kennzeichnend für den fetalen Kreislauf im Vergleich zum postnatalen Zustand sind drei Kurzschlussverbindungen: der Ductus venosus Arantii, das Foramen ovale und der Ductus arteriosus Botalli. Das oxygenierte Blut der V. umbilicalis gelangt zu einem kleinen Prozentsatz über Anastomosen mit der V. portae in das Kapillarnetz der Leber. Der größere Teil erreicht über den Ductus venosus direkt die V. cava inferior. Im rechten Vorhof kreuzen sich die Blutströme aus der V. cava superior und V. cava inferior. Allerdings wird das oxygenierte Blut der V. cava inferior auf Grund einer Falte in der V. cava inferior (Crista dividens) größtenteils zum Foramen ovale und damit direkt zum linken Vorhof geleitet. Ein kleiner Teil durchmischt sich mit dem sauerstoffarmen Blut der oberen Hohlvene und gelangt in den rechten Ventrikel. Von dort aus fließt es über die Pulmonalarterien durch den Ductus arteriosus mit weitgehender Aussparung des Lungenkreislaufs in die Aorta descendens, welche sich in die Bauch-, Bein- und Beckenarterien aufteilt. Das oxygenierte Blut aus dem linken Vorhof fließt über den linken Ventrikel in die Aorta ascendens. Von hieraus versorgt es Kopf, Hals und obere Extremitäten. Distal dieser Abgänge vermischt es sich mit dem rechtsventrikulären, sauerstoffärmeren Blut. So werden die oberen Extremitäten, der Hals und der Kopf bevorzugt mit sauerstoffreichem Blut versorgt („streamlining effect“ [38]).

#### **1.4.4 Dopplersonographische Blutströmungsanalyse in der Schwangerschaft**

**1.4.4.1 Uteroplazentare Gefäßekompartment** Die dopplersonographische Untersuchung der uterinen Gefäße kann als Maß der maternoplazentaren Strömungsverhältnisse dienen [24]. Im Vergleich mit dem nichtschwangeren Zustand weisen die uterinen Gefäße während der Schwangerschaft einen geringeren peripheren Widerstand und eine erhöhte Compliance auf [151]. Der Widerstand in den uterinen Gefäßen nimmt im Laufe der Schwangerschaft parallel zur Erweiterung der Spiralarterien bis zur 20. Woche konsekutiv ab und bleibt von da an annähernd konstant [82, 39]. Im ersten Trimenon ist ein hoch pulsatile Signal mit einer postsystolischen Inzisur (Notch) in der Hüllkurve charakteristisch [99]. Im weiteren Verlauf ist eine niedrigere Systolenspitze, die sich von einer Diastole mit hohen Frequenzen gut abgrenzen lässt, für das Dopplerfrequenzmuster dieser Gefäße kennzeichnend (s. Abb. 6 und 7). Nach der 24. Schwangerschaftswoche beträgt der enddiastolische Fluss über 50 % des systolischen Flusses [176].

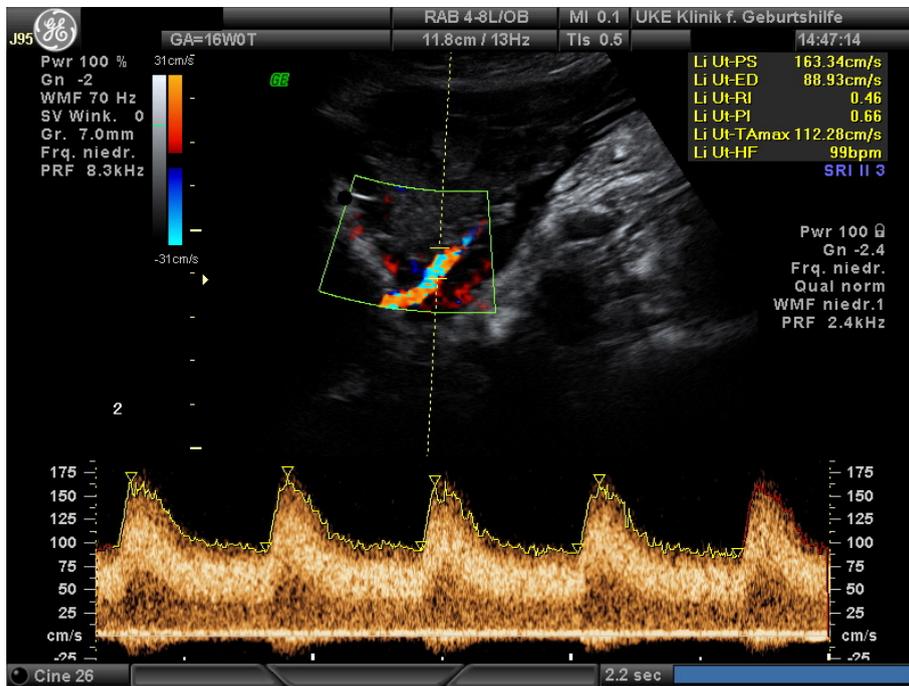


Abbildung 6: Darstellung einer unauffälligen, dopplersonographischen Blutflussmessung der A. uterina in der 16. Schwangerschaftswoche (PI = 0,66)



Abbildung 7: Darstellung einer unauffälligen, dopplersonographischen Blutflussmessung der A. uterina in der 31. Schwangerschaftswoche (PI = 0,46)

Bis zur 20. Schwangerschaftswoche ist die Darstellung einer bilateralen, protodiastolischen Incisur der Hüllkurve physiologisch. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft kommt es indessen zu einem deutlichen Ansteigen der diastolischen Strömungsgeschwindigkeiten in den uterinen Arterien und zum Wegfall dieses Notches. Bleiben diese Veränderungen aus und der Notch bestehen, so entspricht dies einem pathologischen Zustand, verursacht durch einen erhöhten plazentaren Widerstand (s.Abb. 8). Kommt es im zwei-

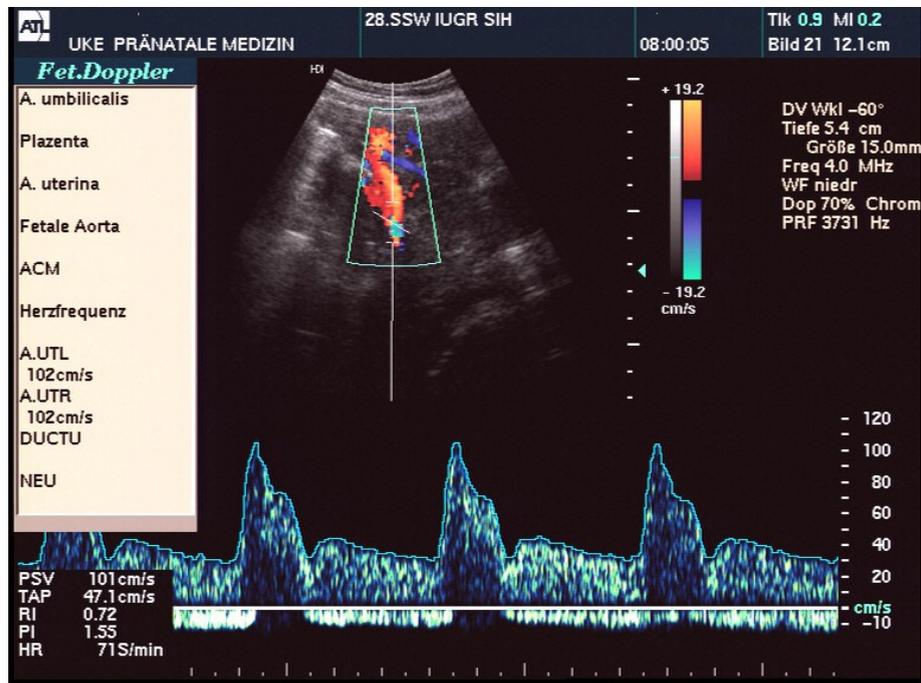


Abbildung 8: Darstellung einer dopplersonographischen Blutflussmessung der A. uterina in der 28. Schwangerschaftswoche mit protodiastolischer Inzisur (Notch) (PI = 1,55)

ten Trimenon nicht zum Absinken des Widerstands, und besteht weiterhin ein bilateraler Notch über die 24. Schwangerschaftswoche hinaus, kann es vermehrt zu Präeklampsie [21, 17, 108] und intrauteriner Wachstumsretardierung kommen [23, 174]. Das Fortbestehen eines unilateralen Notches hingegen scheint kein Indikator für ein erhöhtes Präeklampsie-Risiko darzustellen [66]. Auch Medikamente können den uteroplazentaren Blutfluss beeinträchtigen. So bedingen wohl  $\beta$ -2-Sympathikomimetika eine Erleichterung der diastolischen Blutströmung in den uteroplazentaren Arterien [187].

**1.4.4.2 Fetoplazentares Gefäßkompartiment** Als Maß für die fetoplazentaren Strömungsverhältnisse dient die dopplersonographische Untersuchung der Umbilikalarterien [2, 182]. Die Dopplerkurve der Aa. umbilicales zeichnet sich durch ein so genanntes Sägezahnmuster mit relativ breiter Systole und positiver enddiastolischer Maximalge-

schwindigkeit ab der 13. Schwangerschaftswoche aus (s. Abb. 9). Im Verlauf einer ungestörten Schwangerschaft nimmt der Widerstand in den Nabelarterien auf Grund der zunehmenden Vaskularisation der Stammzotten stetig ab [177, 78, 75]. Hierbei wird eine hohe diastolische Strömung als Zeichen für eine adäquate Zottengefäßarchitektur gewertet. Sie nimmt mit Fortschreiten der Schwangerschaft entsprechend der Zottenreifung und auch entsprechend der abnehmenden Impedanz zu [181].

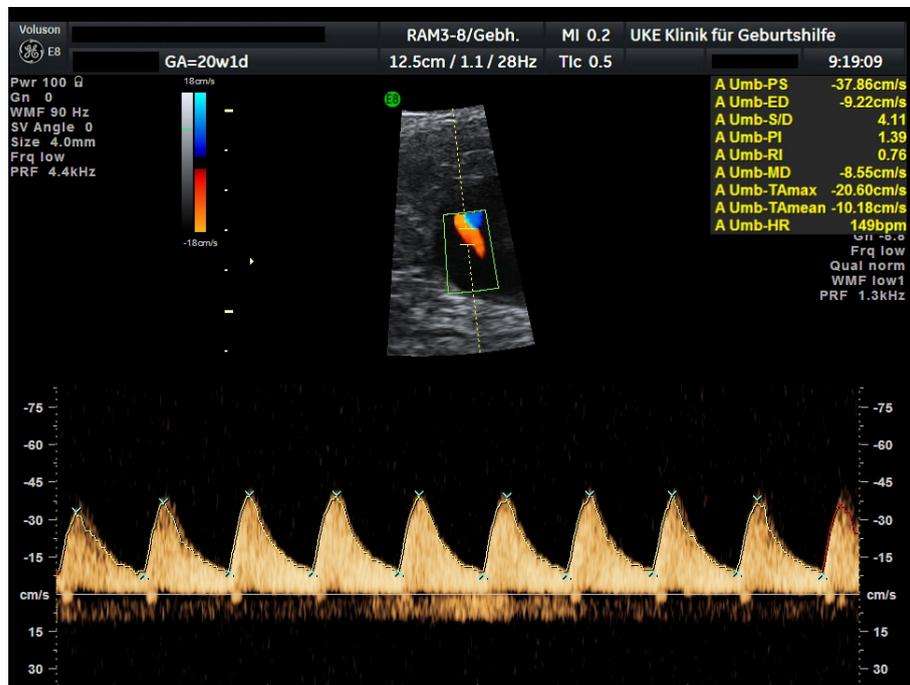


Abbildung 9: Darstellung einer unauffälligen dopplersonographischen Blutflussmessung der A. umbilicalis in der 21. Schwangerschaftswoche

Kommt es hingegen zu einer Reduktion des diastolischen Blutflusses, weist dies auf eine Widerstandserhöhung im placentaren Stromgebiet hin. Bei zunehmender Störung des fetoplacentaren Austauschs kann es über ein Sistieren bis hin zu einem Umkehrfluss (**A**bsent or **R**everse **E**nd **D**iastolic flow: ARED-Flow) der Blutsäule in der Diastole kommen [80]. Ein ARED-Flow in der A. umbilicalis ist dabei pathophysiologisch ein Ausdruck der chronischen fetoplacentaren Perfusionstörung, welche zu einer placentaren Insuffizienz mit fetaler Hypoxämie und Azidose führen kann [112]. Dies ist stets als Zeichen einer hochgradigen Gefährdung des Fetus zu sehen und mit einem erhöhten Risiko für einen pathologischen Schwangerschaftsausgang verbunden [56].

### 1.4.5 Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)

Das pregnancy-associated plasma protein A ist ein  $\alpha$ -2-Metalloglykoprotein mit tetramerer Struktur [149]. Es gehört zur Familie der Zink-Metallo-Proteinasen und ist zuständig für die Spaltung des Insulin-like growth factor binding proteins 4 (IGFBP-4)[89]. Das IGFBP-4 ist ein potenter Inhibitor des Insulin-like growth factors (IGF), und mit seiner Aufspaltung durch PAPP-A steigt die Bioverfügbarkeit des IGFs [91]. Während der Schwangerschaft wird das PAPP-A vom Synzytiotrophoblasten gebildet [63, 64] und in das mütterliche Blutsystem abgegeben. Desweiteren kann es im plazentaren Gewebe und in der Coelom-Flüssigkeit nachgewiesen werden [77]. Ab dem 28. Tag p.c. ist es im mütterlichen Serum messbar [29]. Die Konzentration des PAPP-A im mütterlichen Blut nimmt parallel zum Wachstum des Trophoblasten zu und erfährt während des 1. Trimenon alle 4,9 Tage eine Verdopplung [77]. Im Rahmen des Erst-Trimester-Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 wird PAPP-A im mütterlichen Blut quantitativ bestimmt. Zu diesem Screening zählt auch die sonographische Messung der fetalen Nackentransparenz und die quantitative Bestimmung des freien  $\beta$ -hCGs im mütterlichen Blut. Durch dieses aus PAPP-A-,  $\beta$ -hCG- sowie Nackentransparenz- und Nasenbeinmessung kombinierte Erst-Trimester-Screening können nahezu 90% der oben genannten Trisomieformen identifiziert werden (mit einer falsch-positiven Rate von 5%) [168]. Ein erniedrigter PAPP-A-Wert ist mit einem erhöhten Risiko für eine Trisomie 21, 18 und 13 assoziiert [167, 115]. Die genaue Funktion dieses Proteins während der Schwangerschaft ist noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird, ob PAPP-A als proteolytische Substanz von IGFBPs (Insulin-like growth factor binding protein) eine modulierende Rolle bei der Entstehung des Gestationsdiabetes spielt [90].

### 1.4.6 Intrauterine growth restriction (IUGR)

**1.4.6.1 Definitionen** Die IUGR (intrauterine growth retardation) stellt einen der häufigsten Gründe für erhöhte perinatale Mortalität und Morbidität dar [55]. Die WHO definiert sie als ein Geburtsgewicht, welches entsprechend der Schwangerschaftswoche unter der 10. Perzentile der Wachstumskurve zurückbleibt [193]. Andere Autoren hingegen unterscheiden zwischen Neugeborenen mit SGA (small for gestational age) und mit IUGR. IUGR wird dabei als Untergruppe von SGA gesehen. Bei dieser Definition zählen alle Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile der für das Gestationsalter gegebenen Normkurve zu SGA. IUGR indessen wird als nicht Ausschöpfen des determinierten Wachstumspotentials beschrieben [58, 97]. Die Feststellung eines, bezogen auf das Schwangerschaftsalter, zu kleinen Kindes muss noch nicht auf eine unmittelbare Ge-

fährdung hinweisen. Es ist jedoch zu beachten, dass bei etwa der Hälfte aller SGA-Kinder eine intrauterine Wachstumsretardierung und mit ihr eine Gefährdung vorliegt.

**1.4.6.2 Ätiologie** Für die intrauterine Wachstumsretardierung, welche auf viele verschiedene Ursachen zurückgeführt werden kann, bietet sich eine grobe Unterteilung in zwei Gruppen an. Zum einen die Gruppe, bei der die IUGR primär auf fetaler Pathologie beruht, bei weitgehend ungestörter Versorgung und zum anderen die Gruppe, bei der die IUGR durch eine gestörte Versorgung verursacht wird.

- **Primär fetal bedingte Wachstumsstörungen**  
Exo- und endogene Störungen können zu einer primär fetal bedingten IUGR führen. Zu den exogenen Beeinträchtigungen zählt man intrauterine Infektionen wie Röteln, Toxoplasmose und Herpes sowie auch Strahlenexposition. Zu den endogenen Störungen werden Fehlbildungen, Chromosomenanomalien wie Trisomie 13, 18, 21 und Stoffwechselerkrankungen des Fetus gerechnet [103].
- **Wachstumsstörungen auf Grund von gestörter Versorgung**  
Kennzeichnend für diese Gruppe ist die Beeinträchtigung der Zufuhr von Sauerstoff und Nahrungsstoffen in das uteroplazentare Gefäßgebiet. Hierbei kann zwischen präplazentaren Störungen (zum Beispiel Mangelernährung, Nikotin und Alkoholabusus), maternalen Erkrankungen (Präeklampsie, Anämie, Nierenleiden, Diabetes mellitus) sowie rein plazentarer Pathologie (zum Beispiel Plazentainsuffizienz, Placenta praevia) differenziert werden [177]. Eine gestörte Implantation und gestörte Entwicklung der Plazenta scheinen die häufigsten Ursachen für eine Wachstumsretardierung zu sein [153] und zeichnen sich durch hohe klinische Relevanz aus [11]. Hierbei führt eine inadäquate Trophoblastinvasion der mütterlichen Spiralarterien zu einem persistierend hohen uteroplazentaren Widerstand und somit zu einem reduzierten Blutfluss, wodurch es wiederum zu einem verminderten fetalen Sauerstoffangebot kommt [152].

### 1.4.6.3 Pathophysiologie der uteroplazentaren Einheit

- **Plazentainsuffizienz und intrauterine Mangelversorgung**  
Für die positive Entwicklung des Fetus ist eine ausreichende Versorgung mit Glucose, Sauerstoff und weiteren Nahrungsstoffen über die Plazenta unumgänglich. Diese ist nur gewährleistet bei normaler Entwicklung der Plazenta und den dazugehörigen feto- sowie maternoplazentaren Gefäßsystemen. Falls es nicht zu der oben

beschriebenen (s.1.4.3) physiologischen Adaptation des uteroplazentaren Kreislaufes kommt, entsteht eine Einschränkung in der Blutzufuhr zum intervillösen Raum. Abweichungen bei der trophoblastären Invasion der Spiralarterien korrelieren mit der Entwicklung von Aborten, Präeklampsie und IUGR [126, 40, 152]. Bei einer Störung der Zottenentwicklung kommt es zu einer unvollkommenen Ausbildung der Plazenta. Dies geht einher mit einer Beeinträchtigung des plazentaren Gefäßwachstums und damit mit einer verminderten fetalen Versorgung mit Nährstoffen [13]. Beim Fetus bedingt eine dezimierte Zufuhr von Sauerstoff und Nahrungstoffen eine Verlangsamung des Wachstums. Es kommt zu einer Hemmung des Zellwachstums, welches von Wachstumsfaktoren wie IGF-I und Insulin beeinflusst wird [53, 139]. Eine Abnahme der Insulinkonzentration wirkt sich direkt hemmend auf das Zellwachstum aus [53, 92].

- **Symmetrischer und asymmetrischer Typus**

Desweiteren kann die IUGR in einen symmetrischen und einen asymmetrischen Typus unterteilt werden. Bei dieser Einteilung liegen unterschiedliche Entstehungszeitpunkte zu Grunde. Symmetrische Formen der Wachstumsretardierung entstehen vor allem zu einem frühen Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung. Bei ihnen kommt es zu einem gleichmäßigen Zurückbleiben beim Längenwachstum, Kopfumfang und Körpergewicht [88]. Diese Form tritt gehäuft bei Karyotypanomalien, Nikotin- und weiterem Drogenabusus auf [131].

Die asymmetrischen Formen entwickeln sich eher während einer fortgeschrittenen Schwangerschaftswoche. Hierbei gibt es ein Ungleichgewicht zwischen der Zunahme des Kopfumfanges sowie dem Zurückbleiben des Abdominalumfanges auf Grund der Blutumverteilung zugunsten lebenswichtiger Organe wie dem Herz und Gehirn. Diese Form macht etwa 70 Prozent der IUGR-Fälle aus [19].

**1.4.6.4 Folgen** Die Auswirkungen einer IUGR zeigen sich sowohl pränatal, als auch postnatal, sowie nach Erkenntnissen neuerer Studien sogar im Erwachsenenalter. Pränatal kommt es auf Grund der Hypoxämie und des Glukosemangels zu bedeutenden Veränderungen im fetalen Kreislauf. Bei langandauernder Hypoglykämie setzt der anaerobe Metabolismus von Ketonkörpern ein [33]. Infolge des veränderten Metabolismus und der Hypoxämie ist die Entstehung einer fetalen Azidose möglich [113]. Weitere Anpassungsreaktionen des Fetus wie Veränderung der Herzfrequenz und Bewegungseinschränkung schließen sich an [189]. Wenn die Anpassungsreaktionen nicht ausreichend sind, um die Organfunktionen aufrecht erhalten zu können, kommt es zur Dekompensation, welche bei zu spätem Eingreifen zur Totgeburt führen kann [11]. Postnatal zeigt sich

die erhöhte Morbidität der IUGR-Feten in einem gehäuftem Auftreten von Atemnotsyndrom, nekrotisierender Enterocolitis, peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien [15, 10]. Desweiteren besteht bei einer IUGR ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herz-Kreislaufkrankungen, Hypertonie und Diabetes mellitus im späteren Erwachsenenalter [139].

#### **1.4.7 Präeklampsie**

**1.4.7.1 Definition** Das Komitee für Terminologie des American College of Obstetricians and Gynecologists definiert Präeklampsie als das Auftreten einer Hypertonie bei zweimaliger Blutdruckmessung im Abstand von mindestens vier Stunden mit Werten oberhalb von 140/90 mmHg und einer Proteinurie von 300 mg innerhalb von 24 Stunden nach der 20. Schwangerschaftswoche bei zuvor normotensiven, nicht proteinurischen Schwangeren [74].

**1.4.7.2 Symptome** Im Rahmen der Präeklampsie als Multiorganerkrankung treten bei der Schwangeren viele Symptome in unterschiedlichen Organsystemen auf. Bei zuvor normotensiven Schwangeren kann ab der 20. Schwangerschaftswoche eine Hypertonie einhergehend mit einer Proteinurie diagnostiziert werden. Die Proteinurie ist auf eine Schädigung der Endothelien der Glomeruli zurückzuführen. Charakteristisch ist hierbei die Entwicklung von Ödemen. Bei schwerer Präeklampsie kann im Gehirn als Folge von Endothelläsionen ein Hirnödem und Mikroblutungen entstehen, die in Form von Kopfschmerzen und Sehstörungen auffallen [110]. Desweiteren ist eine Beeinträchtigung der Leber möglich, welche sich in einer Leberschwellung manifestiert und zu epigastrischen Schmerzen, Nausea und Erbrechen führen kann [68]. In seltenen Fällen tritt ein Linksherzversagen oder Lungenödem auf. Beobachtet werden können zudem das Auftreten einer Thrombozytopenie und eine Steigerung der plasmatischen Gerinnung. Darüber hinaus bedingt die Präeklampsie eine Behinderung der fetalen Entwicklung: Durch eine eingeschränkte placentare Durchblutung kommt es zu einem unzureichenden Plazentawachstum und letztlich zu einer chronischen Plazentainsuffizienz, welche eine ausgeprägte Wachstumsretardierung des Fetus und im äußersten Fall eine intrauterine Asphyxie verursachen kann.

**1.4.7.3 Prävalenz und Risikofaktoren** Bei etwa 5% aller Schwangerschaften manifestiert sich eine Präeklampsie [194]. Bei Nulliparae liegt ein deutlich höherer Prozentsatz

vor [36]. Prädisponierend neben der Primigravidität sind: eine positive Familienanamnese für Präeklampsie, APC-Resistenz/ Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, Antiphospholipid- Antikörper, chronische Erkrankungen, welche zu Veränderungen der Gefäße führen, wie Diabetes mellitus, chronische Hypertonie und Nierenerkrankungen [156, 105] .

**1.4.7.4 Ätiologie und Pathologie** Auch heute noch ist die Ätiologie der Präeklampsie weitgehend unbekannt [42, 16]. Sie wird als die Erkrankung der Theorien bezeichnet (s. Abb. 10).

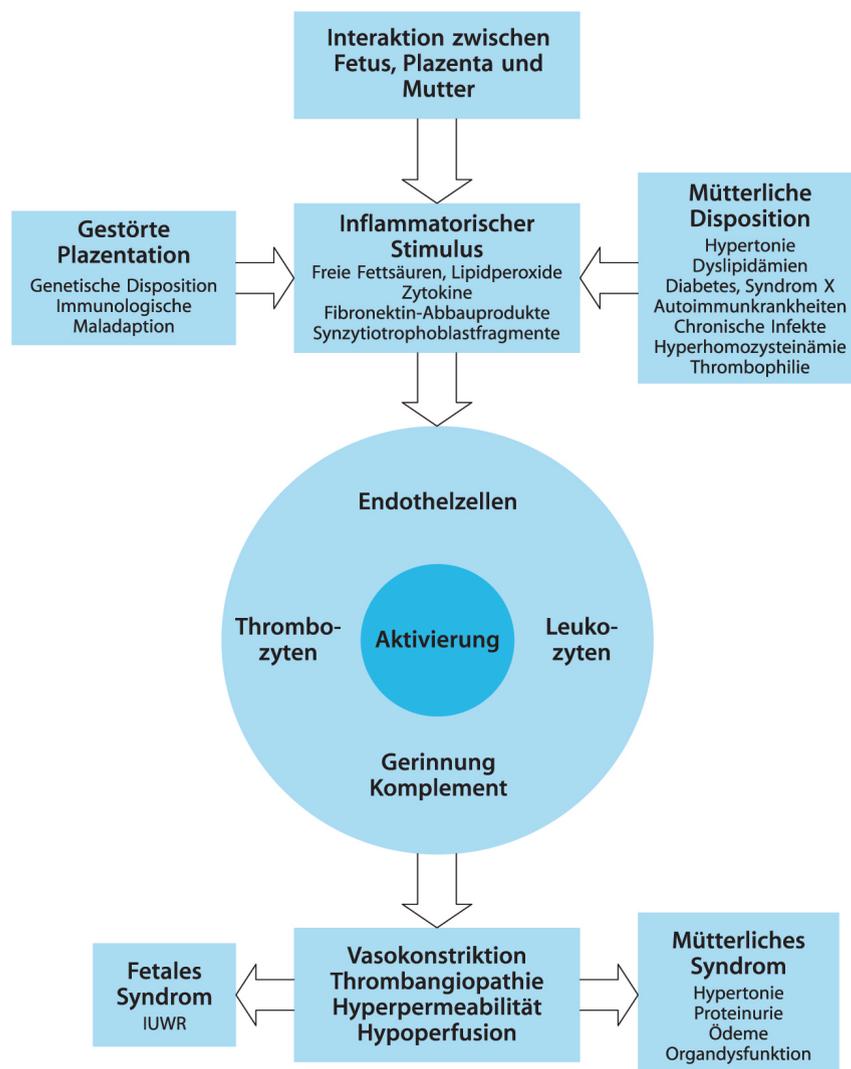


Abbildung 10: Pathogenese der Präeklampsie [150]

Diskutiert wird eine Störung der Interaktion zwischen dem mütterlichen Immunsystem und der Schwangerschaft. Demnach wird die Präeklampsie als eine überschießende und somit pathologische Entzündungsreaktion gesehen [57], in Folge derer es zu einer Endothelzell dysfunktion kommt [106]. Es wird angenommen, dass diese Entzündungsreaktionen auch während unauffälliger Schwangerschaften auftreten, allerdings in weit milderen Varianten [136, 145]. Dabei wird vermutet, dass der inflammatorische Stimulus von der Plazenta ausgeht [145].

Die Erkrankung wird aus pathogenetischer Sicht in zwei Stadien eingeteilt:

- das plazentare Stadium mit einer primär gestörten plazentaren Perfusion und dadurch bedingten Hypoxie
- das maternale Stadium mit einer Endothelzell dysfunktion [140, 16, 28].

Die Plazentahypoperfusion wird als Folge einer unzureichenden endovaskulären Zytotrophoblasteninvasion mit inadäquater Dilatation der Spiralarterien gesehen [37, 84] (s. Abb. 11). Dadurch wird eine zu geringe Durchblutung für die fetoplazentare Einheit zur Verfügung gestellt. Daraus folgt oft die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung des Feten [12].

Die auffälligen Endothelzellen bedingen über ein verändertes Synthesegleichgewicht von gefäßstimulierenden Mediatoren eine Vasokonstriktion im maternoplazentaren Kreislauf und damit sukzessive eine Aktivierung der Gerinnungskaskade [12]. Zudem wird das Renin-Angiotensin-System (RAS) aktiviert mit Steigerung der Natriumrückresorption über Angiotensin II und Aldosteron. Insgesamt entwickelt sich eine durch Angiotensin II bedingte Vasokonstriktion [195]. Die bei etwa 80% der an Präeklampsie Erkrankten anzutreffende Proteinurie wird durch eine Störung der glomerulären Filterbarriere ausgelöst, deren Pathogenese bisher erst unvollständig verstanden ist.

