
Aus der Universitätsfrauenklinik
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Die Bedeutung der cerebro-plazentaren Ratio
für die Prognose des neonatalen Outcomes**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Luisa Mecke
aus Magdeburg
Magdeburg, 2022

Dokumentationsblatt

Bibliografische Beschreibung:

Mecke, Luisa:

Die Bedeutung der cerebro-plazentaren Ratio für die Prognose des neonatalen Outcomes.

– 2022. – 89 Bl., 19 Abb., 13 Tab., 3 Anl.

Kurzreferat:

Der dopplersonografische Parameter *cerebro-plazentare Ratio (CPR)* gibt Auskunft über die fetale Hämodynamik bzw. die Umverteilung des fetalen Blutvolumens als Reaktion auf eine metabolische Veränderung innerhalb der Schwangerschaft. In der vorliegenden Dissertation wurde ermittelt, inwieweit die CPR als valider Parameter in der routinemäßigen geburtshilflichen Untersuchung genutzt werden kann. Es wurde sowohl bei altersgemäß entwickelten (Appropriate for Gestational Age, AGA) als auch bei zu klein entwickelten (Small for Gestational Age, SGA) Feten untersucht, ob die CPR zur Einschätzung des neonatalen Outcomes dienen kann. Diesbezüglich erfolgte zudem ein Vergleich mit dem fetalen Schätzwicht sowie der Kardiotokografie (CTG). Dazu wurden drei Hypothesen auf Basis von retrospektiv erhobenen Daten geprüft. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 800 von insgesamt 1.739 Schwangerschaften, die in den Jahren 2016 und 2017 im Rahmen der Intensivschwangerenberatung der Universitätsfrauenklinik Magdeburg betreut wurden. Im Ergebnis zeigt sich die CPR in der Prädiktion des neonatalen Outcomes vergleichbar mit dem fetalen Schätzwicht und präziser als das CTG. Außerdem ist eine abnormale $CPR < 1,08$ bei AGA-Feten mit einer erhöhten Sectiorate aufgrund fetalen Distresses sowie einem schlechten neonatalen Outcome assoziiert. In der Gruppe der SGA-Feten konnten keine signifikanten Zusammenhänge einer abnormal niedrigen CPR mit einer erhöhten Sectiorate bzw. einem schlechten neonatalen Outcome festgestellt werden. Die CPR kann zukünftig insbesondere bei AGA-Feten im Rahmen des pränatalen Screenings zur Optimierung der fetalen Zustandsdiagnostik sowie zur zuverlässigen Planung eines geeigneten Geburtsmanagements beitragen.

Schlüsselwörter

Cerebro-plazentare Ratio, CPR, Dopplersonografie, AGA, SGA, neonatales Outcome

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	1
1.1	Wissenschaftliche Zielstellung.....	1
1.2	Blutversorgung in der Schwangerschaft	2
1.3	Fetale Zustandsdiagnostik	6
1.3.1	Dopplersonografie	14
1.4	Cerebro-plazentare Ratio (CPR)	21
1.5	Neonatales Outcome	24
2	Material und Methoden.....	27
2.1	Studiendesign	27
2.2	Datenerhebung	27
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.4	Patientenkollektiv	29
2.5	Definition des neonatalen Outcomes.....	31
2.6	Vorgehen zur Hypothese 1	32
2.7	Vorgehen zur Hypothese 2 und 3	33
2.8	Statistische Analyse.....	35
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Deskriptive Daten.....	36
3.1.1	Analyse der CPR	36
3.1.2	AGA- und SGA-Feten.....	37
3.1.3	Geburtsmodus.....	39
3.1.4	Neonatales Outcome	40
3.2	Hypothese 1	41
3.3	Hypothese 2.....	45
3.4	Hypothese 3.....	47

4	Diskussion	50
4.1	Limitationen der Studie	50
4.2	Vergleichbarkeit von CPR, CTG und fetalem Schätzwert	52
4.3	Aussagekraft der CPR bei AGA-Feten	56
4.4	Aussagekraft der CPR bei SGA-Feten	58
4.5	Ausblick	60
5	Zusammenfassung.....	62
6	Literaturverzeichnis	64
7	Publikationsliste	74
8	Danksagungen	75
9	Ehrenerklärung.....	76
10	Lebenslauf.....	77
11	Anhang	78

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AED	End-diastolischer Nullfluss, engl. Absent end-diastolic flow, Zero flow
AGA	Appropriate for Gestational Age
APD	Anterior-Posterior-Durchmesser
ARED	End-diastolischer Null- oder Umkehrfluss, engl. Absent or reverse end-diastolic flow
ATD	Abdomentransversaldurchmesser
AU	Abdomenumfang
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BPD	Biparietaler Durchmesser, auch: Bronchopulmonale Dysplasie
bpm	Beats per minute
CPR	Cerebro-plazentare Ratio
CTG	Kardiotokografie bzw. Kardiotokogramm
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EFW	Fetales Schätzwicht, engl. Estimated fetal weight
EKG	Elektrokardiografie bzw. Elektrokardiogramm
ET	Entbindungstermin
FBA	Fetalblutanalyse
FHF	Fetale Herzfrequenz
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe, franz. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FL	Femurlänge
FOD	Fronto-okzipitaler Durchmesser
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCG	Humanes Choriongonadotropin
ISB	Intensivschwangerenberatung
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion, engl. Intrauterine growth restriction
IVH	Intraventrikuläre Blutung, engl. Intraventricular hemorrhage

LGA	Large for Gestational Age
MBU	Mikroblutuntersuchung
MCA	Arteria cerebri media, engl. Medial cerebral artery
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatologische (Intensiv-)Station, engl. Newborn intensive care unit
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
Perz.	Perzentile
PI	Pulsatility Index
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Atemnotsyndrom, engl. Respiratory distress syndrome
RED	End-diastolischer Umkehrfluss, engl. Reverse end-diastolic flow
RI	Resistance Index
ROP	Retinopathia praematurorum, engl. Retinopathy of prematurity
SGA	Small for Gestational Age
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
STV	Kurzzeitvariation, engl. Short-term-variation
UA	Arteria umbilicalis, engl. Umbilical artery
UCR	Umbilico-cerebrale Ratio
VGT	Voraussichtlicher Geburtstermin
WHO	Weltgesundheitsorganisation, engl. World Health Organization
Z. n.	Zustand nach

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ultraschall-Untersuchungen in der Schwangerschaft nach den Mutterschaftsrichtlinien des G-BA	6
Tabelle 2: Übersicht der Hadlock-Formeln zur fetalen Gewichtsschätzung; modifiziert nach Hoopmann et al. [18].....	8
Tabelle 3: Indikationen zur Kardiotokografie (CTG) während der Schwangerschaft nach den Mutterschaftsrichtlinien des G-BA	13
Tabelle 4: Parameter zur Quantifizierung des neonatalen Outcomes (+ symbolisiert die Verwendung des jeweiligen Parameters durch die jeweiligen Autoren; Übersicht gemäß den Ergebnissen eigener Literaturrecherchen)	26
Tabelle 5: Im Rahmen der Datenerfassung erhobene pränatale und postnatale Parameter (mit * markierte Daten wurden pseudonymisiert und zur Fallkennzeichnung verwendet)	28
Tabelle 6: Übersicht zur Verteilung der Geburtsmodi bei AGA- und SGA-Feten sowie im Gesamtkollektiv.....	40
Tabelle 7: Ergebnisse zur Hypothese 1; Assoziation der CPR mit dem neonatalen Outcome (†Mann-Whitney-U-Test, ‡Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher).....	42
Tabelle 8: Ergebnisse zur Hypothese 1; Assoziation des fetalen Schätzwichts mit dem neonatalen Outcome (†Mann-Whitney-U-Test, ‡Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher).....	43
Tabelle 9: Ergebnisse zur Hypothese 1; Assoziation des CTG mit dem neonatalen Outcome (†Mann-Whitney-U-Test, ‡Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher).....	44
Tabelle 10: Ergebnisse zur Hypothese 2; Assoziation der CPR mit einer Sectio aufgrund fetalen Distresses bei AGA-Feten (*Exakter Test nach Fisher).....	45
Tabelle 11: Ergebnisse zur Hypothese 2; Assoziation der CPR mit dem neonatalen Outcome bei AGA-Feten (†Mann-Whitney-U-Test, ‡Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher).....	47
Tabelle 12: Ergebnisse zur Hypothese 3; Assoziation der CPR mit einer Sectio aufgrund fetalen Distresses bei SGA-Feten (*Exakter Test nach Fisher)	48
Tabelle 13: Ergebnisse zur Hypothese 3; Assoziation der CPR mit dem neonatalen Outcome bei SGA-Feten (†Mann-Whitney-U-Test, ‡Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher).....	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs	1
Abbildung 2: Gefäße des Uterus in der Schwangerschaft [5]	2
Abbildung 3: Aufbau der Plazenta [11]	3
Abbildung 4: Fetaler Blutkreislauf nach Fritsch u. Kühnel [12].....	5
Abbildung 5: Duplexsonografie der A. umbilicalis [53].....	16
Abbildung 6: Pathologische Veränderungen der dopplersonografischen Flusskurve bei Early-onset IUGR und Late-onset IUGR [59]	18
Abbildung 7: Duplexsonografie der A. cerebri media [53]	19
Abbildung 8: Grafische Darstellung zu Anzahl und Zeitpunkt der erfolgten Untersuchungen	30
Abbildung 9: Säulendiagramm zur Altersverteilung der Schwangeren zum Zeitpunkt der Untersuchung.....	30
Abbildung 10: Flussdiagramm zur Untersuchung der Hypothese 1	32
Abbildung 11: Säulendiagramm zur Subgruppeneinteilung nach CPR, fetalem Schätzwert und CTG	33
Abbildung 12: Flussdiagramm zur Untersuchung der Hypothesen 2 und 3	34
Abbildung 13: Säulendiagramm zur Subgruppeneinteilung nach fetalem Schätzwert in Kombination mit der CPR	34
Abbildung 14: Histogramm der CPR-Verteilung.....	36
Abbildung 15: Streudiagramm zur Darstellung der ermittelten CPR-Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung	37
Abbildung 16: Histogramm zur Verteilung der Perzentilenwerte des fetalen Schätzwerts innerhalb des Gesamtkollektivs.....	38
Abbildung 17: Liniendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der CPR von AGA- und SGA-Feten in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung	39
Abbildung 18: Boxplot zur Darstellung des Geburtsgewichts der AGA-Feten mit normaler- und abnormaler CPR	46
Abbildung 19: Boxplot zur Darstellung des Geburtsgewichts von SGA-Feten mit normaler- und abnormaler CPR	48

1 Einführung

1.1 Wissenschaftliche Zielstellung

Die Einschätzung des neonatalen Outcomes wird standardmäßig unter anderem mittels sonografisch ermitteltem fetalen Schätzwicht und Kardiotokografie (CTG) vorgenommen. Zur Beurteilung der fetalen Blutversorgung während der Schwangerschaft hat sich die Dopplersonografie als sichere Methode etabliert. Als dopplersonografischer Parameter gibt die cerebro-plazentare Ratio (CPR) Aufschluss über die fetale Hämodynamik sowie mögliche intrauterine hypoxische Zustände (s. Abschnitt 1.4). Seit ihrer Erstbeschreibung durch Arbeille et al. im Jahr 1987 ist die CPR Gegenstand zahlreicher Studien [1].

In dieser wissenschaftlichen Arbeit soll ermittelt werden, inwieweit die CPR als valider Parameter zur Beurteilung des fetalen Zustands in die routinemäßige geburtshilfliche Untersuchung integriert werden kann (s. Abbildung 1). Dazu wurde die CPR mit dem fetalen Schätzwicht sowie dem CTG bezüglich ihrer Aussagekraft verglichen [2]. Weiterhin wurde bei Appropriate for Gestational Age (AGA)- und Small for Gestational Age (SGA)-Feten untersucht, ob die CPR zur Einschätzung des neonatalen Outcomes dienen kann und eine Sectio aufgrund fetalen Distresses treffend prognostiziert [3].

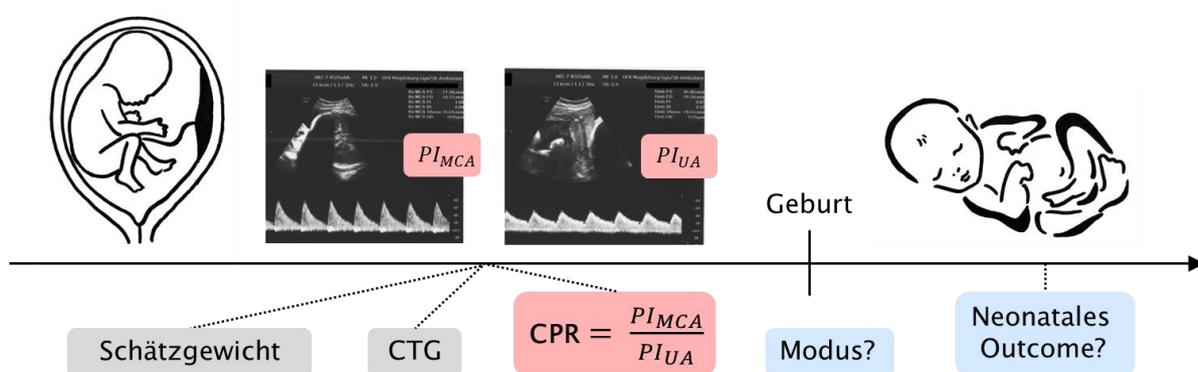


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs

Es wurden im Einzelnen folgende Arbeitshypothesen auf Basis von retrospektiv erhobenen Daten der Intensivschwangerenberatung der Universitätsfrauenklinik Magdeburg ($n = 800$) geprüft:

Hypothese 1: Die CPR ist ein besserer Prädiktor für ein schlechtes neonatales Outcome als das fetale Schätzwicht oder das CTG.

Hypothese 2: Eine abnormal niedrige CPR bei AGA-Feten ist mit einer erhöhten Sectiorate aufgrund fetalen Distresses und einem schlechteren neonatalen Outcome assoziiert.

Hypothese 3: Eine abnormal niedrige CPR bei SGA-Feten ist mit einer erhöhten Sectiorate aufgrund fetalen Distresses und einem schlechteren neonatalen Outcome assoziiert.

In den folgenden Unterabschnitten wird auf themenrelevante Grundlagen eingegangen.

1.2 Blutversorgung in der Schwangerschaft

Im mütterlichen Organismus finden während der Schwangerschaft zahlreiche physiologische und anatomische Anpassungsvorgänge statt, die dazu beitragen, den Fetus optimal mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen.

Uteroplazentarer Kreislauf

Die uteroplazentare Gefäßversorgung wird im Wesentlichen aus Anastomosen zwischen den aus den Iliakalarterien entspringenden Aa. uterinae und den direkt aus der abdominalen Aorta abgehenden Aa. ovaricae gebildet [4]. Aus diesem Gefäßbett gehen die Aa. arcuatae hervor, von denen die Radialarterien (Aa. radiales) abzweigen die das Myometrium senkrecht durchziehen. Die Radialarterien geben einerseits Basalarterien (Aa. basales) zum basalen Endometrium sowie andererseits die gewundenen Spiralarterien (Aa. spirales) ab, die offen in den intervillösen Raum der Plazenta münden [4] (s. Abbildung 2).

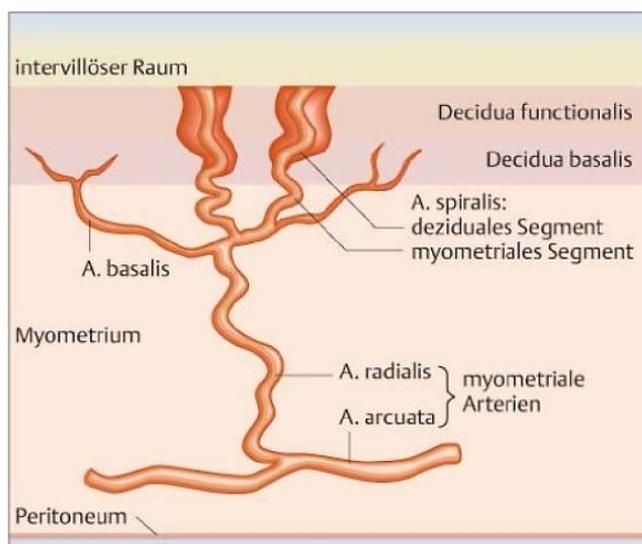


Abbildung 2: Gefäße des Uterus in der Schwangerschaft [5]

Letztere werden im Rahmen der Implantation am 7. bis 12. Tag post conceptionem erstmalig geöffnet und erweitern sich bis ins 2. Trimenon um das 30-fache ihrer Größe [6–8]. Diese anatomische und funktionelle Veränderung geschieht durch den Ersatz der elastischen Media durch einwachsende Trophoblastzellen und Fibrin, was zur trichterförmigen Erweiterung der Spiralarterien vor ihrer Einmündung in den intervillösen Raum führt [4,6,7]. Dadurch ist der Transport größerer Blutmengen bei verhältnismäßig niedrigen Gefäßwiderständen sowie weitgehend unabhängig vom autonomen Nervensystem möglich [6,9]. Bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen sowie bei der intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) sind diese Umbauprozesse gestört, was zu einer reduzierten uteroplazentaren Perfusion führt [7]. Zum Ende einer unauffälligen Schwangerschaft hat sich der uteroplazentare Blutfluss von ursprünglich 100 ml/min auf 500 – 800 ml/min erhöht [7].

Plazenta

Als Schnittstelle zwischen dem maternalen und fetalen Blutkreislauf nimmt die Plazenta eine zentrale Rolle ein. Die Entwicklung der reifen Plazenta erfolgt zwischen dem dritten und sechsten Schwangerschaftsmonat [6]. Sie ist verantwortlich für den Stoffaustausch zwischen Mutter und Fetus und produziert als endokrines Organ schwangerschaftserhaltende Hormone wie humanes Choriongonadotropin (HCG), Östrogen und Progesteron. Die reife Plazenta weist üblicherweise ein Gewicht von ca. 500 g und eine Dicke von 2 bis 4 cm auf [10]. Bis zum Ende der Schwangerschaft erreicht sie einen Durchmesser von 20 bis 25 cm [8]. Sie besteht aus der fetalen Chorionplatte (Chorion frondosum), dem Plazentaparenchym und der dezidualen Basalplatte (Decidua basalis) (s. Abbildung 3).

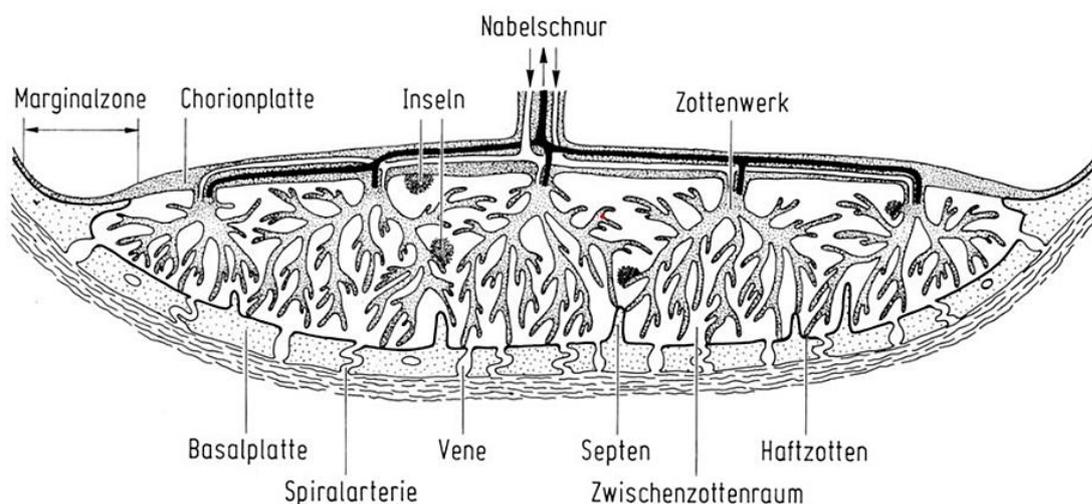


Abbildung 3: Aufbau der Plazenta [11]

Das Plazentaparenchym enthält zu fast gleichen Anteilen fetales Zottenwerk und Zottenzwischenraum [6]. Die von der Basalplatte ausgehenden Deziduasepten gliedern den Zottenzwischenraum in 40 bis 70 kleinere intervillöse Räume auf [6]. In diesen Räumen wird je ein von der fetalen Chorionplatte reichender Zottenbaum von maternalem Blut umspült. Niedrige Flussgeschwindigkeiten gewährleisten den Gasaustausch im intervillösen Raum [10]. Durch die im Laufe der Schwangerschaft zunehmende Aufzweigung und Vaskularisierung der fetalen Zottenbäume beträgt die Austauschfläche zwischen maternalem und fetalem Blutkreislauf zum Ende der Schwangerschaft etwa 10 bis 15 m² [6]. Das maternale Blut gelangt anschließend über sinusartige Venen in den Deziduasepten sowie über Randsinusoiden am Plazentarand zurück in den mütterlichen Organismus [6].

Fetoplazentarer Kreislauf

Über die Aa. umbilicales fließt das sauerstoffarme fetale Blut zur Plazenta, wo es über Zottenarterien und -kapillaren in die Chorionzotten gelangt. Der Druck in den Zottenkapillaren liegt mit 30 mmHg über dem des intervillösen Raumes, wodurch die Kompression fetaler Gefäße verhindert wird [8]. Nach dem Gasaustausch wird das durch Diffusion mit Sauerstoff und Nährstoffen angereicherte Blut über die V. umbilicalis in den fetalen Organismus transportiert.

Fetaler Kreislauf

Der fetale Blutkreislauf ist durch drei Kurzschlussverbindungen gekennzeichnet, die dazu beitragen, den Fetus optimal mit Sauerstoff zu versorgen und zugleich eine rasche postnatale Umstellung gewährleisten (s. Abbildung 4). Von der Umbilikalvene fließt etwa die Hälfte des oxygenierten Blutes über den Sinus portae zur Leber [6]. Die andere Hälfte des Blutes gelangt unter Umgehung der Leber über den Ductus venosus (Arantii, 1. Kurzschluss) direkt in die V. cava inferior. Dieser Zufluss wird durch einen muskulären Sphinkter reguliert [6]. Das sauerstoffreiche Blut strömt über den Ductus venosus unter Kreuzung des sauerstoffarmen Blutstroms aus den unteren Extremitäten im Bereich der unteren Hohlvene in das rechte Atrium und von dort über das Foramen ovale (2. Kurzschluss) in den linken Vorhof [8]. Ausgehend von der linken Herzhälfte erfolgt die Versorgung der oberen und unteren Körperhälfte. Aus den unteren Extremitäten gelangt das schlecht oxygenierte Blut in den rechten Vorhof, wo die Durchmischung mit dem Blut aus der oberen Körperhälfte stattfindet. Vom rechten Ventrikel fließt dieses Blut über den Truncus pulmonalis zu ca. 10 % in den Pulmonalarterien zur Lunge [6]. Mit ca. 90 % gelangt der überwiegende Teil des Blutes über den Ductus arteriosus (Botalli,

3. Kurzschluss) direkt in die Aorta descendens. Über die beiden Aa. umbilicales fließt das Mischblut schließlich vom Fetus zurück zur Plazenta.