**1.4.7.5 Auswirkungen auf materno-plazento-fetale Hämodynamik** Bei der Präeklampsie treten unterschiedliche hämodynamische Probleme im uteroplazentaren, im fetoplazentaren sowie im fetalen Kreislauf auf.

- Im uteroplazentaren Kreislauf kommt es zu einer inkompletten Trophoblastinvasion und einer Lumenerengung der Spiralarterien [26]. Dopplersonographisch ist dies durch eine verminderte diastolische Strömung in den uterinen Gefäßen und dem Fortbestehen einer frühdiastolischen Inzisierung (Notch) in der Strömungskurve jenseits der 24. Schwangerschaftswoche gekennzeichnet.
- Im fetoplazentaren Kreislauf zeigt sich eine Zottenreifungsstörung mit einem ge-

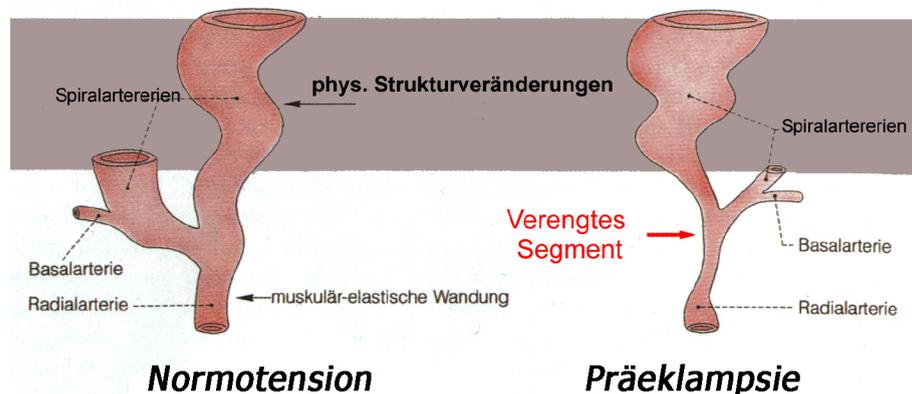


Abbildung 11: Gegenüberstellung: physiologische Veränderungen der Spiralarterien versus Pathologie bei Präeklampsie (nach Künzel und Wulff 1993)

störten Blutfluss in den Zotten. In den dopplersonographischen Messungen der Aa. umbilicales stellt sich ebenfalls eine verminderte diastolische Strömung bis hin zu einer Rückwärtsströmung während der Diastole dar.

- Der fetale Kreislauf reagiert auf die Versorgungsstörung mit einer Verminderung der Herzauswurfleistung und Blutstrom-Umverteilung [85].

**1.4.7.6 HELLP-Syndrom** Als schwere Verlaufsform der Präeklampsie wird das HELLP-Syndrom betrachtet. Dieses geht einher mit einer mikroangiopathischen, hämolytischen Anämie (**haemolysis**), pathologisch erhöhten Leberwerten (**elevated liver function test**), Thrombozytopenie (**low platelet counts**) und meist begleitend mit epigastrischen Schmerzen, Nausea sowie Erbrechen [191, 102]. Das Vollbild des HELLP-Syndroms ist als eine akute, lebensgefährliche Erkrankung der Schwangeren zu werten, welches für einen hohen Prozentsatz maternaler Mortalität verantwortlich ist [101]. Mögliche Komplikationen hierbei sind eine disseminierte intravasale Gerinnung, vorzeitige Plazentalösung, Niereninsuffizienz, intrakranielle Blutungen und im schlimmsten Fall eine Leberruptur [76]. Der pathologische Prozess in der Leber bringt eine Ablagerung von Fibrin in den periportalen Gefäßen und Nekrose der periportalen Hepatozyten mit sich, was zu ausgeprägten Infarkten führen kann [50].

**1.4.7.7 Eklampsie** Die Eklampsie wird als Endstadium einer Präeklampsie betrachtet und äußert sich in Form generalisierter, tonisch-klonischer Krämpfe. Allerdings ist die Beschreibung der Eklampsie als Folge einer Präeklampsie zum Teil irreführend, da ein

Auftreten auch ohne prodromale Symptome wie Hypertonie und Proteinurie möglich ist [45]. Zu beachten ist ferner, dass eine Eklampsie sowohl prä- als auch postnatal eintreten kann [144]. Als Auslöser der Eklampsie wird eine zerebrale Ischämie als Folge von Spasmen und Mikrothromben der kleinen intrakraniellen Gefäße vermutet.

## 2 Studienkollektiv und Methoden

### 2.1 Schwangerenkollektiv

In der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf (UKE) wurde ab Oktober 2006 eine retrospektive Studie zum Stellenwert der dopplersonographischen Blutflussmessungen der uterinen Gefäße im ersten Trimenon und zum Stellenwert der biochemischen Messungen von PAPP-A von bis zu diesem Zeitpunkt komplikationslosen Schwangerschaften durchgeführt. Hierfür wurden Daten von Patientinnen mit Einlingsgravidität aus dem Zeitraum von 1999 bis 2006 aus der vorhandenen Klinikdatenbank (Viewpoint PIA Fetal Database [188]) ausgewählt.

Die Schwangeren stellten sich aus unterschiedlichen Gründen in der Ambulanz der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin vor. Einige kamen zur in den Mutterschaftsrichtlinien vorgesehenen Ultraschalluntersuchung des ersten Trimenons. Andere wurden von ihren Frauenärzten überwiesen, mit dem Wunsch nach weiterführender Diagnostik bezüglich des Down-Syndroms sowie weiterer Trisomieformen. So finden sich viele Schwangere im vorliegenden Patientenkollektiv mit Nackentransparenzmessung oder Amniocentese. Als notwendiges Auswahlkriterium galt neben der Einlingsschwangerschaft eine in der 10. bis 16. Schwangerschaftswoche durchgeführte dopplersonographische Untersuchung der A. uterina oder eine biochemische Serumuntersuchung auf PAPP-A während der 10. bis 14. Schwangerschaftswoche.

Die ausgewählten Schwangeren wurden in zwei unabhängige Patientenkollektive aufgeteilt:

- Kollektiv A, in welches die Schwangeren mit dopplersonographischen Blutflussmessungen aufgenommen wurden,
- Kollektiv B, welches sich aus den Schwangeren mit biochemischer PAPP-A - Messung zusammensetzte.

Bei Überschneidung wurden die Patientendaten in beide Kollektive aufgenommen. Dies beeinträchtigt nicht die statistische Analyse der Ergebnisse, da beide Kollektive unabhängig voneinander ausgewertet wurden.

Neben den oben genannten Untersuchungsergebnissen wurden anamnestische Angaben (wie Alter, Gewicht und Größe vor Geburt, präexistente Erkrankungen, Multi- oder Primipara, Nikotinkonsum), Daten zum Schwangerschaftsverlauf (Blutdruckwerte, Hinweise auf Präeklampsie und/oder HELLP) und zum Geburtsverlauf (kindliches Outcome, Geburtstermin (SSW), Geburtsmodus, Gewicht, Länge, Nabelschnur-arterien-pH-Wert,

### KOLLEKTIV A:

- n = 114
- Untersuchungsparameter:  
dopplersonographische  
Blutflussanalyse der uterinen  
Arterien in der 10. – 16. SSW
- Outcome- Parameter:  
unauffälliges versus auffälliges  
Geburtsergebnis,  
Präeklampsie: ja/nein

### KOLLEKTIV B:

- n = 66
- Untersuchungsparameter:  
PAPP-A-Analyse in der  
10. – 14. SSW
- Outcome- Parameter:  
unauffälliges versus auffälliges  
Geburtsergebnis

Abbildung 12: Aufteilung des Studienkollektivs in Kollektiv A und B

APGAR-Wert) zusammengetragen. Um einen repräsentativen Querschnitt von Schwangerschaften zu erlangen, wurden sowohl Daten von Schwangeren erfasst, welche am UKE entbunden wurden, als auch von auswärtig Entbundenen. Um die fehlenden Patientendaten zu komplettieren, wurden Informations- und Fragebögen verschickt, sowie Telefonate mit den früheren Patientinnen geführt. Zum Teil befanden sich die fehlenden Daten im klinikeigenen Archiv. Insgesamt konnten 180 Patientinnen mit vollständigen Datensätzen in die Studie aufgenommen werden: 114 in das Studienkollektiv A mit dopplersonographischen Blutflussmessungen und 66 in das Studienkollektiv B der PAPP-A-Messungen. Entsprechend den datenschutzrechtlichen Bestimmungen wurden die personenbezogenen Daten der Studienteilnehmerinnen ausschließlich in anonymisierter Form gespeichert und verarbeitet. Es kamen nur vollständige Datensätze zur Auswertung.

## 2.2 anamnestische Daten

Für die Studie kommen 114 vollständige Datensätze mit dopplersonographischen Untersuchungen während der Frühschwangerschaft und 66 Datensätze mit PAPP-A-Untersuchungen zur Auswertung.

### 2.2.1 A: Patientinnen mit dopplersonographischen Blutflussmessungen

Wie in Tabelle 1 zu sehen, liegt in dieser Gruppe das Durchschnittsalter bei 33,3 Jahren. 30 % der Schwangeren sind Erstgebärende (s. Abb. 13). 5,3 % der Patientinnen

geben an, regelmäßig während der Schwangerschaft zu rauchen (s. Abb. 14). 3,5 % der Schwangeren erkranken präpartal an Präeklampsie. Die untersuchten Patientinnen dieser Gruppe haben vor ihrer Schwangerschaft im Durchschnitt einen BMI von  $22,1 \frac{kg}{m^2}$ .

	N	Minimum	Mittelwert	Median	Maximum	Standardabweichung
maternales Alter	114	21,00	<b>33,3070</b>	34,0000	45,00	4,52158
BMI vor Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ]	114	17,48	<b>22,0763</b>	21,5645	34,85	2,85386

Tabelle 1: Deskriptive Statistik: Anamnestische Angaben des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft

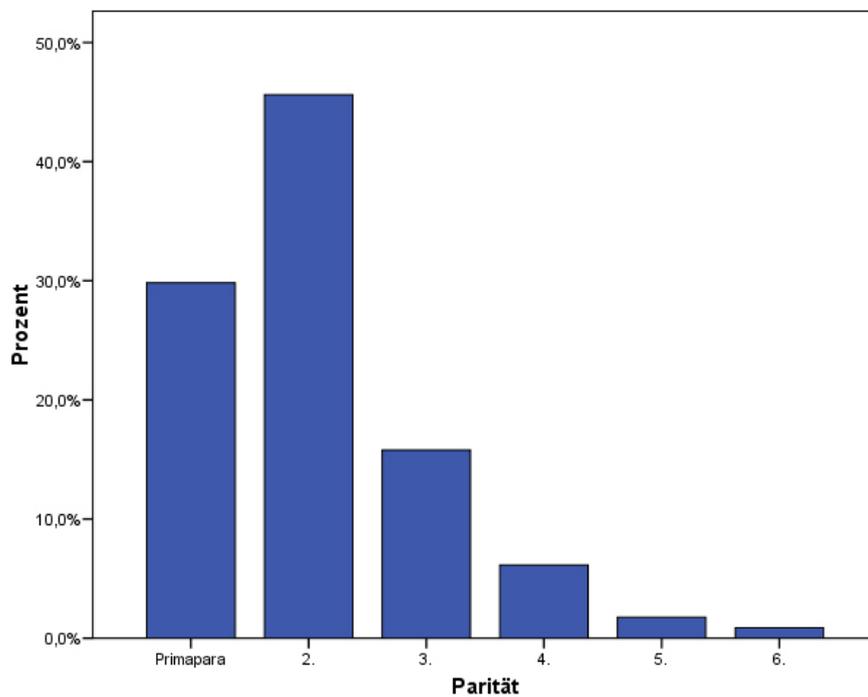


Abbildung 13: Angaben zur Parität der Schwangeren des Kollektivs A (Dopplersonographie)

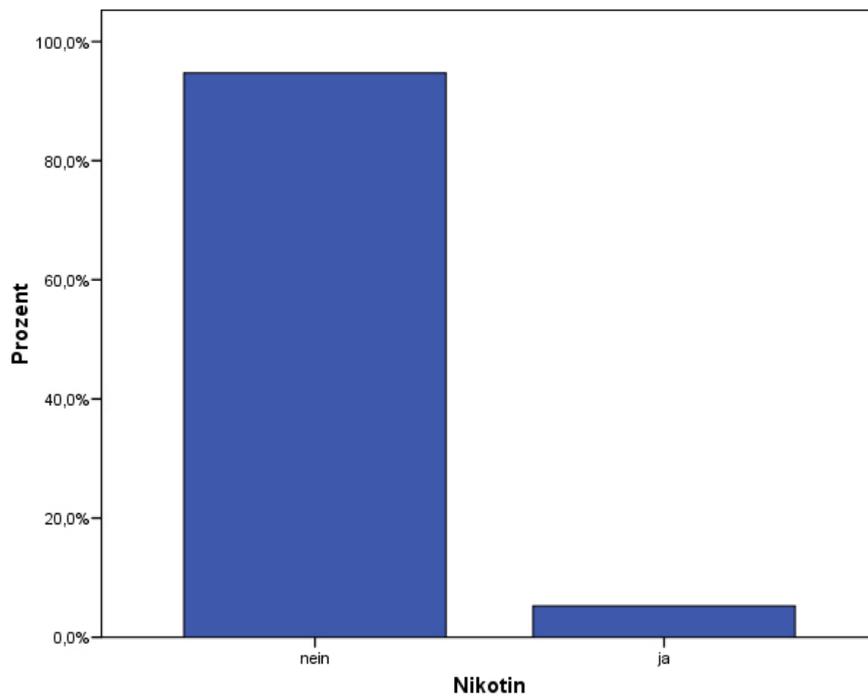


Abbildung 14: Angaben zum Nikotinkonsum während der Schwangerschaft im Kollektiv A (Dopplersonographie)

### 2.2.2 B: Patientinnen mit PAPP-A-Bestimmungen

Bei diesen 66 Patientinnen beträgt das Alter, wie in der Tabelle 2 zu sehen ist, im Mittel 35 Jahren. 40 % sind Nulliparae (s. Abb. 15). Von ihnen geben 8,6 % an, regelmäßig während der Schwangerschaft zu rauchen (s. Abb. 16). Der BMI der Patientinnen vor Beginn der Schwangerschaft beträgt im Mittel  $22,2 \frac{kg}{m^2}$ .

	N	Minimum	Mittelwert	Median	Maximum	Standardabweichung
mütterliches Alter bei Geburt	66	28	35,33	35,00	42	3,776
BMI vor Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ]	66	17,5	22,109	21,295	38,8	4,3932

Tabelle 2: Deskriptive Statistik: Anamnestische Angaben des Kollektivs B (PAPP-A-Analyse) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft

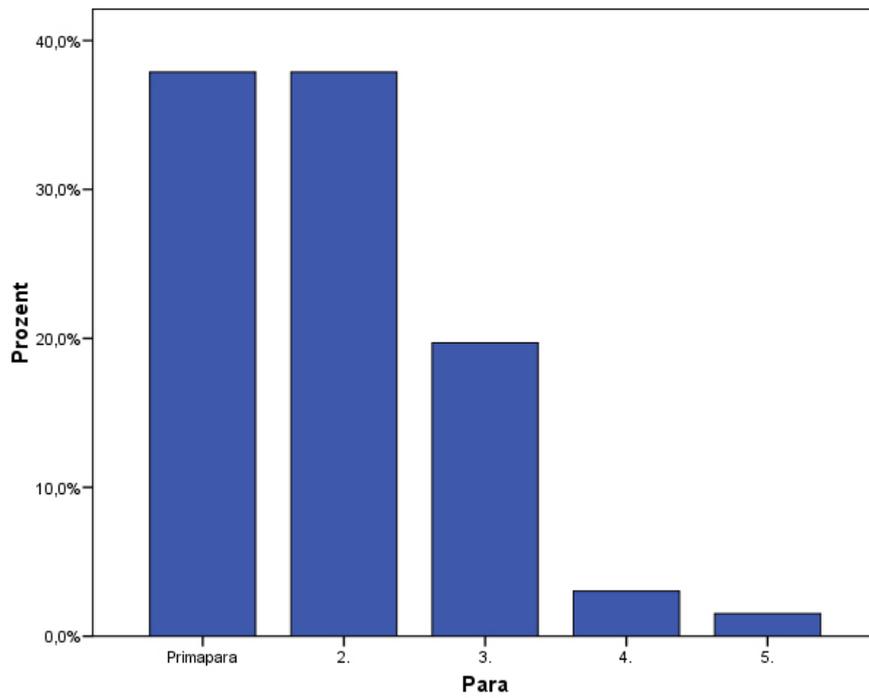


Abbildung 15: Angaben zur Parität der Schwangeren des Kollektives B (PAPP-A-Analyse)

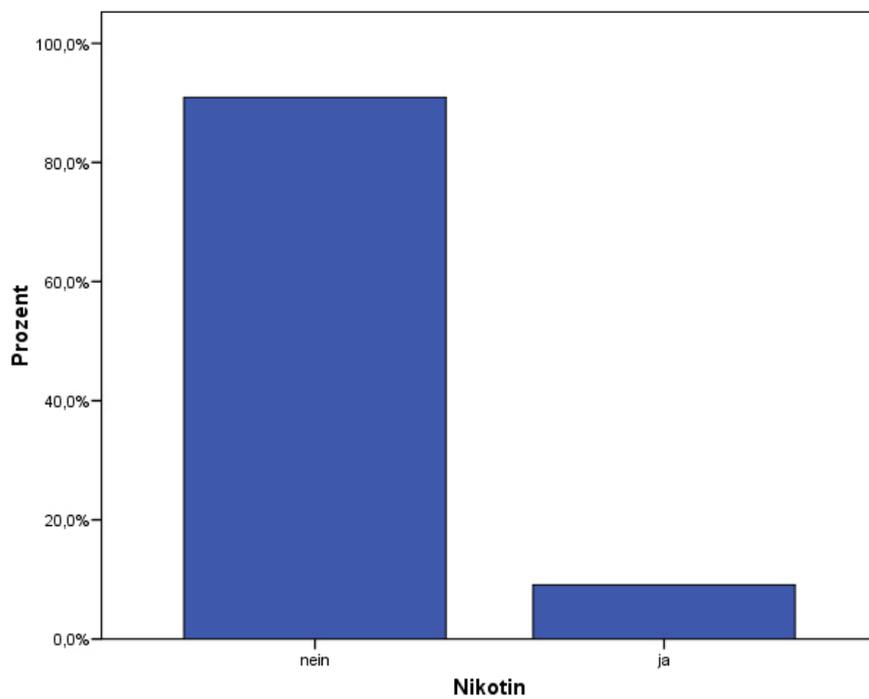


Abbildung 16: Angaben zum Nikotinkonsum während der Schwangerschaft im Kollektiv A (Dopplersonographie)

## 2.3 Definitionen für auffälliges Geburtsergebnis und Schwangerschaftsverlauf

### 2.3.1 Definition: auffälliges Geburtsergebnis

Bei der vorliegenden Studie wird ein auffälliges Geburtsergebnis angenommen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- Totgeburt
- Frühgeburt mit Geburtstermin vor der 38. SSW
- Geburtsgewicht < 10. Perzentile, entsprechend der Schwangerschaftswoche
- Pathologischer, neonataler Zustand mit:  
APGAR < 7 und Nabelschnurarterien-pH < 7,20

Diese Definition des auffälligen Geburtsergebnis dient zur respektiven Aufteilung der Patientenkollektive mit dopplersonographischen Blutflussanalysen und derjenigen mit PAPP-A-Analysen in jeweils zwei Untergruppen: zum einen in die Untergruppe I mit unauffälligem Geburtsergebnis, zum anderen in die Untergruppe II mit auffälligem Geburtsergebnis.

### 2.3.2 Definition: auffälliger Schwangerschaftsverlauf

Das Patientenkollektiv A (Doppleruntersuchungen) wird zudem in zwei weitere Untergruppen aufgeteilt: Untergruppe III mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf und Untergruppe IV mit auffälligem Schwangerschaftsverlauf. Als solcher wird definiert das Auftreten von:

- Präeklampsie
- HELLP-Syndrom

## 2.4 Dopplersonographische Blutflussmessungen

Die dopplersonographischen Messungen der Aa. uterinae werden von erfahrenen Untersuchern der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Universitätsklinikums

Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Es kommen drei unterschiedliche, farbkodierte Ultraschallgeräte zum Einsatz: ATL HDI 5000, ATL HDI 3000 (Philipps Medical Solutions Hamburg) und GE Voluson 730E (GE Healthcare, Solingen, Deutschland). Die dopplersonographischen Messungen erfolgen mit einem 4-7- und 3-5-MHz curved array Transducer. Die Untersuchungen finden in Rücken- oder Seitenlage der Patientin und Ruhephase des Fetus statt. Um die uterinen Arterien darzustellen, werden zuerst die Aa. iliaca kranial der Leiste mittels Farbdoppler aufgesucht. Von ihnen aus wird der Schallkopf nach medial Richtung Myometrium geschwenkt, wo sich der Abgang der uterinen Arterien mittels Farbdoppler gut darstellen lässt. Das Dopplerfenster (sample gate) wird so eingestellt, dass das zu untersuchende Gefäß gerade vollständig erfasst wird. Die Messungen finden bei einem Insonationswinkel unter  $60^\circ$  statt. Die Pulswiederholungsfrequenz paßt sich per Voreinstellung der Tiefe des Dopplerfensters automatisch an und liegt zwischen 3500 und 8000 Hertz. Die Hüllkurve des Dopplersignals wird jeweils getrennt für die placentaren und nonplacentaren uterinen Gefäße quantitativ und qualitativ analysiert. Nach dem Aufzeichnen von mehreren identischen Wellenformen wird das Bild eingefroren, um manuell oder automatisch eine Hüllkurve erstellen zu können. Mit ihrer Hilfe kann die maximale systolische und enddiastolische Flussgeschwindigkeit ( $V_{Peak}$  und  $V_{min}$ ) ermittelt werden. Im geräteinternen Messprogramm werden zudem der Resistanceindex (RI), der Pulsatilitätsindex (PI) und die mittlere maximale Geschwindigkeit pro Herzzyklus ( $V_{mean}$ ) berechnet.

## 2.5 PAPP-A-Bestimmung

Zur PAPP-A- Bestimmung werden die Serumproben der Schwangeren an das Labor „ENDOKRINOLOGIKUM Hamburg VerwaltungsgesellschaftmbH“ [51] geschickt. Dort werden die Serumproben mittels TRACE-Technologie ausgewertet. Das TRACE-Verfahren (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) ist ein homogener Immunoassay, welcher mit Europium-Kryptat arbeitet. Das ENDOKRINOLOGIKUM verwendet hierfür das Gerät Kryptor der Firma Brahms [18]. Die PAPP-A- Werte werden in IU/l (International Units pro Liter) bestimmt. Der Wert für männliche und nichtschwangere Probanden liegt bei  $\leq 0,014$  IU/l [18]. Im Anschluss an diese Auswertung erfolgt eine Umrechnung der PAPP-A-Werte in Bezug auf den Median der Schwangerschaftswoche (s. Abb. 17). In diese Berechnung fließt neben der Schwangerschaftswoche der Body-Mass-Index der Patientin ein.

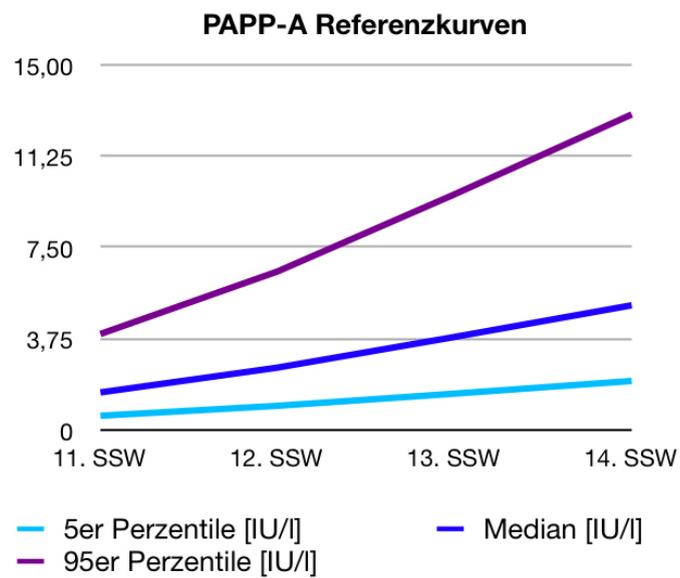


Abbildung 17: PAPP-A Referenzkurven: Darstellung der 5er Perzentile, Median, 95er Perzentile in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche

## 2.6 Datendokumentation

Die Patientendaten werden aus der klinikeigenen Computerdatenbank (Viewpoint PIA Fetal Database, [188]) extrahiert. Die Zusammenstellung und Speicherung der Patientendaten erfolgt mit dem Programm Microsoft Excel (Microsoft Office Excel). Zur statistischen Auswertung und zur Erstellung von Tabellen und Grafiken werden die Daten in das Analysesystem SPSS 15.0 für Windows (SPSS, Chicago, USA [171]) übertragen und mit Hilfe dieses Programms analysiert.

## 2.7 Statistik

Bei der Auswahl der geeigneten statistischen Tests fließen unterschiedliche Parameter ein. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen stetigen und diskreten Variablen, sowie zwischen abhängigen und unabhängigen Untersuchungsergebnissen. In der vorliegenden Studie kommen nur unabhängige Untersuchungen zur Auswertung.

Für die metrischen Daten wird die deskriptive Statistik (Anzahl der Beobachtungen ( $n$ ), arithmetischer Mittelwert, Median, Standardabweichung und Varianz) durchgeführt. Der Median wird hier definiert als der Wert, über und unter dem jeweils die Hälfte aller Fälle liegt: das 50. Perzentil. Bei einer geraden Anzahl von Fällen ist der Median der Mittelwert der zwei mittleren Fälle, wenn diese auf- oder absteigend sortiert sind. Für die diskreten Variablen werden Häufigkeits- und Kreuztabellen erstellt. Im Anschluss daran erfolgt die Überprüfung der Verteilungscharakteristika aller Messgrößen hinsichtlich des Vorliegens einer Normalverteilung.

Für kategoriale Merkmale auf Nominal- oder Ordinalskalenniveau wird eine Kreuztabelle erstellt. Daran anschließend wird ein Chi-Quadrat-Test ausgeführt, um mögliche Zusammenhänge der Merkmale zu überprüfen. Anhand des Chi-Quadrat-Tests wird die Nullhypothese geprüft, die besagt, dass der Unterschied zwischen den Merkmalen zufällig ist. Bei Gruppen mit einer sehr kleinen Fallzahl ( $n < 30$ ) wird statt des Chi-Quadrat-Tests der exakte Test nach Fisher durchgeführt [98].

Zur Überprüfung eines signifikanten Unterschiedes zwischen zwei Gruppen bezüglich einer stetigen, normalverteilten Variablen wird als parametrischer Test der T-Test angewendet. Er arbeitet mit dem Vergleich von Mittelwerten aus zwei unabhängigen Stichproben. Dabei prüft er, inwieweit aufgrund eines beobachteten Unterschieds zwischen zwei Mittelwerten einer Stichprobe auch die entsprechenden Mittelwerte der Grundgesamtheit verschieden sind. Eine Fallzahl pro Untergruppe von größer 30, eine Normalverteilung

der Variablen und eine Homogenität der Varianzen sind Voraussetzung für den T-Test. Falls dies nicht gegeben ist, kommt als nichtparametrischer Test der U-Test nach Mann-Whitney zur Anwendung. Dieser vergleicht Variablenwerte zweier Gruppen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz.

Mit Hilfe der logistischen Regression kann der Zusammenhang zwischen einer nominalskalierten, dichotomen abhängigen Variablen und mindestens einer unabhängigen, stetigen Variablen überprüft werden. Die abhängigen Variablen erfassen dabei oft das Eintreten eines Ereignisses- in der vorliegenden Arbeit das Auftreten einer Präeklampsie. Die logistische Regression berechnet den Einfluss der jeweiligen unabhängigen Variablen auf diese Eintrittswahrscheinlichkeit [184].

Das statistische Signifikanzniveau wird als zweiseitiges  $\alpha = 0,05$  definiert, das heisst ein Testergebnis wird als signifikant bewertet bei einem berechneten p-Wert  $< 0,05$ .

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Kollektiv A mit dopplersonographischer Blutflussanalyse

#### 3.1.1 Geburtshilfliche Ergebnisse

Im Kollektiv A kommen 110 Kinder lebend zur Welt (96,5%). Dabei sind 53,4% männlichen und 46,6% weiblichen Geschlechts. Zu Frühgeburten mit einem Entbindungstermin vor der 38. Schwangerschaftswoche kommt es bei 10,5% der Fälle. Vier Schwangerschaften enden mit Spätaborten (3,5%). Diese ereignen sich während der 13., 15. und 24. Schwangerschaftswoche. Im Durchschnitt kommen die Kinder nach 39 Wochen mit einem mittleren Geburtsgewicht von 3201 Gramm zur Welt. Die Verteilung der Schwangerschaftswochen bei Geburt ist in Abbildung 18 zu sehen.