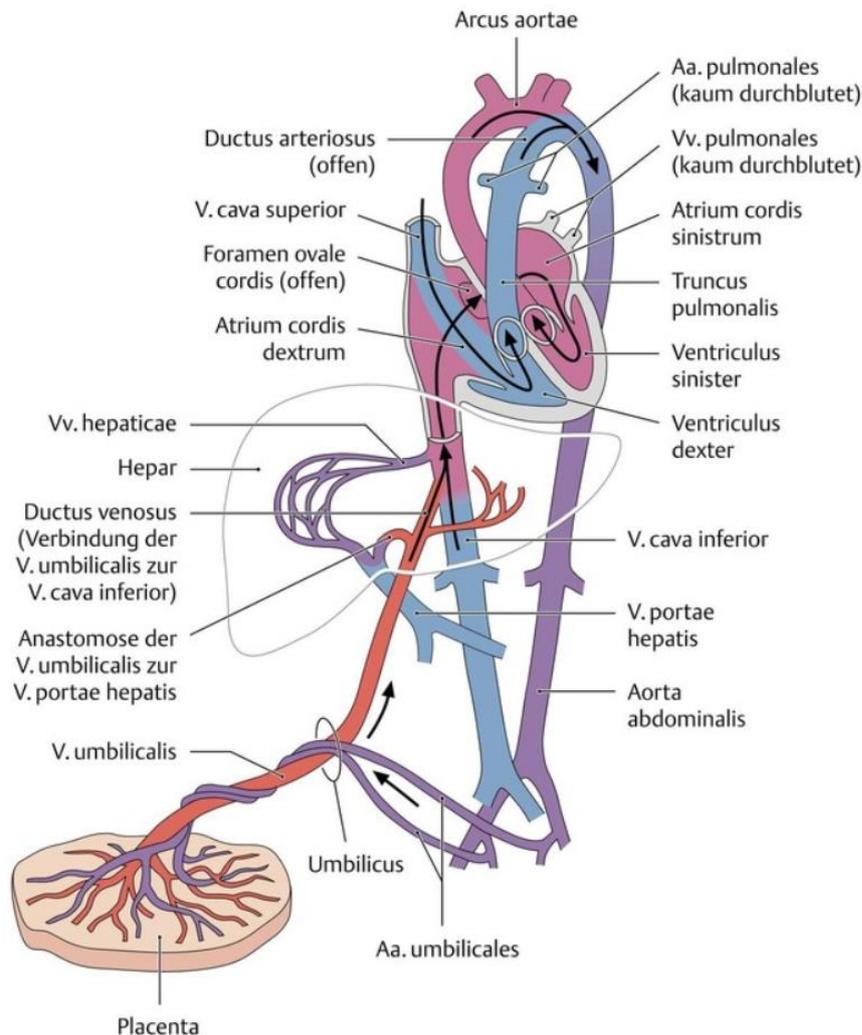


Abbildung 4: Fetaler Blutkreislauf nach Fritsch u. Kühnel [12]

Plazentainsuffizienz

Die Plazentainsuffizienz bezeichnet eine eingeschränkte Plazentafunktion, die bspw. bei Präeklampsie, Rhesusinkompatibilität, Diabetes mellitus, IUGR und Frühgeburtlichkeit nachzuweisen ist [6]. Diese schwangerschaftsassozierten Pathologien gehen mit typischen morphologischen Veränderungen der Plazenta einher. Bei der IUGR finden sich mikroskopisch Störungen des placentaren Wachstums und der Durchblutung sowie Zottenreifungsstörungen [6]. In der Folge kommt es zu einer Reduktion des Gas- und Nährstoffaustauschs über die Plazenta und damit zu entsprechenden hämodynamischen Kompensationsmechanismen sowie einer Wachstumsbegrenzung des Fetus [8].

1.3 Fetale Zustandsdiagnostik

Zur Einschätzung des fetalen Wohlergehens sowie zur Wahl eines geeigneten Geburtsmanagements haben sich über die Zeit verschiedene Indikatoren etabliert. Art und Häufigkeit entsprechender Untersuchungen sind in den Mutterschaftsrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) geregelt [13]. Bis zur 32. Schwangerschaftswoche (SSW) sind Termine in vierwöchentlichem Abstand vorgesehen, während in den letzten beiden Schwangerschaftsmonaten Untersuchungen im Abstand von zwei Wochen erfolgen sollen. Zu diesen Vorsorgeuntersuchungen gehören mütterliche Gewichtskontrollen, Blutdruckmessung, Hämoglobinbestimmung und Urinuntersuchungen. Außerdem werden der Stand des Gebärmutterfundus, die Kindslage und die fetale Herzaktion kontrolliert. In den Mutterschaftsrichtlinien des G-BA sind innerhalb einer normal verlaufenden Schwangerschaft außerdem drei zeitlich definierte Ultraschallscreenings festgelegt (s. Tabelle 1):

Tabelle 1: Ultraschall-Untersuchungen in der Schwangerschaft nach den Mutterschaftsrichtlinien des G-BA

Untersuchung	Zeitraum (SSW/Tag)	Parameter
1. Screening	8/0 bis 11/6	<ul style="list-style-type: none"> • Embryonachweis, intrauteriner Sitz, Mehrlingschwangerschaft, Amniozität/Chorizität, Herzaktion • Biometrie I: Scheitelsteißlänge (SSL) oder biparietaler Durchmesser (BPD), Auffälligkeiten • zeitgerechte Entwicklung
2. Screening	18/0 bis 21/6	<p>a) Biometrie ohne fetale Morphologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einlingsschwangerschaft, Herzaktion • Biometrie II: BPD, fronto-okzipitaler Durchmesser (FOD) oder Kopfumfang (KU), Abdomen/Thorax-quer-Durchmesser (ATD) und Abdomen/Thorax-a.p.-Durchmesser (APD) oder Abdomen/Thorax-Umfang (AU), Femurlänge (FL) • zeitgerechte Entwicklung • Entwicklungsstörungen: Fruchtwassermenge, körperliche Entwicklung, Plazentalokalisation und -struktur <p>b) Biometrie mit fetaler Morphologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zusätzlich zu a) differenzierte Beurteilung von fetalem Kopf, Hals/Rücken, Thorax und Rumpf
3. Screening	28/0 bis 31/6	<ul style="list-style-type: none"> • Einlingsschwangerschaft, Kindslage, Herzaktion • Biometrie III: BPD, FOD oder KU, ATD und APD oder AU, FL • zeitgerechte Entwicklung • Entwicklungsstörungen gemäß 2. Screening

Fetale Biometrie

Die fetale Biometrie gibt Aufschluss über die zeitgerechte körperliche Entwicklung des Kindes. Abweichungen des Schätzwichts von der Norm können mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen. Voraussetzung zur biometrischen Einordnung ist die Bestimmung des Gestationsalters bzw. des voraussichtlichen Geburtstermins (VGT). Beides kann sowohl mithilfe der Naegele-Regel, als auch zuverlässiger durch ultraschallintegrierte Berechnungen erfolgen [10]. Sobald ein Embryo darstellbar ist, gilt die Scheitel-Steiß-Länge (SSL) im ersten Trimenon aufgrund ihrer Genauigkeit von ± 4 Tagen als wichtigster Parameter zur Bestimmung des Gestationsalters [10,6,14]. Der biparietale Durchmesser (BPD) stellt den gängigsten Parameter zur Bestimmung des Gestationsalters im zweiten und dritten Trimenon dar [8]. Bei einer Differenz zwischen dem errechneten Entbindungstermin (ET) und dem sonografisch ermittelten ET von ± 7 Tagen sollte der ET zugunsten der Sonografie revidiert werden [10]. Weitere häufig gemessene biometrische Größen sind der Kopfumfang (KU), der fronto-okzipitale Durchmesser (FOD), der Abdomenumfang (AU) sowie die Femurlänge (FL). Moderne Ultraschallgeräte berechnen für jeden biometrischen Parameter das entsprechende Gestationsalter und visualisieren das Ergebnis anhand integrierter Normkurven [8].

Durch Sonografie und verschiedene Formeln, die biometrische Daten einbeziehen, ist es außerdem möglich, ein fetales Schätzwicht (EFW) zu ermitteln [9]. Die Kenntnis dieser Größe ist von enormer Bedeutung, da ein erniedrigtes Geburtsgewicht mit einer Erhöhung der neonatalen Mortalität einhergeht [9]. Über die Zeit haben zahlreiche Autoren nach einer geeigneten Formel zur Schätzung des fetalen Gewichts geforscht. Derzeit werden meist die Formeln Hadlock I-V genutzt, die in den Jahren 1984 und 1985 von Hadlock et al. entwickelt wurden und jeweils ausgewählte Parameter (BPD, AU, KU, FL) über vier verschiedene mathematische Funktionen verknüpfen [15–17] (s. Tabelle 2). Die Formeln basieren auf populationsbezogenen Wachstumskurven [10]. Durch die Implementierung dieser und anderer Formeln in moderne Ultraschallgeräte, kann das fetale Schätzwicht anhand der gemessenen biometrischen Daten computergestützt errechnet werden. Die Einordnung mittels Perzentilenkurven setzt das ermittelte fetale Schätzwicht in Relation zur Kohorte im entsprechenden Gestationsalter.

In der vorliegenden Arbeit wurde das fetale Schätzwicht sonografisch durch Integration der Formel Hadlock III bestimmt.

Tabelle 2: Übersicht der Hadlock-Formeln zur fetalen Gewichtsschätzung; modifiziert nach Hoopmann et al. [18]

Formel	Parameter	Berechnung
Hadlock I	BPD, KU, AU, FL [cm]	$EFW [g] = \log_{10} (1,3596 + 0,0064 \times KU + 0,0424 \times AU + 0,174 \times FL + 0,00061 \times BPD \times AU - 0,00386 \times AU \times FL)$
Hadlock II	AU, FL [cm]	$EFW [g] = \log_{10} (1,304 + 0,05281 \times AU + 0,1938 \times FL - 0,004 \times AU \times FL)$
Hadlock III	BPD, AU, FL [cm]	$EFW [g] = \log_{10} (1,335 - 0,0034 \times AU \times FL + 0,0316 \times BPD + 0,0457 \times AU + 0,1623 \times FL)$
Hadlock IV	KU, AU, FL [cm]	$EFW [g] = \log_{10} (1,326 - 0,00326 \times AU \times FL + 0,0107 \times KU + 0,0438 \times AU + 0,158 \times FL)$
Hadlock V	BPD, AU [cm]	$EFW [g] = \log_{10} (1,1134 + 0,05845 \times AU - 0,000604 \times AU^2 - 0,007365 \times BPD^2 + 0,000595 \times BPD \times AU + 0,1694 \times BPD)$

SGA-Feten und der Unterschied zur IUGR

Anhand von Perzentilenkurven können Feten in Small for Gestational Age (SGA), Appropriate for Gestational Age (AGA) und Large for Gestational Age (LGA) eingeteilt werden. In der Literatur finden sich dazu allerdings unterschiedliche Cut-off-Werte. Einheitliche Grenzwerte zur Einteilung existieren bisher nicht. Ein Großteil der Autoren nutzt die 10. bzw. 90. Perzentile als Grenze [6,10,19]. Es liegen jedoch auch Definitionen vor, die den Cut-off für SGA-Feten bei der 3. oder 5. Perzentile setzen oder unterhalb von 2 Standardabweichungen (SD) bzw. bei der 2,3. Perzentile [20]. Mit der Größe des Grenzwertes steigt die Sensitivität zu Lasten der Spezifität [6]. Je nach Definition wird so bei 2,3 – 10 % aller Schwangerschaften ein zu kleiner Fetus diagnostiziert.

Zumeist wird die Bezeichnung SGA für konstitutionell kleine Feten genutzt, die allerdings nicht zwingend von vorliegenden Pathologien betroffen sein müssen. Ursachen können genetisch determinierte Faktoren wie das kindliche Geschlecht, Gewicht und Körpergröße der Mutter sowie ethnische Zugehörigkeiten sein [19]. Das perinatale Outcome dieser Gruppe stellt sich als normal dar [21]. Nicht zu verwechseln mit SGA-Feten sind Feten mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR), die eine Untergruppe der SGA-Feten bilden und sich bei etwa 3 – 5 % aller Geburten finden [10].

IUGR-Feten können ihr Wachstumspotenzial aufgrund einer Pathologie nicht vollständig ausschöpfen. Diese Gruppe weist ebenfalls ein Gewicht am unteren Ende der Normalverteilung auf, jedoch verläuft hier das Wachstum nicht linear, sondern bezüglich der Gewichtsperzentilen abgeflacht [21]. Zusätzlich können IUGR-Feten Auffälligkeiten wie ein Oligohydramnion oder pathologische dopplersonografische Untersuchungen zeigen, was zur Diagnosestellung

beiträgt [22]. Ursächlich für eine IUGR ist meist eine Plazentainsuffizienz (s. Abschnitt 1.2), seltener maternale Erkrankungen, kongenitale Anomalien, Infektionen oder Drogenabusus [23]. Die Risikofaktoren für eine IUGR können grob in mütterlich, plazentar und fetal eingeteilt werden. Mütterliche Risikofaktoren sind demnach hypertensive Erkrankungen (präexistente Hypertonie, Gestationshypertonie, Präeklampsie), Drogen- und Nikotinabusus, ein Alter über 40 Jahren, Nulliparität, Diabetes mellitus bzw. Gestationsdiabetes sowie Thrombophilien [21]. Weiterhin können Plazentainsuffizienzen, Plazentationsstörungen, Nabelschnuranomalien, fetale Infektionen und Chromosomenanomalien zur Entstehung eines verzögerten fetalen Wachstums führen [21]. Die perinatale Morbidität und Mortalität ist bei einer IUGR erhöht. So weisen IUGR-Feten höhere Risiken für neonatale Erkrankungen wie das Atemnotsyndrom (RDS), die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), intraventrikuläre Blutungen (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), nekrotisierende Enterokolitis (NEC) oder eine Sepsis auf [24].

Je nach Diagnosezeitpunkt vor oder nach der 32. bzw. 34. SSW (Grenzwert variiert je nach Literatur) wird zwischen einer Early-onset IUGR und einer Late-onset IUGR unterschieden [25]. Die Early-onset IUGR ist seltener, meist durch schwere Plazentainsuffizienz bedingt und geht mit einem schlechteren perinatalen Outcome einher [19]. Dagegen besteht die Herausforderung der Late-onset IUGR in der Diagnosestellung, da sie nicht wie die Early-onset IUGR mit typischen Dopplerveränderungen der A. umbilicalis (UA) vergesellschaftet ist [19]. Mit fortgeschrittenem Gestationsalter sind bei IUGR-Feten kaum Auffälligkeiten in der dopplersonografischen Untersuchung der UA festzustellen [26]. Hier erleichtern ein fetales Schätzwicht < 3. Perzentile, eine auffällige Dopplersonografie der Aa. uterinae bzw. der A. cerebri media (MCA) oder eine erniedrigte CPR (s. Abschnitt 1.4) die Diagnose einer Late-onset IUGR [27,19]. Oft ist auch die Differenzialdiagnostik zwischen einem SGA-Fetus und einer IUGR nicht eindeutig. Dazu sind nach Diagnose eines eingeschränkten fetalen Wachstums regelmäßige biometrische Kontrollen, CTG-Untersuchungen, Fruchtwassermengenbestimmungen sowie dopplersonografische Untersuchungen nötig [21]. In der prospektiven TRUFFLE-Studie zeigte sich ein Vorteil der Dopplersonografie des Ductus venosus gegenüber der Kurzzeitvariation (STV) im CTG in der Prognose des neurologischen Outcomes bei IUGR-Feten nach zwei Jahren [28].

Im unselektierten Niedrigrisikobereich konnten prospektive Studien keinen Vorteil der Dopplersonografie gegenüber der Ultraschallbiometrie in der Detektion von SGA-Feten zeigen [6]. Eine routinemäßige Ultraschallbiometrie kann im Vergleich zur Untersuchung aufgrund medizinischer Indikation bei Erstgebärenden im dritten Trimenon die Rate an unentdeckten

SGA-Feten und damit einhergehender perinataler Morbidität reduzieren [29]. Diese universellen, biometrischen Untersuchungen finden in Deutschland im Rahmen der durch die Mutterschaftsrichtlinien geregelten Screenings statt [13] (s. Abschnitt 1.3). Bei auffälligen Befunden finden engmaschige Nachkontrollen im mindestens zweiwöchigen Abstand statt [21].

Innerhalb dieser Arbeit erfolgte keine Differenzierung zwischen SGA- und IUGR-Feten. Feten mit einer IUGR sind als Untermenge in der Gruppe der SGA-Feten enthalten. Eingeschlossene Fälle wurden anhand des mindestens einmalig sonografisch ermittelten fetalen Schätzwichts unterhalb bzw. oberhalb der 10. Perzentile in SGA- bzw. AGA-Feten eingeteilt (s. Abschnitt 2.7).

Kardiotokografie (CTG)

Im 19. Jahrhundert wurde der fetale Herzschlag zum Nachweis eines intrauterinen Lebens genutzt. Der Genfer Chirurg Francois Isaac Mayor beschreibt im Jahr 1818 erstmalig die Auskultation fetaler Herztöne [19]. Jean Alexandre Lejumeau de Kergeradec berichtet der Pariser Akademie 1821 von der Entdeckung der fetalen Herztöne und schreibt ihnen Bedeutung in der Diagnose einer Schwangerschaft sowie des fetalen Zustands zu [30]. Ab der Mitte des 19. Jahrhunderts geriet die fetale Herzfrequenz (FHF) und deren physiologische Veränderung unter der Geburt in den Fokus [31]. Zunächst wurde zur Auskultation fetaler Herztöne ein Holzstethoskop verwendet, das Adolphe Pinard Ende des 19. Jahrhunderts für die Geburtshilfe modifizierte [19]. Zur kontinuierlichen Aufzeichnung der FHF wurde wenig später die Phonokardiografie genutzt. Als Pionier dieser Methode gilt Ernesto Pestalozza (1890) [19]. Auf diesem Gebiet gelang Konrad Hammacher 1962 in Zusammenarbeit mit der Firma Hewlett Packard der Durchbruch [30]. Dabei wurde ein technisches Gerät genutzt, das fetale Herztöne über ein Mikrofon hörbar macht und aufzeichnen konnte. Eine Besonderheit war hier die Bestimmung der Zeitintervalle der Herztöne, was erstmalig die Registrierung der FHF von Schlag zu Schlag ermöglichte [30]. Im Jahr 1906 unternahm Max Cremer erste Versuche einer Darstellung eines fetalen Elektrokardiogramms [32]. Erst 1958 publizierten Hon et al. ihre Erfahrungen mit der Ableitung des fetalen Elektrokardiogramms (EKG) durch die transabdominale Punktion [33]. Wenig später wurde diese Methode durch die direkte Ableitung des EKG über die Kopfhaut des in den Geburtskanal eingetretenen Fetus ersetzt [30]. Im Jahr 1968 kam das erste Kardiotokografiegerät auf den Markt [34]. Das dabei genutzte Ultraschall-dopplerverfahren zur Analyse der FHF wurde unter anderem 1969 von Mosler

beschrieben [35]. Ultraschallwellen werden hier von einer der mütterlichen Bauchwand anliegenden Sonde ausgesendet, vom fetalen Herzen reflektiert und wieder empfangen. Anhand des Dopplereffektes wird auf diese Weise die FHF ermittelt.

Die heutzutage im klinischen Alltag etablierte Kardiotokografie (CTG) registriert neben der FHF auch die uterine Kontraktilität (Wehentätigkeit) sowie teilweise auch Kindsbewegungen (Kineto-CTG) [36]. Insbesondere unter der Geburt kann die Integration von zusätzlichen Kanälen zur Erfassung mütterlicher Vitalparameter (Blutdruck, EKG, Sauerstoffsättigung) hilfreich sein. Kombinationen sind auch mit dem direkten, fetalen EKG-Messverfahren, der intrauterinen Druckmessung sowie der fetalen Pulsoxymetrie möglich [36]. Üblicherweise wird das CTG sowohl antepartal zur Geburtsvorsorge, als auch intrapartal zur Geburtsüberwachung eingesetzt. Die Bedienung des Geräts erfolgt durch Hebammen sowie das pflegerische und ärztliche Personal. Aufgezeichnet werden die FHF sowie die Wehentätigkeit antepartal üblicherweise über einen Zeitraum von 30 Minuten [25].

Die neue, computerisierte CTG-Auswertung (Oxford-CTG) nach Dawes et al. erlaubt die Objektivierung der Interpretation von CTG-Befunden [19]. Im antepartalen Monitoring führte das Oxford-CTG im Vergleich zum konventionellen CTG zu einer Verbesserung der Sensitivität sowie einer Verringerung falsch-positiver Befunde [25]. Besonderes Augenmerk richten aktuelle Studien auf die ausschließlich elektronisch erfassbare Kurzzeitvariation (STV), die auf eine fetale Kompromittierung zwischen der 25. und 38. SSW hinweisen kann [22]. Ein routinemäßiger Einsatz des computerbasierten CTG wird bisher nicht empfohlen [37].

Im Laufe der Zeit entwickelten sich verschiedene Scoring-Systeme zur diagnostischen Einordnung und vereinheitlichten Interpretation kardiotokografisch erfasster Befunde. Konrad Hammacher stellte 1974 auf dem Schweizerischen Gynäkologenkongress in Luzern den Hammacher-Score vor [38]. Dieser wurde für die ante- und intrapartale Erfassung genutzt und beschreibt die basale fetale Herzfrequenz (Baseline), Formen verschiedener Dezelerationen (Floatingline) sowie den Oszillationstyp (Fluktuation) [38]. Seine Bezeichnungen der Oszillationstypen als saltatorisch, undulatorisch, eingengt undulatorisch und silent finden bis heute Anwendung in der Beschreibung der FHF [30].