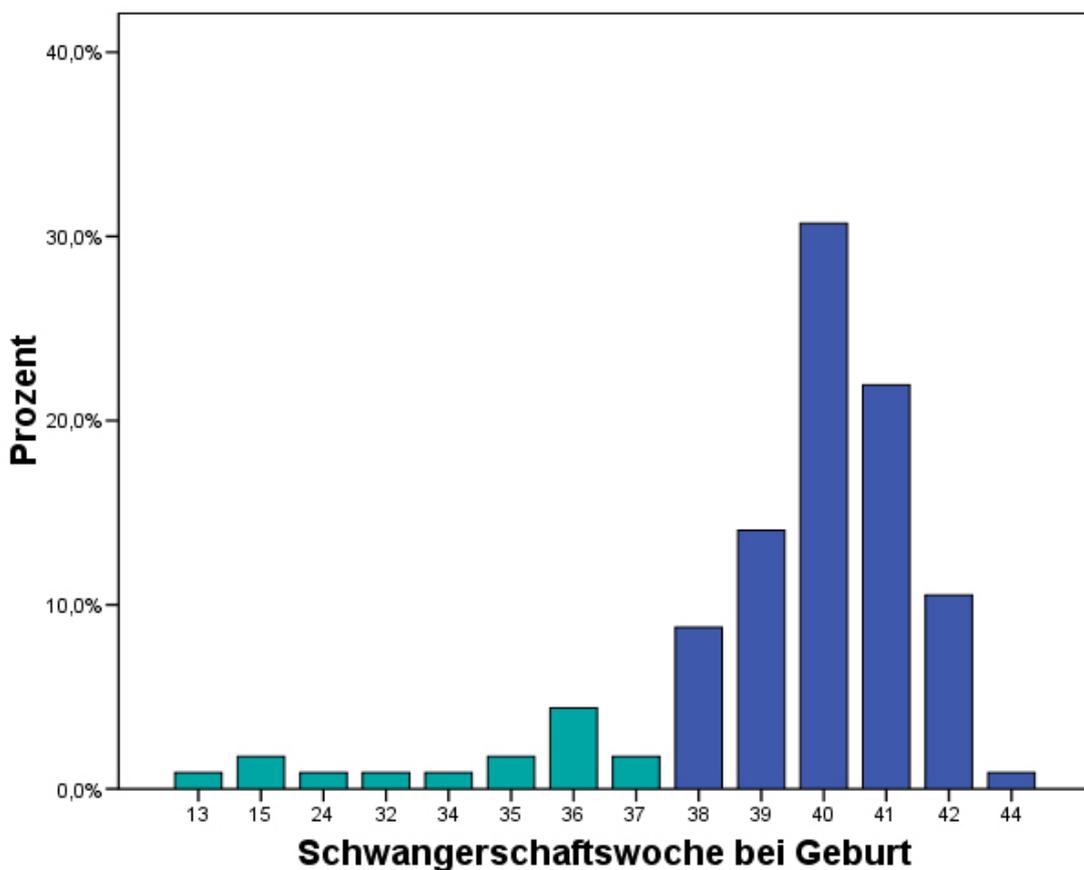


Abbildung 18: Schwangerschaftswoche bei Geburt im Kollektiv A (Dopplersonographie)

Von den 110 Lebendgeburten werden 64% spontan vaginal und 36% operativ entbunden. Die operativen Entbindungen teilen sich auf in 15,3% primäre und 12,6% sekundäre

Sectiones, eine Notfallsectio (0,9%), 3,6% Forcepsextraktionen und 3,6% Vakuumentractions. Die Abbildung 19 zeigt die Verteilung der Geburtsmodi.

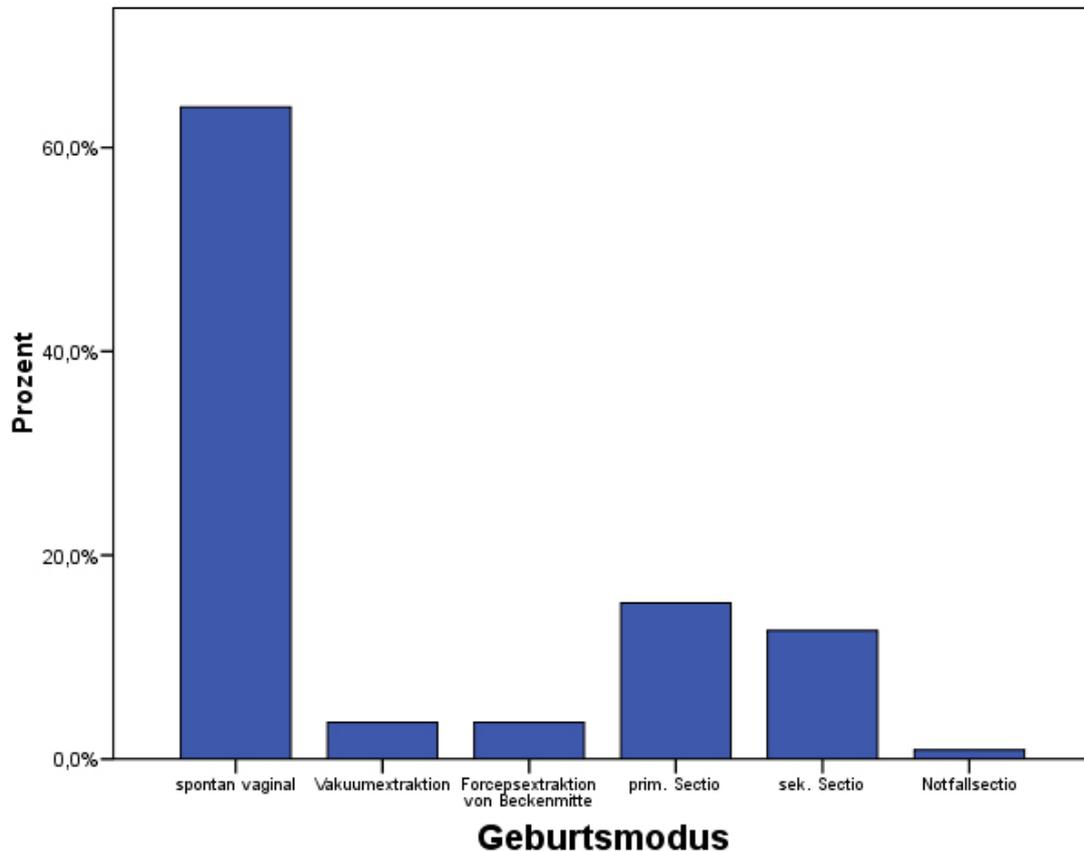


Abbildung 19: prozentuale Verteilung der Geburtsmodi im Kollektiv A (Dopplersonographie), aufgeteilt nach vaginal spontan, Vakuumentraktion, Forcepsextraktion, primäre Sectio, sekundäre Sectio und Notfallsectio

Der Mittelwert des 5-Minuten-APGAR-Scores liegt bei 9,70. 2,7% der Neugeborenen haben nach einer Minute einen APGAR-Wert unter 7 und weisen damit definitionsgemäß einen Depressionszustand auf. Nach fünf Minuten besitzt nur mehr ein Kind (0,9%) einen APGAR-Wert kleiner 7 (Abb.20).

Der durchschnittliche Nabelarterien-pH-Wert beträgt 7,29. Der perinatale Zustand von 10% der Lebendgeborenen ist auf Grund eines Nabelarterien-pH-Wertes kleiner 7,20 als beginnend azidotisch einzustufen.

Während der Schwangerschaft entwickeln vier der 114 Frauen eine Präeklampsie (3,5%). 28% der Fälle entwickeln nach der oben genannten Definition (s. 2.3.1) ein auffälliges Geburtsergebnis (n = 34). Ein auffälliges oder unauffälliges Geburtsergebnis und das

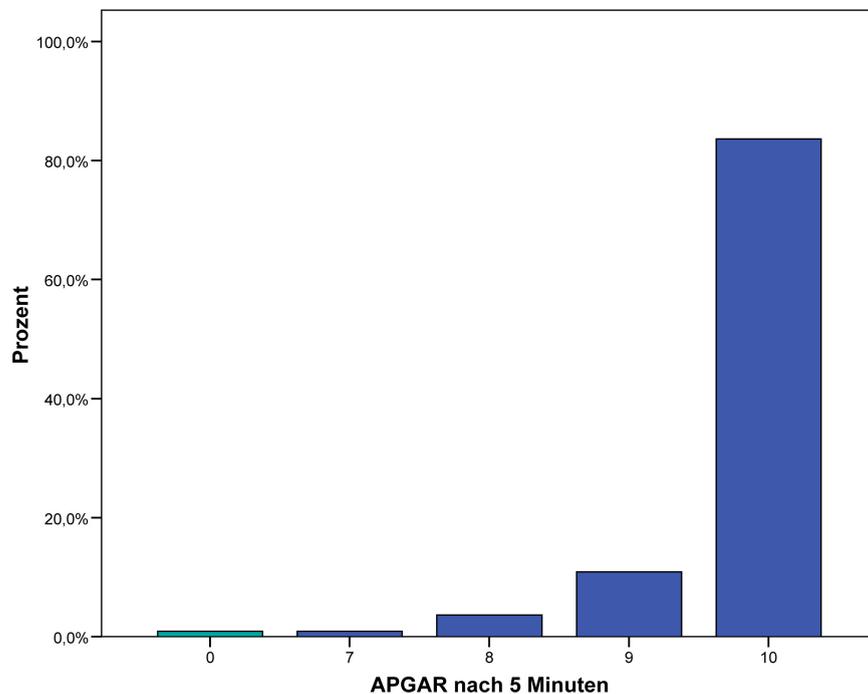


Abbildung 20: prozentuale Verteilung der 5-Minuten-APGAR-Score im Kollektiv A (Dopplersonographie)

Auftreten von Präeklampsie präpartal werden im weiteren Verlauf der Studie als Gruppenparameter verwendet. Anhand der so entstehenden Gruppen werden die dopplersonographischen Ergebnisse aufgeschlüsselt.

Der häufigste Grund bei der Zuordnung zu der Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis ist mit 72% das für die Schwangerschaftswoche zu niedrige Geburtsgewicht. Die Frühgeburtslichkeit ist in 35% ausschlaggebend für die Zuordnung, in lediglich 7% der Fälle das pathologische kindliche Outcome mit einem APGAR-Wert nach fünf Minuten kleiner/gleich 7 und einem Nabelschnurarterien-pH-Wert kleiner 7,2. Das Auftreten von mehreren Gründen zur Einteilung in die Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis ist möglich.

In Tabelle 3 sind die geburtshilflichen Ergebnisse nochmals zusammengefasst.

### 3.1.2 Dopplersonographische Indices

Zusätzlich zu den oben bereits erwähnten anamnestischen Daten (s. Kapitel 2.2) liegen dopplersonographisch bestimmte Widerstandsindices der Aa. uterinae aller 114 Schwangerschaften während der Frühschwangerschaft (10.-16. Schwangerschaftswoche) vor. Mit dem geräteinternen Algorithmus werden der Resistance-Index (RI) und der Pulsatilitäts-

## Geburtsergebnis: Insgesamt

	N <sup>a</sup>	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
SSW bei Geburt	114	13	40,00	<b>38,89</b>	44	4,693
Geburtsgewicht [g]	112	220	3247,50	<b>3200,76</b>	4550	677,950
APGAR nach 5 Minuten	110	0	10,00	<b>9,70</b>	10	1,080
Nabelschnurarterien-pH	110	7,07	7,2900	<b>7,2922</b>	7,45	,06902

a. unterschiedliche Fallzahlen auf Grund von Spätaborten

Tabelle 3: deskriptive Statistik der Geburtsergebnisse des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH

Index (PI) sowohl der placentaren als auch der non-placentaren uterinen Arterie berechnet. Retrospektiv wird einerseits der Mittelwert aus den placentaren und non-placentaren Indices gebildet. Andererseits werden bei einseitigem Sitz der Plazenta die placentaren Indices zum bestimmenden Wert. So entstehen für jede Patientin ein aus der placentaren und nonplacentaren A. uterina gemittelter Pulsatilitäts-Index (mean PI) und Resistance-Index (mean RI) sowie ein Plazentasitz- abhängiger Pulsatilitäts- und Resistance-Index (PI und RI nach Plazentasitz). Bei symmetrischen Vorderwand- und Hinterwandplazentae sind der mean PI beziehungsweise der mean RI identisch mit dem PI und RI nach Plazentasitz.

Der Median des mean PIs der 114 Schwangerschaften beträgt 1,17 verglichen mit dem Median des PIs nach Plazentasitz von 1,13. Der mean RI besitzt einen Median von 0,63, der RI nach Plazentasitz hingegen einen leicht niedrigeren Median von 0,62. Nach dem Wilcoxon-Test handelt es sich hierbei in beiden Fällen allerdings nicht um einen signifikanten Unterschied zwischen dem durchschnittlichen und nach Plazentasitz bestimmten Pulsatilitäts- und Resistance- Index ( $p = 0,13$ , bzw.  $p = 0,24$ ). Wegen des Fehlens eines signifikanten Unterschiedes zwischen dem mean Index und dem Index nach Plazentasitz fließt im weiteren Verlauf der Arbeit ausschließlich der mean Resistance- und mean Pulsatilitäts-Index in die Berechnungen ein.

In 11 Fällen (9,6%) liegt der gemessene mean Pulsatilitäts-Index über der 90er Perzentile. Bei 10 Messungen (8,8%) liegt der mean Resistance-Index über der 90er Perzentile. Die Verteilung beider Indices wird mittels Kolmogorov-Smirnov auf Normalverteilung überprüft. Diese kann bestätigt werden. Die Tabelle 4 und die Abbildungen 21, 22 zeigen

die Verteilung der Pulsatilitäts- und Resistance-Indices.

	N	Minimum	Mittelwert	Median	Maximum	Standardabweichung
mean PI A. uterina	114	,40	<b>1,2459</b>	1,1725	2,43	,49144
PI A. uterina nach Plazentasitz	114	,33	<b>1,2143</b>	1,1250	2,43	,50270
mean RI A. uterina	114	,32	<b>,6265</b>	,6325	,88	,12869
RI A. uterina nach Plazentasitz	114	,27	<b>,6203</b>	,6200	,88	,13481

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Pulsatilitäts- und Resistance-Indices in den uterinen Arterien des Kollektivs A (Dopplersonographie)

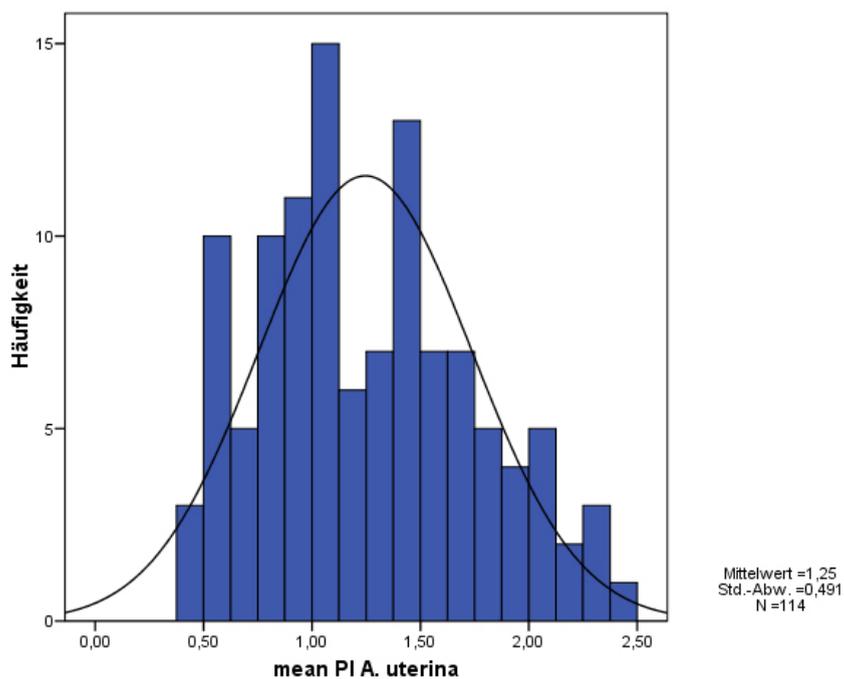


Abbildung 21: Balkendiagramm mit Verteilung der mean Pulsatilitäts-Indices der uterinen Arterien des Kollektivs A (Dopplersonographie)

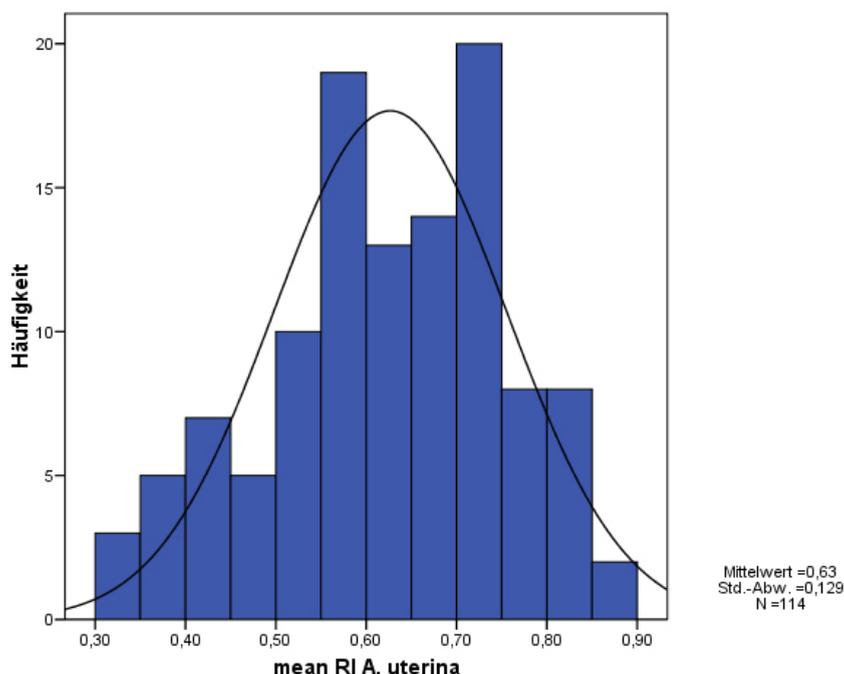


Abbildung 22: Balkendiagramm mit Verteilung der mean Resistance-Indices der uterinen Arterien des Kollektivs A (Dopplersonographie)

### 3.1.3 Aufteilung des Kollektivs mit dopplersonographischen Messungen

Wie zuvor bereits beschrieben, wird das Patientenkollektiv mit dopplersonographischen Messungen retrospektiv in vier Untergruppen aufgeteilt: zum einen in die Untergruppen mit auffälligem oder unauffälligem Geburtsergebnis und zum anderen in die Untergruppen mit Präeklampsie oder ohne Präeklampsie.

#### Aufteilung hinsichtlich des Geburtsergebnis

Bei den Patientinnen mit dopplersonographischen Messungen der Aa. uterinae gibt es 80 unauffällige (70%) und 34 auffällige (30%) Geburtsergebnisse. Bezüglich der anamnestischen Angaben unterscheiden sich diese beiden Untergruppen im Alter, BMI und Parität. Das Alter der Mütter mit unauffälligem Geburtsergebnis beträgt im Schnitt 33,9 Jahre und das der Mütter mit auffälligem Geburtsergebnis 31,9 Jahre. Für den Median des BMIs wird ein Wert von  $21,67 \frac{kg}{m^2}$  bei den Patientinnen mit unauffälligem Geburtsergebnis und von  $21,32 \frac{kg}{m^2}$  bei denjenigen mit auffälligem Geburtsergebnis errechnet. In der Gruppe mit unauffälligem Geburtsergebnis gibt es 29% Primiparae, in der Gruppe der auffälligen Geburtsergebnisse ist der Anteil der Erstgebärenden mit 32% höher. Der

höhere Anteil an Erstgebärenden mag das niedrigere Durchschnittsalter dieser Gruppe erklären.

Besonders deutlich sind die Unterschiede im Geburtsergebnis dieser beiden Gruppen. Dies ist zu erwarten und ist bedingt durch die Einteilungsparameter. Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder mit unauffälligem Geburtsergebnis beträgt 3504 Gramm, das der Kinder mit auffälligem Geburtsergebnis 2442 Gramm. Im Durchschnitt liegt der Entbindungzeitpunkt bei den unauffälligen Schwangerschaften in der 40. Schwangerschaftswoche, bei den auffälligen Schwangerschaften in der 36. Woche.

Unter den Entbindungen mit unauffälligem Geburtsergebnis gibt es 32,5% operative Eingriffe, unter denen mit auffälligem Geburtsergebnis 45,2%. Die höhere Rate an operativen Eingriffen ist möglicherweise auf die hohe Rate der Frühgeburten zurückzuführen, welche eine rascheres Handeln erfordern können.

In der Dopplerflussanalyse beträgt der durchschnittliche Pulsatilitäts-Index der uterinen Arterien (mean PI) 1,21 und der durchschnittliche Resistance-Index (mean RI) 0,61 für Patientinnen mit unauffälligem Geburtsergebnis und mean PI =1,34 und der mean RI =0,66 für die Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis (s. Tab. 5 und Tab. 6).

Geburtsergebnis: unauffällig

	N	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
maternales Alter	80	22,00	35,0000	<b>33,9000</b>	45,00	4,35047
BMI vor Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ]	80	17,48	21,6706	<b>22,1309</b>	34,85	2,71245
SSW bei Geburt	80	38	40,00	<b>40,30</b>	44	1,152
Geburtsgewicht [g]	80	2910	3477,50	<b>3504,31</b>	4550	393,447
Nabelschnurarterien -pH	80	7,09	7,2900	<b>7,2971</b>	7,45	,06497
APGAR nach 5 Minuten	80	8	10,00	<b>9,89</b>	10	,356
mean PI A. uterina	80	,40	1,0875	<b>1,2078</b>	2,43	,51869
PI A. uterina nach Plazentasitz	80	,33	1,0700	<b>1,1838</b>	2,43	,52870
mean RI A. uterina	80	,32	,6075	<b>,6144</b>	,88	,13912
RI A. uterina nach Plazentasitz	80	,27	,6100	<b>,6091</b>	,88	,14421

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Patientengruppe mit unauffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, PI und RI der uterinen Arterien

## Geburtsergebnis: auffällig

	N	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
maternales Alter	34	21,00	33,0000	<b>31,9118</b>	42,00	4,67338
BMI vor Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ]	34	17,69	21,3211	<b>21,9477</b>	32,05	3,20179
SSW bei Geburt	34	13	38,00	<b>35,59</b>	42	7,496
Geburtsgewicht [g]	32	220	2527,50	<b>2441,88</b>	3380	647,267
Nabelschnurarterien -pH	30	7,07	7,2850	<b>7,2790</b>	7,41	,07849
APGAR nach 5 Minuten	30	0	10,00	<b>9,20</b>	10	1,919
mean PI A. uterina	34	,50	1,2400	<b>1,3356</b>	2,19	,41365
PI A. uterina nach Plazentasitz	34	,50	1,2000	<b>1,2862</b>	2,19	,43428
mean RI A. uterina	34	,39	,6475	<b>,6550</b>	,81	,09585
RI A. uterina nach Plazentasitz	34	,39	,6400	<b>,6465</b>	,81	,10697

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Patientengruppe mit auffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, PI und RI der uterinen Arterien

### Aufteilung hinsichtlich des Auftretens einer Präeklampsie

Die Schwangeren, welche präpartal an einer Präeklampsie erkranken ( $n = 4$ ), haben ein Durchschnittsalter von 32 Jahren im Vergleich mit denjenigen ohne Präeklampsieerkrankung von 33 Jahren und einen BMI im Mittel von  $24 \frac{kg}{m^2}$  im Vergleich zu  $22 \frac{kg}{m^2}$ . Der Anteil an Primiparae beträgt bei den Präeklampsie-Patientinnen 75%, bei den Patientinnen ohne Präeklampsie 30,3%. Die Schwangerschaften mit Präeklampsieerkrankung dauern durchschnittlich 38 Wochen und die Kinder kommen im Mittel mit 2980 Gramm zur Welt. Die Präeklampsie tritt in zwei der vier Fälle vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche auf und führt bei diesen beiden Fällen zur Frühgeburtlichkeit: eines der beiden Kinder kommt mit 1985 Gramm als SGA-Kind zur Welt, das andere für diese Schwangerschaftswoche eutroph mit 3380 Gramm Geburtsgewicht. Die anderen beiden Kinder werden termingerecht in der 40. beziehungsweise 39. Schwangerschaftswoche entbunden: das letztere mit einem Geburtsgewicht von 3890 Gramm, das erstere mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10er Perzentile der entsprechenden Schwangerschaftswoche (2666 Gramm). Alle an Präeklampsie erkrankten Schwangeren werden operativ entbunden. Für den mittels Dopplersonographie berechneten PI der uterinen Arterien ergibt sich bei den Präeklampsieerkrankten ein Mittelwert von 1,02 und für den RI von 0,59 im Vergleich zu dem mittleren PI-Wert von 1,25 und RI-Wert von 0,63 bei den gesunden Schwangeren (s. Tabelle 7 und 8). Darüber hinaus ist zu beachten, dass drei der vier an Präeklampsie

erkrankten Patientinnen erstgebärend sind. Dies steht im Einklang mit dem unter Kapitel 1.4.7 erwähnten erhöhten Risiko einer Präeklampsie bei Primiparae.

	N	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
maternales Alter	110	21,00	34,0000	<b>33,3636</b>	45,00	4,57502
BMI vor Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ]	110	17,48	21,5645	<b>22,0420</b>	34,85	2,85847
SSW bei Geburt	110	13	40,00	<b>38,93</b>	44	4,766
Geburtsgewicht [g]	108	220	3247,50	<b>3208,93</b>	4550	674,911
Nabelschnurarterien -pH	106	7,07	7,2900	<b>7,2918</b>	7,45	,07015
APGAR nach 5 Minuten	106	0	10,00	<b>9,69</b>	10	1,099
mean PI A. uterina	110	,40	1,2100	<b>1,2541</b>	2,43	,49838
PI A. uterina nach Plazentasitz	110	,33	1,1600	<b>1,2259</b>	2,43	,50732
mean RI A. uterina	110	,32	,6375	<b>,6279</b>	,88	,13080
RI A. uterina nach Plazentasitz	110	,27	,6300	<b>,6227</b>	,88	,13639

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der Patientengruppe ohne Präeklampsie des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, PI und RI der uterinen Arterien

	N	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
maternales Alter	4	28,00	33,0000	<b>31,7500</b>	33,00	2,50000
BMI vor Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ]	4	20,05	22,6961	<b>23,0196</b>	26,64	2,94497
SSW bei Geburt	4	36	38,00	<b>38,00</b>	40	1,826
Geburtsgewicht [g]	4	1985	3023,00	<b>2980,25</b>	3890	832,010
Nabelschnurarterien -pH	4	7,28	7,3000	<b>7,3025</b>	7,33	,02630
APGAR nach 5 Minuten	4	10	10,00	<b>10,00</b>	10	,000
mean PI A. uterina	4	,99	1,0150	<b>1,0200</b>	1,07	,04123
PI A. uterina nach Plazentasitz	4	,68	,9250	<b>,8950</b>	1,05	,16381
mean RI A. uterina	4	,58	,5900	<b>,5888</b>	,60	,01315
RI A. uterina nach Plazentasitz	4	,49	,5600	<b>,5525</b>	,60	,04856

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Patientengruppe mit Präeklampsie des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR- Score, Nabelschnurarterien- pH, PI und RI der uterinen Arterien

## 3.2 Prädiktive Wertigkeit der Doppleruntersuchungen

In den sich anschließenden Unterkapiteln wird auf die prädiktive Wertigkeit der dopplersonographischen Messungen in der Frühschwangerschaft hinsichtlich des Auftretens eines auffälligen Geburtsergebnisses oder einer Präeklampsie eingegangen.

### 3.2.1 Wertigkeit hinsichtlich des Geburtsergebnisses

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel (s. 3.1.3) beschrieben, sind die Werte für den Resistance- sowie Pulsatilitätsindex in der Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis tendenziell höher als in derjenigen mit unauffälligem Geburtsergebnis. Graphisch dargestellt sind die Ergebnisse als Boxplot der Abbildungen 23 und 24.

Bei der statistischen Überprüfung dieses Zusammenhanges zwischen steigenden Widerstandsindices sowie Pulsatilitätsindices und gehäuftem Auftreten eines auffälligen Geburtsergebnis mit Hilfe der logistischen Regression zeigt sich jedoch kein signifikantes Ergebnis. Tabelle 9 spiegelt die Ergebnisse der logistischen Regression wider. Hierbei dienen ein auffälliges versus unauffälliges Geburtsergebnis als abhängige Variablen, der mean Pulsatilitäts-Index sowie der mean Resistance-Index gehen als stetige Kovariaten in die Berechnung ein.

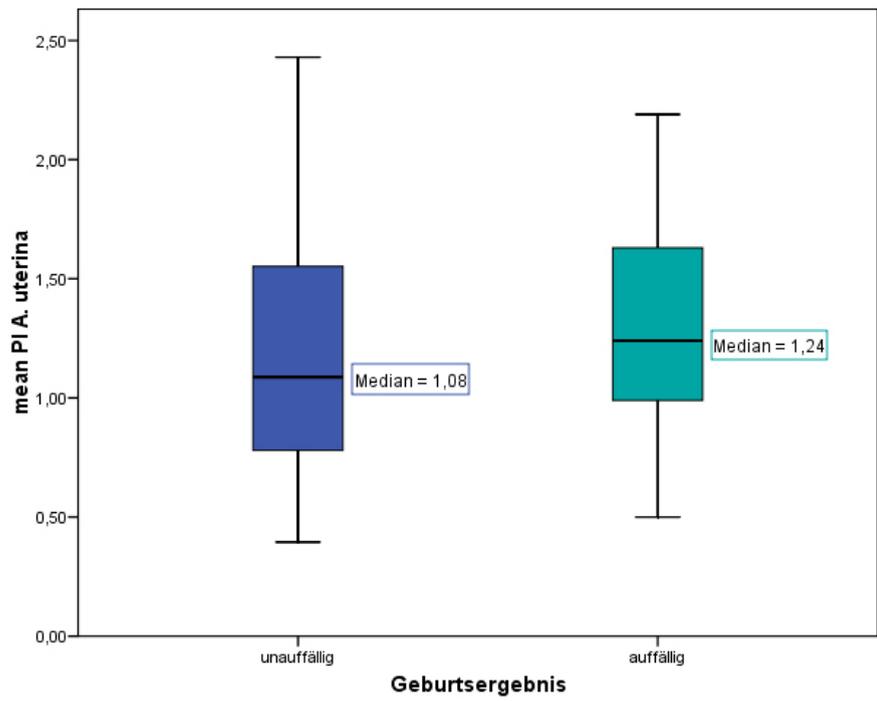


Abbildung 23: Boxplot: mean PI aufgeteilt nach unauffälligem und auffälligem Geburtsergebnis des Kollektivs A (Dopplersonographie)

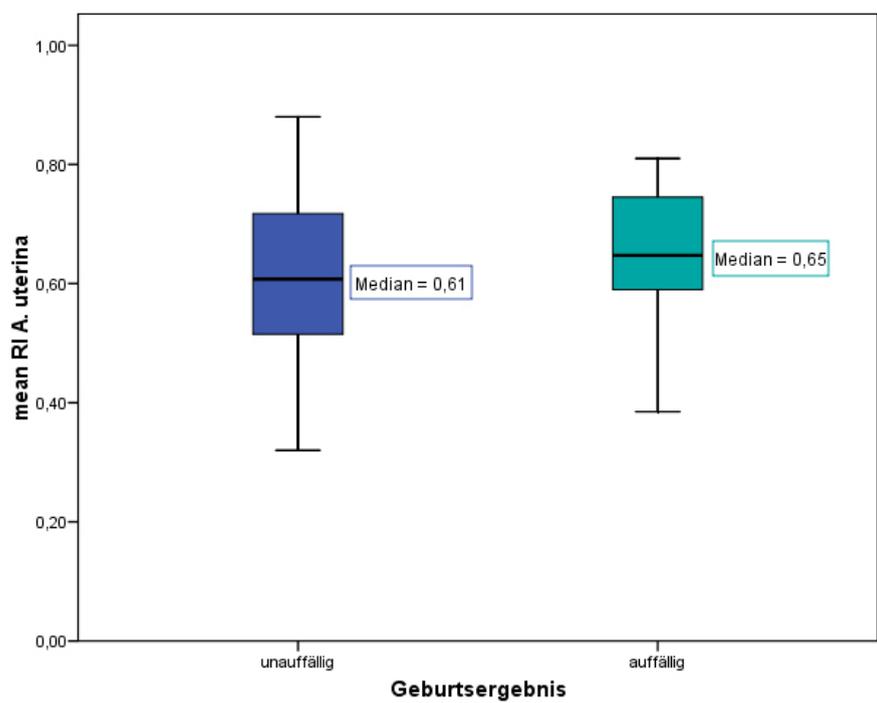


Abbildung 24: Boxplot: mean RI aufgeteilt nach unauffälligem und auffälligem Geburtsergebnis des Kollektivs A (Dopplersonographie)

**Logistische Regression: unauffälliges versus auffälliges  
Geburtsergebnis**

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	p- Wert
mean PI A. uterina	-1,702	1,752	,331
mean RI A. uterina	9,105	6,980	,192

Tabelle 9: Logistische Regression: kein signifikanter Zusammenhang zwischen mean PI oder mean RI und dem Auftreten eines auffälligen versus unauffälligen Geburtsergebnis im Kollektiv A

### 3.2.2 Wertigkeit hinsichtlich des Auftretens einer Präeklampsie

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Pulsatilitäts- sowie Resistanceindices der uterinen Arterien in der Frühschwangerschaft und dem Auftreten einer Präeklampsie im Verlauf der Schwangerschaft kann mit dieser Analyse nicht gezeigt werden ( $p > 0,05$  bei der logistischen Regression). Die Tabelle 10 demonstriert die Berechnungen hierfür mit Hilfe der logistischen Regression. Hierbei muss beachtet werden, dass es sich bei den Fällen mit Präeklampsie um eine sehr niedrige Fallzahl von  $n = 4$  handelt.

Bei diesen vier Patientinnen liegen die Pulsatilitäts- und Widerstandsindices der uterinen Arterien während der Frühschwangerschaft im Normbereich. Der mean PI dieser vier Patientinnen beträgt 0,99, 0,99, 1,05 sowie 1,07 und liegt somit jeweils unterhalb des Medians des Gesamtkollektives (mean PI = 1,17). Zu dem Zeitpunkt der Untersuchungen werden folglich keine auffälligen Widerstands- oder Pulsatilitätsindices der uterinen Arterien bestimmt, welche einen Hinweis auf die zum späteren Zeitpunkt eintretende Präeklampsie geben können.

**Logistische Regression: keine Präeklampsie versus  
Präeklampsie**

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	p- Wert
mean PI A. uterina	-12,182	8,205	,138
mean RI A. uterina	37,298	25,964	,151

Tabelle 10: Logistische Regression: kein signifikanter Zusammenhang zwischen mean PI oder mean RI und dem Auftreten einer Präeklampsie im Kollektiv A

### 3.2.3 Wertigkeit bei Primiparae

Erstgebärende haben, wie beschrieben, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Präeklampsie (vgl. 1.4.7). Bei der vorliegenden Fallzahl ist in der Untergruppe der Erstgebärenden kein signifikanter Zusammenhang zwischen steigenden Resistance- oder Pulsatilitätsindices und einem vermehrten Auftreten von Präeklampsie zu erkennen ( $p = 0,172$  bzw.  $p = 0,153$ , Mann-Whitney-U-Test, s. Tab. 11).

**Mann-Whitney-U-Test: keine Präeklampsie versus Präeklampsie bei Primiparae**

	mean PI A. uterina	mean RI A. uterina
Mann-Whitney-U	24,000	23,000
Asymptotische Signifikanz (p- Wert)	,172	,153

Tabelle 11: Mann-Whitney-Test: kein signifikanter Zusammenhang zwischen mean PI oder mean RI und dem Auftreten einer Präeklampsie bei Primiparae im Kollektiv A

### 3.2.4 Wertigkeit bei Raucherinnen

Bei Raucherinnen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung. Bei dem vorliegenden Schwangerenkollektiv geben sechs Patientinnen an, regelmäßig während der Schwangerschaft zu rauchen. Die Hälfte von ihnen weisen ein auffälliges Geburtsergebnis auf. Allerdings gibt es hierbei keine Vorhersagbarkeit mittels dopplersonographischer Messungen während der Frühschwangerschaft ( $p=0,513$ , Mann-Whitney-U-Test; s. Tab. 12).

**Mann-Whitney-U-Test: unauffälliges versus auffälliges Geburtsergebnis bei Raucherinnen**

	mean PI A. uterina	mean RI A. uterina
Mann-Whitney-U	3,000	3,000
Asymptotische Signifikanz (p- Wert)	,513	,513

Tabelle 12: Mann-Whitney-Test: kein signifikanter Zusammenhang zwischen mean PI oder mean RI und dem Auftreten eines auffälligen Geburtsergebnisses bei Raucherinnen im Kollektiv A

### 3.3 Kollektiv B mit PAPP-A-Analyse

#### 3.3.1 Geburtshilfliche Ergebnisse

Die 66 analysierten Schwangerschaften enden alle mit einer Lebendgeburt. Darunter gibt es 26 männliche (39,4%) und 40 weibliche Neugeborene (60,6%). Die Rate der Frühgeburten liegt bei diesen Patientinnen bei 6,1%. Im Mittel kommt es nach 40 Wochen zur Entbindung und die Kinder wiegen durchschnittlich 3376g. Die Abbildung 25 zeigt die Verteilung der Schwangerschaftswochen bei Geburt in diesem Kollektiv.

36 dieser 66 Lebendgeburten (54,5%) kommen spontan zur Welt, bei 45,5% ist eine

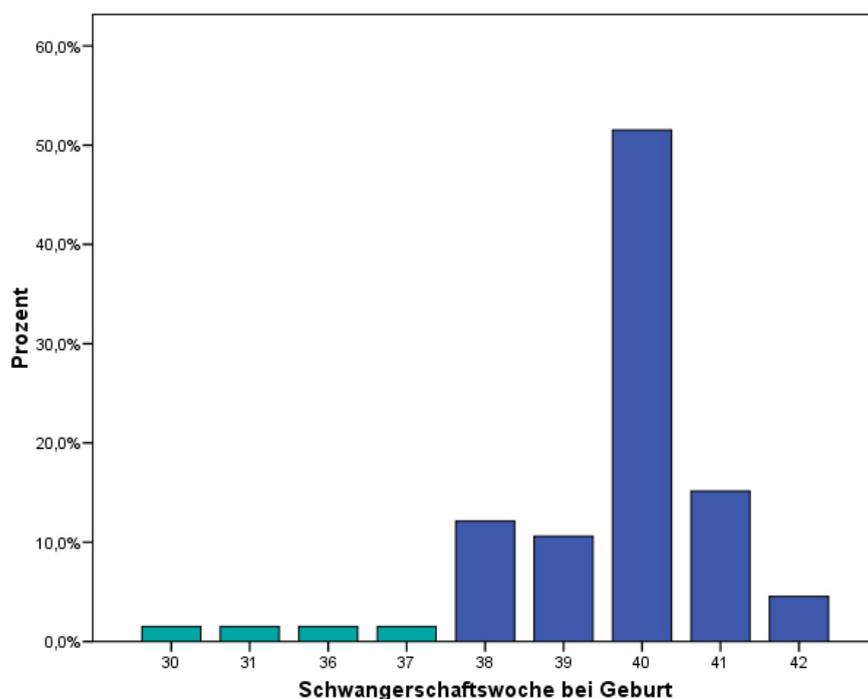


Abbildung 25: Schwangerschaftswoche bei Geburt im Kollektiv B (PAPP-A-Analyse)

operative Entbindung notwendig. Bei diesen operativen Eingriffen gibt es 12 primäre (18,2%) und 7 sekundäre Sectiones (10,6%) sowie 11 vaginal operative Entbindungen (16,7%) (s. Abbildung 26).

Der fünf Minuten nach Geburt bestimmte APGAR-Wert beträgt durchschnittlich 9,64. Bei 4,5% der Neugeborenen liegt ein Depressionszustand vor mit einem APGAR-Wert nach einer Minute unter 7, nach fünf Minuten hält dieser Zustand nur noch bei 1,5% der Neugeborenen an (siehe auch Abb. 27).

Der pH-Wert der Nabelschnurarterie beträgt im Mittel 7,27. Auf Grund eines Nabelschnur-pH-Wertes von weniger als 7,2 wird der Zustand von 24,2% der Neugeborenen

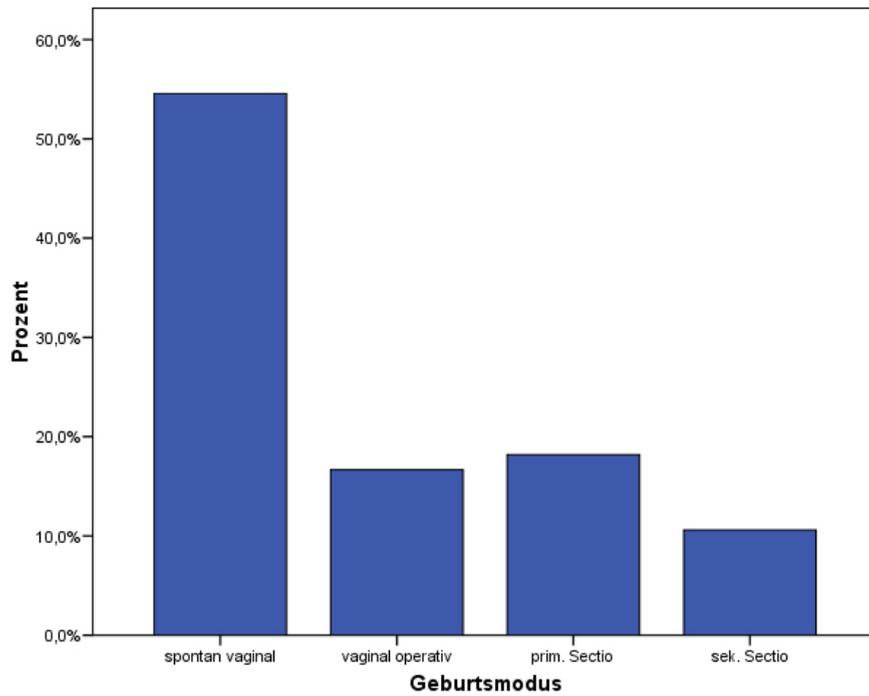


Abbildung 26: prozentuale Verteilung der Geburtsmodi im Kollektiv B (PAPP-A-Analyse), aufgeteilt nach vaginal spontan, vaginal operativ, primäre Sectio, sekundäre Sectio

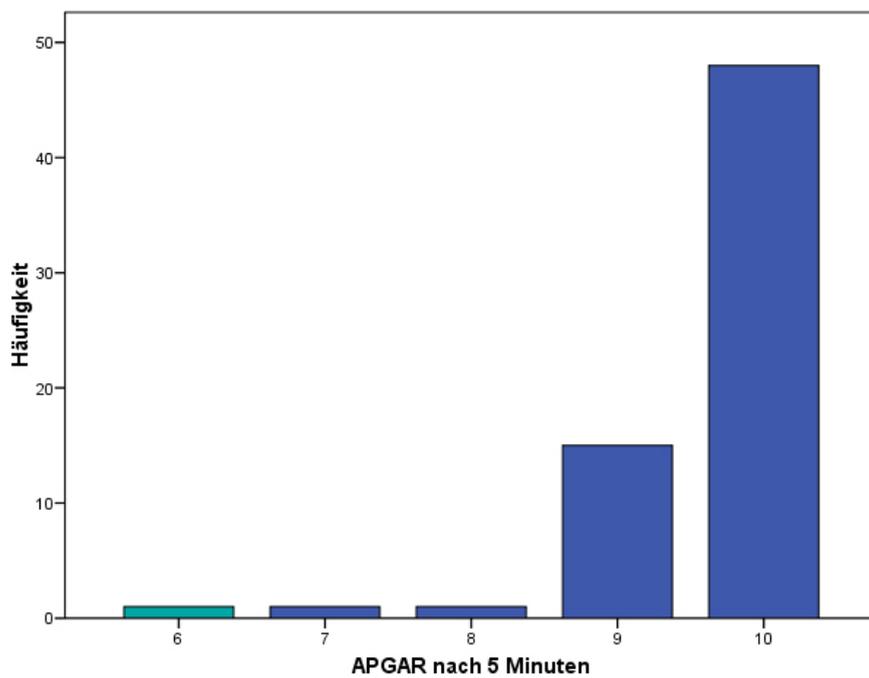


Abbildung 27: prozentuale Verteilung der 5-Minuten-APGAR-Score im Kollektiv B (PAPP-A-Analyse)

als beginnend azidotisch eingestuft.

Die Bedingungen für ein unauffälliges Geburtsergebnis nach der obigen Definition (s. 2.3.1) erfüllen 81,8% der Patientinnen. Bei 18,2% der Schwangerschaften kommt es zu einem pathologischen Geburtsergebnis. Bei diesem Studienkollektiv dient ausschließlich ein auffälliges oder unauffälliges Geburtsergebnis als Gruppenparameter. Auch hier ist das zu niedrige Geburtsgewicht der häufigste Grund (58%) für die Einordnung in die Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis. 33,3% der Patientinnen in der Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis haben eine Frühgeburt und bei 8,3% kommt es zu einem pathologischen kindlichen Outcome mit einem Nabelschnurarterien- pH- Wert kleiner 7,2 und APGAR-Wert nach fünf Minuten kleiner 7. Das gleichzeitige Auftreten von mehreren Gründen zur Einteilung in die Gruppe der auffälligen Geburtsergebnis ist möglich.

In Tabelle 13 sind die geburtshilflichen Ergebnisse zusammengefasst.

	N	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
mütterliches Alter bei Geburt	66	28	35,00	<b>35,33</b>	42	3,776
BMI vor Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ]	66	17,5	21,295	<b>22,109</b>	38,8	4,3932
SSW bei Geburt	66	30	40,00	<b>39,50</b>	42	1,963
Geburtsgewicht [g]	66	1550	3432,50	<b>3367,71</b>	4550	573,311
Nabelschnurarterien-pH	66	7,03	7,2900	<b>7,2711</b>	7,43	,09232
APGAR nach 5 Minuten	66	6	10,00	<b>9,64</b>	10	,737

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Geburtsergebnisse des Kollektivs B (PAPP-A-Analyse) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH

### 3.3.2 PAPP-A Werte

Bei diesen Patientinnen liegen als weitere Daten zur Auswertung die aus dem mütterlichen Serum während der Frühschwangerschaft (10.-14. Schwangerschaftswoche) bestimmten PAPP-A-Werte vor. Wegen der starken Abhängigkeit der Konzentration des PAPP-A vom Gestationsalter werden die Werte in Vielfache des Referenzbereiches der entsprechenden Schwangerschaftswoche umgerechnet (MoM-Wert: Multiples of the Median). In diese Berechnung fließt zudem der mütterliche Body-Maß-Index ein. Für die statistischen Berechnungen werden die PAPP-A-Konzentrationen in Form der MoM verwendet. Der aus den so entstandenen 66 Werten errechnete Mittelwert beträgt 1,11 MoM und umfasst einen Wertebereich von 0,24 MoM bis 2,98 MoM. Der aus den vorliegenden Messungen errechnete Median beträgt 1,09. Die Verteilung der Werte können nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung ( $p = 0,587$ ) als normalverteilt bezeichnet werden. Die folgende Grafik (Abb. 28) demonstriert die vorliegende Verteilung. Tabelle 14 stellt zusammenfassend die deskriptive Statistik der berechneten PAPP-A-Werte dar.

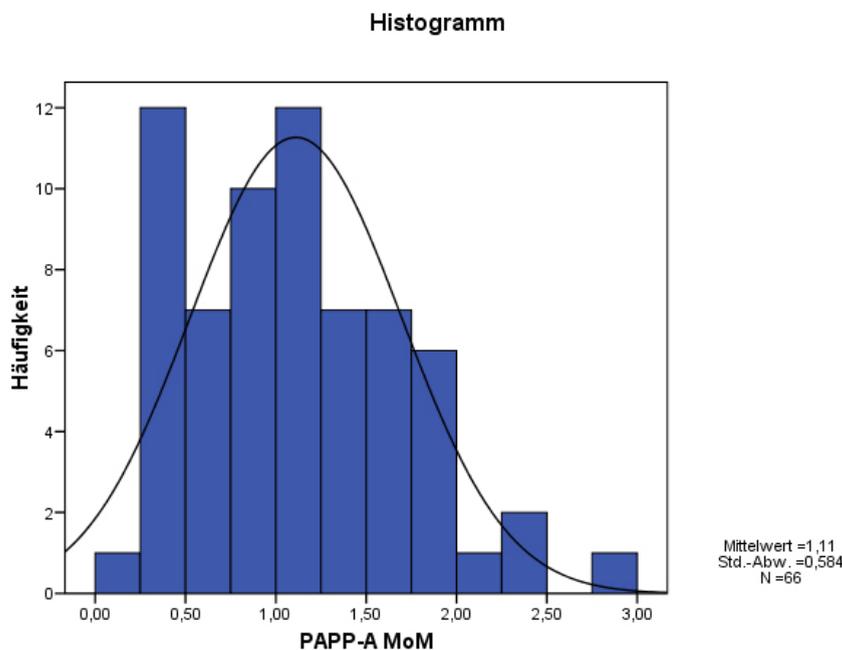


Abbildung 28: Balkendiagramm mit Verteilung der MoM PAPP-A im Kollektiv B

In 6 Fällen (9 %) liegen auffällige PAPP-A-Konzentrationen vor mit Werten unterhalb der 10er Perzentile und in 2 Fällen außerdem unter der 5er Perzentile.

	N	Minimum	Mittelwert	Median	Maximum	Standardabweichung
PAPP-A MoM	66	,24	<b>1,1103</b>	1,0850	2,98	,58415

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der MoM PAPP-A im Kollektiv B

### 3.3.3 Aufteilung der Fälle mit PAPP-A-Messungen

Wie oben bereits ausgeführt, wird das Kollektiv mit PAPP-A-Bestimmung retrospektiv in zwei Untergruppen aufgeteilt: in eine Gruppe mit unauffälligem Geburtsergebnis, sowie in eine mit auffälligem Geburtsergebnis. Von den 66 Schwangeren besitzen 54 ein unauffälliges und 12 ein auffälliges Geburtsergebnis.

Die Patientinnen dieser beiden Gruppen weisen Unterschiede in ihren anamnestischen Daten hinsichtlich des Durchschnittsalters, BMI vor der Schwangerschaft und Parität auf. Die Patientinnen mit unauffälligem Geburtsergebnis haben ein Durchschnittsalter von 35,04 Jahren, verglichen mit dem Durchschnittsalter von 36,67 Jahren in der Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis. Der gemittelte BMI-Wert vor der Schwangerschaft als Hinweis auf den Ernährungszustand beträgt in der Gruppe mit unauffälligen Geburtsergebnissen  $22,21 \frac{kg}{m^2}$ , gegenüber  $21,65 \frac{kg}{m^2}$  in der Gruppe mit auffälligen Geburtsergebnissen. 41% der Patientinnen mit unauffälligem Geburtsergebnis sind Primiparae. Bei den Patientinnen mit auffälligem Geburtsergebnis gibt es 25% Primiparae.

Die Unterschiede bei den Geburtsergebnissen beider Gruppen erklären sich durch die verwendeten Einteilungsparameter für die Gruppen. Bei den Schwangeren mit unauffälligem Geburtsergebnis kommt es im Schnitt nach 40 Wochen zur Entbindung, bei denen mit auffälligem Geburtsergebnis bereits nach 37 Wochen. Das gemittelte Geburtsgewicht liegt mit 3558 Gramm in der Gruppe der unauffälligen Ergebnisse deutlich höher als das in der Gruppe der auffälligen Geburtsergebnisse mit 2511 Gramm. Unter den Entbindungen der Schwangerschaften mit unauffälligem Geburtsergebnis gibt es 43% operative Eingriffe, unter denen mit auffälligem Geburtsoutcome 58%. Der Anteil an Sectiones bei den operativen Entbindungen liegt bei 57% bei den Schwangeren mit unauffälligem Ergebnis und bei 86% in Fällen mit auffälligem Ergebnis. Der höhere Anteil an operativen Eingriffen unter Geburt kann durch die höhere Rate an Frühgeburten in der Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis bedingt sein.

Die MoM PAPP-A-Werte liegen bei den Schwangeren mit unauffälligem Geburtsergebnis im Durchschnitt bei 1,12, der Median beträgt 1,09. Bei der Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis beträgt der Mittelwert 1,06 MoM und der Median 0,89 MoM.

Diese Werte sind in Tabelle 15 und 16 dargestellt.

	N	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
mütterliches Alter bei Geburt	54	29	35,00	<b>35,04</b>	42	3,437
BMI vor Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ]	54	17,5	21,449	<b>22,211</b>	35,5	4,1190
SSW bei Geburt	54	38	40,00	<b>39,98</b>	42	,981
Geburtsgewicht [g]	54	2810	3510,00	<b>3558,06</b>	4550	387,429
Nabelschnurarterien-pH	54	7,03	7,2900	<b>7,2730</b>	7,43	,09434
APGAR nach 5 Minuten	54	9	10,00	<b>9,80</b>	10	,407
PAPP-A MoM	54	,29	1,0900	<b>1,1222</b>	2,98	,55437

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Gruppe mit unauffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs B mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, MoM PAPP-A

	N	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
mütterliches Alter bei Geburt	12	28	38,50	<b>36,67</b>	42	4,997
BMI vor Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ]	12	17,7	20,307	<b>21,649</b>	38,8	5,6585
SSW bei Geburt	12	30	38,50	<b>37,33</b>	40	3,447
Geburtsgewicht [g]	12	1550	2652,50	<b>2511,17</b>	3050	490,704
Nabelschnurarterien-pH	12	7,12	7,2750	<b>7,2625</b>	7,40	,08593
APGAR nach 5 Minuten	12	6	9,00	<b>8,92</b>	10	1,311
PAPP-A MoM	12	,24	,8850	<b>1,0568</b>	2,37	,72924

Tabelle 16: Deskriptive Statistik der Gruppe mit auffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs B mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, MoM PAPP-A

### 3.4 Prädiktive Wertigkeit der PAPP-A-Analyse

In den folgenden Unterkapiteln werden die Zusammenhänge zwischen dem Schwangerschafts-assoziierten Protein A (PAPP-A) und dem Geburtsergebnis dargelegt.

#### 3.4.1 Wertigkeit hinsichtlich des Geburtsergebnis

Der Abbildung 29 ist zu entnehmen, dass in der Gruppe mit auffälligen Geburtsergebnissen anteilmäßig häufiger ein PAPP-A-Wert unterhalb der 5er Perzentile auftritt als in der Gruppe der unauffälligen Geburtsergebnisse. Dies gilt ebenso bei einem Cut-Off der 10er Perzentile.

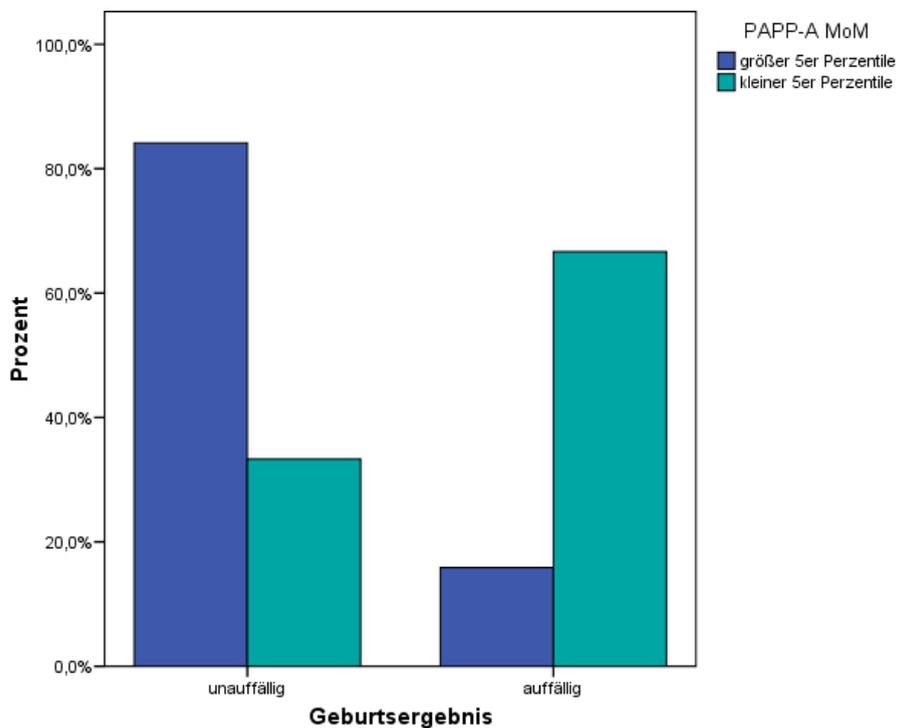


Abbildung 29: gruppiertes Balkendiagramm: auffälliges versus unauffälliges Geburtsergebnis mit Cut-off: MoM PAPP-A < 5er Perzentile

Auf Grund der geringen Fallzahl wird der exakte Test nach Fisher anstelle des Chi-Quadrat-Tests eingesetzt. Bei diesem ergibt sich im Gesamtkollektiv ein nur grenzwertig signifikanter Zusammenhang zwischen PAPP-A-Werten unterhalb der 10er Perzentile und einem auffälligen Geburtsergebnis ( $p = 0,068$ ). Bei PAPP-A-Werten unterhalb der 5er Perzentile zeigt sich eine vergleichbare Tendenz bezüglich des Zusammenhanges mit auffälligem Geburtsergebnis. Auch hier kommt auf Grund der geringen Fallzahl der exakte

Test nach Fisher zu Anwendung, mit welchem ein knapp unterhalb des Signifikanzniveaus liegender p-Wert errechnet wird ( $p = 0,083$ ). In den Tabellen 17 und 18 sind die Ergebnisse des exakten Tests nach Fisher zu sehen.

**Chi-Quadrat-Test: MoM PAPP-A < 10er Perzentile + Geburtsergebnis**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (p-Wert)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,492	1	,034	<b>,068</b>
Exakter Test nach Fisher				
Anzahl der gültigen Fälle	66			

Tabelle 17: exakter Test nach Fisher: auffälliges versus unauffälliges Geburtsergebnis bei MoM PAPP-A < 10er Perzentile mit  $p = 0,068$

**Chi-Quadrat-Test: MoM PAPP-A < 5er Perzentile + Geburtsergebnis**

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (p-Wert)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,966	,026	<b>,083</b>
Exakter Test nach Fisher			
Anzahl der gültigen Fälle	66		

Tabelle 18: exakter Test nach Fisher: auffälliges versus unauffälliges Geburtsergebnis bei MoM PAPP-A < 5er Perzentile mit  $p = 0,083$

Beachtet werden muss auf jeden Fall die relativ kleine Fallzahl, die trotz erkennbarer Tendenzen keine signifikanten Zusammenhänge zu Tage treten lässt. Die Tendenz zwischen niedrigen PAPP-A-Konzentrationen und auffälligem Geburtsergebnis wird im Boxplot (Abb. 30) demonstriert.