Im Jahr 1976 stellte Wolfgang M. Fischer den Fischer-Score vor, der ursprünglich für die Klassifizierung antepartaler CTGs entwickelt wurde [38]. Dieser beschreibt die fetale Basalfrequenz, die Bandbreite, die Anzahl an Nulldurchgängen, Akzelerationen sowie Dezelerationen [38]. Optimalerweise können hier ähnlich des Apgar-Schemas 10 Punkte vergeben werden. Bei einem Wert < 4 Punkten wird eine vitale Gefährdung des Feten angenommen [19]. Aktuell findet in Deutschland der FIGO-Score klinische Anwendung.

Dieser wurde nach der Internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO) benannt sowie von anderen Fachgesellschaften wie American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) sowie Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) modifiziert [39,40]. In die Bewertung des CTG gehen demnach folgende Parameter ein: Grundfrequenz, Bandbreite bzw. Variabilität, Akzelerationen und Dezelerationen [25]. Anhand definierter Grenzbereiche für die verschiedenen Parameter erfolgt anschließend die Klassifizierung des CTG als normal (N), suspekt (S) oder pathologisch (P). Bei einem als normal eingestuften CTG ist keine Intervention notwendig, da kein Risiko für eine Hypoxie bzw. Azidose vorliegt [37]. Ein suspektes CTG sollte Anlass zur engmaschigen Überwachung bzw. Wiederholung der Diagnostik sein. Zusätzlich können konservative Maßnahmen wie maternale Linksseitenlage, Flüssigkeitszufuhr, Senkung der maternalen Körpertemperatur mittels Paracetamol oder Tokolyse ergriffen werden [37]. Ein pathologisches CTG birgt ein hohes Risiko einer fetalen Hypoxie bzw. Azidose. Sofern konservative Maßnahmen bereits ausgeschöpft sind, sollte nach weiterer Diagnostik eine rasche Entbindung erfolgen [37]. Zu beachten ist hier die mit 50 % hohe Rate an falsch-positiven Befunden, die zu einer erhöhten Anzahl an vorzeitigen Geburtsbeendigungen per Sectio geführt hat [22].

Die Indikationen für die antepartale Anfertigung eines CTG sind in Anlage 2 der Mutterschaftsrichtlinien des G-BA geregelt [13] (s. Tabelle 3). Routinemäßig wird aktuell bei über 90 % der Schwangeren ein antepartales CTG angefertigt, was jedoch das perinatale Outcome im Niedrigrisikokollektiv nicht verbessert [39]. Selbst in Risikokollektiven konnten randomisierte Studien keine Verringerung perinataler Mortalität bzw. Morbidität durch das CTG zeigen [41,42]. Ein antepartales CTG ist indiziert bei dem Verdacht auf eine intrauterine Gefährdung des lebensfähigen Feten vor Geburtsbeginn [22]. Bei einer IUGR sollte zusätzlich eine computerbasierte CTG-Auswertung inkl. Analyse der STV erfolgen [22]. Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt, die zur Zeit überarbeitet wird, empfiehlt das antepartale CTG, um bei Risikoschwangerschaften Aufschluss über eine drohende kindliche Gefährdung zu erhalten [39]. Dabei sollte das CTG mit Instrumenten wie der Dopplersonografie, der Bestimmung der Fruchtwassermenge oder dem Kineto-CTG kombiniert werden, die Pathologien früher detektieren können.

Subpartal wird meist ein 30-minütiges Aufnahme-CTG zum Ausschluss einer fetalen Gefährdung und zum Nachweis von Uteruskontraktionen durchgeführt [22]. Bei initial unauffälligem CTG sollten weitere Kontrollen während der frühen Eröffnungsperiode alle 30

Minuten bis maximal 2 Stunden erfolgen [22]. In der späten Eröffnungsperiode, in der Austreibungsperiode sowie bei Risikokonstellationen oder Komplikationen sollte eine kontinuierliche CTG-Überwachung erfolgen. Bei pathologischen CTG-Mustern ist eine umgehende operative Geburtsbeendigung anzustreben [37]. Die subpartal ebenfalls hohe Rate falsch-positiver CTG-Befunde kann hier durch den ergänzenden Einsatz einer Fetalblutanalyse (FBA) bzw. Mikroblutuntersuchung (MBU) reduziert werden [39].

Tabelle 3: Indikationen zur Kardiotokografie (CTG) während der Schwangerschaft nach den Mutterschaftsrichtlinien des G-BA

Indikationen zur erstmaligen CTG	Indikationen zur CTG-Wiederholung
<ul style="list-style-type: none"> – in der 26. und 27. SSW drohende Frühgeburt – ab der 28. SSW <ul style="list-style-type: none"> • Auskultatorisch festgestellte Herztonalterationen • Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> – CTG-Alterationen <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende Tachykardie (> 160 bpm) • Bradykardie (< 100 bpm) • Dezeleration(en) (auch wiederholter Dip null) • Hypooszillation, Anoszillation • Unklarer Kardiotokogramm-Befund bei Verdacht auf vorzeitige Wehentätigkeit • Mehrlinge • Intrauteriner Fruchttod bei früherer Schwangerschaft • Verdacht auf Plazentainsuffizienz nach klinischem oder biochemischem Befund • Verdacht auf Übertragung • Uterine Blutung – Medikamentöse Wehenhemmung

Ultraschallscreening

Nach dem 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichten Leitfaden bedeutet Screening das organisierte Erkennen von Erkrankungen in der asymptomatischen Bevölkerung [43]. Im Fall einer Schwangerschaft können durch eine solche Screening-Untersuchung Auskünfte über erhöhte Risiken gegeben werden und zu einer informierten Entscheidungsfindung über das weitere Vorgehen beitragen. Bereits 1968 publizierten Wilson und Jungner für die WHO zehn bis heute gültige Grundsätze, die Bezug auf Nutzen, Schaden, Effektivität und Kosten einer Screeningmethode nehmen [44].

Mit der Neufassung der Mutterschaftsrichtlinien 1979 wurden in der Bundesrepublik Deutschland weltweit erstmalig zwei sonografische Untersuchungen in die Schwangerschaftsvorsorge integriert [45]. Dabei stand die Suche nach Fehlbildungen vorerst im Hintergrund. Zwei Jahre später führte Hansmann das Drei-Stufen-Konzept ein, das Ultraschallscreenings nach Qualifikation des Untersuchenden einteilte [46]. Dies reicht bis heute von der flächendeckenden Basisdiagnostik nach Mutterschutzrichtlinien (Stufe I) bis zur Abklärung auffälliger Befunde durch zertifizierte DEGUM-Mitglieder (Stufe II und III) [47]. Danach beinhaltet Stufe I den Nachweis einer intakten, intrauterinen Schwangerschaft, die Klassifizierung von Mehrlingsgraviditäten und die Datierung des Gestationsalters [13]. Die Stufen II und III bezeichnen ein erweitertes Screening, dem Risikokollektive zugeführt werden sollten. Bestandteile sind das Fehlbildungsscreening (Feindiagnostik, fetale Echokardiografie) sowie das genetische Screening [10].

Im Jahr 1995 wurden die Mutterschaftsrichtlinien durch eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung („Dreipunktscreening“) ergänzt und der Schwerpunkt verlagerte sich zunehmend zur Fehlbildungsdiagnostik [10]. Während einer Schwangerschaft sind nach der aktuellen Fassung der Mutterschaftsrichtlinien des G-BA drei Ultraschalluntersuchungen im B-Mode-Verfahren (s. Abschnitt 1.3.1) empfohlen [13]. Diese dienen insbesondere zur Evaluation der fetalen Biometrie und der Feststellung von Entwicklungsstörungen.

1.3.1 Dopplersonografie

Im Jahr 1842 beschrieb Christian Doppler erstmals das Prinzip, dass sich die Frequenz von empfangenen Schallwellen ändert, wenn sich Sender und Empfänger aufeinander zu bzw. voneinander wegbewegen („Doppler-Effekt“) [48]. In der Medizin machte man sich diesen Effekt zunutze, um das Strömungsverhalten in Blutgefäßen zu erfassen. Dabei werden Ultraschallwellen von den korpuskulären Blutbestandteilen reflektiert. Die ersten dopplersonografischen Untersuchungen der A. umbilicalis (UA) unternahmen Fitzgerald und Drumm mit einem Continuous-Wave-Doppler (kurz CW-Doppler) im Jahr 1977 [49]. McCallum verwendete 1978 ein gepulstes Dopplerverfahren (engl. Pulsed-Wave-Doppler, kurz PW-Doppler), das zwischen arteriellen und venösen Gefäßen differenzieren konnte [50]. Im Jahr 1984 eröffnete die Duplexsonografie die Möglichkeit, die Funktion eines Pulsed-Wave-Dopplers mit einem normalen Ultraschallbild (B-Bild) zu kombinieren [51]. Wenig später kam die farbkodierte Darstellung als weiteres Feature hinzu, welches die Identifizierung von perfundierten Arealen erleichtert und die Flussrichtung anzeigt. Dopplerfrequenzkurven können quantitativ und qualitativ ausgewertet werden [6]. Die quantitative Signalanalyse dient

zur Berechnung der Blutflussgeschwindigkeit sowie des zirkulierenden Blutvolumens. Voraussetzung für letztere ist die Kenntnis des Gefäßdurchmessers und des Einfallswinkels des Dopplerstrahls. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten gestaltet sich dies oft schwierig und birgt erhebliche Fehlerquellen. Aus diesem Grund hat sich die winkelunabhängige qualitative Signalanalyse etabliert. Um die Validität der Messergebnisse zu gewährleisten, bietet es sich an, den Schallwinkel auch bei dieser Methode $< 60^\circ$ zu halten [6].

Aus quantitativ erfassten Geschwindigkeitswerten können verschiedene normierte Indizes berechnet werden. Diese ermöglichen die quantitative Beurteilung der Hämodynamik in Blutgefäßen und damit auch bestimmter Krankheitsbilder. Zur Beurteilung von möglichen Stenosen werden folgende Dopplerindizes genutzt [6,10,51]:

Pulsatility-Index (PI) nach Gosling und King (1974):

$$PI = \frac{A - B}{v_{mean}} \quad \text{Formel 1}$$

A maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit
 B maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit
 v_{mean} mittlere Maximalgeschwindigkeit

Resistance-Index (RI) nach Pourcelot (1974):

$$RI = \frac{A - B}{A} \quad \text{Formel 2}$$

A maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit
 B maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit

Die Indizes gemäß *Formel 1* und *Formel 2* können nahezu winkelunabhängig ermittelt werden und sind dadurch gut reproduzierbar sowie interpretierbar. Sie beschreiben die Differenz zwischen der systolischen und diastolischen Blutflussgeschwindigkeit und sind somit ein Maß für den Gefäßwiderstand [52]. Erhöht sich der Widerstand, sinkt die enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit und es kommt zu einer Erhöhung beider Dopplerindizes.

Bei der Untersuchung wird zunächst das entsprechende Blutgefäß im B-Bild (ggf. mittels farbkodierter Darstellung) aufgesucht und nach Einstellen des Dopplerfensters zeitgleich mithilfe des Pulsed-Wave-Dopplers das Strömungsprofil (Dopplerkurve) dargestellt (s. Abbildung 5). Dabei empfiehlt es sich, das Dopplersignal über mehrere Zyklen aufzuzeichnen,

um valide Ergebnisse zu erhalten. Die Kombination dieser beiden Verfahren wird als Duplexsonografie bezeichnet [51]. Anhand der per Doppler erfassten Amplituden für die systolische sowie enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit werden die Dopplerindizes (PI, RI) durch geräteintegrierte Berechnung ermittelt.

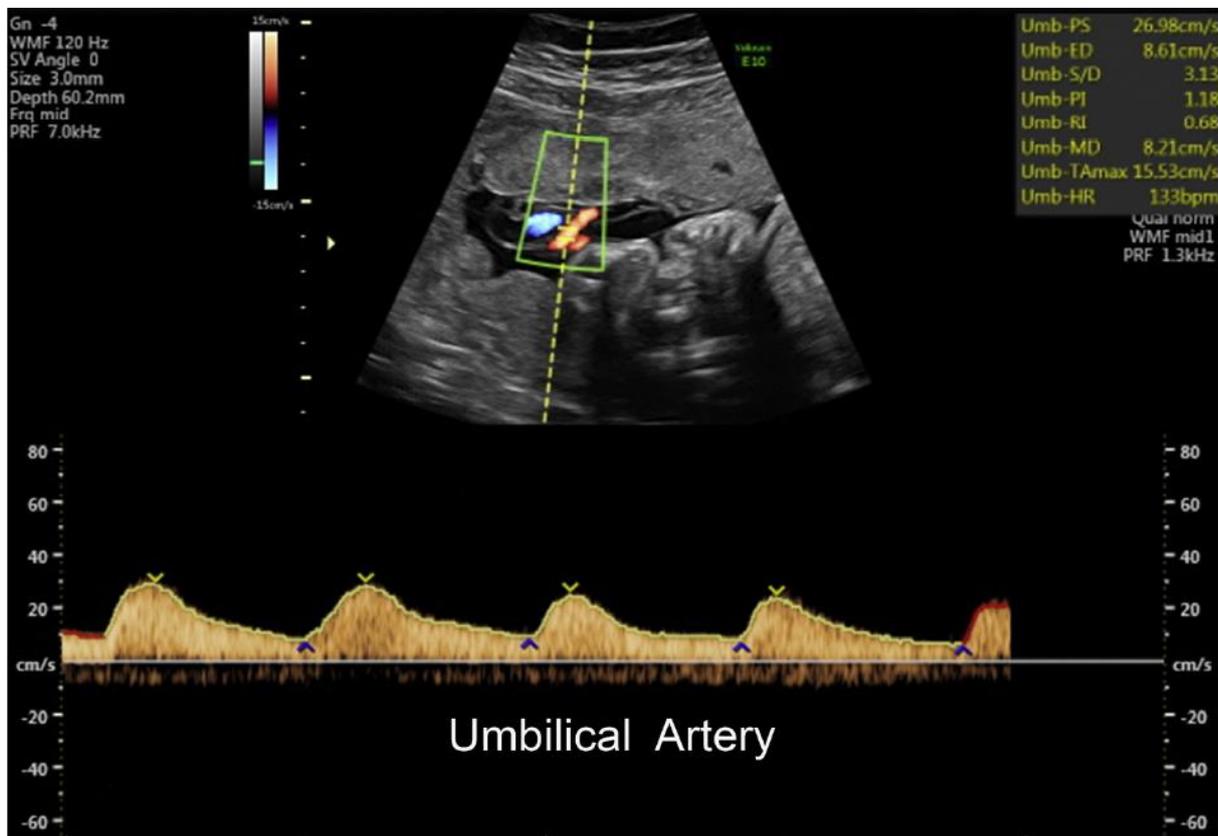


Abbildung 5: Duplexsonografie der A. umbilicalis [53]

In der Pathophysiologie einer IUGR spielen Störungen der Hämodynamik eine große Rolle [6]. Um uteroplazentare sowie fetale Strömungsverhältnisse beurteilen zu können, hat sich die dopplersonografische Untersuchung bestimmter Blutgefäße etabliert. Dazu gehören die A. umbilicalis (UA), die Aa. uterinae, der Ductus venosus, die fetale Aorta sowie die A. cerebri media (MCA) des Fetus.

Die UA ist primär verantwortlich für die fetoplazentare Durchblutung und ist im B-Bild leicht aufzufinden (s. Abbildung 5). Es wird ein frei im Fruchtwasser flottierender Abschnitt der Nabelschnur aufgesucht und der Schallkopf parallel dazu mit einem möglichst kleinen Schallwinkel positioniert [6]. Dabei spielt es eine untergeordnete Rolle, welche der beiden Nabelschnurarterien untersucht wird. Unterscheiden sich die Messwerte der Blutflussgeschwindigkeit beider Gefäße beispielsweise aufgrund unterschiedlicher Lumina,

wird auf den höheren Wert Bezug genommen [6]. Üblicherweise stellt sich das Dopplersignal der Nabelschnur schwach pulsatil dar [6].

Acharya et al. fanden heraus, dass die Dopplerindizes der UA mit zunehmender SSW sinken [54]. Aufgrund der ausreifenden Plazentazotten kommt es zu einer Erhöhung der enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeit und der Gefäßwiderstand sinkt [52]. Außerdem ist ein Anstieg der Indizes umgekehrt proportional mit dem Plazentagewicht sowie dem Geburtsgewicht assoziiert [54]. Aus der wissenschaftlichen Literatur ist weiterhin bekannt, dass dopplersonografische Untersuchungen der UA bei Risikoschwangerschaften zu einer signifikanten Reduktion perinataler Todesfälle geführt haben [55]. Ebenso konnten durch die Dopplersonografie auch die Raten an Geburtseinleitungen und Kaiserschnittentbindungen gesenkt werden. Im Fall einer IUGR wird von Fachgesellschaften ein präpartales dopplersonografisches Monitoring empfohlen [56,21]. Feten mit einer Wachstumsrestriktion zeigten bei unauffälligen dopplersonografischen Untersuchungen geringe perinatale Mortalität sowie ein geringes Risiko für ein schlechtes perinatales Outcome [57]. Als pathologisch gelten je nach Quelle PI- und RI-Werte $> 90.$ oder $95.$ Perzentile. Bei pathologisch reduzierter Plazentaperfusion kommt es zu einer Abnahme des enddiastolischen Blutflusses bis hin zum Nullfluss (Absent end-diastolic flow, AED) und zum Umkehrfluss (Reverse end-diastolic flow, RED) [6,13,21] (s. Abbildung 6). Letztere Befunde sind nahezu immer mit einem schlechteren neonatalen Outcome assoziiert. Bei Vorliegen eines RED-flow zeigte sich eine fünffach erhöhte perinatale Mortalität gegenüber dem Nachweis eines AED-flow [58].

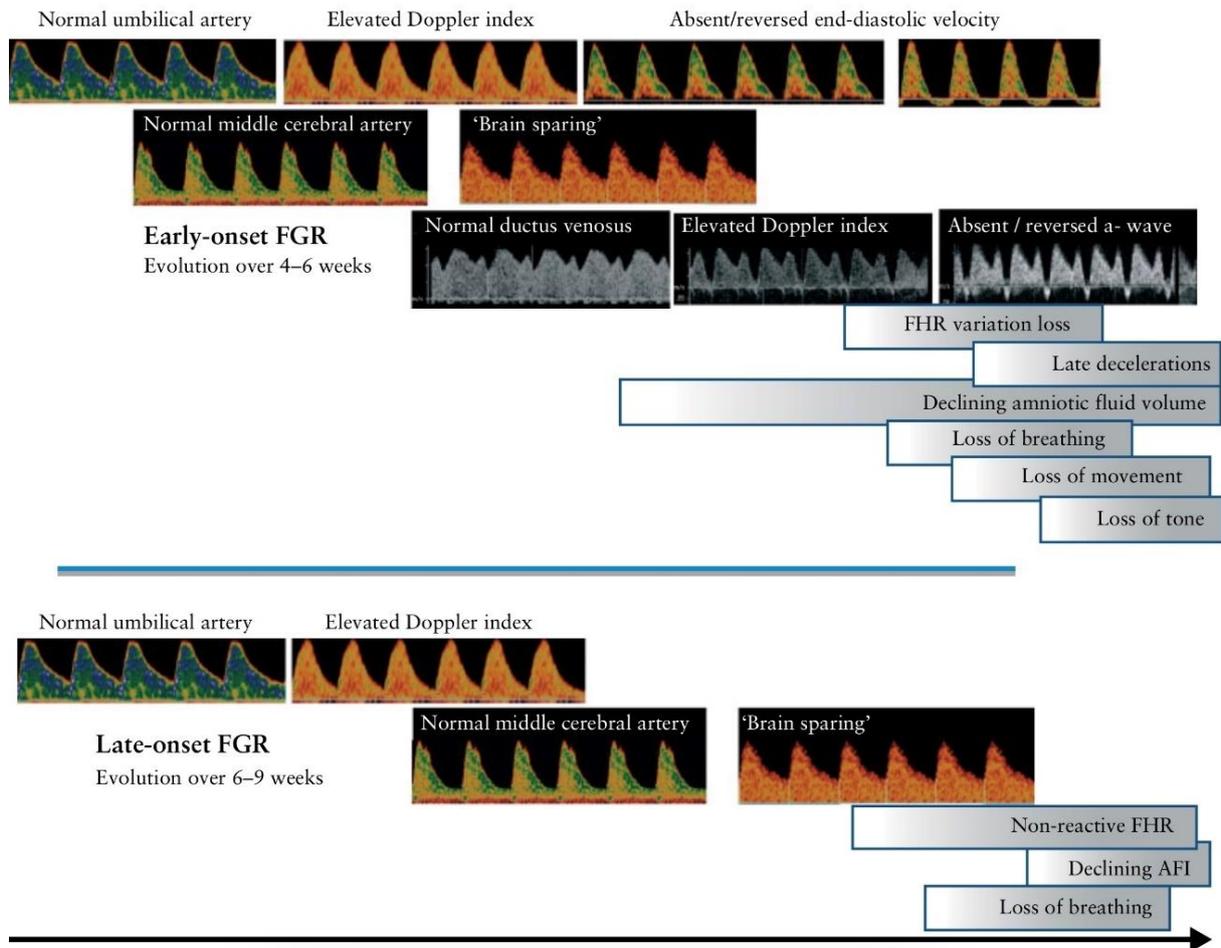


Abbildung 6: Pathologische Veränderungen der dopplersonografischen Flusskurve bei Early-onset IUGR und Late-onset IUGR [59]

Die MCA repräsentiert die fetalen zerebralen Kreislaufverhältnisse (s. Abbildung 7). Im Ultraschall kann das Gefäß in transversaler Ebene auf Höhe des biparietalen Durchmessers dargestellt werden [6]. Mittels Farbdoppler kann anschließend der Circulus Willisii sichtbar gemacht werden. Das Dopplersignal der MCA stellt sich hoch pulsatil dar [6]. In diesem Gefäß sinken die sonst eher hohen Dopplerindizes im Lauf der Schwangerschaft ebenfalls ab. Dies ist durch die physiologische Umverteilung des Blutvolumens zugunsten des fetalen Gehirns im Zeitraum unmittelbar vor der Geburt bedingt (sog. „Termineffekt“). Ebenso können niedrige Indizes auch ein Hinweis auf fetale Hypoxie oder eine IUGR sein [60]. Unter hypoxämischen Bedingungen kommt es zur Dilatation zerebraler Gefäße, um im Rahmen einer Zentralisation den Blutfluss für das Gehirn aufrecht zu erhalten (sog. „Brain-sparing Effekt“, s. Abbildung 6). In der Folge sinken der zerebrale Gefäßwiderstand und somit ebenfalls die Dopplerindizes. Als pathologisch gelten ein PI oder RI $< 5.$ bzw. 10. Perzentile. SGA-Feten mit einem abnormalen PI der MCA weisen ein höheres Risiko für eine abnormale fetale Herzfrequenz, eine Verlegung

in die Neonatologie sowie perinatale Todesfälle auf [61]. Insbesondere bei spät wachstumsretardierten Feten (Late-onset IUGR), die initial unauffällige Dopplerindizes der UA und MCA aufwiesen, fiel ein deutlicher Abfall des PI der MCA von der 37. SSW bis zur Geburt auf, während der PI der UA weiterhin blande blieb [62]. Im Rahmen der groß angelegten TRUFFLE-Studie konnte bei früh wachstumsretardierten Feten ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem höheren PI der MCA und einem neonatalen Überleben ohne schwere Morbidität nachgewiesen werden [60]. Außerdem zeigte sich bei dieser Gruppe ein zweijähriges Überleben mit normalem neurologischem Outcome. Die maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax) der MCA steigt im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich an und verringert sich kurz vor der Geburt bzw. bei fetalem Distress [63]. Damit prognostiziert die Vmax der MCA perinatale Mortalität besser, als der PI der MCA und könnte klinisch in Kombination mit letzterem eingesetzt werden. Auch in der Diagnose einer fetalen Anämie kristallisierte sich die Vmax der MCA als sensitive, nichtinvasive Methode heraus [64].