### 3.4.2 Wertigkeit bei Primiparae

Werden explizit die Erstgebärenden in diesem Schwangerenkollektiv und die prädiktive Wertigkeit von PAPP-A-Messungen hinsichtlich des Auftretens eines auffälligen Geburtsergebnis betrachtet, zeigt sich in Analogie zum Gesamtkollektiv ein Zusammenhang zwischen niedrigeren PAPP-A-Konzentrationen bei auffälligen verglichen mit unauffälligen Geburtsergebnissen. Wie im Boxplot (Abb. 31) zu erkennen ist, beträgt der Median

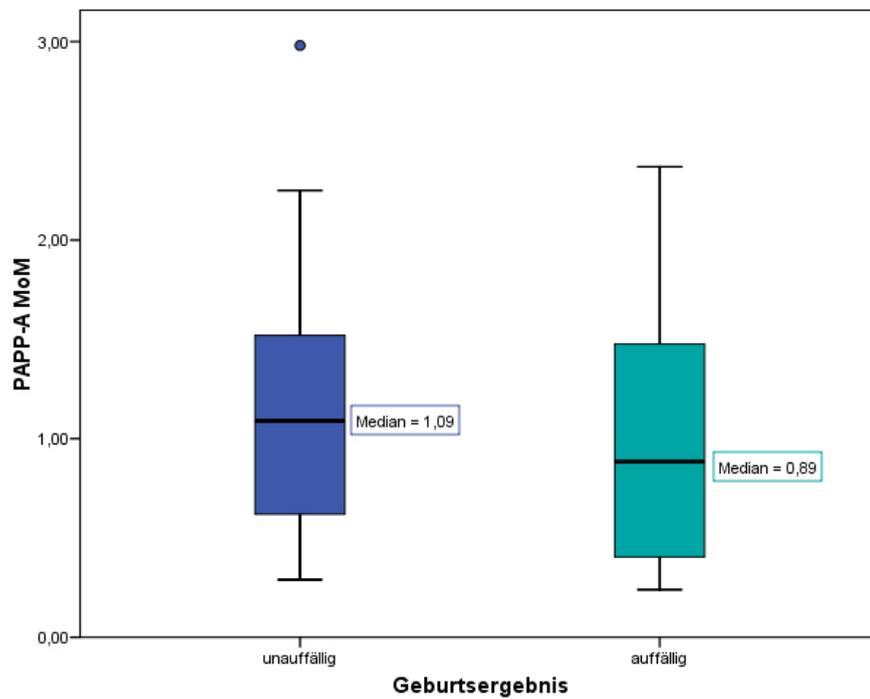


Abbildung 30: Boxplot: MoM PAPP-A aufgeteilt nach unauffälligen und auffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs B

der PAPP-A-Werte 0,37 MoM bei den Patientinnen mit auffälligem Geburtsergebnis, bei denjenigen mit unauffälligem Geburtsergebnis beträgt der Median 0,92 MoM. Wird bei den Erstgebärenden der Zusammenhang zwischen PAPP-A-Konzentrationen unterhalb der 10er Perzentile und dem Auftreten von auffälligen Geburtsergebnissen statistisch überprüft, ergibt sich mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher ein signifikantes Ergebnis ( $p= 0,01$ ) (s. Tab. 19).

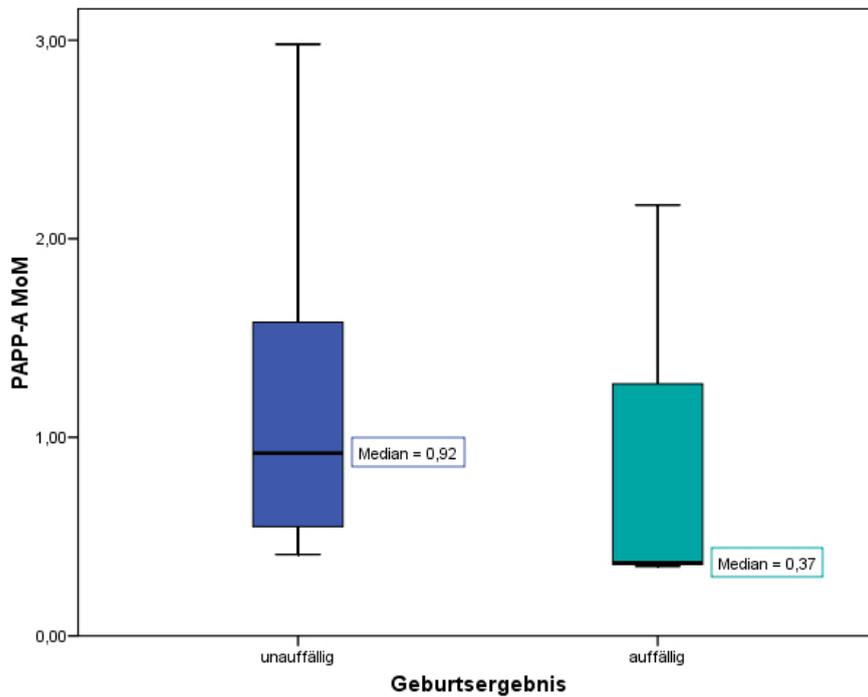


Abbildung 31: Boxplot: MoM PAPP-A aufgeteilt nach unauffälligen und auffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs B bei Primiparae

**Chi-Quadrat-Test/ Exakter Test nach Fisher: MoM PAPP-A < 10er Perzentile + Geburtsergebnis bei Primiparae**

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (p-Wert)
Chi-Quadrat nach Pearson	15,942	,000	
Exakter Test nach Fisher			<b>,010</b>
Anzahl der gültigen Fälle	25		

Tabelle 19: Exakter Test nach Fisher: auffälliges versus unauffälliges Geburtsergebnis bei PAPP-A MoM < 10er Perzentile im Kollektiv B bei Primiparae, **p = 0,01**

### 3.4.3 Wertigkeit bei Raucherinnen

Bei den sechs Patientinnen, welche angeben während der Schwangerschaft regelmäßig zu rauchen, ist analog zum Gesamtkollektiv eine Tendenz von niedrigen PAPP-A-Konzentrationen zu auffälligem Geburtsergebnis zu sehen. Im Mann-Whitney-U-Test, welcher in Tabelle 20 zu sehen ist, ist diese Tendenz jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,06$ ).

Ränge				Mann-Whitney-Test: MoM PAPP + Geburtsergebnis bei Raucherinnen	
Geburtsergebnis	N	Mittlerer Rang	Rangsumme		MoM PAPP-A
MoM unauffällig	4	4,50	18,00	Mann-Whitney-U	,000
auffällig	2	1,50	3,00	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	<b>,060</b>
Gesamt	6				

Tabelle 20: Mann-Whitney-Test: Vergleich der Ränge der MoM PAPP-A aufgeteilt nach auffälligen und unauffälligen Geburtsergebnissen im Kollektiv B bei Raucherinnen mit  $p = 0,06$

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodenkritik

#### 4.1.1 Studienkollektiv

Das hier vorgestellte Schwangerenkollektiv repräsentiert ein unselektiertes Patientinnenkollektiv. Kritisch anzumerken ist dabei, dass die Schwangeren, welche in der Ambulanz der universitären Pränatalklinik vorstellig werden, oftmals mit einer auffälligen Schwangerschaftsanamnese oder mit Ängstlichkeit behaftet sind. Das Durchschnittsalter dieses Schwangerenkollektives beträgt 33 (Kollektiv A) beziehungsweise 35 Jahre (Kollektiv B). Die Untergruppen der Primiparae haben ein Durchschnittsalter von jeweils 33 Jahren (Kollektiv A und B). Damit übersteigt es das Durchschnittsalter der Erstgebärenden in Deutschland, welches im Jahr 2007 bei 30 Jahren liegt [132]. Erklärbar ist dies damit, dass viele der in die Studie aufgenommenen Schwangeren auf Grund ihres höheren Alters zum First-Trimester-Screening auf Trisomie 21 die Pränatalambulanz des UKE aufsuchten. Diese Unterschiede zur Grundgesamtheit der Schwangeren können als Selection Bias die Auswertung der vorliegenden Studie beeinflussen. Dies ist vor allem zu berücksichtigen, wenn von den Ergebnissen dieses Studienkollektives auf die Grundgesamtheit geschlossen werden soll.

#### 4.1.2 Studiendesign

Klinische Studien lassen sich im Wesentlichen in prospektive und retrospektive Studientypen, sowie in Fall-Kontroll- und Kohortenstudien einteilen. Bei dieser Arbeit liegt eine retrospektive Betrachtung einer Kohortenstudie vor. Das heisst, es werden Daten untersucht, welche bereits vor Konzeption der Studie nach klinischer Indikation erhoben wurden. In dieser Art Studie können unabhängige Einflussfaktoren im Vergleich zu prospektiven Studien nicht kontrolliert, ebenso kausale Zusammenhänge nicht endgültig geklärt werden.

#### 4.1.3 Dopplersonographische Blutflussmessung

Die dopplersonographischen Messungen der uterinen Arterien unterliegen unterschiedlichen Einflussfaktoren. Diese müssen in ihrer Relevanz bei der Bewertung der Messergebnisse bedacht und als mögliche Fehlerquellen interpretiert und weitgehend ausgeschlossen

werden.

- Fehlerquellen bei den Blutflussmessungen

Für eine rein quantitative Auswertung ist die Darstellung des Winkels  $\alpha$  zwischen Dopplerstrahl und Gefäß erforderlich (s. 1.4.1.2). Auf Grund der anatomischen Gegebenheiten ist es jedoch bei den meisten Gefäßen schwierig, die Längsachse des Gefäßes für die Winkelmessung ausreichend exakt darzustellen. Allerdings muss beachtet werden, dass bei einem falsch gemessenen Schallwinkel der Messfehler der Geschwindigkeit exponentiell mit der Vergrößerung des Schallwinkels zunimmt. Aus diesem Grund kommt bei der vorliegenden Studie ausschliesslich die qualitative Interpretation der dopplersonographischen Hüllkurve anhand der Pulsatilitäts- und Resistance-Indices zum Einsatz.

Bei der qualitativen Auswertung kann von einer Unabhängigkeit des Winkels gesprochen werden, da auch bei differierenden Insonationswinkeln die Verhältnisse, auf welchen die errechneten Indices (PI, Ri, A/B-Ratio) beruhen, gleich bleiben. Wie bereits oben erwähnt, ist die qualitative Auswertung in der Praxis nicht vollständig winkelunabhängig (s. 1.4.1.2) [147], da die Qualität der Hüllkurve mit steigendem Winkel abnimmt. Um dies zu vermeiden, wird der Schallwinkel bei den Messungen unter  $60^\circ$  Grad gehalten [86].

- Aliasing-Phänomen

Das gepulste Dopplerverfahren (PW-Doppler) zeichnet sich, wie bereits erwähnt (s.1.4.1.4), durch die gute Tiefenzuordnung aus. Je tiefer das zu untersuchende Gefäß lokalisiert ist, desto niedriger muss die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) gewählt werden, damit die empfangenen Signale dem gesendeten Signal noch richtig zugeordnet werden können. Andererseits wird zur Bildung der Hüllkurve bei hohen Strömungsgeschwindigkeiten eine hohe PRF benötigt. Mit dem PW-Doppler sind folglich nur Dopplerfrequenzen bis zu einer sogenannten Nyquist-Frequenz eindeutig aufzuzeichnen (s. Gleichung 5). Das heisst, dass die PRF mindestens doppelt so hoch sein muss wie die zu messende Doppler-Frequenz [154]:

$$f_{nyquist} = \frac{1}{2} \cdot f_{abtast} \quad (5)$$

mit:

$f_{nyquist}$ : Nyquist-Frequenz

$f_{abtast}$ : Pulsrepetitionsfrequenz

Bei sehr hohen Strömungsgeschwindigkeiten und -beziehungsweise oder- bei sehr tiefliegenden Gefäßen kann die Nyquist-Frequenz überschritten werden. Dadurch werden die höchsten Frequenzen fälschlicherweise dem Rückwärtskanal zugeordnet und als retrograde Strömung interpretiert: das sogenannte Aliasing-Phänomen. Um dies zu verhindern, kann entweder die PRF, soweit physikalisch möglich, weiter erhöht oder der Insonationswinkel bis zur Grenze von  $60^\circ$  (vgl. 1.4.1.2) vergrößert werden, wodurch die Dopplershiftfrequenz abnimmt.

- Hochpassfilter

Die Eigenschwingungen der Gefäßwände im Untersuchungsgebiet erzeugen Frequenzverschiebungen der Dopplerfrequenz. Um diese Fehlerquellen auszuschalten, wird ein Hochpassfilter angelegt, welcher die niederfrequenten Gefäßsignale selektiert. Damit können jedoch ebenso niedrige enddiastolische Maximalgeschwindigkeiten herausgefiltert werden [175]. Um diese Verzerrung zu vermeiden, finden bei den Untersuchungen nur Filter mit einer Filterfrequenz unter 100 Hz Verwendung [49].

- Gate-Einstellung

Die korrekte Einstellung des Dopplerfensters entsprechend der anatomischen Gegebenheiten ist unabdingbar, um die einzelnen Geschwindigkeitsanteile des Flussprofils der vorherrschenden laminaren Strömung adäquat widerzugeben. Wird das Dopplerfenster bei den Blutflussmessungen zu klein eingestellt und erfasst somit nicht das gesamte Gefäßlumen, können die Flussgeschwindigkeiten nicht korrekt ermittelt werden, und es entsteht eine fehlerhafte Hüllkurve. Besonders die diastolischen Geschwindigkeiten werden zu gering dargestellt, und für den Resistance- und den Pulsatilitätsindex werden falsch hohe Werte ermittelt. Um fehlerhafte Messungen zu vermeiden, wird auf präzise Einstellung des sample volumes geachtet, und es wird dem zu untersuchenden Gefäß angepasst.

- Erstellung der Hüllkurve

Die Hüllkurve bei den dopplersonographischen Messungen kann entweder manuell angelegt oder mittels geräteeigenen Algorithmus automatisch erstellt werden. Hierbei kann es bei ungenauem Ablesen der korrekten Systolen- und Diastolenhöhe zur Berechnung falscher Indices kommen. Der optische Ablesefehler wird minimiert, indem die Messungen wiederholt werden und die Hüllkurve mit Hilfe des geräteinternen Algorithmus erstellt, sowie gegebenenfalls manuell korrigiert wird.

#### 4.1.4 PAPP-A-Bestimmung

Für die korrekte Bestimmung der PAPP-A-Werte ist zu beachten, dass die PAPP-A-Konzentration im mütterlichen Serum einerseits mit dem Gestationsalter korreliert, andererseits mit dem BMI der Schwangeren. Die Ermittlung des Gestationsalters erfolgt vor der Bestimmung der Blutabnahme nach sonographischen Parametern (embryonale Scheitel-Steiß-Länge), welche für die Bestimmung des Schwangerschaftsalters im ersten Trimenon präziser sind als der Bezug auf den 1. Tag der letzten Regelblutung [195]. Zusätzlich gehen das Gewicht und die Größe der Schwangeren in die Berechnungen des MoM PAPP-A ein. Es können Messfehler bei der automatisierten Ermittlung der Werte durch Software-, sowie Hardware entstehen. Laut Herstellerangaben zeichnet sich das zur PAPP-A-Bestimmung verwendete Messgerät Kryptor durch sehr präzise Messungen, sowie gute Reproduzierbarkeit aus [18]. Die Detektionsgrenze wird mit 0.004 IU/l angegeben.

#### 4.1.5 Sicherheitsaspekte

**4.1.5.1 Doppler- und Ultraschallverfahren** Parallel zur Einführung der Ultraschalluntersuchung als wichtiges nicht invasives Diagnostikum in die Medizin kam auch die Frage nach ihrer biologischen Sicherheit auf. Im speziellen stellt sich diese Frage bei der Ultraschallanwendung während der Schwangerschaft, da hierbei zusätzlich zur Mutter auch der sich in der Organogenese befindliche Embryo oder der Fetus den Ultraschallwellen ausgesetzt wird. Das menschliche Gewebe kann durch die emittierten Ultraschallwellen absichtlich oder unabsichtlich mechanisch beeinflusst werden. Eine absichtliche mechanische Beeinflussung durch Ultraschallwellen wird in der Ultraschalllithotripsie genutzt.

Unerwünschte biologische Wechselwirkungen können in Form von thermischen Wirkungen wie Wärmeentwicklung, mechanischen Effekten wie Kavitationen, als auch in Form von chemischen Reaktionen wie Redoxreaktionen auftreten. Abhängig sind derartige Effekte von der Intensität, der Frequenz und der Beschallungsdauer der Ultraschalluntersuchung. Dabei können mögliche Schäden morphologischer, funktioneller und chromosomaler Art auftreten [175].

- **Thermische Beeinflussung**

Während der Schallausbreitung im Gewebe wird der Schall progressiv auf Grund von Schallstreuung und Absorption abgeschwächt. Bei der Schallabsorption im Gewebe kommt es zur Umwandlung von mechanischer Energie in Wärme. Dies

bedingt einen Temperaturanstieg im beschallten Gewebe. Dabei ist zu beachten, dass bestimmte Gewebearten unterschiedliche Schallabsorptionseigenschaften besitzen. So absorbieren Urin und Fruchtwasser kaum die Schallenergie, Knochen hingegen sehr stark. Das Ausmaß der Erwärmung hängt neben der Gewebebeschaffenheit, bei welcher sowohl die Gewebedichte als auch die Perfusion von Bedeutung sind, von der Ultraschallexposition ab. Diese wird charakterisiert durch die zeitliche Durchschnittsintensität ( $I_{SPTA}$ ), die Power und die Beschallungszeit. Die zeitliche Durchschnittsintensität wiederum hängt von der Art der klinischen Anwendung ab und steigt vom B-Mode-Ultraschall, über Continuous-Wave Doppler und Colour Doppler bis hin zum Pulsed Doppler stetig an (s. Abb. 32). Im Gegensatz zu experimentellen Studien zeigen sich indessen bei klinischer Anwendung von Ultraschall kein großer Anstieg der intrauterinen Temperaturen. So kann es beim diagnostischen Ultraschalleinsatz zu einer regionären Erwärmung des Fetus um  $1^{\circ}\text{C}$  kommen [114]. Dabei gelten Temperaturerwärmungen bis zu  $38,5^{\circ}\text{C}$  als ungefährlich [137]. Eine Temperaturerhöhung auf  $41^{\circ}\text{C}$  wird für den Fetus als gefährlich erachtet, dabei korreliert das Risiko mit der Dauer der Erwärmung.

- Kavitationen

Beim Durchdringen der Ultraschallwellen von gasfreien Flüssigkeiten können sogenannte Unterdruck- und im Anschluss daran Druckphasen entstehen. Während dieser Unterdruckphasen kann es in gasfreien Flüssigkeiten zur Bildung von Hohlräumen (Kavitationen) kommen, welche anschließend in der Druckphase kollabieren. In gashaltigen Flüssigkeiten oder Geweben können analog dazu kleine Gasbläschen (Pseudokavitationen) auftreten. Hierbei ist zwischen stabilen und flüchtigen Kavitationen zu unterscheiden. Die flüchtigen Kavitationen gelten als sehr aktiv, da sie leicht kollabieren können. Damit können sie eine sogenannte lokale Schockwelle auslösen, welche mit einer hohen Spitzentemperatur und einem hohen Spitzendruck einhergeht. Dieses Ereignis kann von der Bildung freier Radikale begleitet werden [114]. Im Gegensatz dazu stehen die stabilen Kavitationen, kleine Mikrobläschen, welche wegen der fortbestehenden Ultraschallstrahlung in Schwingung versetzt werden. Daraus kann eine sogenannte Mikroströmung (mikrostreaming) entstehen, wodurch eine Schädigung des umliegenden Gewebes möglich ist [79]. Dazu sind jedoch Ultraschallintensitäten notwendig, welche bei diagnostischen Untersuchungen keine Anwendung finden [175].

Ein weiterer Gegenstand vieler Studien ist die Frage, ob durch Ultraschallwellen ein Austausch von Schwesterchromosomen (SCE: sister chromatid exchange) induziert werden kann. Hierzu gibt es Studien, welche eine minimal erhöhte Frequenz

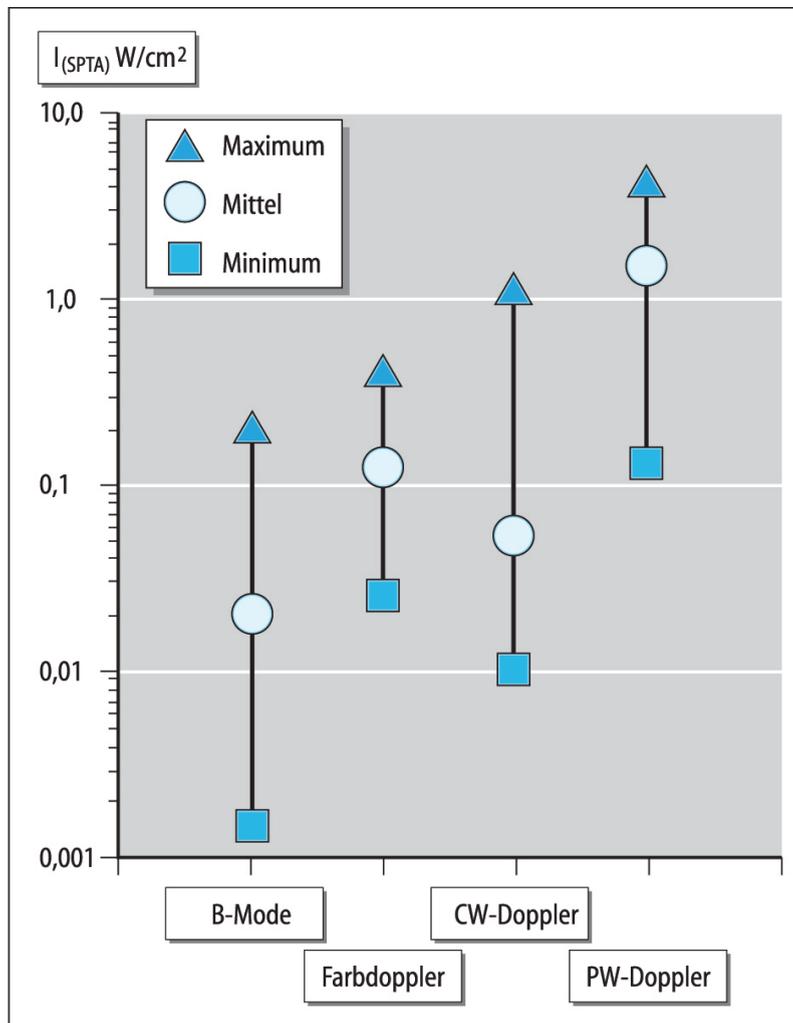


Abbildung 32: Vergleich der Raumsitzenintensität (ISPTA) verschiedener Ultraschallmodalitäten [150]

von SCE auf Grund von Ultraschalleinsatz aufzeigen, die klinische Relevanz davon allerdings verneinen [100]. Andere wiederum beschreiben einen Effekt bei In-vitro-Untersuchungen, können diesen in weiteren Studien jedoch nicht bestätigen [107]. Die Auswertung der verschiedenen Studien lassen den Schluss zu, dass von der diagnostischen Ultraschallanwendung kein erhöhtes Risiko für SCE ausgeht [62].

- Spätfolgen

Bei dem Vergleich von Kindern, welche während der Schwangerschaft mit Ultraschall untersucht wurden, mit Kindern, welche nicht untersucht wurden, zeigen sich keine Unterschiede hinsichtlich postpartalen Wachstums und kognitiver Fähigkeiten [142, 143]. Bei Studien zu intrauterinen Ultraschalluntersuchungen und Tumorerkrankungen der Kinder zeigt sich kein signifikant gehäuftes Auftreten von Tumoren oder Leukämien [27, 162].

Dennoch sollte der Ultraschall in der Pränatalmedizin nicht unüberlegt Einsatz finden. Die Möglichkeit einer Gewebeschädigung auf Grund von thermischen Effekten ist unter bestimmten Bedingungen nicht gänzlich auszuschließen [30]. Vor allem bei dopplersonographischen Blutflussuntersuchungen ist ein sorgfältiger Umgang wichtig, da hierbei das Risiko für thermische Reaktionen am größten ist. Dies liegt am Gebrauch von längeren Impulsen und höheren Pulsraten als bei den übrigen Ultraschallverfahren [8]. Eine Handhabung nach dem ALARA-Prinzip (as low as reasonably achievable), wie sie die International Perinatal Doppler Society empfiehlt [9], ist anzustreben. Bei dieser Handhabung und unter Beachtung der Sicherheitsempfehlungen der FDA (US Food and Drug Administration), welche die Grenze für die Ultraschallbeschallung bei einer Intensität von  $I_{SPTA} = 720 \frac{mW}{cm^2}$  festsetzt, ist die Ultraschallanwendung während der Schwangerschaft als unbedenklich anzusehen [141].

**4.1.5.2 Serumbestimmung** Zur Bestimmung der PAPP-A-Werte ist eine einmalige Blutentnahme von 1 ml venösem Blut notwendig. Das Blut der Schwangeren wird nach den Richtlinien der Bundesärztekammer entnommen [73]. Dabei wird die Punktionsstelle jeweils so vorbereitet, dass der Entstehung einer lokalen Entzündung oder einer Thrombophlebitis der Schwangeren vorgebeugt wird. Das Risiko, dass bei einer venösen Blutentnahme eine lokale Infektion entsteht, ist bei sorgfältiger Desinfektion der Punktionsstelle und fachgerechter Durchführung durch geschultes Personal als äußerst gering einzustufen.

## 4.2 Darstellung der Studienergebnisse vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Umfeldes

### 4.2.1 Stellenwert der dopplersonographischen uterinen Blutflussmessungen in der Frühschwangerschaft

In mehreren internationalen Studien wird eine Korrelation zwischen den Ergebnissen dopplersonographischer Blutflussmessungen in uterinen Arterien im zweiten Trimenon und einer pathologischen Entwicklung der materno-placentaren-fetalen Einheit gezeigt [1, 116, 119, 120, 52, 159]. So beschreiben Yu et al. 2005 in einer prospektiven Studie an einem unausgewählten, low-risk Kollektiv von 32.157 Einlingsschwangerschaften die prädiktive Wertigkeit von Doppleruntersuchungen der uterinen Arterien während der 22. bis 24. Schwangerschaftswoche bezüglich des Auftretens einer Präeklampsie oder einer Frühgeburt [196]. Dabei kombinieren die Autoren, um die Validität der Screeninguntersuchung zu steigern, die Ergebnisse der Doppleruntersuchungen mit der maternalen Schwangerschaftsanamnese.

Die Übereinstimmung über die prädiktive Wertigkeit von Doppleruntersuchungen im zweiten Trimenon bei einer Vielzahl der veröffentlichten Studien hat zur Etablierung dieser nicht-invasiven Diagnostikmöglichkeit im klinischen Alltag geführt. Die dopplersonographischen Untersuchungen sind in den deutschen Mutterschaftsrichtlinien ab der zweiten Schwangerschaftshälfte bei unterschiedlichen Indikationen, wie Verdacht auf IU-GR oder Präeklampsie, vorgesehen [22].

Eine erste Ultraschalluntersuchung der Schwangeren findet nach den aktuellen Mutterschaftsrichtlinien bereits im ersten Trimenon statt [22]. In Anlehnung an diese Ultraschallscreeninguntersuchung soll in der vorliegenden Arbeit überprüft werden, inwiefern mittels dopplersonographischen Messungen des uterinen Blutflusses zu diesem Zeitpunkt eine Gefährdung der Schwangeren durch Präeklampsie und eine Gefährdung des Fetus durch Frühgeburtlichkeit, sowie Wachstumsretardierung bereits frühzeitig erkannt werden kann. Es wäre ein bedeutender Schritt für die heutige Pränatalmedizin, ein nicht-invasives Diagnoseverfahren zu etablieren, welches die Gefahr einer Präeklampsie und IUGR bereits im ersten Trimenon aufzeigt. Es bestünde dann die Möglichkeit, zwei Risikofaktoren für eine maternale und kindliche Gefährdung frühzeitig erkennen und gegebenenfalls rechtzeitig intervenieren zu können. Dies könnte sowohl das Wohlergehen der Schwangeren als auch das des ungeborenen Lebens verbessern.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass erhöhte dopplersonographische Indices der uterinen Ar-

terien in der Frühschwangerschaft tendenziell häufiger zu auffälligen Geburtsergebnissen wie Frühgeburt und fetalem Minderwachstum führen. Dieser Zusammenhang ist jedoch in der untersuchten kleinen Kohorte nicht statistisch signifikant ( $p = 0,19$ ).

Bezüglich der prädiktiven Wertigkeit der dopplersonographischen Messungen im ersten Trimenon für das Auftreten einer Präeklampsie lässt sich für die untersuchte Kohorte keine signifikante Korrelation aufdecken. Hierbei ist die geringe Anzahl an Präeklampsiefällen im untersuchten Schwangerenkollektiv zu berücksichtigen ( $n = 4$ ).