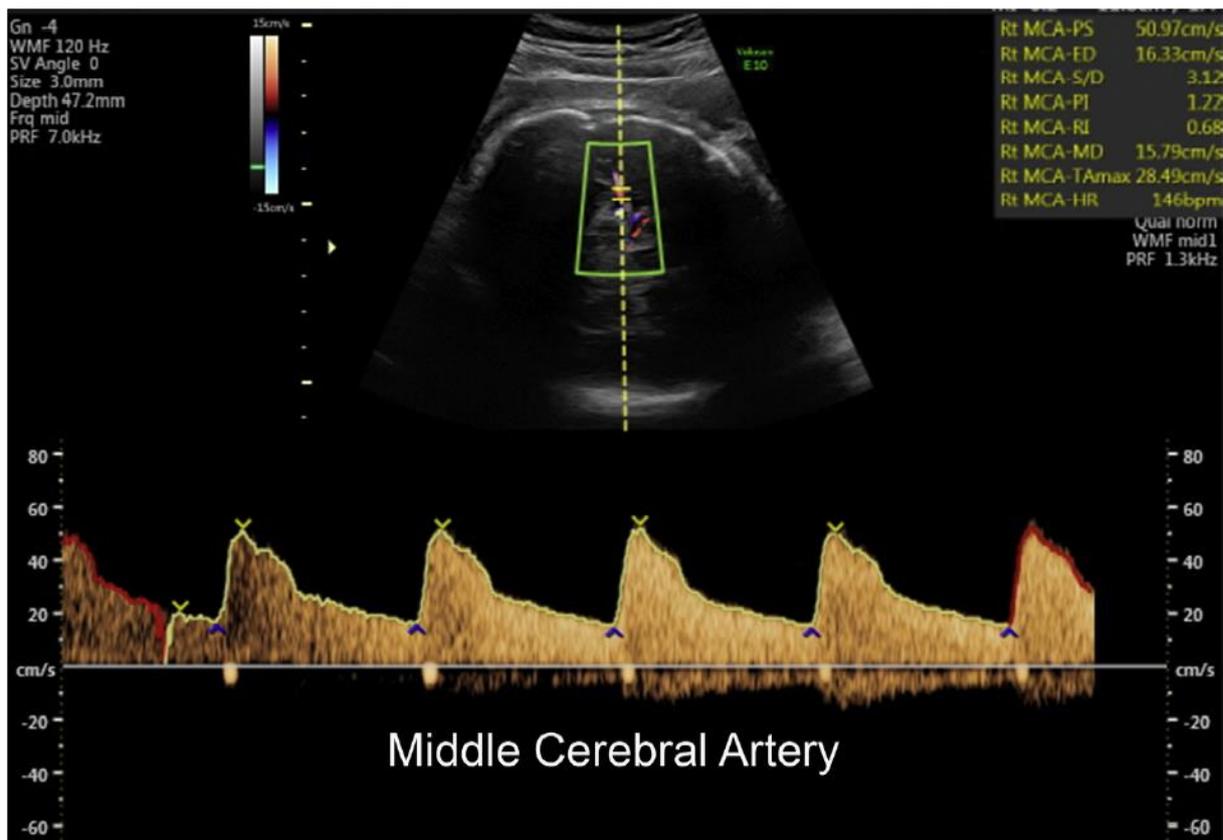


Abbildung 7: Duplexsonografie der A. cerebri media [53]

Die Mutterschaftsrichtlinien des G-BA sehen in ihrer Anlage 1d dopplersonografische Untersuchungen zur Vorsorge nur für Risikokollektive in der zweiten Schwangerschaftshälfte

vor [13]. Dazu zählen der Verdacht auf eine IUGR, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Z. n. SGA-Geburt oder intrauterinem Fruchttod und Z. n. Präeklampsie oder Eklampsie. Weiterhin stellen auch Auffälligkeiten im CTG, ein begründeter Verdacht auf eine fetale Erkrankung, fetale Herzfehler und Mehrlingsschwangerschaften mit diskordantem Wachstum eine Indikation zur Dopplersonografie dar. Zu den erweiterten Indikationen zählen auch maternaler Diabetes mellitus, Nephropathien, Gerinnungsstörungen sowie Autoimmunerkrankungen mit Gefäßbeteiligung [19].

Die aktuelle S2k-Leitlinie zur IUGR spricht eine starke Empfehlung für die Durchführung einer Dopplersonografie der UA im Management einer IUGR aus. In Studien konnte die perinatale Mortalität bei Hochrisikoschwangerschaften durch die Untersuchung deutlich verringert werden [21]. Das Untersuchungsintervall sollte an das Risikoprofil und die vorliegenden Befunde angepasst werden. Zweiwöchentliche Kontrollen werden bei einer frühen IUGR empfohlen [21]. Bei einem PI der UA $> 95.$ Perzentile sollten wöchentliche Kontrollen durchgeführt werden; bei einem ARED-flow (Absent or reverse end-diastolic flow) engmaschige Kontrolluntersuchungen. Zusätzlich sollte die Erhebung eines dopplersonografischen Befundes der MCA erfolgen. Die vorzeitige Entbindung eines IUGR-Fetus mit pathologischer Dopplersonografie sollte ab der 37. SSW angestrebt werden und kann auch bereits früher unter Einbeziehung des Gestationsalters in Erwägung gezogen werden [21]. Liegt ein Reverse flow (RED) der UA vor, sollte die Entbindung spätestens mit 32 SSW erfolgen, wohingegen ein Zero flow (AED) eine Geburt spätestens mit 34 SSW rechtfertigt [25]. Eine Terminüberschreitung sollte beim isolierten SGA-Fetus ohne Begleitpathologien vermieden werden. Die Entbindung kann hier ab der 38. SSW in Erwägung gezogen werden [21]. Hinsichtlich des Entbindungsmodus ist bei einer IUGR nicht zwingend eine Sectio erforderlich. Selbst bei einer erhöhten Pulsatilität der UA $> 95.$ Perzentile kann eine Einleitung durchgeführt und eine vaginale Geburt unter kontinuierlicher Überwachung angestrebt werden [25]. Bei einem ARED-Flow der UA sowie in sehr frühen Schwangerschaftswochen ist eine Schnittentbindung indiziert [21]. Im Rahmen der multizentrischen GRIT-Studie wurden 588 IUGR-Feten zwischen der 24. und 36. SSW randomisiert entweder sofort oder nach primärem Zuwarten entbunden. Der Entbindungszeitpunkt divergierte um 4 Tage und beide Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der perinatalen Mortalität [65]. Auch nach zwei Jahren konnte keine Differenz in Bezug auf schwere Behinderungen oder Todesfälle dargestellt werden [65].

Bei anamnestischen Auffälligkeiten ist die Dopplersonografie als Screeninguntersuchung im Risikokollektiv anzusehen. Für eine generelle dopplersonografische Untersuchung der UA im Verlauf einer unauffälligen Schwangerschaft existiert bisher keine Evidenz [19].

In dieser Arbeit werden die Begriffe Ultraschall und Sonografie synonym verwendet.

1.4 Cerebro-plazentare Ratio (CPR)

Mithilfe der cerebro-plazentaren Ratio (CPR) können Aussagen über eine Umverteilung des fetalen Blutvolumens als Reaktion auf eine metabolische Veränderung getroffen werden. Definiert wird die CPR durch den Quotienten der Dopplerindizes der fetalen A. cerebri media (MCA) und der A. umbilicalis (UA). Üblicherweise wird dazu der Pulsatility Index (PI) (s. *Formel 1*) verwendet [53]. Der Parameter errechnet sich wie folgt:

$$\text{CPR} = \frac{PI_{MCA}}{PI_{UA}} \quad \text{Formel 3}$$

PI_{MCA} Pulsatility Index der A. cerebri media

PI_{UA} Pulsatility Index der A. umbilicalis

Befindet sich der Fetus in einem hypoxischen Zustand oder einer Wachstumsverzögerung, dilatieren die zerebralen Gefäße, um den Blutfluss für das Gehirn zu erhalten (sog. „Brain-sparing Effekt“) [60]. Diese erhöhte enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit zeigt sich in erniedrigten Dopplerindizes (PI, RI) der MCA. Weiterhin erhöht sich der plazentare Blutflusswiderstand und die enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit in den Nabelschnurgefäßen fällt ab [53]. Dies resultiert in erhöhten Dopplerindizes der UA. Als Folge dieser Perfusionsänderung sinkt die CPR.

Bereits im Jahr 1987 wurde die CPR von Arbeille et al. erstmalig beschrieben. In ihrer Studie zeigten sie an 40 normal verlaufenden Schwangerschaften, dass der zerebrale Gefäßwiderstand höher als der Widerstand innerhalb der plazentaren Gefäße ist und die CPR damit während der gesamten Schwangerschaft >1 ist [1]. Weiterhin zeigte die CPR eine höhere Sensitivität, als beide Dopplerindizes für sich allein. Seitdem ist die CPR Forschungsgegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Studien. So bestätigten Gramellini et al. im Jahr 1992 mit ihrer Untersuchung an 45 AGA- und 45 SGA-Feten, dass die CPR im Hinblick auf die Prognose eines schlechten perinatalen Outcomes eine höhere Sensitivität und Spezifität zeigt, als die

Dopplerindizes der UA und der MCA für sich allein [66]. Diese Studie setzte den Cut-off der CPR bei 1,08 an. Im Jahr 1995 untersuchten Arbeille et al. an acht Schafsfeten die Korrelation zwischen akuter Hypoxie – ausgelöst durch Kompression der maternalen Aorta und der Nabelschnurarterie – und verschiedenen Dopplerparametern. Die CPR zeigte in beiden Fällen einen deutlichen Zusammenhang mit dem Sauerstoffpartialdruck (pO₂) an (Kompression maternale Aorta $r = 0,65$, Kompression Nabelschnurarterie $r = 0,70$) [67]. Bahado-Singh et al. dokumentierten 1999 einen Zusammenhang einer erniedrigten CPR mit perinataler Morbidität und Mortalität bei Feten vor der 34. SSW [68]. Im Jahr 2003 bestätigten Baschat und Gembruch anhand von 306 Schwangerschaften eine Korrelation der CPR mit dem Schwangerschaftsalter und ermittelten entsprechende Referenzwerte [69]. Zwei Jahre später verglichen Odibo et al. bei 183 Schwangerschaften die Aussagekraft dieser auf das Gestationsalter bezogenen Referenzwerte mit dem absoluten Cut-off von 1,08. Dabei ergaben sich keine relevanten Unterschiede bezüglich der Sensitivität und Spezifität verglichen mit anderen Grenzwerten [70]. Auch hier konnte bei SGA-Feten ein Zusammenhang zwischen einer abnormalen CPR und einem schlechten neonatalen Outcome hergestellt werden.

Ebbing et al. veröffentlichten 2007 weitere Referenztabellen für Dopplerindizes der MCA sowie der CPR, die anhand von Doppleruntersuchungen bei 161 normal verlaufenden Schwangerschaften berechnet wurden [71]. Im Jahr 2011 untersuchten Cruz-Martínez et al. 210 SGA-Feten und fanden dabei heraus, dass ein PI der MCA < 5. Perzentile ein erhöhtes Risiko für eine Sectio aufgrund fetalen Distresses oder eine neonatale Azidose darstellt. Dies traf ebenfalls für SGA-Feten mit einem normwertigen PI der MCA sowie einer CPR < 5. Perzentile zu [72]. Bei 171 Late-onset SGA-Feten wiesen Oros et al. im dritten Trimester einen durchschnittlichen Abfall des PI der MCA sowie der CPR nach und schlugen beide Parameter für den Einsatz in der klinischen Überwachung dieses Risikokollektivs vor [62].

Die prospektive PORTO-Studie untersuchte 881 IUGR-Schwangerschaften und ermittelte für den Grenzwert 1,0 der CPR eine Sensitivität von 66 % sowie eine Spezifität von 85 % [73]. Für die Schwelle bei 1,08 konnte eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 80 % nachgewiesen werden. In der Gruppe der IUGR-Feten mit einer CPR < 1 hatten 18 % ein schlechtes perinatales Outcome, wohingegen lediglich 2 % der Feten mit einer CPR ≥ 1 ein ungünstiges Outcome vorwiesen [73]. Figueras et al. ermittelten 2014 an 509 Schwangerschaften mit SGA-Feten ein Modell zur Risikobestimmung. Die besten Parameter zur Prognose eines schlechten neonatalen Outcomes waren eine CPR < 10. Perzentile, ein PI der A. uterina > 95. Perzentile und ein fetales Schätzwicht < 3. Perzentile (Sensitivität 82,8 %, Spezifität 47,7 %) [74].

Im Jahr 2015 zeigten Morales-Rosello et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erniedrigten CPR und einem abnormalen Nabelschnur-pH bei AGA-Feten [75]. DeVore sowie Khalil et al. empfehlen den Einsatz der CPR nicht nur bei SGA-Feten, sondern legen die Ermittlung des dopplersonografischen Parameters ebenfalls für die Evaluation von AGA-Feten nahe [53,76]. In einer Metaanalyse von Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al. konnte 2018 festgestellt werden, dass sich die CPR in Bezug auf die Prognose einer sekundären Sectio sowie eines schlechten neonatalen Outcomes präziser darstellt, als die isolierten PI der UA bzw. MCA [77]. Im gleichen Jahr wiesen Conde-Agudelo et al. in einer weiteren Metaanalyse einen starken Zusammenhang zwischen einer abnormalen CPR und perinataler Mortalität insbesondere bei früher fetaler Wachstumsrestriktion nach [78].

Die Fetal Medicine Foundation erstellte 2019 in einer groß angelegten Querschnittsstudie an über 72.000 Schwangeren vom Gestationsalter abhängige Referenzwerte für die PI der UA und MCA sowie für die CPR. Dabei fielen für den PI der MCA sowie für CPR steigende Werte auf, die ihren Höhepunkt zwischen der 32. – 34. SSW fanden und anschließend bis zu Geburt abfielen [79]. Außerdem zeigten sich Abweichungen von den Normwerten entsprechend dem mütterlichen Alter, Body-Mass-Index (BMI), der ethnischen Herkunft und Parität. Perzentilenwerte der Dopplerindizes sowie der CPR können mithilfe eines webbasierten Rechners der Fetal Medicine Foundation online ermittelt werden.

Dall'Asta et al. führten in den Jahren 2016 und 2017 eine prospektive, multizentrische Studie an 562 Schwangerschaften durch. Die Daten, die 2019 veröffentlicht wurden, zeigten eine mehr als dreifach höhere Rate an Sectiones aufgrund fetalen Distresses bei Schwangeren mit einer CPR < 10. Perzentile [80]. Im Jahr 2020 veröffentlichten Acharya et al. geschlechtsbezogene Referenzwerte für die CPR sowie die umbilico-cerebrale Ratio (UCR), die in einer longitudinalen Beobachtungsstudie an fast 300 Schwangerschaften ermittelt wurden. Insbesondere vor der 33. SSW wiesen weibliche Feten eine niedrigere CPR als männliche Feten auf [81].

In der aktuellen S2k-Leitlinie zur IUGR wird mit starkem Konsens auf die Nützlichkeit der CPR im Überwachungsmanagement wachstumsretardierter Feten verwiesen. Für diese Risikogruppe ist aus der wissenschaftlichen Literatur der Zusammenhang einer abnormal niedrigen CPR mit einem schlechten perinatalen Outcome bekannt [21]. Weiterhin wird eine „offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit“ zur Entbindung ab der 38. SSW bei erniedrigter CPR ausgesprochen.

Bisherige Ergebnisse zeigen, dass die Einbeziehung der CPR in Routineuntersuchungen von Schwangeren hilfreich bei der Identifikation von Feten mit erhöhtem Risiko für ein beeinträchtigtes Outcome sein könnte [53]. Uneinigkeit herrscht bisher über den Grenzwert der CPR, der präzise das Outcome des Kindes vorhersagt. Häufig wird der Cut-off < 1 , $< 1,08$ oder < 5 . Perzentile angesetzt [53]. Aktuelle wissenschaftliche Studien verweisen auf die Integration der CPR in ein zuverlässiges geburtshilfliches Screening statt deren isolierte Betrachtung [82]. Die CPR eröffnet zahlreiche Möglichkeiten im Bereich der Geburtshilfe, die in weiteren Studien zu evaluieren sind.

In der vorliegenden Arbeit wird eine CPR unterhalb des Grenzwertes von 1,08 als niedrig bzw. abnormal bezeichnet.

1.5 Neonatales Outcome

Für das neonatale Outcome existiert bisher keine einheitliche Definition. In dieser sowie in anderen wissenschaftlichen Arbeiten wird der Begriff zur Definition des kindlichen Zustands unmittelbar nach der Geburt genutzt. In der Literatur werden häufig auch Synonyme eingesetzt. So verwendet DeVore den Begriff „neonatal outcome“ [53], Figueras et al. „perinatal outcome“ [27] und Khalil et al. „pregnancy outcome“ [76].

Im Allgemeinen bezeichnet der Begriff „perinatal“ den Zeitraum unmittelbar um die Geburt, während sich „neonatal“ auf die Neugeborenenperiode bezieht.

In der vorliegenden Arbeit werden die Begriffe neonatales Outcome und perinatales Outcome synonym verwendet.

Die perinatale Medizin ist an der Schnittstelle von Geburtshilfe und Neonatologie angesiedelt. Die Effektivität geburtshilflicher Maßnahmen kann sich im Outcome des Neugeborenen widerspiegeln. Einheitlich definierte Parameter zur neonatalen Zustandsbeschreibung dienen an dieser Stelle der Objektivierung erhobener Befunde. Bei mindestens 90 % aller Geburten findet eine einfache Erstversorgung ohne zusätzliche Maßnahmen statt [83]. Diese beinhaltet unter anderem die Evaluation des kindlichen Zustands sowie die Risikoeinschätzung für eine Reanimation.

Zur klinischen Ersteinschätzung Neugeborener wird bis heute der 1953 von Virginia Apgar beschriebene Apgar-Score verwendet [84]. Dieser beinhaltet die Parameter Herzfrequenz, Atmung, Hautkolorit, Muskeltonus und Reflexirritabilität (Absaugreflexe). Für jeden der

Parameter werden 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt durch Geburtshelfende jeweils 0 bis 2 Punkte vergeben. Apgar-Werte ≥ 7 stehen für eine gute neonatale Adaptation und bedürfen meist keiner Intervention. Bei niedrigen Werten können zusätzliche Maßnahmen wie Absaugung, Atemunterstützung bis hin zur Reanimation angezeigt sein. Damit ermöglicht der Apgar-Score eine standardisierte Zustandsbeschreibung von Neugeborenen und gibt Aufschluss über die Notwendigkeit ergänzender Maßnahmen. Prospektive Studien ergaben einen Zusammenhang zwischen niedrigen 5-Minuten-Apgar-Werten und neonataler Mortalität sowie Gehirnschädigungen [85,86]. Allerdings zeigen $> 90\%$ der Kinder mit einem 5-Minuten-Apgar von 0 – 3 eine unauffällige Entwicklung [87]. Weiterhin stellt sich der Apgar-Score in der Beschreibung seiner Parameter äußerst subjektiv dar.

Zusätzlich zum Abnabelungszeitpunkt, der Lagerung sowie der Ermittlung des Apgar-Scores ist in der S2k-Leitlinie „Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik“ auch die Erhebung des Säure-Basen-Status beschrieben [88]. Dieser soll wenige Minuten nach der Geburt aus dem Blut der Nabelarterie sowie der Nabelvene erhoben werden und gibt Aufschluss über den pH-Wert, den Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) und den Base Excess (BE). Meist bezieht sich die wissenschaftliche Literatur dabei auf den pH-Wert der Nabelarterie. Reife gesunde Neugeborene weisen einen durchschnittlichen Nabelarterien-pH von 7,24 auf [88]. Unterhalb eines pH-Werts von 7,20 wird von fetaler Azidose gesprochen [19]. Für einen Nabelarterien-pH $< 7,20$ konnte von Baschat et al. ein Zusammenhang mit neonataler Mortalität gezeigt werden [89].

Unmittelbar nach der Geburt erfolgt außerdem die Erstuntersuchung U1 durch anwesende Geburtshelfende [19,88]. Bei gestörter postnataler Adaptation kann das Hinzuziehen von neonatologischem Fachpersonal erfolgen. Besteht der Verdacht auf eine vitale Gefährdung des Neugeborenen bzw. die Notwendigkeit zur Durchführung weiterführender Maßnahmen, wird eine Verlegung in die Neonatologie angestrebt. Dies stellt in Kombination mit der Aufenthaltsdauer auf der neonatologischen (Intensiv-)Station (NICU) einen weiteren häufig genutzten Parameter zur Definition des neonatalen Outcomes dar.

Als weitere Parameter können die neonatale Morbidität und Mortalität herangezogen werden. Beispiele für schwere neonatale Krankheiten, die insbesondere bei Frühgeborenen auftreten, sind das Atemnotsyndrom (RDS), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), intraventrikuläre Blutungen (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und nekrotisierende Enterokolitis (NEC) [60,70,66]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden aktuelle Studien in Bezug auf die Wahl der Parameter zur Quantifizierung des neonatalen Outcomes verglichen (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Parameter zur Quantifizierung des neonatalen Outcomes (+ symbolisiert die Verwendung des jeweiligen Parameters durch die jeweiligen Autoren; Übersicht gemäß den Ergebnissen eigener Literaturrecherchen)

Neonatales Outcome	Gramel -lini et al. [66] 1992	Odibo et al. [70] 2005	Prior et al. [90] 2013	Flood et al. [73] 2014	Figue- ras et al. [27] 2015	Mon- teith et al. [91] 2016	Khalil et al. [76] 2017	Dall'- Asta et al. [80] 2019
Geburtsgewicht	+	+	+	+	+		+	+
Geburtsgewichtspertzenteile			+		+		+	+
SGA bei Geburt	+				+		+	
Totgeburt							+	
Gestationsalter bei Geburt	+	+		+	+	+	+	+
operativer Geburtsmodus			+		+	+		+
operativer Geburtsmodus aufgrund fetalen Distresses	+	+	+		+	+	+	+
Verlegung in die NICU	+	+	+	+	+	+	+	+
Aufenthaltsdauer NICU						+		
Neonatale Mortalität		+		+				
Männliches Geschlecht								+
5-Minuten-Apgar-Score <7	+	+	+		+	+		+
1-Minuten-Apgar-Score <7								+
Nabelarterien-pH		+	+		+			+
Nabelvenen-pH	+							
BE der Nabelarterie								+
Neonatale Morbidität	+	+						+
Neonatale Enzephalopathie			+					
Neonataler Outcome-Score			+					+

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, unizentrische Beobachtungsstudie, die einen Untersuchungszeitraum von zwei Jahren einschließt. Eine positive Stellungnahme der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg liegt vor (s. Anhang).

2.2 Datenerhebung

Betrachtet wurden Daten aller Patientinnen, die in den Jahren 2016 und 2017 an einer Untersuchung im Rahmen der Intensivschwangerenberatung (ISB) der Universitätsfrauenklinik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg teilgenommen haben (n = 1.739).

Die ISB dient der Betreuung von Risikoschwangerschaften sowie der Geburtsplanung bei Zwillingsschwangerschaften, Beckenendlage oder nach anamnestisch bekannter Kaiserschnittentbindung. Zudem erfolgt in der ISB auch die individuelle Geburtsplanung bei Schwangerschaften mit niedrigem Risikoprofil. Schwangere können von niedergelassenen Fachärzten zur ISB überwiesen werden. Im Rahmen dieser ambulanten Sprechstunde werden routinemäßig sonografische Untersuchungen durchgeführt und geburtshilfliche Parameter erhoben. Die dort betreuten Patientinnen entschieden sich zum überwiegenden Teil für eine Geburt in der Universitätsfrauenklinik, sodass ambulante- und stationäre Daten miteinander korreliert werden konnten.

Ziel der nachfolgend beschriebenen Datenerhebung war es, die Daten aus der Sprechstunde (ISB) mit den entsprechenden Daten der Geburt zusammenzuführen und im Hinblick auf das neonatale Outcome zu bewerten.

Die für diese Arbeit zur Verfügung stehenden sonografischen Untersuchungen wurden im Rahmen der ISB durchgeführt. Dies erfolgte ausschließlich durch ein und dieselbe Fachärztin mit Subspezialisierung auf dem Gebiet der Geburtshilfe und Perinatalogie. Eingesetzt wurde das Ultraschallgerät Voluson S8 unter Verwendung eines Abdominalschallkopfs (GE Healthcare GmbH). Mittels Dopplersonografie wurden die Dopplerindizes der UA und der MCA bestimmt sowie in einigen Fällen auch die der fetalen Aorta und der Aa. uterinae. Die CPR wurde anschließend mithilfe der beschriebenen Formel (s. *Formel 3*) berechnet. Die während der Untersuchung erhobenen Daten wurden manuell in der Karteikarte der Patientin

dokumentiert. Diese waren zu einem späteren Zeitpunkt in digitalisierter Form im Krankenhausinformationssystem (KIS) „Medico“ (CompuGroup Medical) verfügbar. Dort wurden auch die entsprechenden Daten des stationären Aufenthaltes zur Geburt archiviert. Die digitale Patientenakte beinhaltet unter anderem das Partogramm, die arterielle und venöse Blutgasanalyse (BGA), die Epikrise der Wochenstation sowie ggf. eine kindliche Epikrise bei erfolgter Verlegung in die Neonatologie.

Zur Datenerfassung innerhalb dieser Studie wurde das Programm Microsoft Excel genutzt. Damit wurden die ambulant gewonnenen Daten aus der ISB mit den Daten der Geburt zusammengeführt und pseudonymisiert. Folgende Daten wurden dabei erfasst:

*Tabelle 5: Im Rahmen der Datenerfassung erhobene pränatale und postnatale Parameter (mit * markierte Daten wurden pseudonymisiert und zur Fallkennzeichnung verwendet)*

Pränatale Indikatoren	Neonatales Outcome
<ul style="list-style-type: none"> • Vor- u. Nachname* • Fallnummer* • Untersuchungsdatum* • Geburtsdatum der Patientin* • Alter der Patientin • Gestationsalter zur Untersuchung • Voraussichtlicher Geburtstermin • Parität • Mütterliches Risiko • CTG • Perzentile des fetalen Schätzwichts • Einteilung in AGA u. SGA • PI u. RI der UA • RI u. RI der MCA • CPR 	<ul style="list-style-type: none"> • Geburtsdatum des Kindes* • Gestationsalter bei Geburt • Geburtsmodus • Geburtskomplikationen • Sectio aufgrund fetalen Distresses • Geburtsgewicht • Geburtsgewichtspertzile • Apgar-Score (1-, 5- u. 10 Minuten) • Nabelarterien-pH • Nabelvenen-pH • Base Excess • Kohlenstoffdioxidpartialdruck • Verlegung in die Neonatologie • Aufenthaltsdauer in der Neonatologie • Beatmung • Morbidität • Mortalität

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfassten Parameter wurden anhand ihrer klinischen Relevanz selektiert. Weiterhin wurde das neonatale Outcome definiert (s. Abschnitt 2.5). Es wurden die Datensätze aus den Jahren 2016 und 2017 in Microsoft Excel aufbereitet und anschließend der statistischen Analyse zugeführt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor dem Überführen aller geburtshilflichen- und neonatalen Daten in eine tabellarische Form wurden die Fälle anhand bestimmter Kriterien selektiert. Wichtigster Faktor für den Einschluss in die Studie war das Vorliegen des PI der UA sowie des PI der MCA, da diese beiden Parameter für die Ermittlung der CPR erforderlich sind. Als abnormal wurde nach den Studien von Gramellini et al. und Odibo et al. eine $CPR < 1,08$ definiert [66,70]. Einige Patientinnen durchliefen im Laufe ihrer Schwangerschaft mehrere Untersuchungen in der ISB. In diesem Fall wurden im Sinne der Vereinheitlichung die Daten der Untersuchung mit der jeweils niedrigsten CPR in die Betrachtungen einbezogen. Von der Studie ausgeschlossen sind Mehrlingsschwangerschaften. Ebenfalls ausgeschlossen sind Fälle mit Geburten außerhalb der Universitätsfrauenklinik, da hierfür kein Zugriff auf perinatale Daten bestand.

2.4 Patientenkollektiv

Von 1.739 Patientinnen, die in den Jahren 2016 und 2017 die ISB besuchten, konnten nach den genannten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 2.3) 800 Schwangerschaften in die Betrachtungen einfließen. Zur Untersuchung der Hypothesen wurden anschließend weitere Subgruppen gebildet.

Die Untersuchungen fanden in der 22. bis 42. Schwangerschaftswoche (SSW) statt (s. Abbildung 8). Weiterhin wird sichtbar, dass der Großteil der Untersuchungen in den letzten beiden Schwangerschaftsmonaten durchgeführt wurde ($\bar{x} = 37$. SSW).

Das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 15 bis 46 Jahre, sowie im Durchschnitt 30,3 Jahre (s. Abbildung 9).

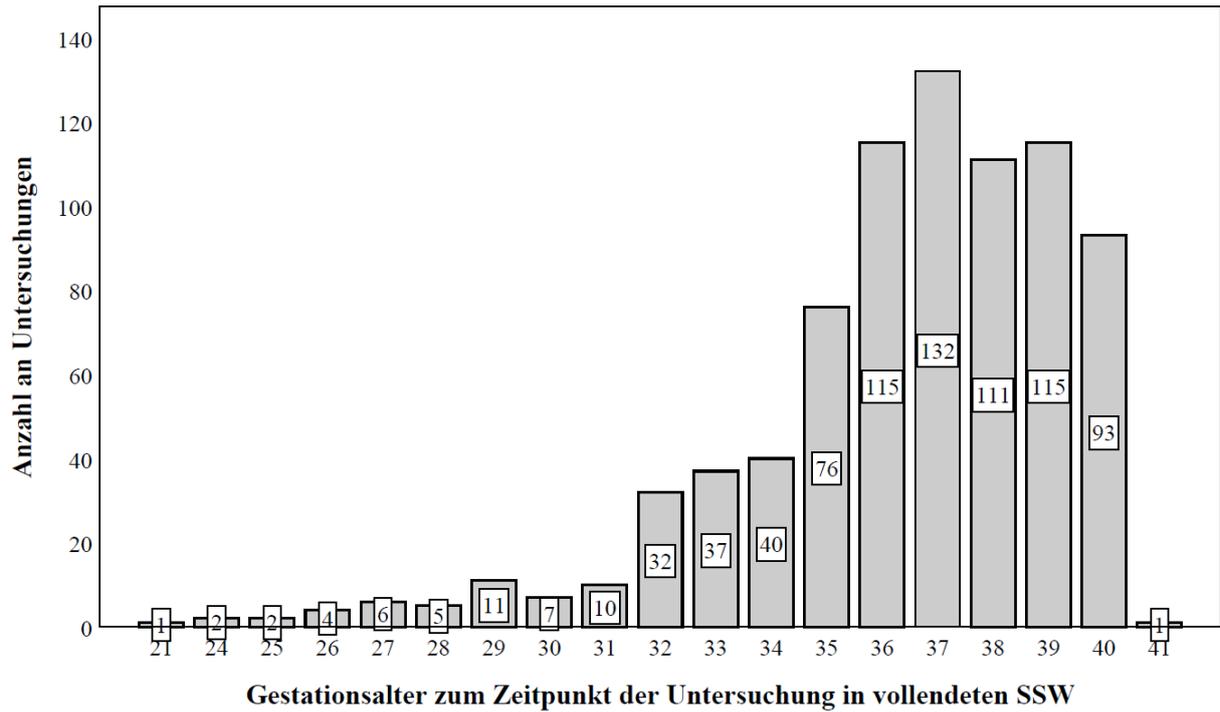


Abbildung 8: Grafische Darstellung zu Anzahl und Zeitpunkt der erfolgten Untersuchungen

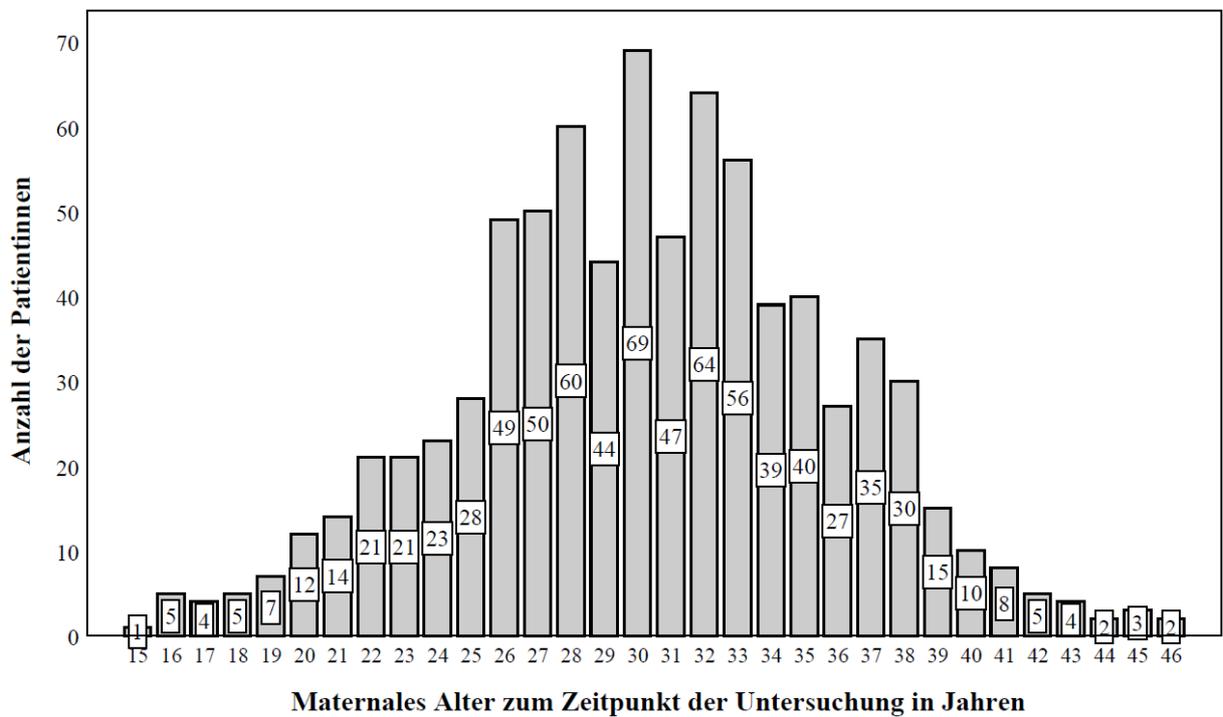


Abbildung 9: Säulendiagramm zur Altersverteilung der Schwangeren zum Zeitpunkt der Untersuchung

2.5 Definition des neonatalen Outcomes

Wie in Abschnitt 1.5 beschrieben, existiert keine einheitliche Definition des neonatalen Outcomes. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst die in Tabelle 5 genannten Parameter erfasst. Zur Evaluation der Aussagekraft verschiedener pränataler Screeningmethoden (CPR, CTG, fetales Schätzwert) wurden eigene Parameter definiert, auf deren Basis im Rahmen dieser Arbeit die Quantifizierung des kindlichen Zustands nach der Geburt (neonatales Outcome) erfolgt. Maßgebend waren dabei sowohl entsprechende Angaben aus der wissenschaftlichen Literatur als auch persönliche Erfahrungen aus dem klinischen Alltag.

In der vorliegenden Arbeit ist ein schlechtes neonatales Outcome mit folgenden Parametern assoziiert:

- niedriges Geburtsgewicht
- Geburtsgewicht < 10. Perzentile
- 1-Minuten-Apgar < 7
- 5-Minuten-Apgar < 7
- 10-Minuten-Apgar < 7
- Nabelarterien-pH < 7,2
- Base Excess < -8,0
- Verlegung in die Neonatologie
- Aufenthaltstage Neonatologie
- Vorliegen schwerer Morbidität
- Mortalität

Bei der Überprüfung der Hypothesen (s. Abschnitt 2.6 u. 2.7) wurde jeder dieser Parameter separat betrachtet.

Von allen 800 Fällen wies kein Neugeborenes einen 10-Minuten-Apgar < 7 auf, sodass dieser Parameter in der Auswertung entfällt. Ebenso traten in der Erfassung weder ein intrauteriner Fruchttod (IUFT) noch Fälle neonataler Mortalität innerhalb des stationären Aufenthaltes nach der Geburt auf. Das Vorliegen schwerer Morbidität wurde definiert als das Vorhandensein einer der folgenden Erkrankungen: Atemnotsyndrom (RDS), intraventrikuläre Blutung (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Retinopathia praematurorum (ROP), bronchopulmonale Dysplasie (BPD) oder Sepsis. Perinatale Daten wurden dem Partogramm sowie ggf. der neonatologischen Epikrise entnommen. Sie wurden im Rahmen der Datenerhebung mit den pränatalen Daten aus der ambulanten Sprechstunde zusammengeführt.

2.6 Vorgehen zur Hypothese 1

Zur Untersuchung der Hypothese 1 (s. Abschnitt 1.1) wird die Eignung der geburtshilflichen Screeningmethoden CPR, fetales Schätzwert (EFW) und CTG als Prädiktoren für ein schlechtes neonatales Outcome verglichen. Dazu wurden die 800 Fälle des Gesamtkollektivs je nach Ergebnis der jeweiligen Methode in zwei Gruppen (normal/abnormal) eingeteilt (s. Abbildung 10 unten).

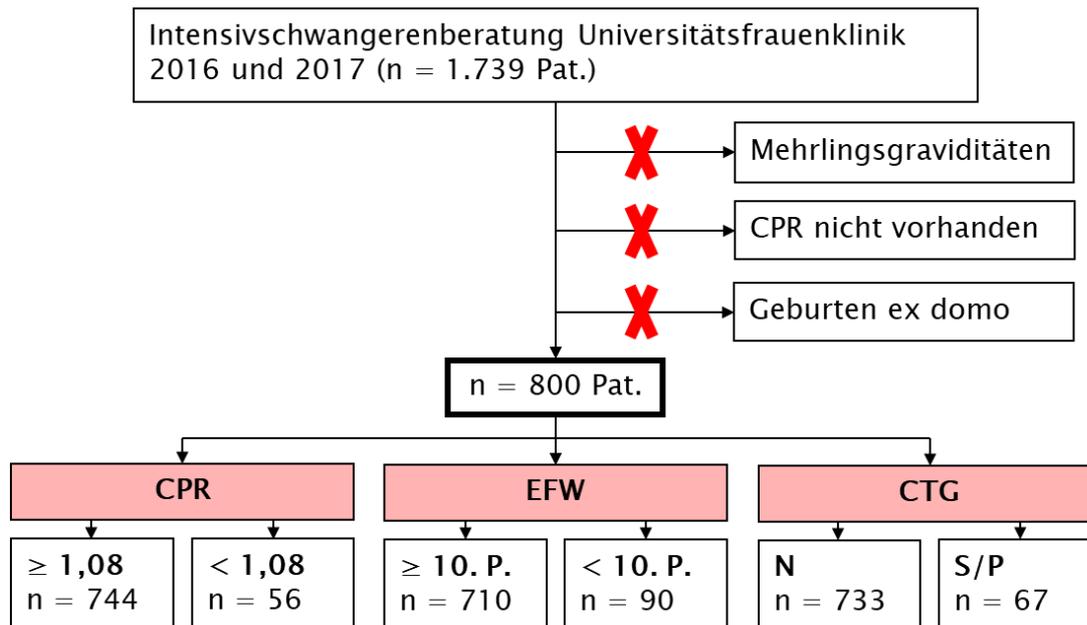


Abbildung 10: Flussdiagramm zur Untersuchung der Hypothese 1

Bei 744 Feten konnte eine normale CPR ermittelt werden, während 56 Feten eine abnormale CPR aufwiesen (s. Abbildung 11). Weiterhin wurden 710 Feten mittels sonografisch errechnetem Schätzwert als AGA-Feten eingeordnet und 90 Feten dementsprechend als SGA-Feten klassifiziert. In 733 Fällen stellte sich das pränatal angefertigte CTG als normal dar (entsprechend FIGO-Klassifikation), während bei 67 Feten ein suspektes bzw. pathologisches CTG registriert wurde.

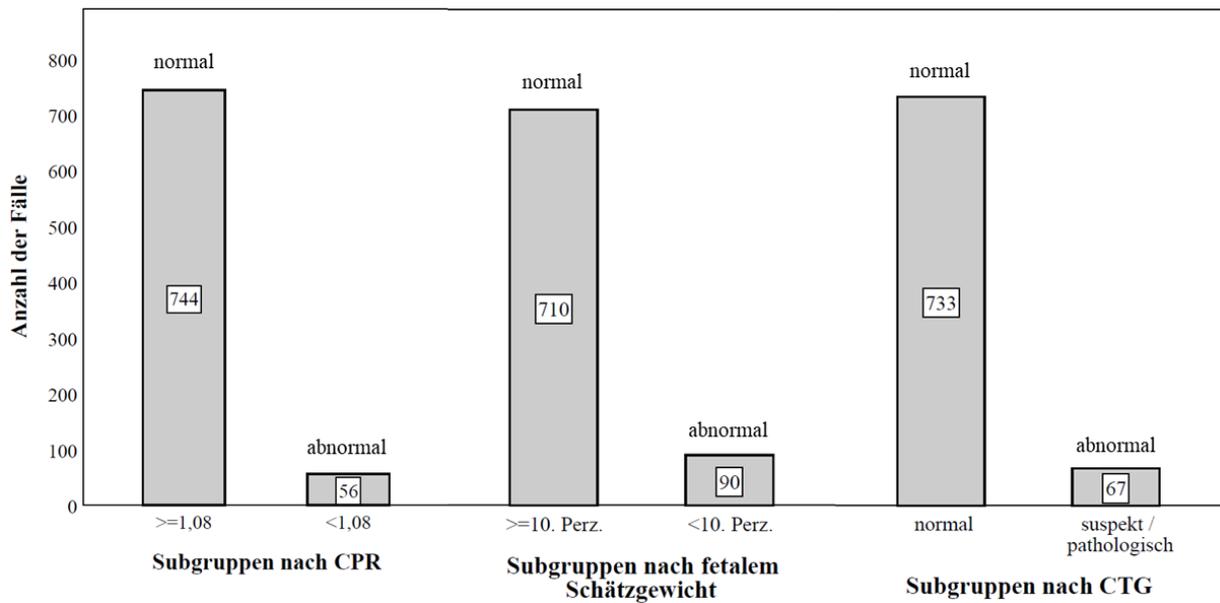


Abbildung 11: Säulendiagramm zur Subgruppeneinteilung nach CPR, fetalem Schätzwert und CTG

Für jede Screeningmethode wurde einzeln die Wertigkeit ihrer Prognose in Bezug auf das neonatale Outcome geprüft. Anschließend erfolgte ein Vergleich hinsichtlich der Übereinstimmung einzelner Parameter (s. Abschnitt 3.2).