Die Cut-off-Punkte für den Resistance- und Pulsatilitätsindex werden in der vorliegenden Studie bei der 90er Perzentile festgelegt. Dieser fällt im Vergleich zu anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung niedriger aus. Die bei dem vorliegenden Schwangerenkollektiv errechnete 90er Perzentile des mean PI-Wertes beträgt 1,97, die 95er Perzentile 2,15. Pilalis et al. benutzen 2007 in einer Studie über dopplersonographische Blutflussuntersuchungen der uterinen Arterien im ersten Trimenon die 95er Perzentile des mean PIs von 2,54 als Cut-off-Wert [129]. Auch weitere Studien geben 95er Perzentilen des Pulsatilitätsindex im Bereich von mean PI  $> 2,2$  an [99]. Auf Grund dieser Abweichungen des verwendeten von in anderen Studien angegebenen Cut-off-Werten werden die statistischen Rechnungen nochmals mit einem Cut-off-Wert von mean PI  $\geq 2,3$  wiederholt. Hierbei zeigt sich, dass in dem untersuchten Schwangerenkollektiv lediglich eine Patientin mit einem mean Pulsatilitätsindex der uterinen Arterien größer als 2,3 vertreten ist. Diese Patientin entwickelt im Verlauf der Schwangerschaft weder eine Präeklampsie, noch kommt es zur Frühgeburt oder einem anderen auffälligen Geburtsergebnis. Bei ihr wird nach 40 Wochen vaginal spontan ein mit 3050 Gramm eutropher Säugling entbunden. Die Überprüfung der Ergebnisse mittels eines der aktuellen Literatur angepassten Cut-off-Wertes führt folglich nicht zu neuen Erkenntnissen. So bleibt es bei der getroffenen Aussage, dass die vorliegende Arbeit keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dopplersonographischen Widerstands- sowie Pulsatilitätsindices der uterinen Arterien in der Frühschwangerschaft und einem erhöhten Risiko für Präeklampsie oder IUGR aufzeigen kann.

Bei den Doppleruntersuchungen der uterinen Arterien im zweiten Trimenon wird als zusätzlicher Parameter neben dem Pulsatilitäts- und Resistanceindex die qualitative Auswertung der Dopplerhüllkurve verwendet. Dabei ist ein bilaterales Notching jenseits der 23. Schwangerschaftswoche mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie sowie SGA assoziiert [116]. Für die dopplersonographischen Untersuchungen während des ersten Trimenons scheint das Vorhandensein eines uni- oder bilateralen Notches keine Relevanz zu besitzen. Pilalis et al. können 2007 zeigen, dass in ihrer Studie nahezu 80% der Schwan-

geren einen frühdiastolischen Notch in der Hüllkurve der uterinen Arterien aufweisen [129]. Aus diesem Grund beschränken sich viele Studien, welche die Dopplersonographie in der Frühschwangerschaft betrachten, auf die Auswertung mittels Pulsatilitäts- und Resistanceindex; so auch die vorliegende Arbeit.

Analog zu der vorliegenden Arbeit untersuchen kürzlich erschienene, internationale Studien die Wertigkeit der Doppleruntersuchungen im ersten Trimenon. Ihr Ziel ist es, möglichst frühzeitig eine pathologische Entwicklung aufdecken und gegebenenfalls therapieren zu können. Im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen weisen andere Arbeiten mit vergleichbarer Fragestellung auf eine Korrelation zwischen erhöhten Widerstands- und Pulsatilitätsindices der uterinen Arterien während der Frühschwangerschaft und dem Auftreten einer Präeklampsie sowie auffälligem Geburtsergebnis hin (vgl. Abb. 33, [67, 99, 72, 47, 60, 117, 138, 129, 130]).

In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2001 überprüfen Martin et al. die Vorhersagekraft uteriner Blutflussanalysen mittels Dopplersonographie während der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche bezüglich der Entstehung einer Präeklampsie und IUGR [99]. Als Cut-off dient dabei ein mean Pulsatilitätsindex oberhalb der 95er Perzentile von 2,35. Die Detektionsrate dieser Untersuchung besitzt nach ihren Angaben eine Sensitivität von 27% für Präeklampsie und von 11,7% für IUGR mit einem positiven prädiktiven Wert von 11,0 für das Auftreten einer Präeklampsie und von 21,9 für das Auftreten einer IUGR. Die Autoren fassen zusammen, dass dopplersonographische Blutflussanalysen der uterinen Arterien im zweiten Trimenon eine deutlich höhere Sensitivität für die Aufdeckung einer Präeklampsie besitzen als im ersten Trimenon. Doch sehen sie mit der Untersuchung im ersten Trimenon die Möglichkeit gegeben, gegebenenfalls frühzeitig intervenieren zu können.

Pilalis et al. beschreiben 2007 in einer prospektiven Studie mit 1123 Schwangeren die prädiktive Wertigkeit von Doppleruntersuchungen der uterinen Arterien während der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche hinsichtlich der Entwicklung einer Präeklampsie, Plazentalösung und fetalen Wachstumsretardierung [129]. Ihre Arbeit zeigt, dass ein über die 95er Perzentile erhöhter mean Pulsatilitätsindex ein Drittel aller vor der 34. Schwangerschaftswoche einsetzenden Präeklampsiefälle aufdeckt. Die Sensitivität der Untersuchung für die Aufdeckung einer bevorstehenden Präeklampsie unabhängig vom Entwicklungszeitpunkt liegt bei 21,4%, mit einem positiv prädiktiven Wert von 5,3%. Den positiv prädiktiven Wert dieser Untersuchung für die Vorhersage von SGA-Kindern geben die Autoren mit

### Übersicht über aktuelle Studien mit dopplersonographischen Blutflussanalysen der uterinen Arterien

Autoren	Erscheinungsjahr	Studiendesign	Untersuchungszeitpunkt	Fallzahl	Cut-Off-Kriterium	SGA < 10er Perz.	SGA < 5er Perz.	Frühgeburtlichkeit	Präeklampsie
Harrington et al.	1997	prospektiv; unselektioniert	12. - 16. SSW	652	mean RI; bilateraler Notch	+	+	+	+
Martin et al.	2001	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	3324	mean PI > 95er Perzentile (> 2,35)	+	NU	NU	+
Hollis et al.	2003	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	265	mean RI; bilateraler Notch	+	+	NU	NU
Dugoff et al.	2005	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	1067	mean RI > 75er Perzentile	+	+	NU	NU
Gomez et al.	2005	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	1091	mean PI > 95er Perzentile	+	+	NU	+
Parra et al.	2005	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	1447	mean PI	NU	NU	NU	+
Plasencia et al.	2007	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	3107	mean PI > 90er Perzentile	NU	NU	NU	+
Rizzo et al.	2007	prospektiv; Erstgebärende	11. - 14. SSW	348	mean PI	NU	NU	NU	+
Pilalis et al.	2007	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	1123	mean PI > 95er Perzentile (> 2,54)	+	+	NU	+
Soares et al.	2007	retrospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	2490	mean RI, mean PI	NU	NU	-	NU
Melchiorre et al.	2008	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	3058	mean RI > 90er Perzentile	NU	NU	NU	Präek.< 37.SSW: + Präek.> 37.SSW: -

Abbildung 33: Auszug über aktuelle Studien über die prädiktive Wertigkeit von dopplersonographischen Untersuchungen der uterinen Arterien (+ Korrelation vorhanden; – Korrelation nicht nachweisbar; NU nicht untersucht)

14,0% an. Pilalis et al. kommen damit zu dem Schluss, dass die dopplersonographische Blutflussanalyse der uterinen Arterien im ersten Trimenon hilfreich ist, eine Untergruppe der Schwangeren zu erkennen, welche ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer schweren Präeklampsie und/ oder einer fetalen Wachstumsrestriktion besitzen. Jedoch schränken sie auf Grund der niedrigen Sensitivität der Untersuchung die Wertigkeit der Doppleranalyse als alleinigen Screeningparameter ein und verweisen auf die Möglichkeit, Doppleruntersuchungen zum Beispiel mit PAPP-A-Messungen zu kombinieren, um so die prädiktive Wertigkeit für Präeklampsie und IUGR zu verbessern.

Plasencia et al. veröffentlichen 2007 eine prospektive Studie mit 6.015 Schwangeren aus einem low-risk-Kollektiv [130]. Dabei bestimmen sie dopplersonographisch während der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche den mean Pulsatilitätsindex der uterinen Arterien. Als Outcomeparameter verwenden die Autoren das Auftreten einer Präeklampsie, eines Gestationshypertonus sowie die Entbindung eines SGA-Kindes. Ihre Ergebnisse zeigen, dass mit einer falsch-positiven Rate von 10% die Vorhersagerate für eine vor der 34. Schwangerschaftswoche einsetzende Präeklampsie 82% beträgt, verglichen mit 34% für eine späte Präeklampsie und 18% für SGA-Kinder.

In einer Studie von 2008 überprüfen Melchiorre et al. die Korrelation von Resistance-Indices der uterinen Arterien aus dem ersten Trimenon mit dem Auftreten einer Präeklampsie [104]. Die Autoren unterscheiden im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit zwischen einer früh und einer spät einsetzenden Form der Präeklampsie. Als früh einsetzende Form wird hierbei eine Präeklampsie gesehen, welche eine Entbindung vor der 37 Schwangerschaftswoche nötig macht. Melchiorre et al. beschreiben einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Resistance-Index der uterinen Arterien und dem Auftreten einer frühen Präeklampsie. Unter Verwendung der 90er Perzentile als Cut-off erreicht die dopplersonographische Untersuchung in der Frühschwangerschaft eine Sensitivität von 48,5% für die Entwicklung einer frühen Präeklampsie. Allerdings zeigt die Studie keinen Zusammenhang zwischen uterinen Blutflussanalysen der Frühschwangerschaft und dem Risiko einer späten Präeklampsie auf. Aus diesem Grund diskutieren Melchiorre et al., ob sich die frühe und die späte Form der Präeklampsie in ihrer Ätiologie unterscheiden.

Soares et al. untersuchen in einer retrospektiven Studie mit 2490 Einlingsschwangerschaften aus dem Jahr 2007 den Zusammenhang zwischen uterinen Blutflussanalysen des ersten Trimenon und Frühgeburtlichkeit [160]. Die Autoren teilen das Schwangerenkollektiv retrospektiv in zwei Untergruppen: in die Gruppe der Frühgeburten mit einem

Geburtstermin vor der 37. Schwangerschaftswoche und in die Gruppe der unauffälligen Geburtsergebnisse. Sie vergleichen die Pulsatilitäts- und Resistance-Indices der uterinen Arterien aus der Gruppe der Frühgeburten mit denjenigen aus der Gruppe der unauffälligen Geburten. Hierbei erhalten die Autoren keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Damit kommen sie zu dem Schluss, dass uterine Blutflussanalysen im ersten Trimenon nicht geeignet sind, um die bevorstehende Gefahr einer Frühgeburtlichkeit aufzudecken. Das Ergebnis dieser Studie ist vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Bei der vorliegenden Studie wird die Frühgeburtlichkeit nicht als singulärer Outcome-Parameter untersucht, dient jedoch bei dem vorliegenden Kollektiv als Einteilungskriterium in die Gruppe der auffälligen Geburtsergebnisse und wird dadurch untersucht. Analog zur Studie von Soares et al. finden sich in der vorliegenden Arbeit keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der uterinen Blutflussanalysen im ersten Trimenon und dem Auftreten von auffälligen Geburtsergebnissen.

Um die Sensitivität der Doppleruntersuchungen zu verbessern, betrachten einige Arbeitsgruppen die Kombination von dopplersonographischen Blutflussmessungen der uterinen Arterien mit biochemischen Markern oder auch mit maternaler Echokardiographie [70, 120, 135, 138, 128, 134, 83].

Pilalis et al. analysieren in einer Studie mit 878 Schwangeren die Kombination aus uterinen Dopplermessungen und PAPP-A-Bestimmung während der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche als Screeningmethode für Präeklampsie und IUGR [128]. Wie vermutet kann die prädiktive Wertigkeit für IUGR durch die Kombination der uterinen Dopplermessungen mit PAPP-A-Bestimmung in der Frühschwangerschaft verbessert werden, allerdings ergibt sich hierfür kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,07$ ). Für die Vorhersage von Präeklampsie stellt diese Kombination der Untersuchungsmethoden laut Studie keine Verbesserung dar.

Eine 2008 veröffentlichte Studie von Khaw et al. befasst sich mit der Vorhersagekraft der mütterlichen Herzleistung und uterinen Doppleruntersuchungen während der Frühschwangerschaft hinsichtlich des Auftretens einer Präeklampsie [83]. Hierbei untersuchen sie 534 Erstgebärende. Neben der dopplersonographischen Bestimmung des mean Pulsatilitätsindex der uterinen Arterien während der Frühschwangerschaft führen sie zudem echokardiographische Untersuchungen der Schwangeren durch. Hierbei bestimmen sie die systolische sowie diastolische Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels und den mittleren Blutdruck. Als Outcomeparameter dient ihnen ein unauffälliger Schwangerschaftsverlauf gegenüber der Entstehung einer Präeklampsie mit SGA, einer Präeklampsie ohne SGA

und eine SGA ohne Präeklampsie. In der Gruppe mit Präeklampsie ohne SGA liegen keine erhöhten Werte für den mean PI vor. In der Gruppe mit Präeklampsie sowie SGA und in der Gruppe mit SGA ohne Präeklampsie zeigen sich deutlich höhere Werte für den Pulsatilitätsindex der uterinen Arterien als in der Gruppe mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf. In den Gruppen mit Präeklampsie und SGA liegt während der Frühschwangerschaft ein vermindertes Herzauswurfvolumen bei den Schwangeren vor. Khaw et al. schlussfolgern hieraus, dass mit Hilfe von dopplersonographischen Untersuchungen in der Frühschwangerschaft bei gesunden Erstgebärenden eine Untergruppe aufzudecken ist, welche ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie in Kombination mit SGA und für die Entbindung von SGA-Kindern aufweisen.

Die aufgeführten Studien weisen im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit auf eine Korrelation zwischen erhöhten dopplersonographischen Pulsatilitäts- und Resistance-Indices der uterinen Arterien in der Frühschwangerschaft und dem Auftreten von Präeklampsie, IUGR und Frühgeburtlichkeit hin. Zugleich machen die Autoren Einschränkungen bei dieser Aussage. Martin et al. beschreiben kritisch die niedrige Sensitivität dieser Untersuchung, welche laut ihren Ergebnissen 11% für das Auftreten einer IUGR und 27% einer Präeklampsie beträgt [99]. Pilalis et al. sowie Plasencia et al. betonen vor allem die höhere Sensitivität der dopplersonographischen Blutflussanalyse für das Auftreten einer frühen Form der Präeklampsie [129, 130]. Das Ergebnis der Studie von Melchiorre et al. zeigt ausschließlich eine Korrelation zwischen erhöhten Resistance-Indices der uterinen Arterien im ersten Trimenon und der Gefahr einer früh einsetzenden Präeklampsie. Für die spätere Form der Präeklampsie zeigt sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dopplersonographisch bestimmten Indices [104]. Khaw et al. berichten von einer prädiktiven Wertigkeit der uterinen Blutflussanalysen bei der Gruppe mit Präeklampsie und SGA. In der Gruppe mit Präeklampsie ohne SGA können die Autoren keinen Zusammenhang mit erhöhten Widerstandswerten der uterinen Arterien in der Frühschwangerschaft feststellen [83]. Es stellt sich daher weiterhin die Frage, inwiefern sich die Dopplersonographie der uterinen Arterien zu diesem frühen Zeitpunkt zur Erkennung von Risikoschwangerschaften eignet. Viele gesunde Schwangere werden auf Grund der niedrigen positiv prädiktiven Werte in die Gruppe der Risikoschwangerschaften eingeordnet. Durch die Einordnung von gesunden Schwangeren in ein scheinbares Risikokollektiv, kommt es zu Verunsicherungen der Schwangeren. Dies kann gerade zu einem so frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft nicht Ziel einer Vorsorgeuntersuchung sein. Andererseits ist es von großem Vorteil, möglichst frühzeitig gefährdete Schwangere zu erkennen und ihnen eine intensivere Überwachung und Versorgung zukommen zu

lassen. Hier werden weitere, prospektive Studien zeigen, wie die Sensitivität der uterinen Dopplermessungen in der Frühschwangerschaft, zum Beispiel unter zu Hilfenahme von biochemischen Untersuchungen, zu erhöhen ist.

#### 4.2.2 Stellenwert der PAPP-A-Messungen in der Frühschwangerschaft

In der Frühschwangerschaft besteht die Möglichkeit einer nicht-invasiven Ultraschalluntersuchung der fetalen Nackentransparenz zur Risikoermittlung für das Auftreten einer Trisomie 21, 18 und 13. Diese Diagnostikmöglichkeit wird besonders von Schwangeren über 35 Jahren wahrgenommen. Bei ihnen besteht auf Grund des Alters ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Trisomie 21. Bei einer unauffälligen Nackentransparenzmessung kann von einem geringeren Trisomie-21-Risiko ausgegangen werden. So verzichten viele Schwangere bei einem unauffälligen Ergebnis auf eine invasive Fruchtwasseruntersuchung. Um die Detektionsrate dieser Untersuchung zu erhöhen, ist eine zusätzliche quantitative Bestimmung des schwangerschaftsassozierten Proteins A (PAPP-A) und  $\beta$ -hCGs im mütterlichen Serum möglich. Hierbei sind erhöhte  $\beta$ -hCG-Konzentrationen und niedrige PAPP-A-Werte im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit dem Auftreten einer Trisomie 21 assoziiert [4]. In Anlehnung an diese Untersuchung, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen erniedrigten PAPP-A-Konzentrationen und fetaler Gefährdung durch Minderwachstum sowie Frühgeburtlichkeit besteht.

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit kann gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen erniedrigten PAPP-A-Werten (unterhalb der 10er Perzentile) in der Frühschwangerschaft und auffälligem Geburtsergebnis gibt. Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen erniedrigten PAPP-A-Werten und auffälligen Geburtsergebnissen in der Gruppe der Erstgebärenden ( $p = 0,01$ ). Die PAPP-A-Messung, welche im ersten Trimenon der Schwangerschaft durchgeführt wird, besitzt in dieser Untergruppe eine hohe Vorhersagekraft bezüglich eines auffälligen Geburtsergebnis mit einer Testsensitivität von 66,7%.

Analog hierzu ist im Gesamtkollektiv eine ähnliche Tendenz an niedrigeren PAPP-A-Werten in der Gruppe mit auffälligem Geburtsergebnis als in der Gruppe mit unauffälligem Geburtsergebnis zu erkennen. Bei der statistischen Überprüfung des Zusammenhanges zwischen erniedrigten PAPP-A-Konzentrationen und auffälligem Geburtsergebnis im Gesamtkollektiv wird jedoch die Signifikanzgrenze mit  $p = 0,068$  überschritten.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Cut-off-Level von MoM PAPP-A unterhalb der 10er Perzentile gesetzt, was einem MoM-Wert von 0,4 entspricht. Dies steht im Einklang mit den Cut-off-Punkten, welche bei anderen Studien mit vergleichbarer Fragestellung zum Einsatz kommen. Pilalis et al. 2007 verwenden in ihrer Studie über die Vorhersagemöglichkeiten von PAPP-A einen Cut-off-Wert von 0,41 MoM [128].

Internationale, kürzlich veröffentlichte Studien stehen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung und zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen PAPP-A-Konzentrationen und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen auf [183, 87, 46, 170, 34, 121, 122, 163, 165, 93, 25].

Peterson et al. untersuchen in ihrer Studie aus dem Jahr 2008 den Zusammenhang zwischen PAPP-A-Konzentrationen und fetalem Wachstum [121]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen niedrigen PAPP-A-Konzentrationen während der Frühschwangerschaft und geringem Geburtsgewicht. Bei PAPP-A-Werten unterhalb der 5er Perzentile geben die Autoren eine Odds-Ratio von 2,7 für das Risiko einer IUGR an. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass sich PAPP-A-Analysen gut zur Identifizierung eines Risikokollektivs für SGA-Kinder eignen.

In einer 2008 von Spencer et al. veröffentlichten Studie wird in einem unselektierten Kollektiv eine Assoziation zwischen niedrigen PAPP-A-Werten und Frühgeburtlichkeit belegt [163]. Hierfür untersuchen sie 49.801 Schwangerschaften ohne chromosomale Auffälligkeiten, welche zur Risikoanalyse auf Trisomie 21 vorstellig sind. Als Outcomeparameter benutzen sie im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit ausschließlich die Frühgeburtlichkeit. Sie unterscheiden zusätzlich zwischen früher Frühgeburtlichkeit vor der 34. Schwangerschaftswoche und Frühgeburtlichkeit vor der 37. Schwangerschaftswoche. Die Autoren geben eine Odds-Ratio von 2,35, beziehungsweise von 1,92 für frühe und Frühgeburtlichkeit bei PAPP-A-Werten unterhalb der 5er Perzentile ( $\text{MoM-PAPP-A} < 0,415$ ) an. Spencer et al. sind der Ansicht, dass damit die PAPP-A-Analyse im ersten Trimenon geeignet ist, auffällige Geburtsergebnisse frühzeitig zu erkennen. Die prädiktive Wertigkeit von PAPP-A-Messungen hinsichtlich des Risikos einer IUGR wird bei dieser Studie von Spencer et al. nicht untersucht.

In einer vorhergehenden Studie von Spencer et al. [170] aus dem Jahr 2005 ist dies Teil der Fragestellung [170]. Hierbei wird neben dem Zusammenhang von erniedrigten PAPP-A-Werten und vermindertem fetalem Wachstum auch der Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit analysiert. Bei dieser Studie, welche 4390 Schwangere einschließt, zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang sowohl für die Entbindung von SGA-Kindern als auch für Frühgeburtlichkeit. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Spencer et al. gehen 2005 zudem auf die prädiktive Wertigkeit der PAPP-A-Bestimmungen für die Entwicklung einer Präeklampsie ein. Auf Grund einer zu geringen Fallzahl für Präeklampsie im untersuchten Schwangerenkollektiv kann bei der vorliegenden Arbeit

diese Verbindung zwischen erniedrigten PAPP-A-Werten und dem Auftreten einer Präeklampsie nicht untersucht werden.

Indessen zeigen weitere aktuelle Studien, dass die PAPP-A-Bestimmung in der Frühschwangerschaft neben der prädiktiven Wertigkeit für auffällige Geburtsergebnisse ebenso zur Aufdeckung von Präeklampsiefällen eingesetzt werden kann [158, 46, 164, 166, 169]. Dugoff et al. untersuchen 2004 in einer prospektiven Studie 34.271 Schwangere mit PAPP-A-Messungen auf Schwangerschaftskomplikationen [46]. Sie benutzen als Cut-off-Werte PAPP-A-Konzentrationen unterhalb der 10er und 5er Perzentile. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Schwangere mit PAPP-A-Werten unterhalb der 5er Perzentile signifikant häufiger einen Spätabort, ein zu geringes Geburtsgewicht, eine Präeklampsie und eine Frühgeburt entwickeln. Die Sensitivität dieser Untersuchung geben die Autoren mit 10,45% für SGA und mit 7,85% für Präeklampsie an.

Abbildung 34 gibt einen Überblick über die aktuellen Studien, welche die prädiktive Wertigkeit von PAPP-A und auffälligen Schwangerschafts- und Geburtsverläufen untersuchen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie hinsichtlich der Vorhersagekraft von PAPP-A-Messungen stehen im Einklang mit den aufgeführten internationalen Studien. Die im Studienprotokoll gestellte Frage, ob die Messung von PAPP-A in der Frühschwangerschaft prädiktive Wertigkeit für ein auffälliges Geburtsergebnis besitzt, lässt sich in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse bejahen. Mit weiteren prospektiven und umfangreicheren Studien gilt es herauszufinden, ob die prädiktive Wertigkeit der PAPP-A-Messung durch Kombination mit dopplersonographischen Messungen weiter erhöht werden kann. Dies zeigen Spencer et al. 2007 in einer Studie mit 533 Schwangeren [164]. Dabei kombinieren sie PAPP-A-Messungen in der Frühschwangerschaft mit dopplersonographischen Blutflussmessungen in uterinen Arterien während des zweiten Trimenons. Sie erhalten eine höhere Effektivität für die Vorhersage einer Präeklampsie als bei alleiniger PAPP-A-Bestimmung.

In weiteren, größeren Studien wird sich zeigen, ob sich die nicht-invasive Bestimmung von PAPP-A in der Frühschwangerschaft als neue Vorsorgeuntersuchung für fetales Minderwachstum und Frühgeburtlichkeit eignet. Die Serummessungen von PAPP-A tragen viele Charakteristika, welche von einem Screeningtest erfüllt werden sollen. Er sollte einfach, kostengünstig, reproduzierbar, nicht invasiv und bereits in der Frühschwangerschaft durchführbar sein [31]. Vor allem auf Grund des frühen Anwendungszeitpunktes im ersten Trimenon ist die PAPP-A-Messung besonders bedeutsam, da hier die weitere fetale

### Übersicht über aktuelle Studien mit PAPP-A- Analysen

Autoren	Erscheinungsjahr	Studiendesign	Untersuchungszeitpunkt	Fallzahl	Cut- Off-Kriterium	SGA < 10er Perz. < 5er Perz.	SGA < 5er Perz.	Frühgeburtslichkeit	Präeklampsie
Smith et al.	2002	prospektive Kohortenstudie	8. - 14. SSW	8839	PAPP-A < 5er Perzentile	+	+	+	+
Tul et al.	2003	retrospektiv	10. - 14. SSW	1136	PAPP-A ↓	+	+	NU	NU
Krantz et al.	2004	prospektive Kohortenstudie	10. - 14. SSW	8012	PAPP-A < 5er Perzentile; PAPP-A < 1er Perzentile	+	+	+	NU
Dugoff et al.	2004	prospektiv; unselektioniert	10. - 14. SSW	34271	PAPP-A < 5er Perzentile;	+	+	+	+
Spencer et al.	2005	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	4390	PAPP-A ↓	+	+	+	+
Cowans et al.	2007	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	2119	PAPP-A ↓	+	+	NU	NU
Pilalis et al.	2007	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	893	PAPP-A < 5er Perzentile; PAPP-A < 10er Perzentile	+	+	NU	+
Peterson et al.	2008	retrospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	1371	PAPP-A ↓	+	+	NU	NU
Spencer et al.	2008	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	49801	PAPP-A < 5er Perzentile	+	+	NU	NU
Spencer et al.	2008	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	54722	PAPP-A < 5er Perzentile	NU	NU	+	NU
Leung et al.	2008	prospektiv; unselektioniert	11. - 14. SSW	2896	PAPP-A ↓	+	+	NU	NU
Canini et al.	2008	prospektiv; unselektioniert	10. - 14. SSW	1630	PAPP-A ↓	+	+	NU	NU

Abbildung 34: Auszug über aktuelle Studien über die prädiktive Wertigkeit von PAPP-A-Analysen ( + Korrelation vorhanden; – Korrelation nicht nachweisbar; NU nicht untersucht)

Entwicklung überwacht werden kann und frühzeitiges Handeln noch vor Auftreten von fetaler Beeinträchtigung möglich wird.

## 5 Zusammenfassung

Uteroplacentare Perfusionsstörungen stellen, als Ursache für die Entwicklung einer fetalen Wachstumsretardierung und einer Präeklampsie, ein prä- sowie perinatales Problem dar. Die zugrunde liegenden Veränderungen im uteroplazentaren Gefäßkompartiment können anhand erhöhter Widerstandsindices dopplersonographisch ab der 20. Schwangerschaftswoche sicher erfasst werden. Die ausführliche Pränataldiagnostik beginnt heute bereits am Ende des ersten Schwangerschaftstrimenons mit einer ersten Ultraschalluntersuchung. Zudem ist es zu diesem frühen Zeitpunkt möglich, mit Hilfe der Ultraschall gestützten Nackentransparenz- und Nasenbeinmessung ein Aneuploidierisiko zu berechnen. Maternale, biochemische Serumuntersuchungen auf  $\beta$ -hCG und PAPP-A unterstützen die Aussagekraft der Nackentransparenz- und Nasenbeinmessungen.

Hiervon ausgehend sollte in der vorliegenden, retrospektiven Studie untersucht werden, ob es eine Untersuchungsmöglichkeit gibt, welche bereits am Ende des ersten Trimenon die Gefahr einer Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung sowie Frühgeburlichkeit anzeigen kann. Hierzu werden zwei Diagnoseverfahren überprüft:

- die dopplersonographische Blutflussanalyse der uterinen Arterien
- die maternale Serumuntersuchung auf PAPP-A

Die Studie schließt 180 Schwangere mit dopplersonographischen, uterinen Blutflussuntersuchungen oder mit PAPP-A-Analysen in der 10. bis 16. Schwangerschaftswoche (MW = 13. SSW) und vollständigen, geburtshilflichen Outcomedaten ein. Als Ausschlusskriterium gilt, neben einer Mehrlingsschwangerschaft, die Geburt eines Kindes mit Trisomie 13, 18 oder 21. Im Kollektiv A, in welchem dopplersonographische Blutflussanalysen vorliegen (n = 114), entwickeln 4 Schwangere eine Präeklampsie. Ein HELLP-Syndrom tritt bei keiner Schwangeren auf. Bei 30% (n = 34) kommt es zu einem auffälligen Geburtsergebnis.

Im Kollektiv B der PAPP-A-Analysen (n = 66) enden 18% der Schwangerschaften (n = 12) mit einem auffälligen Geburtsergebnis. In diesem Kollektiv findet sich keine Präeklampsie.

Die im Studienprotokoll gestellten Fragen können wie folgt beantwortet werden (vgl. 1.3):

1. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dopplersonographischen Blutflussmessungen der uterinen Arterien in der 10. bis 16. Schwangerschaftswoche und dem kindlichen Geburtsergebnis. In

der Gruppe der pathologischen Geburtsergebnisse finden sich tendenziell höhere uterine Pulsatilitäts- und Widerstandsindices ( $p = 0,19$ ).

2. Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist es nicht möglich, mit Hilfe der dopplersonographischen Blutflussmessungen der uterinen Arterien in der Frühschwangerschaft eine Vorhersage über das Risiko des Auftretens einer Präeklampsie zu treffen.
3. Die Parität hat im vorliegenden Kollektiv A keinen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse der Studie. Zu beachten ist, dass 75% der an Präeklampsie erkrankten Schwangeren Primiparae sind.
4. Mit der vorliegenden Studie kann gezeigt werden, dass sich der placentare Pulsatilitätsindex der uterinen Arterien in der Frühschwangerschaft statistisch nicht signifikant von dem mean Pulsatilitätsindex unterscheidet (gleichfalls für den Resistanceindex zutreffend).
5. Im Kollektiv B zeigen sich in der Gruppe mit auffälligen Geburtsergebnissen tendenziell niedrigere PAPP-A-Konzentrationen im mütterlichen Serum in der Frühschwangerschaft, als in der Gruppe mit unauffälligen Geburtsergebnissen. Diese Korrelation zwischen erniedrigten PAPP-A-Konzentrationen und dem Auftreten auffälliger Geburtsergebnisse ist in der Untergruppe der Primiparae signifikant ( $p = 0,01$ ); im Gesamtkollektiv erreicht dieser Zusammenhang nicht das postulierte Signifikanzniveau ( $p = 0,068$ ).
6. Ein möglicher Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PAPP-A-Analysen in der Frühschwangerschaft und dem Risiko einer Präeklampsie kann in der vorliegenden Studie nicht untersucht werden, da keine Schwangere aus dem Kollektiv B eine Präeklampsie entwickelte.

Die Ergebnisse der eigenen und zitierten Studien lassen den Schluss zu, dass die quantitative Bestimmung von PAPP-A in der Frühschwangerschaft Hinweise für das Auftreten von IUGR und Frühgeburtlichkeit gibt. In weiteren, größeren Studien muss untersucht werden, welche Möglichkeiten zur Früherkennung der genannten Krankheitsbilder durch die Kombination dopplersonographischer Blutflussmessungen mit biochemischen PAPP-A-Analysen gegeben sind.

## 6 Abbildungs-, Tabellen- und Literaturverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

1	Schematische Darstellung des Dopplereffekts mit Sender, beispielhafter Sendefrequenz (1000 Hz), bewegtem Reflektor (14 m/s), entsprechender Shiftfrequenz (1080 Hz) und Empfänger [150] . . . . .	11
2	Dopplersonographische Hüllkurve mit systolischer Maximalgeschwindigkeit, enddiastolischer Maximalgeschwindigkeit, mittlerer Maximalgeschwindigkeit [150] . . . . .	12
3	Pulsatilitätsindex (PI), Resistanceindex (RI), A/B-Ratio (ABR) . . . . .	13
4	Prinzip des Continuous-wave-Dopplers [150] . . . . .	14
5	Prinzip des Pulsed-wave-Dopplers [150] . . . . .	15
6	Darstellung einer unauffälligen, dopplersonographischen Blutflussmessung der A. uterina in der 16. Schwangerschaftswoche (PI = 0,66) . . . . .	20
7	Darstellung einer unauffälligen, dopplersonographischen Blutflussmessung der A. uterina in der 31. Schwangerschaftswoche (PI = 0,46) . . . . .	20
8	Darstellung einer dopplersonographischen Blutflussmessung der A. uterina in der 28. Schwangerschaftswoche mit protodiastolischer Inzisierung (Notch) (PI = 1,55) . . . . .	21
9	Darstellung einer unauffälligen dopplersonographischen Blutflussmessung der A. umbilicalis in der 21. Schwangerschaftswoche . . . . .	22
10	Pathogenese der Präeklampsie [150] . . . . .	27
11	Gegenüberstellung: physiologische Veränderungen der Spiralarterien versus Pathologie bei Präeklampsie (nach Künzel und Wulff 1993) . . . . .	29
12	Aufteilung des Studienkollektivs in Kollektiv A und B . . . . .	32
13	Angaben zur Parität der Schwangeren des Kollektivs A (Dopplersonographie) . . . . .	33
14	Angaben zum Nikotinkonsum während der Schwangerschaft im Kollektiv A (Dopplersonographie) . . . . .	34
15	Angaben zur Parität der Schwangeren des Kollektivs B (PAPP-A-Analyse)	35
16	Angaben zum Nikotinkonsum während der Schwangerschaft im Kollektiv A (Dopplersonographie) . . . . .	35
17	PAPP-A Referenzkurven: Darstellung der 5er Perzentile, Median, 95er Perzentile in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche . . . . .	38
18	Schwangerschaftswoche bei Geburt im Kollektiv A (Dopplersonographie)	41

19	prozentuale Verteilung der Geburtsmodi im Kollektiv A (Dopplersonographie), aufgeteilt nach vaginal spontan, Vakuumentextraktion, Forcepsextraktion, primäre Sectio, sekundäre Sectio und Notfallsectio . . . . .	42
20	prozentuale Verteilung der 5-Minuten-APGAR-Score im Kollektiv A (Dopplersonographie) . . . . .	43
21	Balkendiagramm mit Verteilung der mean Pulsatilitäts-Indices der uterinen Arterien des Kollektivs A (Dopplersonographie) . . . . .	45
22	Balkendiagramm mit Verteilung der mean Resistance-Indices der uterinen Arterien des Kollektivs A (Dopplersonographie) . . . . .	46
23	Boxplot: mean PI aufgeteilt nach unauffälligem und auffälligem Geburtsergebnis des Kollektivs A (Dopplersonographie) . . . . .	51
24	Boxplot: mean RI aufgeteilt nach unauffälligem und auffälligem Geburtsergebnis des Kollektivs A (Dopplersonographie) . . . . .	51
25	Schwangerschaftswoche bei Geburt im Kollektiv B (PAPP-A-Analyse) . .	54
26	prozentuale Verteilung der Geburtsmodi im Kollektiv B (PAPP-A-Analyse), aufgeteilt nach vaginal spontan, vaginal operativ, primäre Sectio, sekundäre Sectio . . . . .	55
27	prozentuale Verteilung der 5-Minuten-APGAR-Score im Kollektiv B (PAPP-A-Analyse) . . . . .	55
28	Balkendiagramm mit Verteilung der MoM PAPP-A im Kollektiv B . . . .	57
29	gruppiertes Balkendiagramm: auffälliges versus unauffälliges Geburtsergebnis mit Cut- off: MoM PAPP-A < 5er Perzentile . . . . .	60
30	Boxplot: MoM PAPP-A aufgeteilt nach unauffälligen und auffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs B . . . . .	62
31	Boxplot: MoM PAPP-A aufgeteilt nach unauffälligen und auffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs B bei Primiparae . . . . .	63
32	Vergleich der Raumsitzenintensität (ISPTA) verschiedener Ultraschallmodalitäten [150] . . . . .	70
33	Auszug über aktuelle Studien über die prädiktive Wertigkeit von dopplersonographischen Untersuchungen der uterinen Arterien ( + Korrelation vorhanden; – Korrelation nicht nachweisbar; NU nicht untersucht) . . .	75
34	Auszug über aktuelle Studien über die prädiktive Wertigkeit von PAPP-A-Analysen ( + Korrelation vorhanden; – Korrelation nicht nachweisbar; NU nicht untersucht) . . . . .	83

## Tabellenverzeichnis

1	Deskriptive Statistik: Anamnestische Angaben des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft . . . . .	33
2	Deskriptive Statistik: Anamnestische Angaben des Kollektivs B (PAPP-A-Analyse) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft . . . . .	34
3	deskriptive Statistik der Geburtsergebnisse des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH . . . . .	44
4	Deskriptive Statistik der Pulsatilitäts- und Resistance-Indices in den uterinen Arterien des Kollektivs A (Dopplersonographie) . . . . .	45
5	Deskriptive Statistik der Patientengruppe mit unauffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, PI und RI der uterinen Arterien . . . . .	47
6	Deskriptive Statistik der Patientengruppe mit auffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, PI und RI der uterinen Arterien . . . . .	48
7	Deskriptive Statistik der Patientengruppe ohne Präeklampsie des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, PI und RI der uterinen Arterien .	49
8	Deskriptive Statistik der Patientengruppe mit Präeklampsie des Kollektivs A (Dopplersonographie) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR- Score, Nabelschnurarterien- pH, PI und RI der uterinen Arterien	50
9	Logistische Regression: kein signifikanter Zusammenhang zwischen mean PI oder mean RI und dem Auftreten eines auffälligen versus unauffälligen Geburtsergebnis im Kollektiv A . . . . .	52
10	Logistische Regression: kein signifikanter Zusammenhang zwischen mean PI oder mean RI und dem Auftreten einer Präeklampsie im Kollektiv A .	52
11	Mann-Whitney-Test: kein signifikanter Zusammenhang zwischen mean PI oder mean RI und dem Auftreten einer Präeklampsie bei Primiparae im Kollektiv A . . . . .	53

12	Mann-Whitney-Test: kein signifikanter Zusammenhang zwischen mean PI oder mean RI und dem Auftreten eines auffälligen Geburtsergebnisses bei Raucherinnen im Kollektiv A . . . . .	53
13	Deskriptive Statistik der Geburtsergebnisse des Kollektivs B (PAPP-A-Analyse) mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH . . . . .	56
14	Deskriptive Statistik der MoM PAPP-A im Kollektiv B . . . . .	58
15	Deskriptive Statistik der Gruppe mit unauffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs B mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, MoM PAPP-A . . . . .	59
16	Deskriptive Statistik der Gruppe mit auffälligen Geburtsergebnissen des Kollektivs B mit mütterlichem Alter, BMI vor Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht, 5-Minuten-APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH, MoM PAPP-A . . . . .	59
17	exakter Test nach Fisher: auffälliges versus unauffälliges Geburtsergebnis bei MoM PAPP-A < 10er Perzentile mit $p = 0,068$ . . . . .	61
18	exakter Test nach Fisher: auffälliges versus unauffälliges Geburtsergebnis bei MoM PAPP-A < 5er Perzentile mit $p = 0,083$ . . . . .	61
19	Exakter Test nach Fisher: auffälliges versus unauffälliges Geburtsergebnis bei PAPP-A MoM < 10er Perzentile im Kollektiv B bei Primiparae, <b>p = 0,01</b> . . . . .	63
20	Mann-Whitney-Test: Vergleich der Ränge der MoM PAPP-A aufgeteilt nach auffälligen und unauffälligen Geburtsergebnissen im Kollektiv B bei Raucherinnen mit $p = 0,06$ . . . . .	64

## Literatur

- [1] ALBAIGES, G. ; MISSFELDER-LOBOS, H. ; LEES, C. ; PARRA, M. ; NICOLAIDES, K. : One-Stage Screening for Pregnancy Complications by Color Doppler Assessment of the Uterine Arteries at 23 Weeks´ Gestation. In: *Obstet Gynecol* 96 (2000), Nr. 4, S. 559–564
- [2] ARABIN, B. ; SALING, E. : Economy circuit of fetal circulation illustrated on the basis of personal quantitative Doppler blood flow parameters. In: *Z Geburtshilfe Perinatol* 191 (1987), Nov, Nr. 6, S. 213–218
- [3] AUDIBERT, F. ; BENCHIMOL, Y. ; BENATTAR, C. ; CHAMPAGNE, C. ; FRYDMAN, R. : Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. In: *Fetal Diagn Ther* 20 (2005), Nr. 1, S. 48–53
- [4] AVGIDOU, K. ; PAPAGEORGHIOU, A. ; BINDRA, R. ; SPENCER, K. ; NICOLAIDES, K. H.: Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. In: *Am J Obstet Gynecol* 192 (2005), Nr. 6, S. 1761–1767
- [5] AY, E. ; KAVAK, Z. N. ; ELTER, K. ; GOKASLAN, H. ; PEKIN, T. : Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. In: *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 45 (2005), Nr. 4, S. 283–288
- [6] BARKEHALL-THOMAS, A. ; WILSON, C. ; BAKER, L. ; BHUINNEAIN, M. ; WALLACE, E. : Uterine artery Doppler velocimetry for the detection of adverse obstetric outcomes in patients with elevated mid-trimester beta-human chorionic gonadotrophin. In: *Acta Obstet Gynecol Scand* 84 (2005), Nr. 8, S. 743–747
- [7] *Kapitel* Early Human Placental Morphology. In: BARNEA, E. R. (Hrsg.) ; HUSTIN, J. (Hrsg.) ; JAUNIAUX, E. (Hrsg.): *The First Twelve Weeks of Gestation*. Springer Verlag Berlin, 1992, S. 45–48
- [8] BARNETT, S. ; HAART, G. T. ; ZISKIN, M. ; ROTT, H. ; DUCK, F. ; MAEDA, K. : International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. In: *Ultrasound in Medicine and Biology* 26 (2000), Mar, Nr. 3, S. 355–366
- [9] BARNETT, S. ; MAULIK, D. ; SOCIETY., I. P. D.: Guidelines and recommen-

dations for safe use of Doppler ultrasound in perinatal applications. In: *J Matern Fetal Med.* 10 (2001), Apr, Nr. 2, S. 75–84

- [10] BASCHAT, A. A. ; COSMI, E. ; BILARDO, C. M. ; WOLF, H. ; BERG, C. ; RIGANO, S. ; GERMER, U. ; MOYANO, D. ; TURAN, S. ; HARTUNG, J. ; BHIDE, A. ; MULLER, T. ; BOWER, S. ; NICOLAIDES, K. H. ; THILAGANATHAN, B. ; GEMBRUCH, U. ; FERRAZZI, E. ; HECHER, K. ; GALAN, H. L. ; HARMAN, C. R.: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. In: *Obstet Gynecol* 109 (2007), Nr. 2, S. 253–261
- [11] BASCHAT, A. A. ; HECHER, K. : Fetal growth restriction due to placental disease. In: *Semin Perinatol* 28 (2004), Nr. 1, S. 67–80
- [12] BAUMWELL, S. ; KARUMANCHI, S. A.: Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. In: *Nephron Clin Pract* 106 (2007), Nr. 2, S. c72–81
- [13] BEATTIE, B. ; WHITTLE, M. : The aetiology of intrauterine growth retardation. In: *Current Obstetrics and Gynaecology* 3 (1993), Nr. 4, S. 184–189
- [14] In: BECKER, V. ; SCHIEBLER, T. ; KUBLI, F. : *Die Plazenta des Menschen*. Thieme Verlag Stuttgart, 1981. – ISBN 3–13–584101–4, S. 172–186
- [15] BERNSTEIN, I. M. ; HORBAR, J. D. ; BADGER, G. J. ; OHLSSON, A. ; GOLAN, A. : Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. In: *Am J Obstet Gynecol* 182 (2000), Nr. 1, S. 198–206
- [16] BOULANGER, H. ; FLAMANT, M. : New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. In: *Nephrol Ther* 3 (2007), Nr. 7, S. 437–448
- [17] BOWER, S. ; BEWLEY, S. ; CAMPBELL, S. : Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. In: *Obstet Gynecol* 82 (1993), Nr. 1, S. 78–83
- [18] BRAHMS: PAPP-A Kryptor / Brahms Aktiengesellschaft. Neuendorfstrasse 25, 16761 Hennigsdorf, Deutschland, 2007. – Forschungsbericht
- [19] BRAR, H. S. ; RUTHERFORD, S. E.: Classification of intrauterine growth retardation. In: *Semin Perinatol* 12 (1988), Nr. 1, S. 2–10
- [20] BROCK, D. J. ; SCRIMGEOUR, J. B. ; NELSON, M. M.: Amniotic fluid alphafe-

toprotein measurements in the early prenatal diagnosis of central nervous system disorders. In: *Clin Genet* 7 (1975), Nr. 2, S. 163–169

- [21] BROSENS, I. ; DIXON, H. ; ROBERTSON, W. : Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. In: *Br J Obstet Gynaecol.* 84 (1977), Sep, Nr. 9, S. 656–663
- [22] BUNDESANZEIGER: Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen "Mutterschaftsrichtlinien". In: *Bundesanzeiger* 242 (2002), Dec
- [23] CAMPBELL, S. ; DIAZ-RECASENS, J. ; GRIFFIN, D. ; COHEN-OVERBEEK, T. ; PEARCE, J. ; WILLSON, K. ; TEAGUE, M. : New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. In: *Lancet.* 1 (1983), Mar, Nr. 8326 Pt 1, S. 675–677
- [24] CAMPBELL, S. ; PEARCE, J. ; HACKETT, G. ; COHEN-OVERBEEK, T. ; HERNANDEZ, C. : Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. In: *Obstet Gynecol.* 68 (1986), Nov, Nr. 5, S. 649–653
- [25] CANINI, S. ; PREFUMO, F. ; PASTORINO, D. ; CROCETTI, L. ; AFFLITTO, C. G. ; VENTURINI, P. L. ; BIASIO, P. D.: Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. In: *Fertility and Sterility* 89 (2008), Nr. 1, S. 174–178
- [26] CARTWRIGHT, J. E. ; KEOGH, R. J. ; PATOT, M. C. v.: Hypoxia and placental remodelling. In: *Adv Exp Med Biol* 618 (2007), S. 113–126
- [27] CARTWRIGHT, R. ; MCKINNEY, P. ; HOPTON, P. ; BIRCH, J. ; HARTLEY, A. ; MANN, J. ; WATERHOUSE, J. ; JOHNSTON, H. ; DRAPER, G. ; STILLER, C. : Ultrasound examinations in pregnancy and childhood cancer. In: *Lancet.* 3 (1984 Nov), Nov, Nr. 2, S. 999–1000
- [28] CHELBI, S. ; VAIMAN, D. : Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia. In: *Mol Cell Endocrinol* 282 (2008), Nr. 1-2, S. 120–129
- [29] CHEMNITZ, J. ; FOLKERSEN, J. ; TEISNER, B. ; SINOSICH, M. ; TORNEHAVE, D. ; WESTERGAARD, J. ; BOLTON, A. ; GRUDZINSKAS, J. : Comparison of different antibody preparations against pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) for use in localization and immunoassay studies. In: *Br J Obstet Gynaecol.* 93 (1986), Sep, Nr. 9, S. 916–923
- [30] CHURCH, C. ; MILLER, M. : Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound. In: *Prog Biophys Mol Biol.* 93 (2007), Nr. 1-3, S. 331–353

- [31] CONDE-AGUDELO, A. ; VILLAR, J. ; LINDHEIMER, M. : World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. In: *Obstet Gynecol* 104 (2004), S. 1367–1391
- [32] CONLEY, A. J. ; MASON, J. I.: Placental steroid hormones. In: *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 4 (1990), Nr. 2, S. 249–272
- [33] CORNBATH, M. ; ICHORD, R. : Hypoglycemia in the neonate. In: *Semin Perinatol* 24 (2000), Nr. 2, S. 136–149
- [34] COWANS, N. J. ; SPENCER, K. : First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. In: *Prenat Diagn* 27 (2007), Nr. 3, S. 264–271
- [35] CUCKLE, H. S. ; WALD, N. J. ; LINDENBAUM, R. H.: Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. In: *Lancet* 1 (1984), Nr. 8383, S. 926–929
- [36] *Kapitel 24.* In: CUNNINGHAM, F. G. ; GANT, N. F. ; LEVENO, K. J. ; GILSTRAP, L. ; HAUTH, J. C. ; WENSTROM, K. D.: *Williams Obstetrics*. 21. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001, S. 567–618
- [37] DAMSKY, C. ; FISHER, S. : Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. In: *Curr. Opin. Cell Biol.* 10 (1998), S. 660–666
- [38] DAWES, G. ; LEWIS, B. ; MILLIGAN, J. ; ROACH, M. ; TALNER, N. : Vasomotor responses in the hind limbs of foetal and new-born lambs to asphyxia and aortic chemoreceptor stimulation. In: *J Physiol.* 195 (1968), Mar, Nr. 1
- [39] DE CAROLIS, S. ; BOTTA, A. ; GAROFALO, S. ; FERRAZZANI, S. ; MARTINO, C. ; FATIGANTE, G. ; CAFORIO, L. ; CARUSO, A. : Uterine artery velocity waveforms as predictors of pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome: a review. In: *Ann N Y Acad Sci* 1108 (2007), S. 530–539
- [40] DE WOLF, F. ; BROSENS, I. ; ROBERTSON, W. B.: Ultrastructure of uteroplacental arteries. In: *Contrib Gynecol Obstet.* 9 (1982), S. 86–99
- [41] DE WOLF, F. ; DE WOLF-PEETERS, C. ; BROSENS, I. ; ROBERTSON, W. B.: The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. In: *Am J Obstet Gynecol* 137 (1980), Nr. 1, S. 58–70
- [42] DEKKER, G. ; SIBAI, B. : Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. In: *Am J Obstet Gynecol.* 179 (1998), Nov, Nr. 5, S. 1359–75

- [43] DONALD, I. ; MACVICAR, J. ; BROWN, T. G.: Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. In: *Lancet* 1 (1958), Nr. 7032, S. 1188–1195
- [44] DOPPLER, C. : Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. In: *Abhandl.d.knigl.bhmischen Gesellsch. d. Wiis.* 5 (1842), S. 467–482
- [45] DOUGLAS, K. A. ; REDMAN, C. W.: Eclampsia in the United Kingdom. In: *BMJ* 309 (1994), Nr. 6966, S. 1395–1400
- [46] DUGOFF, L. ; HOBBS, J. C. ; MALONE, F. D. ; PORTER, T. F. ; LUTHY, D. ; COMSTOCK, C. H. ; HANKINS, G. ; BERKOWITZ, R. L. ; MERKATZ, I. ; CRAIGO, S. D. ; TIMOR-TRITSCH, I. E. ; CARR, S. R. ; WOLFE, H. M. ; VIDAVER, J. ; D'ALTON, M. E.: First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). In: *Am J Obstet Gynecol* 191 (2004), Nr. 4, S. 1446–1451
- [47] DUGOFF, L. ; LYNCH, A. M. ; CIOFFI-RAGAN, D. ; HOBBS, J. C. ; SCHULTZ, L. K. ; MALONE, F. D. ; D'ALTON, M. E.: First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. In: *Am J Obstet Gynecol* 193 (2005), Nr. 3 Pt 2, S. 1208–1212
- [48] ECKEL, K. : Die Entdeckung des ersten bildgebenden Verfahrens der Ultraschall-diagnostik durch K.-Th. Dussik vor 50 Jahren. Ein historischer Rückblick 1942-1992. In: *Ultraschall in Klinik und Praxis* 7 (1992), Nr. 4, S. 299–305
- [49] EIK-NES, S. ; MARS-L, K. ; KRISTOFFERSEN, K. : Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus. In: *Ultrasound in Medicine and Biology* 10 (1984), May, Nr. 3, S. 329–337
- [50] ELIAS, E. : Liver disease in pregnancy. In: *Medicine* 35 (2007), Nr. 2, S. 72–74
- [51] ENDOKRINOLOGIKUM: *Hamburg Verwaltungsgesellschaft mbH.* Lornsenstr.6, 22767 Hamburg, Deutschland,
- [52] ESPINOZA, J. ; ROMERO, R. ; NIEN, J. K. ; GOMEZ, R. ; KUSANOVIC, J. P. ; GONCALVES, L. F. ; MEDINA, L. ; EDWIN, S. ; HASSAN, S. ; CARSTENS, M. ; GONZALEZ, R. : Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. In: *Am J Obstet Gynecol* 196 (2007), Nr. 4, S. 326.e1–13
- [53] FANT, M. E. ; WEISOLY, D. : Insulin and insulin-like growth factors in human

- development: implications for the perinatal period. In: *Semin Perinatol* 25 (2001), Nr. 6, S. 426–435
- [54] FITZGERALD, D. E. ; DRUMM, J. E.: Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. In: *Br Med J* 2 (1977), Nr. 6100, S. 1450–1451
- [55] GARITE, T. ; CLARK, R. ; THORP, J. : Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. In: *Am J Obstet Gynecol* 191 (2004), Aug
- [56] GERBER, S. ; HOHLFELD, P. ; VIQUERAT, F. ; TOLSA, J.-F. ; VIAL, Y. : Intrauterine growth restriction and absent or reverse end-diastolic blood flow in umbilical artery (Doppler class II or III): A retrospective study of short- and long-term fetal morbidity and mortality. In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 126 (2006), Nr. 1, S. 20–26
- [57] GERMAIN, S. J. ; SACKS, G. P. ; SOORANNA, S. R. ; SARGENT, I. L. ; REDMAN, C. W.: Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. In: *J Immunol* 178 (2007), Nr. 9, S. 5949–5956
- [58] GOLDENBERG, R. ; CLIVER, S. : Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. In: *Clin Obstet Gynecol* 40 (1997), S. 704–714
- [59] GOLDENBERG, R. L. ; CULHANE, J. F. ; IAMS, J. D. ; ROMERO, R. : Epidemiology and causes of preterm birth. In: *Lancet* 371 (2008), Nr. 9606, S. 75–84
- [60] GOMEZ, O. ; MARTINEZ, J. M. ; FIGUERAS, F. ; DEL RIO, M. ; BOROBIO, V. ; PUERTO, B. ; COLL, O. ; CARARACH, V. ; VANRELL, J. A.: Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 26 (2005), Nr. 5, S. 490–494
- [61] GOSLING, R. ; KING, D. : Arterial assessment by Doppler shift ultrasound. In: *Proc Roy Soc Med* 67 (1974), Nr. 6 Pt 1, S. 447–449
- [62] GOSS, S. : Sister chromatid exchange and ultrasound. In: *J Ultrasound Med.* 3 (1984), Oct, Nr. 10, S. 463–470
- [63] GUIBOURDENCHE, J. ; FRENDO, J. ; PIDOUX, G. ; BERTIN, G. ; LUTON, D. ; MULLER, F. : Expression of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)

- during human villous trophoblast differentiation in vitro. In: *Placenta* 24 (2003), Nr. 5, S. 532–539
- [64] HANDSCHUH, K. ; GUIBOURDENCHE, J. ; GUESNON, M. ; LAURENDEAU, I. ; EVAÏN-BRION, D. ; FOURNIER, T. : Modulation of PAPP-A Expression by PPAR $\gamma$  in Human First Trimester Trophoblast. In: *Placenta* 27 (2006), Apr, Nr. 1, S. 127–134
- [65] HARRINGTON, K. ; CARPENTER, R. G. ; NGUYEN, M. ; CAMPBELL, S. : Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby. I. Cross-sectional analysis. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 6 (1995), Nr. 1, S. 19–28
- [66] 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-for-gestational-age baby. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 7 (1996), S. 182–188
- [67] HARRINGTON, K. ; GOLDFRAD, C. ; CARPENTER, R. G. ; CAMPBELL, S. : Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 9 (1997), Nr. 2, S. 94–100
- [68] HAY, J. : Liver disease in pregnancy. In: *Hepatology* 47 (2008), Nr. 3, S. 1067–1076
- [69] 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. In: *Circulation* 91 (1995), Nr. 1, S. 129–138
- [70] HICKEY, K. ; POGGI, S. ; PEZZULLO, J. ; BELL, N. ; GHIDINI, A. : Effect of previous pregnancy outcome on uterine artery doppler velocimetry and serum markers in the first trimester. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (2005), Nr. 6, S. 152
- [71] HOLLIS, B. ; MAVRIDES, E. ; CAMPBELL, S. ; TEKAY, A. ; THILAGANATHAN, B. : Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 18 (2001), Nr. 6, S. 593–597
- [72] HOLLIS, B. ; PREFUMO, F. ; BHIDE, A. ; RAO, S. ; THILAGANATHAN, B. :

- First-trimester uterine artery blood flow and birth weight. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 22 (2003), Nr. 4, S. 373–376
- [73] HOPPE, J. ; LÖWER, J. ; SCRIBA, P. : *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten*. Bundesärztekammer, Paul- Ehrlich- Institut, 2005
- [74] HUGHES, E. : *Obstetric-Gynecologic Terminology*. Philadelphia, FA Davis, 1972
- [75] HÜNEKE, B. ; HOLST, A. ; SCHRÖDER, H. ; CARSTENSEN, M. : Normal values for relative Doppler indices. A/B ratio, resistance index and pulsatility index of the uterine artery and umbilical artery in normal pregnancy. A longitudinal study. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 55 (1995), Nr. 11, S. 616–622
- [76] HUSKES, K. P. ; BAUMGARTNER, A. ; HARDT, U. ; KLINK, F. : Bilateral recurrent spontaneous rupture of the liver in HELLP syndrome. In: *Chirurg* 62 (1991), Nr. 3, S. 221–222
- [77] ILES, R. K. ; WATHEN, N. C. ; SHARMA, K. B. ; CAMPBELL, J. ; GRUDZINSKAS, J. G. ; CHARD, T. : Pregnancy-associated plasma protein A levels in maternal serum, extraembryonic coelomic and amniotic fluids in the first trimester. In: *Placenta* 15 (1994), Nr. 7, S. 693–699
- [78] JAUNIAUX, E. ; JURKOVIC, D. ; CAMPBELL, S. : In vivo investigations of the anatomy and the physiology of early human placental circulations. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 1 (1991), Nov, Nr. 6, S. 435–445
- [79] JR., W. O.: Ultrasound-biophysics mechanisms. In: *Prog Biophys Mol Biol.* 93 (2007 Jan-Apr), Nr. 1-3, S. 212–255
- [80] KARSDORP, V. ; VUGT, J. van ; GEIJN, H. van ; KOSTENSE, P. ; ARDUINI, D. ; MONTENEGRO, N. ; TODROS, T. : Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. In: *Lancet* 344 (1994), Dec, Nr. 8938, S. 1664–1668
- [81] KAUFMANN, P. ; KERTSCHANSKA, S. ; FRANK, H. : Morphologische und zellbiologische Grundlagen der sog. Plazentainsuffizienz. In: *Reproduktionsmedizin* 16 (2000), S. 405–419
- [82] KAUFMANN, P. ; BLACK, S. ; HUPPERTZ, B. : Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. In: *Biol Reprod* 69 (2003), Nr. 1, S. 1–7