2.7 Vorgehen zur Hypothese 2 und 3

Das Vorgehen zur Bearbeitung der Hypothesen 2 und 3 (s. Abschnitt 1.1) gleicht bis zur Subgruppeneinteilung dem Untersuchungsablauf von Hypothese 1 (s. Abbildung 12). Anschließend war eine Unterteilung der 800 eingeschlossenen Fälle nach fetalem Schätzwert (EFW) in die Subgruppen AGA- und SGA-Feten erforderlich. Die Betrachtung dieser Subgruppen erfolgt, da SGA-Feten im Allgemeinen ein schlechteres neonatales Outcome als AGA-Feten aufweisen und daher einem intensivierten perinatalen Monitoring inkl. sonografischer Kontrolluntersuchungen zugeführt werden sollten. Weiterhin existieren bereits Empfehlungen zum Einsatz der CPR bei IUGR-Schwangerschaften, während die Untersuchung im Niedrigrisikokollektiv bisher kaum etabliert ist (s. Abschnitt 1.4). Die Gruppen der AGA- und SGA-Feten wurden wiederum untergliedert in solche mit normaler und abnormaler CPR. Daraus resultierten die folgenden vier Subgruppen (s. Abbildung 13):

- AGA normale CPR,
- AGA abnormale CPR,
- SGA normale CPR,
- SGA abnormale CPR.

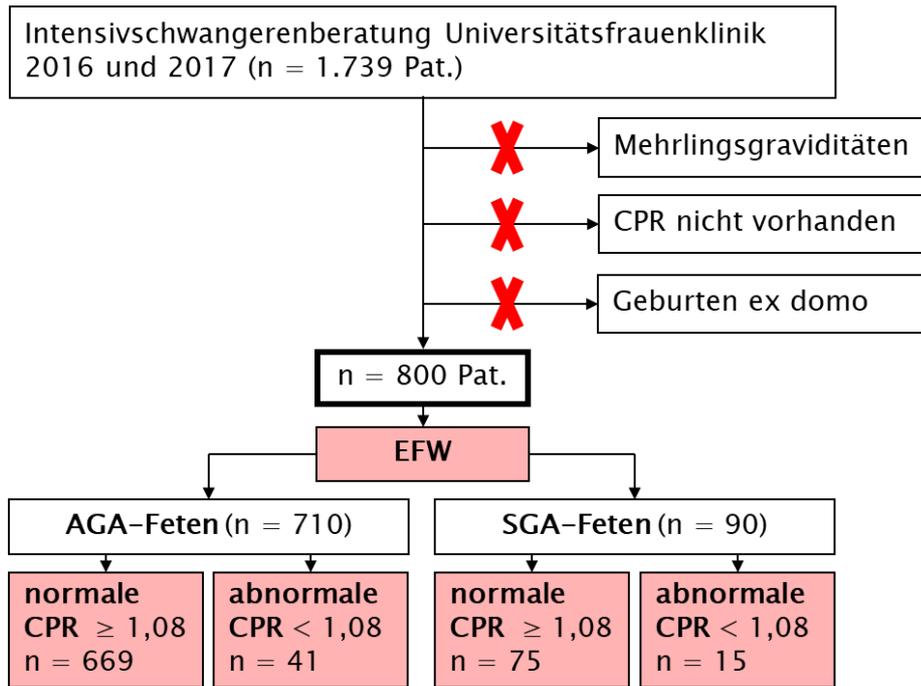


Abbildung 12: Flussdiagramm zur Untersuchung der Hypothesen 2 und 3

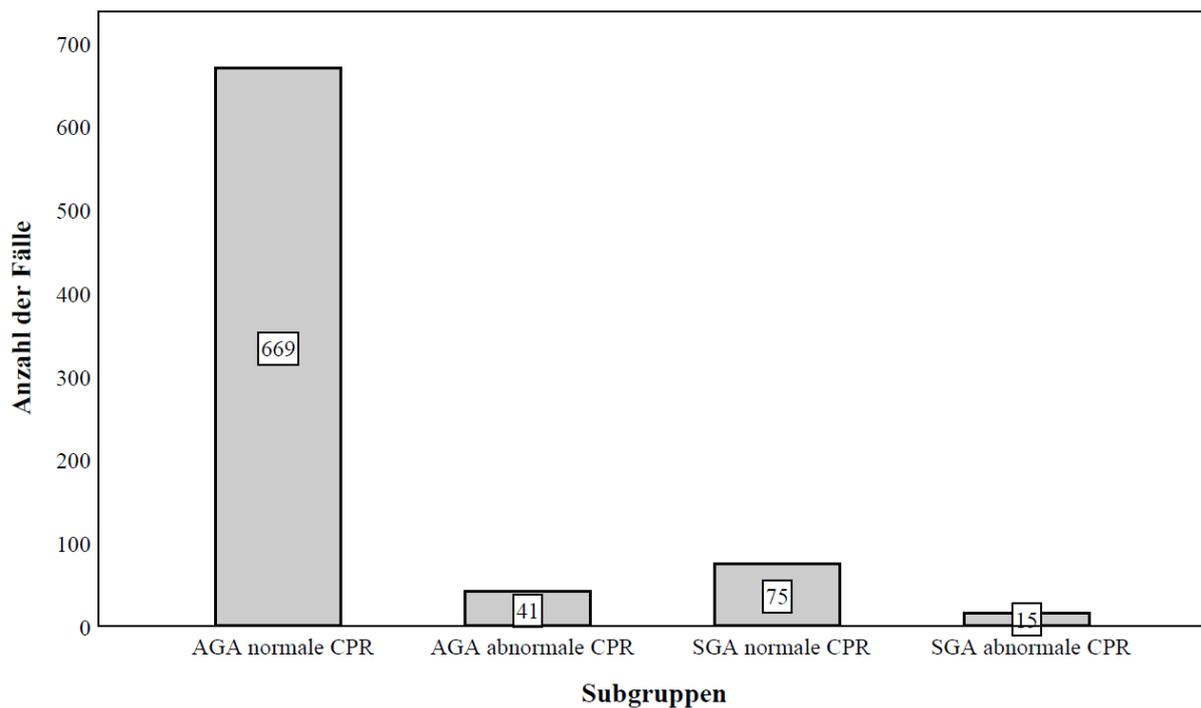


Abbildung 13: Säulendiagramm zur Subgruppeneinteilung nach fetalem Schätzwert in Kombination mit der CPR

Als Grenzwert für die Einteilung in SGA-Feten wurde ein fetales Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile festgelegt. Large for Gestational Age (LGA)-Feten mit einem Schätzwert

oberhalb der 90. Perzentile wurden mit der Gruppe der AGA-Feten (fetales Schätzwicht ≥ 10 . Perzentile) zusammengefasst.

Bei der Untersuchung von Hypothese 2 wurden AGA-Feten mit einer normalen und abnormalen CPR in Bezug auf das neonatale Outcome sowie den Geburtsmodus (*Sectio aufgrund fetalen Distresses*) miteinander verglichen (s. Abschnitt 3.3). Dies erfolgte einzeln für jeden in Abschnitt 2.5 genannten Parameter. Gleiches Vorgehen erfolgte bei der Bearbeitung von Hypothese 3 für die beiden Subgruppen der SGA-Feten (s. Abschnitt 3.4).

2.8 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Zunächst wurde mittels *Formel 3* für alle Fälle die CPR errechnet. Nachfolgend wurde der Datensatz aufbereitet und aus Microsoft Excel in die Statistik- und Analysesoftware IBM SPSS übertragen. In die deskriptive Analyse wurden Berechnungen von absoluten und relativen Häufigkeiten sowie von Lage- und Streuungsparametern (Mittelwert \bar{x} , Standardabweichung s) einbezogen. Zur Auswertung und Prüfung der Hypothesen wurden hauptsächlich Chi-Quadrat-Tests und nichtparametrische Tests wie der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei den Subgruppen handelt es sich um voneinander unabhängige Stichproben. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 (5 %) festgelegt. Eine Signifikanz lag demnach jeweils bei einem p -Wert unterhalb dieses Wertes vor.

Zur Überprüfung der drei Hypothesen wurden Vergleiche innerhalb des Gesamtkollektivs (Hypothese 1, s. Abschnitt 3.2) sowie Gegenüberstellungen der AGA- bzw. SGA-Feten (Hypothese 2 bzw. 3, s. Abschnitt 3.3 bzw. Abschnitt 3.4) mit einer normalen bzw. abnormalen CPR angestellt. Dies erfolgte jeweils einzeln für jeden der mit dem neonatalen Outcome assoziierten Parameter (s. Abschnitt 2.5) sowie für den Geburtsmodus (*Sectio aufgrund fetalen Distresses*).

Für die metrischen Parameter „Geburtsgewicht in g“ und „Aufenthaltstage Neonatologie“ wurde die Signifikanz mittels des Mann-Whitney-U-Tests geprüft. Die übrigen Parameter wurden mittels definierter Grenzwerte in ordinale Daten umgewandelt, die mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson bzw. des exakten Tests nach Fisher untersucht wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Daten

3.1.1 Analyse der CPR

Für die in die Analyse eingeschlossenen 800 Fälle (s. Abschnitt 2.4) beträgt der PI der UA im Mittel 0,89 ($s = 0,20$), während der PI der MCA bei durchschnittlich 1,56 ($s = 0,47$) lag. Das folgende Histogramm zeigt die Verteilung der daraus ermittelten CPR (s. Abbildung 14). In 56 Fällen (7,0 %) lag die ermittelte CPR unterhalb des Cut-offs von 1,08, was als abnormal einzustufen ist. Dementsprechend wiesen 744 Fälle (93,0 %) eine normale CPR oberhalb des Cut-offs auf. Der Mittelwert der CPR lag bei 1,83 ($s = 0,63$). Die Verteilung der ermittelten CPR-Werte zeigt sich annähernd normalverteilt.

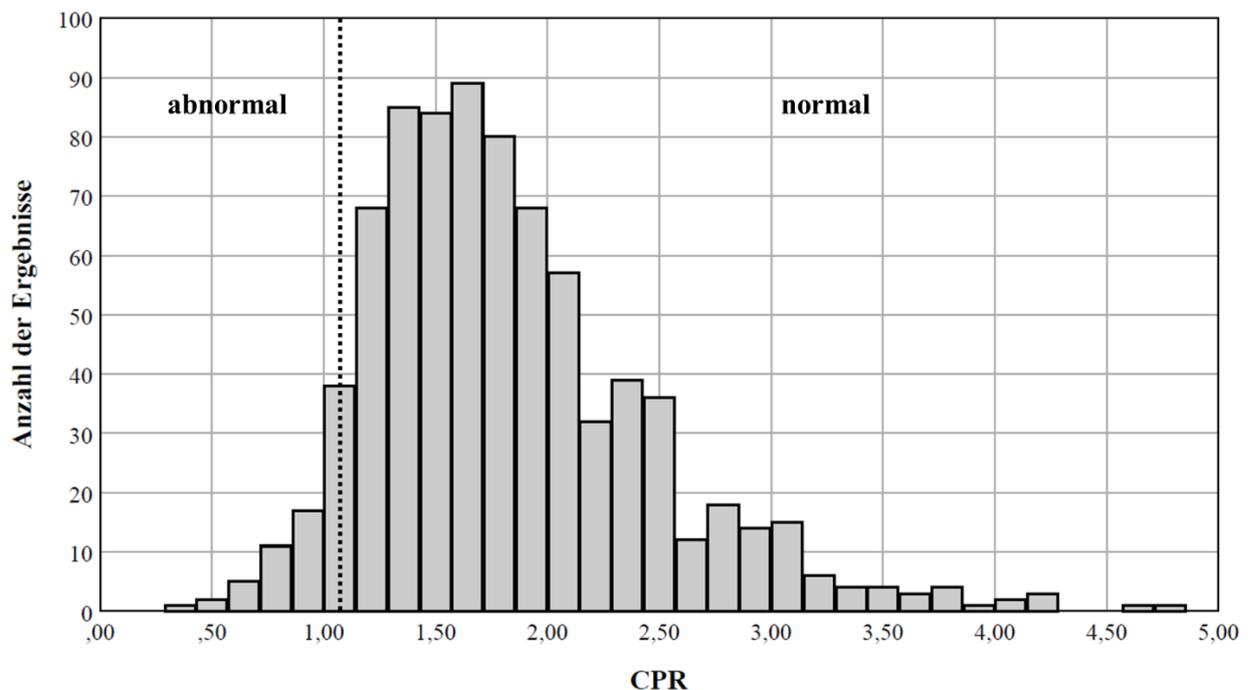


Abbildung 14: Histogramm der CPR-Verteilung

Im folgenden Streudiagramm zu CPR-Werten in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigt sich ein leichter Abfall der mittleren CPR von ca. 0,025 pro SSW im Verlauf der Schwangerschaft (Abbildung 15). Dies entspricht dem aus der wissenschaftlichen Literatur bekannten „Termineffekt“, der die physiologische Umverteilung des Blutvolumens zugunsten des fetalen Gehirns in unmittelbarer Nähe zur Geburt beschreibt (s. Abschnitt 1.3.1). Bekannt ist, dass die CPR daher insbesondere im dritten Trimenon einen stärkeren Abfall zeigt [62,79].

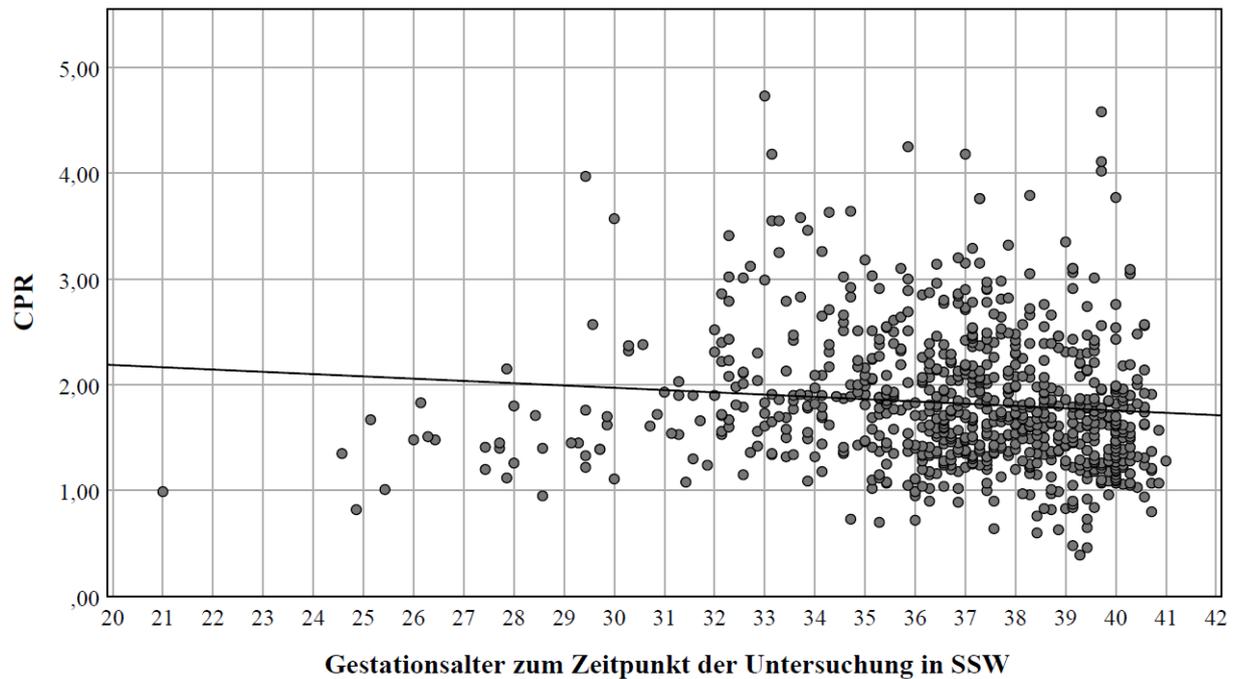


Abbildung 15: Streudiagramm zur Darstellung der ermittelten CPR-Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung

3.1.2 AGA- und SGA-Feten

Beim fetalen Schätzwert nach Hadlock et al. zeigten sich Werte zwischen der 3. und der 97. Perzentile. Durchschnittlich lagen die Feten auf der 41. Perzentile ($s = 26$ Perz.). Dabei wurde eine annähernde Normalverteilung der Perzentilenwerte sichtbar (s. Abbildung 16). Das fetale Schätzwert der AGA-Feten lag durchschnittlich auf der 45. Perzentile, während das geschätzte Gewicht der SGA-Feten durchschnittlich auf der 6. Perzentile lag. Es fanden sich 710 AGA- bzw. LGA-Feten. Die Anzahl der SGA-Feten zeigte sich mit 90 Feten erwartbar geringer (s. Abbildung 11). Von den 710 AGA-Feten wiesen 669 pränatal eine normwertige CPR auf, während bei 41 Feten eine abnormale $CPR < 1,08$ ermittelt wurde. Bei den 90 SGA-Feten zeigten 75 Feten eine unauffällige CPR sowie 15 Feten eine pathologische CPR (s. Abbildung 13). In der Gruppe der AGA-Feten stellte sich demnach bei 5,8 % der Feten eine abnormale CPR dar, während bei den SGA-Feten in 16,7 % der Fälle eine abnormale CPR vorlag. Dies ist bereits ein Hinweis auf ein ungünstigeres Outcome letzterer Gruppe.

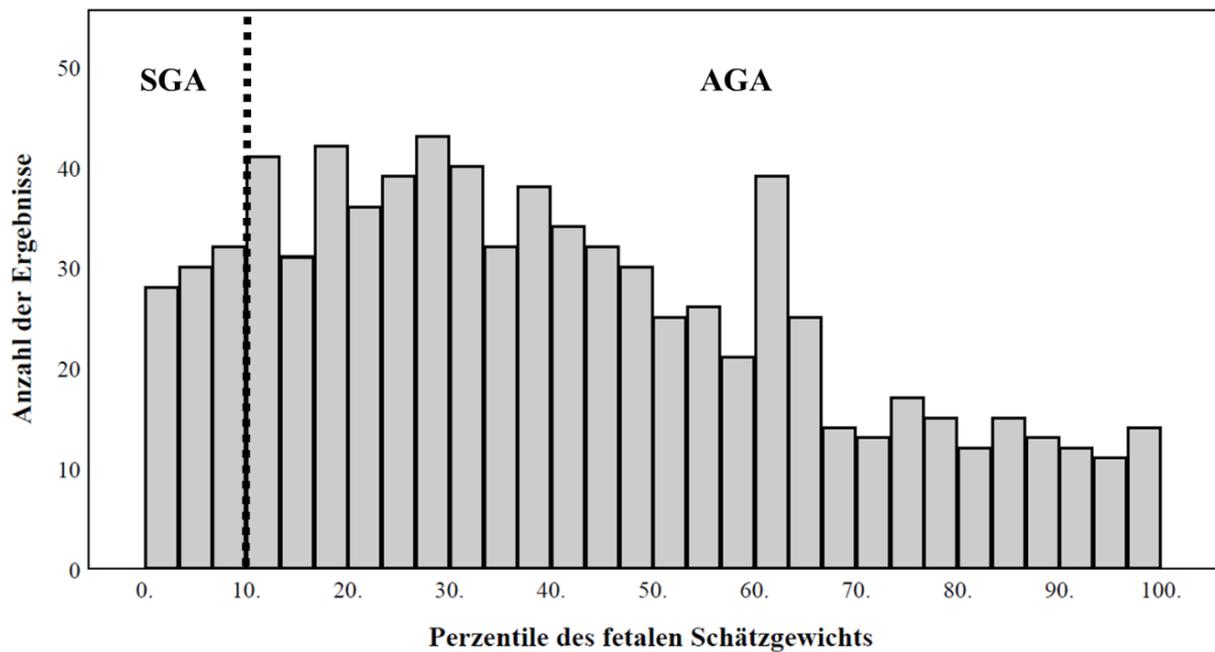


Abbildung 16: Histogramm zur Verteilung der Perzentilenwerte des fetalen Schätzwichts innerhalb des Gesamtkollektivs

Das folgende Liniendiagramm zeigt den Verlauf der Mittelwerte der CPR in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung bei AGA- und SGA-Feten (s. Abbildung 17). Es fällt auf, dass die Kurve der AGA-Feten zu fast jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft über der der SGA-Feten liegt. Für die AGA-Feten beträgt der Mittelwert der ermittelten CPR-Werte 1,86. Bei den SGA-Feten liegt die CPR im Durchschnitt bei 1,55.

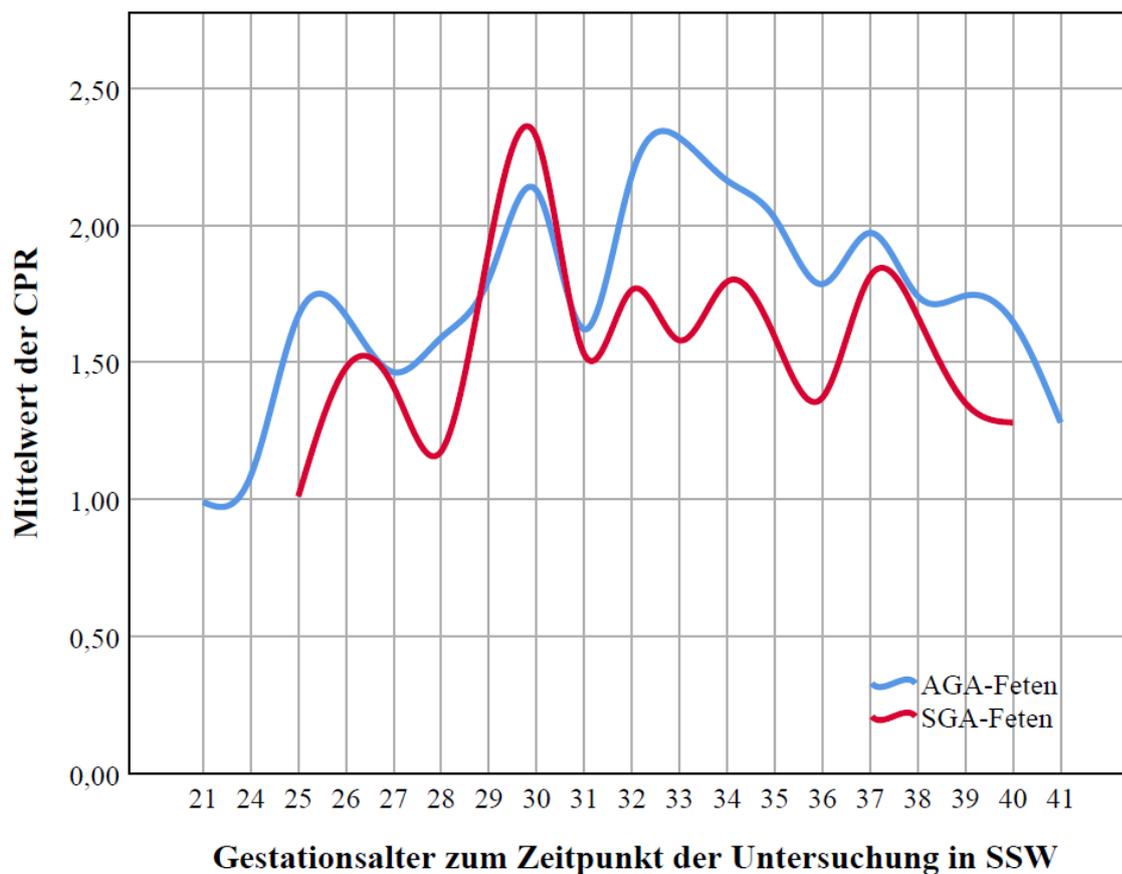


Abbildung 17: Liniendiagramm zur Darstellung der Mittelwerte der CPR von AGA- und SGA-Feten in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung

3.1.3 Geburtsmodus

Die Geburten ereigneten sich bei den betrachteten 800 Fällen in der 26. bis 42. SSW. Im Durchschnitt fanden die Geburten in der 40. SSW statt. Im Gesamtkollektiv handelte es sich bei 490 Fällen (61,3 %) um Spontangeburt (s. Tabelle 6). Primäre Sectiones fanden bei 133 Schwangeren (16,6 %) statt, während bei 177 Frauen (22,1 %) eine sekundäre Sectio durchgeführt werden musste. Letztere wurden unterschieden in *sekundäre Sectio aufgrund fetalen Distresses* und *sekundäre Sectio aufgrund anderer Indikation*.