- [83] KHAW, A. ; KAMETAS, N. A. ; TURAN, O. M. ; BAMFO, J. E. A. K. ; NICOLAIDES, K. H.: Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. In: *BJOG* 115 (2008), Nr. 3, S. 369–376
- [84] KHONG, T. Y. ; DE WOLF, F. ; ROBERTSON, W. B. ; BROSENS, I. : Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. In: *Br J Obstet Gynaecol* 93 (1986), Nr. 10, S. 1049–1059
- [85] *Kapitel 5.* In: KLOCKENBUSCH, W. ; FISCHER, T. : *Präeklampsie.* Uni-Med Verlag AG, Bremen, 2005. – ISBN 3–89599–818–4, S. 56–64
- [86] *Kapitel 1.* In: KOPP, H. ; LUDWIG, M. : *Doppler- und Duplexsonographie.* Thieme Verlag, 2007. – ISBN 3–13–110931–9, S. 1–34
- [87] KRANTZ, D. ; GOETZL, L. ; SIMPSON, J. L. ; THOM, E. ; ZACHARY, J. ; HALLAHAN, T. W. ; SILVER, R. ; PERGAMENT, E. ; PLATT, L. D. ; FILKINS, K. ; JOHNSON, A. ; MAHONEY, M. ; HOGGE, W. A. ; WILSON, R. D. ; MOHIDE, P. ; HERSHEY, D. ; WAPNER, R. : Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. In: *Am J Obstet Gynecol* 191 (2004), Nr. 4, S. 1452–1458
- [88] LARGO, R. H. ; SIEBENTHAL, K. von ; ETTER, K. ; MORALES, C. ; BUCHER, H. U. ; DUC, G. : Body proportionality in growth-retarded VLBW infants. In: *J Perinat Med* 25 (1997), Nr. 1, S. 17–25
- [89] LAURSEN, L. S. ; OVERGAARD, M. T. ; NIELSEN, C. G. ; BOLDT, H. B. ; HOPMANN, K. H. ; CONOVER, C. A. ; SOTTRUP-JENSEN, L. ; GIUDICE, L. C. ; OXVIG, C. : Substrate specificity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) assessed by mutagenesis and analysis of synthetic peptides: substrate residues distant from the scissile bond are critical for proteolysis. In: *Biochem J* 367 (2002), Nr. Pt 1, S. 31–40
- [90] LAUSZUS, F. F.: The clinical significance of IGF-I in maternal serum during pregnancy in type 1 diabetes. In: *Curr Diabetes Rev* 3 (2007), Nr. 3, S. 194–197
- [91] LAWRENCE, J. ; OXVIG, C. ; OVERGAARD, M. ; SOTTRUP-JENSEN, L. ; GLEICH, G. ; HAYS, L. : The insulin-like growth factor (IGF)–dependent IGF

- binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (1999), Nr. 6, S. 3149–3153
- [92] LEMONS, J. A. ; RIDENOUR, R. ; ORSINI, E. N.: Congenital absence of the pancreas and intrauterine growth retardation. In: *Pediatrics* 64 (1979), Nr. 2, S. 255–257
- [93] LEUNG, T. Y. ; SAHOTA, D. S. ; CHAN, L. W. ; LAW, L. W. ; FUNG, T. Y. ; LEUNG, T. N. ; LAU, T. K.: Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 31 (2008), Nr. 1, S. 10–14
- [94] LIBRACH, C. L. ; WERB, Z. ; FITZGERALD, M. L. ; CHIU, K. ; CORWIN, N. M. ; ESTEVES, R. A. ; GROBELNY, D. ; GALARDY, R. ; DAMSKY, C. H. ; FISHER, S. J.: 92-kD type IV collagenase mediates invasion of human cytotrophoblasts. In: *J Cell Biol* 113 (1991), Nr. 2, S. 437–449
- [95] LYALL, F. : The human placental bed revisited. In: *Placenta* 23 (2002), Nr. 8-9, S. 555–562
- [96] MAINI, C. L. ; ROSATI, P. ; GALLI, G. ; BELLATI, U. ; BONETTI, M. G. ; MONETA, E. : Non-invasive radioisotopic evaluation of placental blood flow. In: *Gynecol Obstet Invest* 19 (1985), Nr. 4, S. 196–206
- [97] MAMELLE, N. ; COCHET, V. ; CLARIS, O. : Definition of Fetal Growth Restriction According to Constitutional Growth Potential. In: *Biol Neonate* 80 (2001), Nr. 4, S. 277–285
- [98] *Kapitel 2.* In: MARINELL, G. ; STECKEL-BERGER, G. : *Einführung in die Statistik*. Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 2007, S. 36–40
- [99] MARTIN, A. M. ; BINDRA, R. ; CURCIO, P. ; CICERO, S. ; NICOLAIDES, K. H.: Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 18 (2001), Nr. 6, S. 583–586
- [100] MARTIN, A. ; MADSEN, E. ; DYER, A. ; WHITE, L. ; BOUCK, N. ; SABBAGHA, R. ; HERMANOFF, M. ; CHEN, J. ; LUDTKE, L. : Sister chromatid exchange analysis of human cells exposed to diagnostic levels of ultrasound. In: *J Ultrasound Med*. 10 (1991), Dec, Nr. 12, S. 665–670
- [101] MARTIN, J. N. J. ; RINEHART, B. K. ; MAY, W. L. ; MAGANN, E. F. ; TERRONE, D. A. ; BLAKE, P. G.: The spectrum of severe preeclampsia: comparative ana-

- lysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. In: *Am J Obstet Gynecol* 180 (1999), Nr. 6 Pt 1, S. 1373–1384
- [102] MARTIN, J. N. J. ; ROSE, C. H. ; BRIERY, C. M.: Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. In: *Am J Obstet Gynecol* 195 (2006), Nr. 4, S. 914–934
- [103] MAULIK, D. : Fetal growth restriction: the etiology. In: *Clin Obstet Gynecol* 49 (2006), Nr. 2, S. 228–235
- [104] MELCHIORRE, K. ; WORMALD, B. ; LESLIE, K. ; Bhide, A. ; THILAGANATHAN, B. : First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* (2008)
- [105] MELLO, G. ; PARRETTI, E. ; MAROZIO, L. ; PIZZI, C. ; LOJACONO, A. ; FRUSCA, T. ; FACCHINETTI, F. ; BENEDETTO, C. : Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. In: *Hypertension* 46 (2005), Nr. 6, S. 1270–1274
- [106] MEZIANI, F. ; TESSE, A. ; ASFAR, P. ; SCHNEIDER, F. ; ANDRIANTSITOHAINA, R. ; FOURNIE, A. ; GAIRARD, A. : De la toxémie gravidique à l'éclampsie : physiopathologie. In: *Réanimation* 16 (2007), Nr. 5, S. 380–385
- [107] MILLER, M. ; PETTIT, M. A. S. ; CHURCH, C. ; CARSTENSEN, E. ; HOFFMAN, D. : Sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells exposed to high intensity pulsed ultrasound: inability to confirm previous positive results. In: *Ultrasound Med Biol.* 15 (1989), Nr. 3, S. 255–262
- [108] MIRES, G. J. ; CHRISTIE, A. D. ; LESLIE, J. ; LOWE, E. ; PATEL, N. B. ; HOWIE, P. W.: Are 'notched' uterine arterial waveforms of prognostic value for hypertensive and growth disorders of pregnancy. In: *Fetal Diagn Ther* 10 (1995), Nr. 2, S. 111–118
- [109] MOLL, W. : Elementary mechanisms of placental function and theoretical development possibilities of placental insufficiency. In: *Arch Gynakol.* 219 (1975), Nov, Nr. 1-4, S. 344–347
- [110] MUTTER, W. ; KARUMANCHI, S. : Molecular mechanisms of preeclampsia. In: *Microvascular Research* 75 (2008), Jan, Nr. 1, S. 1–8
- [111] NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH. COMMISSIONED BY THE NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EX-

CELLENCE (Hrsg.): *Antenatal care routines for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline*. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence, 2003

- [112] NICOLAIDES, K. H. ; BILARDO, C. M. ; SOOTHILL, P. W. ; CAMPBELL, S. : Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. In: *BMJ* 297 (1988), Nr. 6655, S. 1026–1027
- [113] NICOLAIDES, K. H. ; ECONOMIDES, D. L. ; SOOTHILL, P. W.: Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. In: *Am J Obstet Gynecol* 161 (1989), Nr. 4, S. 996–1001
- [114] O'BRIEN, W. : Ultrasound-biophysics mechanisms. In: *Prog Biophys Mol Biol* 93 (2007), Nr. 1-3, S. 212–255
- [115] OCHSHORN, Y. ; KUPFERMINE, M. J. ; WOLMAN, I. ; ORR-URTREGER, A. ; JAFFA, A. J. ; YARON, Y. : First trimester PAPP-A in the detection of non-Down syndrome aneuploidy. In: *Prenat Diagn* 21 (2001), Nr. 7, S. 547–549
- [116] PAPAGEORGHIOU, A. T. ; YU, C. K. ; BINDRA, R. ; PANDIS, G. ; NICOLAIDES, K. H.: Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 18 (2001), Nr. 5, S. 441–449
- [117] PAPAGEORGHIOU, A. T. ; CAMPBELL, S. : First trimester screening for pre-eclampsia. In: *Curr Opin Obstet Gynecol* 18 (2006), Nr. 6, S. 594–600
- [118] PAPAGEORGHIOU, A. T. ; LESLIE, K. : Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. In: *Curr Opin Obstet Gynecol* 19 (2007), Nr. 2, S. 103–109
- [119] PAPAGEORGHIOU, A. T. ; YU, C. K. H. ; ERASMUS, I. E. ; CUCKLE, H. S. ; NICOLAIDES, K. H.: Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. In: *BJOG* 112 (2005), Nr. 6, S. 703–709
- [120] PARRA, M. ; RODRIGO, R. ; BARJA, P. ; BOSCO, C. ; FERNANDEZ, V. ; MUÑOZ, H. ; SOTO-CHACON, E. : Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. In: *Am J Obstet Gynecol* 193 (2005), Nr. 4, S. 1486–1491
- [121] PETERSON, S. ; SIMHAN, H. : First-trimester pregnancy-associated plasma pro-

- tein A and subsequent abnormalities of fetal growth. In: *Am J Obstet Gynecol* 198 (2008), Nr. 5, S. 43–45
- [122] PIHL, K. ; SORENSEN, T. ; NORGAARD-PEDERSEN, B. ; LARSEN, S. ; NGUYEN, T. ; KREBS, L. ; LARSEN, T. ; CHRISTIANSEN, M. : First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. In: *Prenat Diagn* 28 (2008), Nr. 3, S. 247–253
- [123] PIJNENBORG, R. : Trophoblast invasion and placentation in the human- morphological aspects. In: *Troph Res* 4 (1990), S. 33–47
- [124] PIJNENBORG, R. ; BLAND, J. ; ROBERTSON, W. ; BROSENS, I. : Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. In: *Placenta* 4 (1983), Oct, Nr. 4, S. 397–413
- [125] PIJNENBORG, R. ; DIXON, G. ; ROBERTSON, W. ; BROSENS, I. : Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. In: *Placenta* 1 (1980), Nr. 1, S. 3–19
- [126] PIJNENBORG, R. ; ROBERTSON, W. B. ; BROSENS, I. ; DIXON, G. : Review article: trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. In: *Placenta* 2 (1981), Nr. 1, S. 71–91
- [127] PIJNENBORG, R. ; VERCRUYSSSE, L. ; HANSSSENS, M. : The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. In: *Placenta* 27 (2006), Nr. 9-10, S. 939–958
- [128] PILALIS, A. ; SOUKA, A. P. ; ANTSAKLIS, P. ; DASKALAKIS, G. ; PAPANTONIOU, N. ; MESOGITIS, S. ; ANTSAKLIS, A. : Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 29 (2007), Nr. 2, S. 135–140
- [129] PILALIS, A. ; SOUKA, A. P. ; ANTSAKLIS, P. ; BASAYIANNIS, K. ; BENARDIS, P. ; HAIDOPOULOS, D. ; PAPANTONIOU, N. ; MESOGITIS, S. ; ANTSAKLIS, A. : Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. In: *Acta Obstet Gynecol Scand* 86 (2007), Nr. 5, S. 530–534
- [130] PLASENCIA, W. ; MAIZ, N. ; BONINO, S. ; KAIHURA, C. ; NICOLAIDES, K. H. : Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 30 (2007), Nr. 5, S. 742–749

- [131] POLLACK, R. N. ; DIVON, M. Y.: Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. In: *Clin Obstet Gynecol* 35 (1992), Nr. 1, S. 99–107
- [132] PÖTZSCH, O. : *Geburten in Deutschland*. Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2007
- [133] POURCELOT, L. : Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. In: *Peronneau P, ed. Velocimetrie ultrasonore Doppler* (1974)
- [134] PREFUMO, F. ; THILAGANATHAN, B. ; WHITLEY, G. S.: First-trimester uterine artery resistance and maternal serum concentration of asymmetric dimethylarginine. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 31 (2008), Nr. 2, S. 153–157
- [135] PREFUMO, F. ; CANINI, S. ; CASAGRANDE, V. ; PASTORINO, D. ; VENTURINI, P. L. ; DE BIASIO, P. : Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. In: *Fertil Steril* 86 (2006), Nr. 4, S. 977–980
- [136] REDMAN, C. W. ; SACKS, G. P. ; SARGENT, I. L.: Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. In: *Am J Obstet Gynecol* 180 (1999), Nr. 2 Pt 1, S. 499–506
- [137] REECE, E. ; ASSIMAKOPOULOS, E. ; ZHENG, X. ; HAGAY, Z. ; HOBBS, J. : The safety of obstetric ultrasonography: concern for the fetus. In: *Obstet Gynecol*. 76 (1990 Jul), Nr. 1, S. 139–146
- [138] RIZZO, G. ; CAPPONI, A. ; CAVICCHIONI, O. ; VENDOLA, M. ; ARDUINI, D. : First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 138 (2007), Nr. 2, S. 147–151
- [139] ROBERTS, C. ; OWENS, J. ; SFERRUZZI-PERRI, A. : Distinct Actions of Insulin-Like Growth Factors (IGFs) on Placental Development and Fetal Growth: Lessons from Mice and Guinea Pigs. In: *Placenta* 29 (2008), S. 42–47
- [140] ROBERTS, J. M. ; COOPER, D. W.: Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. In: *Lancet* 357 (2001), Nr. 9249, S. 53–56
- [141] SALVESEN, K. : EFSUMB: safety tutorial Epidemiology of diagnostic ultrasound exposure during pregnancy-European committee for medical ultrasound safety (ECMUS). In: *European Journal of Ultrasound* 15 (2002.), Oct, Nr. 3, S. 165–171

- [142] SALVESEN, K. ; JACOBSEN, G. ; VATTEN, L. ; EIK-NES, S. ; BAKKETEIG, L. : Routine ultrasonography in utero and subsequent growth during childhood. In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 3 (1993), Jan, Nr. 1, S. 6–10
- [143] SALVESEN, K. ; VATTEN, L. ; EIK-NES, S. ; BAKKETEIG, L. : Routine ultrasonography in utero and subsequent handedness and neurological development. In: *BMJ.* 307 (1993), Jul, Nr. 6897, S. 159–164
- [144] SANTOS, V. M. ; CORREA, F. G. ; MODESTO, F. R. ; MOUTELLA, P. R.: Late-onset postpartum eclampsia: still a diagnostic dilemma? In: *Hong Kong Med J* 14 (2008), Nr. 1, S. 60–63
- [145] SARGENT, I. ; GERMAIN, S. ; SACKS, G. ; KUMAR, S. ; REDMAN, C. : Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. In: *J Reprod Immunol* 59 (2003), Nr. 2, S. 153–160
- [146] SATOMURA: *A new method of the mechanical vibration measurement and its application.* Osaka University Hospital, 1955
- [147] SCHMIDT, W. ; RÖHLE, W. ; BRAUN, W. ; AUER, L. : Reliability of duplex sonography in non-quantitative determination of blood flow in comparison to inductive flow measurement—an in vitro study. In: *Z Geburtshilfe Perinatol.* 192 (1988), Jan, Nr. 1, S. 19–23
- [148] *Kapitel 58.* In: SCHNEIDER, H. (Hrsg.) ; HUSSLEIN, P. (Hrsg.) ; SCHNEIDER, K. T. M. (Hrsg.): *Die Geburtshilfe.* 2. Springer Verlag Heidelberg, 2004, S. 1058–1065
- [149] *Kapitel 9.* In: SCHNEIDER, H. ; HUSSLEIN, P. ; SCHNEIDER, K. T. M.: *Die Geburtshilfe.* 2. Springer Verlag Heidelberg, 2004, S. 127–129
- [150] *Kapitel 16, 18.* In: SCHNEIDER, H. (Hrsg.) ; HUSSLEIN, P. (Hrsg.) ; SCHNEIDER, K. T. M. (Hrsg.): *Die Geburtshilfe.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, Alle Rechte vorbehalten, Ausnahmegenehmigung des Verlags liegt vor., 2006, S. 238–239, 297
- [151] SCHULMAN, H. ; FLEISCHER, A. ; FARMAKIDES, G. ; BRACERO, L. ; ROCHELSON, B. ; GRUNFELD, L. : Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. In: *Am J Obstet Gynecol.* 155 (1986), Nov, Nr. 5, S. 1031–1036
- [152] SEBIRE, N. ; JAIN, V. ; TALBERT, D. : Spiral artery associated restricted growth (SPAARG): a computer model of pathophysiology resulting from low intervillous

- pressure having fetal programming implications. In: *Pathophysiology* 11 (2004), Nr. 2, S. 87–94
- [153] SEMCZUK-SIKORA, A. ; KRZYŻANOWSKI, A. ; STACHOWICZ, N. ; ROBAK, J. ; KRACZKOWSKI, J. ; KWIATEK, M. ; SEMCZUK, M. : Maternal serum concentration of angiogenic factors: PIGF, VEGF and VEGFR-1 and placental volume in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction]. In: *Ginekol Pol* 78 (2007), Nr. 10, S. 783–786
- [154] SHANNON, C. : Communication in the Presence of Noise. In: *Proceedings of the IEEE* 86 (1998), Feb, Nr. 2
- [155] SHEPPARD, B. ; BONNAR, J. : Ultrastructure of the maternal placenta in human pregnancy. In: *Bibl Anat.* 22 (1982), S. 74–79
- [156] SIBAI, B. M. ; MERCER, B. ; SARINOGLU, C. : Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. In: *Am J Obstet Gynecol* 165 (1991), Nr. 5 Pt 1, S. 1408–1412
- [157] SMITH, G. ; STENHOUSE, E. ; CROSSLEY, J. ; AITKEN, D. ; CAMERON, A. ; CONNOR, J. : Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. In: *J Clin Endocrinol Metab.* 4 (2002), Apr, Nr. 87, S. 1762–7
- [158] SMITH, G. C. S. ; STENHOUSE, E. J. ; CROSSLEY, J. A. ; AITKEN, D. A. ; CAMERON, A. D. ; CONNOR, J. M.: Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. In: *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002), Nr. 4, S. 1762–1767
- [159] SMITH, G. C. S. ; YU, C. K. H. ; PAPAGEORGHIOU, A. T. ; CACHO, A. M. ; NICOLAIDES, K. H.: Maternal uterine artery Doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. In: *Obstet Gynecol* 109 (2007), Nr. 1, S. 144–151
- [160] SOARES, S. ; FRATELLI, N. ; PREFUMO, F. ; BHITE, A. ; THILAGANATHAN, B. : First-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 29 (2007), Nr. 2, S. 146–149
- [161] *Kapitel* Adaptation of the maternal arterial system. In: SOMA, H. (Hrsg.): *Placenta: Basic Research for Clinical Application*. Karger, Basel, 1991, S. 1–10
- [162] SORAHAN, T. ; LANCASHIRE, R. ; STEWART, A. ; PECK, I. : Pregnancy ultrasound and childhood cancer: a second report from the Oxford Survey of Childhood

- Cancers. In: *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 102 (1995), Nr. 10, S. 831–832
- [163] SPENCER, K. ; COWANS, N. J. ; AVGIDOU, K. ; MOLINA, F. ; NICOLAIDES, K. H.: First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 31 (2008), Nr. 1, S. 15–19
- [164] SPENCER, K. ; COWANS, N. J. ; CHEFETZ, I. ; TAL, J. ; MEIRI, H. : First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 29 (2007), Nr. 2, S. 128–134
- [165] SPENCER, K. ; COWANS, N. J. ; MOLINA, F. ; KAGAN, K. O. ; NICOLAIDES, K. H.: First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 31 (2008), Nr. 2, S. 147–152
- [166] SPENCER, K. ; COWANS, N. ; STAMATOPOULOU, A. : ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. In: *Prenat Diagn* 28 (2008), Nr. 3, S. 212–216
- [167] SPENCER, K. ; SOUTER, V. ; TUL, N. ; SNIJDERS, R. ; KH.NICOLAIDES: A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 13 (1999), Apr, Nr. 4, S. 231–237
- [168] SPENCER, K. ; SPENCER, C. ; POWER, M. ; DAWSON, C. ; NICOLAIDES, K. : Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one- stop clinic: a review of three years prospective experience. In: *BJOG* 110 (2003), S. 281 – 286
- [169] SPENCER, K. ; COWANS, N. J. ; NICOLAIDES, K. H.: Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. In: *Prenat Diagn* 28 (2008), Nr. 1, S. 7–10
- [170] SPENCER, K. ; YU, C. K. H. ; COWANS, N. J. ; OTIGBAH, C. ; NICOLAIDES, K. H.: Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. In: *Prenat Diagn* 25 (2005), Nr. 10, S. 949–953

- [171] SPSS: *Inc. Headquarters, 233 S. Wacker Drive*. Chicago, Illinois,
- [172] STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN (Hrsg.): *Statistisches Jahrbuch, Fachserie 1, R1*. Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 1999
- [173] STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN (Hrsg.): *Statistisches Jahrbuch 2007*. Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2007
- [174] STEEL, S. ; PEARCE, J. M. ; MCPARLAND, P. ; CHAMBERLAIN, G. : Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. In: *Lancet* 335 (1990), Nr. 8705, S. 1548–1551
- [175] *Kapitel Sicherheitsaspaekte*. In: STEINER, H. (Hrsg.) ; SCHNEIDER, K. T. M. (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. 1. Springer Verlag Heidelberg, 2000
- [176] *Kapitel 5*. In: STEINER, H. (Hrsg.) ; SCHNEIDER, K. T. M. (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. 2. Springer Verlag Heidelberg, 2008, S. 39–45
- [177] *Kapitel 1, 2*. In: STEINER, H. (Hrsg.) ; SCHNEIDER, K. (Hrsg.): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. 2. Springer Verlag Heidelberg, 2008, S. 38–42; 69–77
- [178] STUART, B. ; DRUMM, J. ; FITZGERALD, D. ; DUIGNAN, N. : Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. In: *British journal of obstetrics and gynaecology* 87 (1980), Sep, Nr. 9, S. 780–785
- [179] THAN, N. ; ROMERO, R. ; HILLERMANN, R. ; COZZI, V. ; NIE, G. ; HUPPERTZ, B. : Prediction of Preeclampsia - A Workshop Report. In: *Placenta* 29 (2007), S. 83–85
- [180] TRUDINGER, B. J. ; COOK, C. M. ; JONES, L. ; GILES, W. B.: A comparison of fetal heart rate monitoring and umbilical artery waveforms in the recognition of fetal compromise. In: *Br J Obstet Gynaecol* 93 (1986), Nr. 2, S. 171–175
- [181] TRUDINGER, B. ; COOK, C. ; GILES, W. ; CONNELLY, A. ; THOMPSON, R. : Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy. Randomised controlled trial. In: *Lancet*. 1 (1987), Jan, Nr. 8526, S. 188–190

- [182] TRUDINGER, B. ; GILES, W. ; COOK, C. : Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. In: *Br J Obstet Gynaecol.* 1 (1985 Jan), Nr. 92, S. 39–45
- [183] TUL, N. ; PUSENJAK, S. ; OSREDKAR, J. ; SPENCER, K. ; NOVAK-ANTOLIC, Z. : Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. In: *Prenat Diagn* 23 (2003), Nr. 12, S. 990–996
- [184] In: URBAN, D. : *Logit-Analyse - Statistische Verfahren zur Analyse von Modellen mit qualitativen Response-Variablen.* Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1993
- [185] VASAPOLLO, B. ; NOVELLI, G. ; VALENSISE, H. : Total Vascular Resistance and Left Ventricular Morphology as Screening Tools for Complications in Pregnancy. In: *Hypertension* 51 (2008), Nr. 4, S. 1020–1026
- [186] *Kapitel 2.* In: VETTER, K. (Hrsg.): *Dopplersonographie in der Schwangerschaft.* Edition Medizin VCH VerlagsgesellschaftmbH, 1991, S. 3–5
- [187] *Kapitel 7.* In: VETTER, K. (Hrsg.): *Dopplersonographie in der Schwangerschaft.* Edition Medizin VCH VerlagsgesellschaftmbH, 1991, S. 81–115
- [188] VIEWPOINT: *PIA Fetal Database GE, Argelsrieder Feld 12 D-82234 Wessling*
- [189] VINTZILEOS, A. M. ; FLEMING, A. D. ; SCORZA, W. E. ; WOLF, E. J. ; BALDUCCI, J. ; CAMPBELL, W. A. ; RODIS, J. F.: Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. In: *Am J Obstet Gynecol* 165 (1991), Nr. 3, S. 707–713
- [190] WALD, N. J. ; CUCKLE, H. S. ; DENSEM, J. W. ; NANCHAHAL, K. ; ROYSTON, P. ; CHARD, T. ; HADDOW, J. E. ; KNIGHT, G. J. ; PALOMAKI, G. E. ; CANICK, J. A.: Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. In: *BMJ* 297 (1988), Nr. 6653, S. 883–887
- [191] WEINSTEIN, L. : Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count :a severe consequence of hypertension in pregnancy. In: *Am J Obstet Gynecol* 142 (1982), S. 159–167
- [192] WHITLEY, G. S. J. ; DASH, P. R. ; AYLING, L.-J. ; PREFUMO, F. ; THILAGANATHAN, B. ; CARTWRIGHT, J. E.: Increased apoptosis in first trimester extravillous trophoblasts from pregnancies at higher risk of developing preeclampsia. In: *Am J Pathol* 170 (2007), Nr. 6, S. 1903–1909

- [193] WILLIAMS: *An infant suffering from IUGR is defined as being below the 10% percentile of the recommended gender-specific birthweight for gestational age reference curves.* WHO, 1995
- [194] WINER, N. ; TSASARIS, V. : Latest developments: Management and treatment of preeclampsia. In: *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 37 (2008), Nr. 1, S. 5–15
- [195] WOLF, G. ; WENZEL, U. ; STAHL, R. ; HÜNEKE, B. : Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft. In: *Med Klin (München)* 96 (2001), Nr. 2, S. 78–86
- [196] YU, C. ; SMITH, G. C. S. ; PAPAGEORGHIU, A. T. ; CACHO, A. M. ; NICOLAIDES, K. H.: An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. In: *Am J Obstet Gynecol* 193 (2005), Nr. 2, S. 429–436
- [197] YU, C. ; KHOURI, O. ; ONWUDIWE, N. ; SPILIOPOULOS, Y. ; NICOLAIDES, K. : Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. In: *Ultrasound Obstet Gynecol* 31 (2008), Nr. 3, S. 310–313

## 7 Anhang

### Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Professor Dr. med. Hüneke für die Überlassung des Themas, die konstruktive Kritik und die ständige Anregung zur wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Besonders dankbar bin ich Ihnen, da Sie stets und unverzüglich für mich Zeit hatten.

Herrn P. Glosemeyer danke ich für die gute Betreuung und Unterstützung der Doktorarbeit.

Meiner Familie gilt Dank dafür, dass sie mich fortwährend unterstützten und zur weiteren Arbeit aufmunterten.

## **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.

Hamburg,

# Curriculum vitae

## Persönliche Daten

- Eva Katharina Schneider
- 22.09.1982, geboren in Karlsruhe
- Quickbornstr. 25, 20253 Hamburg

## Studium

- 10/2009 voraussichtlich Staatsexamen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Seit 04/2005 klinischer Abschnitt des Medizinstudiums am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 23/03/2005 Physikum an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 03/2003 - 03/2005 vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

## Schulbildung

- 06/2002 Abitur am Bismarck-Gymnasium Karlsruhe
- 09/1993 - 06/2002 Bismarck-Gymnasium Karlsruhe

## Praktische Erfahrungen

- 08/2008 - 07/2009 Praktisches Jahr:
  - 30/03/2009 - 19/07/2009 Innere Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
  - 01/12/2008 - 29/03/2009 Unterassistentin an der Frauenklinik des Universitätsspitals Basel
  - 11/08/2008 - 30/11/2008 Chirurgie am Universitätsklinikum Salamanca, Spanien
- 10/2006 - 08/2008 chirurgisch-operative Assistentin bei Dr. med. Herzberg, Westklinikum Hamburg-Rissen

## Publikationen

- E.K. Schneider, P. Glosemeyer, K. Hecher, B. Hüneke:  
Uterine Blutflussgeschwindigkeitsmessung und maternale Serum PAPP-A-Bestimmung im ersten Trimenon zur Prädiktion eines gestörten Schwangerschaftsausgangs.  
Posterpräsentation am 57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 09/2008

## Fremdsprachen

- Englisch
- Spanisch
- Französisch
- Latein