Eine *sekundäre Sectio aufgrund fetalen Distresses* bezeichnet die Entbindung mittels Kaiserschnittes aufgrund von vitaler Gefährdung des Fetus. Zeichen dieser Gefährdung stellten ein pathologisches CTG bzw. Doppleruntersuchung oder eine auffällige MBU dar. Von den 800 erfassten Geburten erfolgte in 93 Fällen (11,6 %) eine operative Entbindung aus den genannten Gründen. Eine *sekundäre Sectio aufgrund anderer Indikation* kann z. B. aufgrund eines Geburtsstillstandes, eines Verdachtes auf eine Uterusruptur oder einer vorzeitigen Plazentalösung erfolgen. Dies traf bei weiteren 84 Geburten (10,5 %) zu.

In der Gruppe der SGA-Feten zeigte sich der Anteil an Spontangeburt geringer als bei den AGA-Feten (46,7 % vs. 63,1 %). Damit einhergehend stellte sich die Rate an primären Sectiones bei SGA-Feten signifikant größer dar (24,4 % vs. 15,6 %, $p = 0,034$). Mit 23,3 % wurden in der Gruppe der SGA-Feten ebenfalls mehr *sekundäre Sectiones aufgrund fetalen Distresses* durchgeführt als bei den AGA-Feten (10,1 %, $p < 0,001$).

Tabelle 6: Übersicht zur Verteilung der Geburtsmodi bei AGA- und SGA-Feten sowie im Gesamtkollektiv

Geburtsmodus	AGA-Feten	SGA-Feten	Gesamt
Spontangeburt	448 (63,1 %)	42 (46,7 %)	490 (61,3 %)
Primäre Sectio	111 (15,6 %)	22 (24,4 %)	133 (16,6 %)
Sek. Sectio aufgr. fetalen Distresses	72 (10,1 %)	21 (23,3 %)	93 (11,6 %)
Sek. Sectio aufgr. anderer Indikation	79 (11,1 %)	5 (5,6 %)	84 (10,5 %)
Summe	710	90	800

3.1.4 Neonatales Outcome

Im Durchschnitt lag das kindliche Geburtsgewicht bei 3.340 g ($s = 593$ g). Das leichteste Neugeborene wog lediglich 650 g, wobei das schwerste Neugeborene ein Geburtsgewicht von 4.750 g aufwies.

Die Geburtsgewichtspersentilen wurden mithilfe eines webbasierten Perzentilenrechners ermittelt, der Perzentilenkurven nach Voigt et al. verwendet [92,93]. Bei 101 Neugeborenen (12,6 %) lag das Geburtsgewicht < 10 . Perzentile.

Einen 1-Minuten-Apgar < 7 wiesen 19 Neugeborene (2,4 %) auf, während ein 5-Minuten-Apgar < 7 lediglich bei zwei Neugeborenen (0,3 %) ermittelt wurde. In zwei weiteren Fällen wurden keine Apgar-Werte dokumentiert.

Die Werte des Säure-Basen-Status der Nabelschnurgefäße konnten dem digitalisierten Ausdruck der Blutgasanalyse (BGA) im Medico-System entnommen werden. Im Kreißsaal der Universitätsfrauenklinik findet das Gerät Radiometer ABL800 Flex Anwendung. Bezogen wurde hier auf den Nabelarterien-pH sowie den Base Excess (BE) der Nabelarterie. Als pathologisch wurden Werte des Nabelarterien-pH $< 7,2$ betrachtet [19]. Insgesamt 98 Neugeborene (12,3 %) zeigten erniedrigte pH-Werte. Der Grenzwert für den BE der

Nabelarterie wurde nach klinikinternen Standards bei Werten $< -8,0$ festgelegt. Bei 53 Geburten (6,6 %) wurde ein auffälliger BE festgestellt. In 23 Fällen lagen keine Daten zur BGA vor bzw. konnten diese durch das Gerät, zumeist aufgrund einer zu geringen Probenmenge, nicht ausgewertet werden.

Bei entsprechender Notwendigkeit erfolgte nach der Geburt die Verlegung in die angegliederte Neonatologie des Universitätsklinikums Magdeburg (Perinatalzentrum Level 1). In der Datenerfassung erfolgte keine Differenzierung zwischen der neonatologischen Nachsorgestation und -Intensivstation. Insgesamt wurden 122 Neugeborene (15,3 %) in die Neonatologie verlegt. Diese verbrachten durchschnittlich 2,1 Tage ($s = 9,8$ Tage) auf der neonatologischen Station. Das Maximum lag hier bei 147 Aufenthaltstagen.

Insgesamt zeigten 8 Neugeborene (1 %) schwere Morbidität. Hauptsächlich wurde bei diesen ein RDS diagnostiziert, aber auch BPD, IVH, ROP und Sepsis wurden festgestellt.

3.2 Hypothese 1

Die CPR ist ein besserer Prädiktor für ein schlechtes neonatales Outcome als das fetale Schätzwicht oder das CTG.

Zur Untersuchung der Hypothese 1 wurden drei verschiedene geburtshilfliche Screeningmethoden (CPR, fetales Schätzwicht, CTG) bezüglich ihrer Aussagekraft als Prädiktor für das neonatale Outcome miteinander verglichen. Dies erfolgte für das Gesamtkollektiv ($n = 800$). Für jede Methode wurden danach die als unauffällig eingestuften Fälle den als pathologisch identifizierten Fällen gegenübergestellt und einzeln anhand der mit dem neonatalen Outcome assoziierten Parameter (s. Abschnitt 2.5) miteinander verglichen.

Eine normale $CPR \geq 1,08$ wurde bei insgesamt 744 Feten ermittelt, während 56 Feten eine abnormale $CPR < 1,08$ aufwiesen. Es zeigte sich eine Signifikanz in Bezug auf das Geburtsgewicht und die Geburtsgewichtsperzentile (s. Tabelle 7). Feten mit einer blanden CPR kamen mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 3.375 g zur Welt, während das durchschnittliche Geburtsgewicht von Feten mit einer auffälligen CPR nur 2.879 g betrug ($p < 0,001$). Von den Feten mit einer $CPR \geq 1,08$ kamen 10,5 % mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile zur Welt. In der Gruppe der Feten mit einer $CPR < 1,08$ traf dies sogar für 41,1 % der Neugeborenen zu ($p < 0,001$). Ebenso konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Verlegung in die Neonatologie, den Aufenthaltstagen in der Neonatologie sowie dem Vorliegen schwerer Morbidität festgestellt werden. 14,0 % der Feten

mit einer normalen CPR wurden nach der Geburt auf die neonatologische Station verlegt. Bei den Neugeborenen, bei denen pränatal eine pathologische CPR ermittelt wurde, waren es mit 32,1 % etwa doppelt so viele ($p < 0,001$). Die mittlere Aufenthaltsdauer ersterer Gruppe in der Neonatologie betrug 1,5 Tage, während Neugeborene letzterer Gruppe durchschnittlich 9,7 Tage in der Neonatologie verbrachten ($p < 0,001$). Schwere Morbidität lag bei den Feten mit einer unauffälligen CPR in 0,5 % der Fälle vor, wohingegen sie bei den Feten mit einer abnormal niedrigen CPR bei 7,1 % der Neugeborenen festgestellt wurde ($p = 0,001$).

Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich für die Apgar-Scores, den Nabelarterien-pH und den Base Excess. Für fünf der neun betrachteten Parameter konnte eine pathologische CPR ein schlechtes neonatales Outcome treffend vorhersagen.

*Tabelle 7: Ergebnisse zur Hypothese 1; Assoziation der CPR mit dem neonatalen Outcome (†Mann-Whitney-U-Test, ‡Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher)*

		CPR		p-Wert
		normal	abnormal	
		≥ 1,08 (n = 744)	< 1,08 (n = 56)	
Parameter für neonatales Outcome	Geburtsgewicht in g	3.374,5 ± 566,5	2.879,2 ± 733,9	< 0,001 [†]
	Geburtsgewicht < 10. Perz.	78 (10,5 %)	23 (41,1 %)	< 0,001 [‡]
	1-Min.-Apgar < 7	17 (2,3 %)	2 (3,6 %)	0,637 [*]
	5-Min.-Apgar < 7	2 (0,3 %)	0 (0,0 %)	1,000 [*]
	Nabelarterien-pH < 7,2	94 (13,0 %)	4 (7,5 %)	0,250 [‡]
	Base Excess < -8,0	51 (7,0 %)	2 (3,8 %)	0,571 [*]
	Verlegung in Neonatologie	104 (14,0 %)	18 (32,1 %)	< 0,001 [‡]
	Aufenthaltsstage Neonatologie	1,5 ± 6,7	9,7 ± 26,7	< 0,001 [†]
	Schwere Morbidität	4 (0,5 %)	4 (7,1 %)	0,001 [*]

Insgesamt wiesen 710 Feten des Gesamtkollektivs ein fetales Schätzwert ≥ 10 . Perzentile auf (AGA-Feten), während das Schätzwert von 90 Feten unterhalb der 10. Perzentile lag (SGA-Feten). Signifikante Ergebnisse zeigten sich beim Geburtsgewicht sowie bei der Geburtsgewichtperzentile (s. Tabelle 8). Normalgewichtige geschätzte Feten zeigten ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 3.432 g, wohingegen SGA-Feten bei der Geburt im

Durchschnitt 2.614 g wogen ($p < 0,001$). Bei den AGA-Feten lag in 6,3 % der Fälle ein Geburtsgewicht < 10 . Perzentile vor, während bei den zu leicht geschätzten Feten 62,2 % der Neugeborenen ein Geburtsgewicht < 10 . Perzentile aufwiesen ($p < 0,001$).

Die Aussagekraft des fetalen Schätzwichts zeigte sich hinsichtlich des pH-Wertes der Nabelarterie anders als erwartet. Hier wiesen 13,9 % der AGA-Feten und lediglich 2,3 % der SGA-Feten einen postnatalen pH-Wert $< 7,2$ auf ($p = 0,002$). SGA-Feten zeigten also signifikant weniger Nabelarterien-pH-Werte $< 7,2$.

Ebenfalls signifikant stellte sich das sonografisch ermittelte Schätzwicht in Bezug auf die Verlegung in die Neonatologie, die Aufenthaltstage in der Neonatologie und das Vorliegen schwerer Morbidität dar. Von den normalgewichtig geschätzten Feten mussten 12,1 % in die Neonatologie verlegt werden, während dies sogar 40,0 % der Feten mit einem Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile betraf ($p < 0,001$). Durchschnittlich verbrachten SGA-Feten 7,1 Tage auf der neonatologischen Station, jedoch AGA-Feten lediglich 1,5 Tage ($p < 0,001$).

Schwere Morbidität lag bei den AGA-Feten in 0,6 % und bei den SGA-Feten in 4,4 % der Fälle vor ($p = 0,007$).

Tabelle 8: Ergebnisse zur Hypothese 1; Assoziation des fetalen Schätzwichts mit dem neonatalen Outcome (†Mann-Whitney-U-Test, ‡Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher)

		Fetales Schätzwicht		p-Wert
		normal ≥ 10. Perz. (n = 710)	abnormal < 10. Perz. (n = 90)	
Parameter für neonatales Outcome	Geburtsgewicht in g	3.431,9 ± 532,1	2.613,6 ± 546,5	< 0,001[†]
	Geburtsgewicht < 10. Perz.	45 (6,3 %)	56 (62,2 %)	< 0,001[‡]
	1-Min.-Apgar < 7	15 (2,1 %)	4 (4,4 %)	0,257*
	5-Min.-Apgar < 7	1 (0,1 %)	1 (1,1 %)	0,213*
	Nabelarterien-pH < 7,2	96 (13,9 %)	2 (2,3 %)	0,002[‡]
	Base Excess < -8,0	47 (6,8 %)	6 (6,9 %)	0,976 [‡]
	Verlegung in Neonatologie	86 (12,1 %)	36 (40,0 %)	< 0,001[‡]
	Aufenthaltstage Neonatologie	1,5 ± 8,2	7,1 ± 17,0	< 0,001[†]
	Schwere Morbidität	4 (0,6 %)	4 (4,4 %)	0,007*

Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich für die Apgar-Scores und den Base Excess. Signifikante Ergebnisse zeigten sich beim fetalen Schätzwert für eine nahezu identische Konstellation wie bei der Prognose durch die CPR.

Im Gesamtkollektiv wurde das CTG pränatal bei 733 Feten als normal bewertet. Bei 67 Feten stellte sich die Untersuchung als suspekt bzw. pathologisch dar. Ein signifikanter Zusammenhang mit einem beeinträchtigtem neonatalem Outcome konnte für keinen der betrachteten Parameter nachgewiesen werden (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse zur Hypothese 1; Assoziation des CTG mit dem neonatalen Outcome (\dagger Mann-Whitney-U-Test, \ddagger Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher)

		CTG		p-Wert
		normal	abnormal	
		normal (n = 733)	suspekt/patholog. (n = 67)	
Parameter für neonatales Outcome	Geburtsgewicht in g	3.336,0 ± 598,3	3.381,9 ± 532,2	0,692 [†]
	Geburtsgewicht < 10. Perz.	90 (12,3 %)	11 (16,4 %)	0,329 [‡]
	1-Min.-Apgar < 7	17 (2,3 %)	2 (3,0 %)	0,669 [*]
	5-Min.-Apgar < 7	2 (0,3 %)	0 (0,0 %)	1,000 [*]
	Nabelarterien-pH < 7,2	89 (12,5 %)	9 (14,1 %)	0,715 [‡]
	Base Excess < -8,0	49 (6,9 %)	4 (6,3 %)	1,000 [*]
	Verlegung in Neonatologie	112 (15,3 %)	10 (14,9 %)	0,938 [‡]
	Aufenthaltsstage Neonatologie	2,2 ± 10,1	1,1 ± 3,1	0,894 [†]
	Schwere Morbidität	8 (1,1 %)	0 (0,0 %)	1,000 [*]

Insgesamt prognostizieren sowohl die CPR, als auch das fetale Schätzwert in den gleichen fünf Parametern ein schlechtes neonatales Outcome und stellen sich somit gleichwertig in der fetalen Zustandsdiagnostik dar. Beim fetalen Schätzwert zeigte sich zudem eine inverse Korrelation mit einem Nabelarterien-pH < 7,2.

Hingegen zeigte sich beim CTG kein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich eines abnormalen Untersuchungsbefundes und eines beeinträchtigten neonatalen Outcomes.

3.3 Hypothese 2

Eine abnormal niedrige CPR bei AGA-Feten ist mit einer erhöhten Sectiorate aufgrund fetalen Distresses und einem schlechteren neonatalen Outcome assoziiert.

Vom Gesamtkollektiv wurden 710 Fälle anhand des fetalen Schätzwichts nach Hadlock als AGA-Feten klassifiziert. Davon wurde bei 669 Feten eine normale – und bei 41 Feten eine abnormale CPR ermittelt (s. Abbildung 13). Diese beiden Gruppen wurden im Rahmen der Untersuchung von Hypothese 2 anhand der einzelnen mit dem neonatalen Outcome assoziierten Parametern miteinander verglichen. Zusätzlich wurde hier der Geburtsmodus im Sinne einer *sekundären Sectio aufgrund fetalen Distresses* einbezogen. Dies bezeichnet die Entbindung durch einen Kaiserschnitt aufgrund eines pathologischen CTG bzw. Doppleruntersuchung oder einer auffälligen MBU.

In der Gruppe der AGA-Feten mit normaler CPR wurden in 9,0 % der Fälle aufgrund von fetalen Distresses durch eine Sectio entbunden (s. Tabelle 10). Währenddessen mussten bei den AGA-Feten mit abnormaler CPR mit 29,3 % über die dreifache Zahl an Sectiones aufgrund fetalen Distresses durchgeführt werden. Eine abnormal niedrige CPR bei AGA-Feten ist demnach signifikant mit einer erhöhten Sectiorate aufgrund fetalen Distresses assoziiert.

*Tabelle 10: Ergebnisse zur Hypothese 2; Assoziation der CPR mit einer Sectio aufgrund fetalen Distresses bei AGA-Feten (*Exakter Test nach Fisher)*

	CPR bei AGA-Feten		p-Wert
	normal ≥ 1,08 (n = 669)	abnormal < 1,08 (n = 41)	
Sectio aufgrund fetalen Distresses	60 (9,0 %)	12 (29,3 %)	< 0,001*

Durchschnittlich betrug das Geburtsgewicht der AGA-Feten mit einer normalen CPR 3.456 g, während AGA-Feten mit einer abnormal niedrigen CPR nach der Geburt im Durchschnitt 3.044 g wogen ($p < 0,001$, s. Abbildung 18). Normalgewichtig geschätzte Feten mit einer abnormalen CPR wiesen demnach ein um ca. 12 % geringeres durchschnittliches Geburtsgewicht als Feten mit einer normalen CPR auf. AGA-Feten mit einer abnormal niedrigen CPR zeigten mit 26,8 % über fünfmal häufiger ein fetales Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile als AGA-Feten mit einer normalen CPR ($p < 0,001$, s. Tabelle 11). In dieser Gruppe lag lediglich bei 5,1 % der Feten ein fetales Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile

vor. Mit 26,8 % mussten AGA-Feten mit einer abnormalen CPR $< 1,08$ mehr als doppelt so häufig in die Neonatologie verlegt werden wie AGA-Feten mit einer normwertigen CPR (11,2 %, $p = 0,011$). Dort wiesen sie mit durchschnittlich 7,4 Tagen eine längere Aufenthaltsdauer auf als die Vergleichsgruppe mit nur 1,1 Tagen ($p = 0,001$). Schwere Morbidität wurde bei AGA-Feten mit einer abnormal niedrigen CPR in 4,9 % der Fälle diagnostiziert. In der Gruppe der AGA-Feten mit normaler CPR handelte es sich lediglich um 0,3 % der Fälle mit schwerer Erkrankung ($p = 0,018$). Hinsichtlich der Apgar-Werte, des Nabelarterien-pH sowie des Base Excess unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

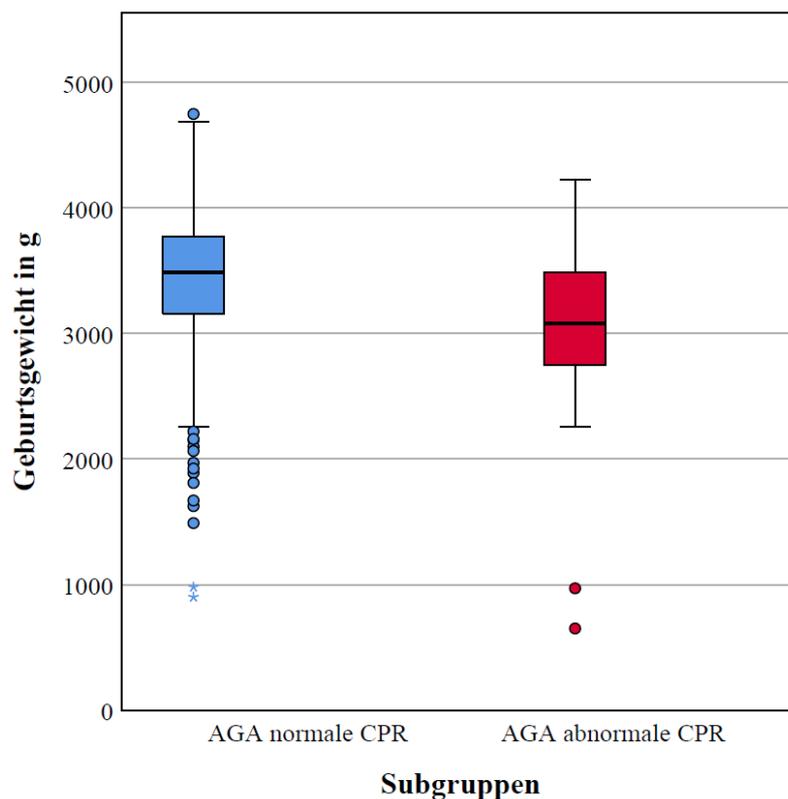


Abbildung 18: Boxplot zur Darstellung des Geburtsgewichts der AGA-Feten mit normaler- und abnormaler CPR

Tabelle 11: Ergebnisse zur Hypothese 2; Assoziation der CPR mit dem neonatalen Outcome bei AGA-Feten (†Mann-Whitney-U-Test, ‡Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher)

		CPR bei AGA-Feten		p-Wert
		normal	abnormal	
		≥ 1,08 (n = 669)	< 1,08 (n = 41)	
Parameter für neonatales Outcome	Geburtsgewicht in g	3.455,7 ± 512,0	3.044,0 ± 691,2	< 0,001 [†]
	Geburtsgewicht < 10. Perz.	34 (5,1 %)	11 (26,8 %)	< 0,001 [*]
	1-Min.-Apgar < 7	14 (2,1 %)	1 (2,4 %)	1,000 [*]
	5-Min.-Apgar < 7	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1,000 [*]
	Nabelarterien-pH < 7,2	92 (14,2 %)	4 (10,0 %)	0,461 [‡]
	Base Excess < -8,0	46 (7,1 %)	1 (2,5 %)	0,511 [*]
	Verlegung in Neonatologie	75 (11,2 %)	11 (26,8 %)	0,011 [*]
	Aufenthaltsstage Neonatologie	1,1 ± 5,5	7,4 ± 25,5	0,001 [†]
	Schwere Morbidität	2 (0,3 %)	2 (4,9 %)	0,018 [*]

3.4 Hypothese 3

Eine abnormal niedrige CPR bei SGA-Feten ist mit einer erhöhten Sectiorate aufgrund fetalen Distresses und einem schlechteren neonatalen Outcome assoziiert.

Anhand des fetalen Schätzwichts wurden 90 Feten des Gesamtkollektivs als SGA-Feten identifiziert (s. Abbildung 13). Davon zeigten 75 Feten eine normale CPR ≥ 1,08, während bei 15 Feten eine abnormale CPR < 1,08 ermittelt wurde. Analog zu Hypothese 2 vergleicht Hypothese 3 die beiden Subgruppen der SGA-Feten miteinander.

In der Gruppe der SGA-Feten mit normaler CPR musste in 21,3 % der Fälle eine sekundäre Sectio aufgrund fetalen Distresses durchgeführt werden, während dies in der Gruppe der SGA-Feten mit abnormal niedriger CPR sogar 33,3 % der Fälle betraf (s. Tabelle 12). Im exakten Test nach Fisher ergab sich für diese Konstellation jedoch kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Hypothese 3; Assoziation der CPR mit einer Sectio aufgrund fetalen Distresses bei SGA-Feten (*Exakter Test nach Fisher)

	CPR bei SGA-Feten		p-Wert
	normal	abnormal	
	$\geq 1,08$ (n = 75)	$< 1,08$ (n = 15)	
Sectio aufgrund fetalen Distresses	16 (21,3 %)	5 (33,3 %)	0,328*

Mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2.429 g zeigte sich das Geburtsgewicht der SGA-Feten mit einer abnormal niedrigen CPR um ca. 8 % geringer als das der Vergleichsgruppe mit 2.651 g (s. Abbildung 19).

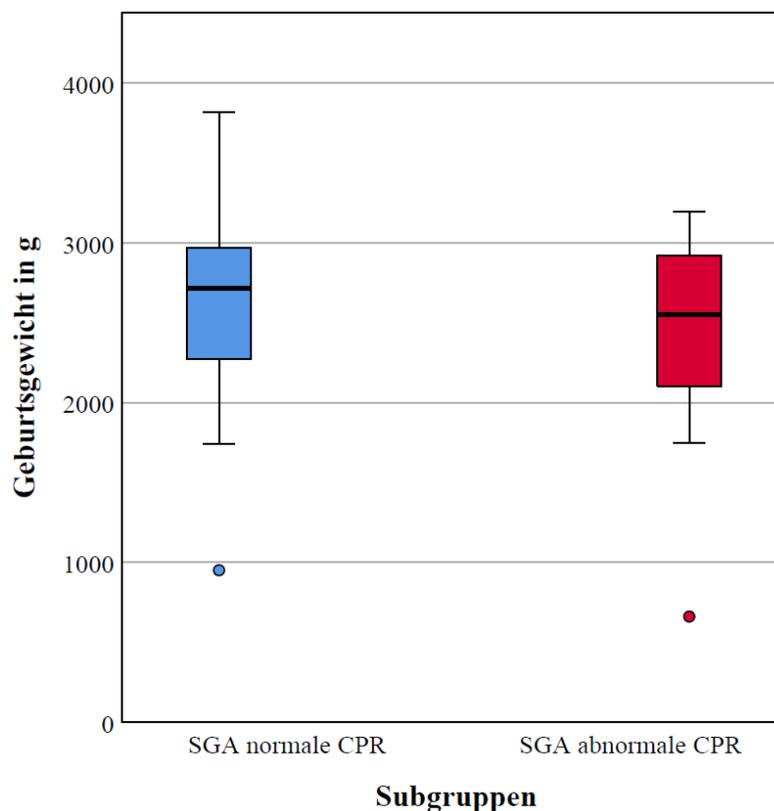


Abbildung 19: Boxplot zur Darstellung des Geburtsgewichts von SGA-Feten mit normaler- und abnormaler CPR

Zum Vergleich unterschied sich das Geburtsgewicht innerhalb der beiden Subgruppen der AGA-Feten um ca. 12 % (s. Abschnitt 3.3). Ebenso lag bei den SGA-Feten mit abnormal niedriger CPR häufiger ein Geburtsgewicht $< 10.$ Perzentile vor als bei den SGA-Feten mit normaler CPR (80,0 % vs. 58,7 %). Für beide Parameter des neonatalen Outcomes konnte in der statistischen Analyse kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (s. Tabelle 13).

Dies traf auch auf die Apgar-Werte, den Nabelarterien-pH sowie den Base Excess zu. Mit 46,7 % der Fälle wurden SGA-Feten mit einer CPR < 1,08 häufiger in die Neonatologie verlegt als ihre Vergleichsgruppe mit normaler CPR, in der die Verlegung in 38,7 % der Fälle erfolgte. Hier ergab sich ebenfalls kein signifikantes Ergebnis. Mit durchschnittlich 16,1 Tagen war die Aufenthaltsdauer in der Neonatologie von SGA-Feten mit abnormaler CPR fast dreimal länger als die der SGA-Feten mit normaler CPR (5,4 Tage). Außerdem zeigten 13,3 % der SGA-Feten mit abnormal niedriger CPR postnatal schwere Morbidität, während dies bei den SGA-Feten mit normaler CPR lediglich in 2,7 % der Fälle ermittelt wurde. Für die Aufenthaltsdauer sowie das Vorliegen schwerer Morbidität ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

*Tabelle 13: Ergebnisse zur Hypothese 3; Assoziation der CPR mit dem neonatalen Outcome bei SGA-Feten (†Mann-Whitney-U-Test, ‡Chi-Quadrat-Test nach Pearson, *Exakter Test nach Fisher)*

		CPR bei SGA-Feten		p-Wert
		normal	abnormal	
		≥ 1,08 (n = 75)	< 1,08 (n = 15)	
Parameter für neonatales Outcome	Geburtsgewicht in g	2.650,6 ± 514,8	2.428,7 ± 673,6	0,265 [†]
	Geburtsgewicht < 10. Perz.	44 (58,7 %)	12 (80,0 %)	0,120 [‡]
	1-Min.-Apgar < 7	3 (4,0 %)	1 (6,7 %)	0,524 [*]
	5-Min.-Apgar < 7	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1,000 [*]
	Nabelarterien-pH < 7,2	2 (2,7 %)	0 (0,0 %)	1,000 [*]
	Base Excess < -8,0	5 (6,8 %)	1 (7,7 %)	1,000 [*]
	Verlegung in Neonatologie	29 (38,7 %)	7 (46,7 %)	0,564 [‡]
	Aufenthaltsstage Neonatologie	5,4 ± 12,7	16,1 ± 29,8	0,310 [†]
	Schwere Morbidität	2 (2,7 %)	2 (13,3 %)	0,128 [*]

4 Diskussion

4.1 Limitationen der Studie

Limitationen der vorliegenden Arbeit bestehen insbesondere hinsichtlich des retrospektiven Studiendesigns. In einem prospektiven Setting hätten Patientendaten unmittelbar verfolgt sowie ggf. weitere, sich im Verlauf als relevant darstellende, Parameter zusätzlich erfasst und analysiert werden können. Weiterhin wären dadurch möglicherweise weitreichendere Aussagen in Bezug auf die Planung eines geeigneten Geburtsmanagements entstanden. Beispielsweise könnte in einem prospektiven Studiendesign die randomisierte Einteilung in zwei Gruppen (Interventionsgruppe: fetale Zustandsdiagnostik mittels CPR, Kontrollgruppe: bisherige Methode der fetalen Zustandsdiagnostik, z. B. CTG) erfolgen, die bezüglich des neonatalen Outcomes miteinander verglichen werden.

Eine weitere Beschränkung ist die mit 800 Schwangerschaften verhältnismäßig niedrige Zahl eingeschlossener Fälle. Häufigstes Ausschlusskriterium unter den insgesamt 1.739 Fällen der Jahre 2016 und 2017 waren fehlende Dopplerindizes zur Ermittlung der CPR. Oftmals wurden dopplersonografische Untersuchungen im Rahmen der ISB nur bei entsprechender Indikation (hypertensive Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Autoimmunerkrankungen etc., s. Abschnitt 1.3.1) durchgeführt. Teilweise erfolgte auch lediglich die Untersuchung der UA, während für die MCA keine Daten vorlagen. Außerdem gestalteten sich einige Untersuchungen durch technische Schwierigkeiten (maternale Adipositas, fetaler Schädel tief im Becken) als kaum möglich. Eine größere Studienpopulation, insbesondere bei den SGA-Feten, würde die entstandenen Ergebnisse ggf. valider und repräsentativer gestalten. Dies könnte beispielsweise durch das Hinzuziehen weiterer Jahresdatensätze der ISB im Rahmen einer weiterführenden Arbeit erfolgen.

Positiv hervorzuheben ist die in dieser Studie gute Interrater-Reliabilität, da die Untersuchungen im Rahmen der ISB ausschließlich durch ein und dieselbe Fachärztin durchgeführt wurden. Da sich die Sonografie oftmals sehr untersucherabhängig zeigt, erweist sich Unabhängigkeit vom Untersuchenden in dieser wissenschaftlichen Betrachtung als klarer Vorteil.

Definitionen und Klassifikationen sind innerhalb dieser Arbeit von großer Bedeutung. So liegen sowohl für die CPR als auch für das fetale Schätzwicht sowie für das neonatale Outcome keine einheitlichen Grenzbereiche und Vorgaben vor. Für die CPR existieren Grenzwerte von < 1 , $< 1,08$ oder < 5 . Perzentile (s. Abschnitt 1.4). Die Grenze zwischen AGA- und SGA-Feten kann entsprechend eines fetalen Schätzwichts unterhalb der 3., 5. oder 10. Perzentile gezogen

werden (s. Abschnitt 1.3). Weiterhin können Veränderungen der Ergebnisse durch das Zusammenfassen von AGA- und LGA-Feten (wie hier erfolgt) entstehen.

Auch das neonatale Outcome ist kein einheitlich definierter Begriff (s. Abschnitt 1.5). Um den Zustand des Kindes nach der Geburt zu quantifizieren, bedienen sich zahlreiche Autoren messbarer Parameter (z. B. Geburtsgewicht, Verweildauer Neonatologie). Teilweise werden Versuche unternommen, das Gesamt-Outcome von Neugeborenen mithilfe sogenannter Composite-Scores zu erfassen, die verschiedene Parameter in sich vereinigen. Für diese Art von Scores besteht allerdings keinerlei wissenschaftliche Evidenz. Primär erfasst wurden innerhalb dieser Studie mehr Parameter, als zur Beschreibung des neonatalen Outcomes letztendlich verwendet wurden. Die Orientierung erfolgte diesbezüglich an thematisch relevanter wissenschaftlicher Literatur mit dem Ziel, die Ergebnisse vergleichbarer zu machen. Dennoch könnten in weiterführenden Arbeiten auch Parameter wie Beatmungsart und -dauer betrachtet werden. Die Ergebnisse sind also unmittelbar von den jeweils gewählten Parametern zur Beschreibung des neonatalen Outcomes abhängig. Dabei gilt, je höher der Grenzwert zur Einteilung angesetzt ist, desto niedriger ist die Spezifität.

Auffällig ist außerdem, dass sich Signifikanzen hinsichtlich eines ungünstigen neonatalen Outcomes in folgenden Parametern zeigten:

- Geburtsgewicht,
- Geburtsgewichtspersentile,
- Verlegung in die Neonatologie,
- Aufenthaltsdauer in der Neonatologie und
- Vorliegen schwerer Morbidität.

Ein verminderter Apgar-Score oder Parameter der kindlichen Säure-Basen-Haushalts stellten sich im Rahmen der Untersuchungen nicht als signifikant dar. Ausgenommen davon sind die Untersuchungen zur Hypothese 1. Dort lag eine inverse Korrelation zwischen abnormal niedriger CPR und Nabelarterien-pH $< 7,2$ vor. Diese Ergebnisse lassen an der Aussagekraft der beiden genannten Parameter in Bezug auf die neonatale Zustandsdiagnostik zweifeln. Insbesondere beim Apgar-Score werden Limitationen hinsichtlich subjektiver Faktoren bei der Erfassung, der Interobserver-Variabilität sowie der Abhängigkeit des Scores von der maternalen Anästhesie, kongenitalen Fehlbildungen, dem Gestationsalter, Geburtstraumata und kindlicher Unreife deutlich [94].

Folglich ist es von großer Bedeutung, die Parameter für das neonatale Outcome nicht isoliert voneinander zu betrachten, sondern diese in ihrer Zusammenschau zu bewerten.

Bei den in dieser Studie erfassten Patientinnen wurden die Untersuchungen zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der Schwangerschaft durchgeführt. CPR-Werte wurden somit in den eingeschlossenen Fällen von der 22. – 42. SSW erhoben. Da die CPR sich im Verlauf einer Schwangerschaft verändert (s. Abschnitt 1.4) und hier keine Unterscheidung nach Untersuchungszeitpunkt erfolgte, kann dies zu einer beeinträchtigten Vergleichbarkeit führen.

Weiterhin bestanden innerhalb des Patientinnenkollektivs unterschiedliche Indikationen für eine dopplersonografische Untersuchung. In dieser Studie wurde hieraus ein Gesamtkollektiv mit zwei Untergruppen (AGA- und SGA-Feten) gebildet, um eine hinreichende Fallzahl zu erreichen. An dieser Stelle hätte ebenso eine Unterteilung in Risikokollektive (bspw. hypertensive Erkrankungen, Diabetes mellitus bzw. Gestationsdiabetes, Thrombophilien etc.) erfolgen können, um Aussagen der CPR bei unterschiedlicher maternaler Prädisposition zu prüfen. Auch dies könnte im Rahmen einer weiterführenden Studie mit entsprechend hinreichenden Prädispositionsfallzahlen untersucht werden.

4.2 Vergleichbarkeit von CPR, CTG und fetalem Schätzwert

Im geburtshilflichen Management sind Untersuchungen mittels CTG bzw. fetaler Biometrie seit Jahrzehnten fest etabliert. Dennoch weisen beide Methoden eine relativ niedrige Sensitivität und Spezifität auf [95]. Weiterhin ist das CTG in seiner Beurteilung gemäß FIGO stark vom Untersuchenden abhängig.

Die Angabe der Untersuchungsergebnisse des fetalen Schätzwertes sowie der CPR erfolgt entweder in absoluten Zahlenwerten oder als Perzentilenwert zur Einordnung innerhalb der Gesamtpopulation. Dennoch setzen beide Parameter durch ihre sonografische Ermittlung bestimmte Ultraschallkenntnisse voraus und können untersucherabhängig variieren. Die Ergebnisse zur Hypothese 1 spiegeln die Unterschiede in der Objektivierbarkeit der Untersuchungsmethoden wider.

Während die CPR und das fetale Schätzwert das neonatale Outcome in nahezu den gleichen Parametern treffend prognostizierten, ergaben sich beim CTG keinerlei Signifikanzen. Barber et al. beobachteten im Zeitabstand von 2003 bis 2009 in ihrer Studie an über 32.000 Schwangerschaften einen Anstieg an Kaiserschnittentbindungen von 26 % auf 36,5 %. Dies ist vor allem einer Erhöhung durch subjektive Indikationen (fetale Beeinträchtigung, Geburtsstillstand) gegenüber objektiven Indikationen (Lageanomalien, maternale Konditionen) zuzuschreiben [96]. Mit einem Anteil von 32 % sind abnormale fetale Herzfrequenzmuster im CTG als Indikation für eine Schnittentbindung hauptsächlich für den starken Anstieg an

primären Sectiones innerhalb dieser sechs Jahre verantwortlich [96]. Ausgehend von diesen Daten erscheint es sinnvoll, vor allem objektive Parameter als Indikation für eine Sectio heranzuziehen, um dem steigenden Anteil an Sectiones entgegenzuwirken.

Fetales Schätzwicht

Durch das sonografisch ermittelte fetale Schätzwicht wurden im Rahmen dieser Studie 90 von 800 Feten des Gesamtkollektivs als SGA-Feten identifiziert. Diese Gruppe wies im Vergleich zu den AGA-Feten postnatal ein signifikant schlechteres neonatales Outcome im Sinne eines niedrigeren bzw. unterhalb der 10. Perzentile liegenden Geburtsgewichts, Verlegung in die Neonatologie, längerer Aufenthaltsdauer in der Neonatologie sowie Vorliegen schwerer Morbidität auf.

Für einen der Parameter des neonatalen Outcomes liegt eine inverse Korrelation vor. Es handelt sich dabei um den pH-Wert der Nabelarterie. Entgegen der Erwartung, dass SGA-Feten postnatal ein schlechteres Outcome (hier: Nabelarterien-pH < 7,2) aufweisen, zeigten sie in dieser Studie signifikant seltener einen abnormalen Nabelarterien-pH ($p = 0,002$). Begründet werden kann dies mit einem optimalen perinatalen Management, in dem Entbindungsmodus und -zeitpunkt bestmöglich geplant wurden, um eine fetale Hypoxie bzw. Azidose zu verhindern. In der Tat wies die Gruppe der SGA-Feten eine höhere Rate an primären Sectiones auf (24,4 % vs. 15,6 %, $p = 0,034$). Weiterhin lag auch im Gesamtkollektiv nach primären Sectiones häufiger ein Nabelarterien-pH $\geq 7,2$ vor ($p < 0,001$). Feten, die im Rahmen geburtshilflicher Untersuchungen als SGA- oder sogar als IUGR-Feten identifiziert werden, werden weiterführender Diagnostik und Kontrolluntersuchungen zugeführt. Häufig erfolgt bei bestehender Wachstumsretardierung die Geburtsplanung in Form einer operativen Entbindung. Dieses Setting kann bei wachstumsretardierten Feten für ein günstigeres perinatales Outcome sorgen. In ihrer multizentrischen, randomisierten Studie an über 5.000 Geburten ermittelten Westerhuis et al. neben dem Gestationsalter, Nulliparität, vorangegangener Sectio sowie maternalem Diabetes mellitus auch den spontanen Wehenbeginn als Prädiktor für eine neonatale Azidämie [97].

Aus der wissenschaftlichen Literatur ist bekannt, dass Neugeborene mit einem geringen Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko für ein beeinträchtigtes perinatales Outcome zeigen. McIntire et al. publizierten 1999 Ergebnisse ihrer Studie, die über 120.000 Schwangerschaften einschloss. An den über 80.000 termingerecht geborenen Kindern konnte gezeigt werden, dass ein Geburtsgewicht ≤ 3 . Perzentile mit einem höheren Risiko für neonatale Mortalität sowie Morbidität assoziiert ist [24]. Auch Bernstein et al. fanden ein Jahr später einen ähnlichen

Zusammenhang bei IUGR-Feten mit einem Geburtsgewicht von 501 – 1.500 g. Diese zeigten signifikant häufiger neonatale Mortalität sowie das Vorliegen von NEC und RDS [98]. Die Daten belegen den enormen Einfluss des Geburtsgewichts auf das perinatale Outcome des Neugeborenen. Umso relevanter ist also die pränatale Erfassung des Schätzwichts als prognostischer Marker. In einer prospektiven Studie verglichen Chauhan et al. im Jahr 1998 anhand von über 1.000 Schwangerschaften die Aussagekraft des klinisch und sonografisch ermittelten fetalen Schätzwichts. Im Gesamtkollektiv wies das durch Palpation ermittelte Schätzwicht eine signifikant höhere Fehlerquote auf als das durch sonografische Bestimmung von BPD, AU und FL errechnete Schätzwicht [99]. Dennoch wurde das Geburtsgewicht mit einer Toleranz von $\pm 10\%$ durch die klinische Untersuchung nur zu 55,3 % bzw. durch die Sonografie zu 58,3 % korrekt vorhergesagt. In Frühschwangerschaften vor der 37. SSW erwies sich das ultraschallgestützt ermittelte fetale Schätzwicht präziser als das palpatorisch ermittelte Schätzwicht, während sich ab der 40. SSW keine signifikanten Unterschiede darstellten [99]. Sovio et al. zeigten 2015 in einer prospektiven Kohortenstudie an fast 4.000 Schwangerschaften, dass die Sensitivität der Identifikation von SGA-Feten mittels universell durchgeführten Ultraschalls im dritten Trimester 57 % beträgt. Die Sensitivität klinisch indizierter Ultraschalluntersuchungen betrug dagegen lediglich 20 % [29]. Ein routinemäßiges Screening der fetalen Biometrie im dritten Trimester verdreifachte demnach ungefähr die Rate detektierter SGA-Feten. Zusammen mit der Wachstumsgeschwindigkeit des Abdomenumfangs konnten auf diese Weise SGA-Feten identifiziert werden, die ein erhöhtes Risiko für neonatale Morbidität aufwiesen [29]. Diese Ergebnisse stellen das fetale Schätzwicht zwar als valide Screeningmethode dar, verweisen allerdings auf die beeinträchtigte Sensitivität der Untersuchung.

CTG

Für das CTG ergaben sich innerhalb der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Zusammenhänge hinsichtlich eines abnormalen Untersuchungsbefundes und eines schlechten neonatalen Outcomes. Dieses Ergebnis bestätigt Daten aus der wissenschaftlichen Literatur. Bereits 1982 untersuchten Brown et al. in einer prospektiven, randomisierten Kontrollstudie an 353 Risikoschwangerschaften den Einfluss einer routinemäßigen CTG-Untersuchung [41]. Randomisiert erfolgte die Unterteilung der Teilnehmerinnen in Gruppen mit für das ärztliche Personal zugänglichen- bzw. verborgenen Untersuchungsergebnissen. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Zeitpunkt und Art der Entbindung, Geburtsgewicht, Apgar-Score sowie neonatale Morbidität [41]. Mires et al. verglichen im Jahr

2001 an über 3.700 komplikationslos verlaufenden Schwangerschaften die Kardiotokografie mit der Doppler-Auskultation des fetalen Herzens. Randomisiert erfolgte die Zuteilung Schwangerer mit spontan einsetzenden Wehen und niedrigem Risikoprofil in die CTG- bzw. die Doppler-Auskultation-Gruppe. Hinsichtlich des primären Endpunktes der metabolischen Azidose der Nabelarterie unterschieden sich beide Gruppen nicht voneinander [100]. Jedoch war bei den Schwangeren, die ein Aufnahme-CTG erhielten, die Wahrscheinlichkeit einer kontinuierlichen Überwachung der fetalen Herzfrequenz während der Wehen, einer Verstärkung der Wehen, einer Epiduralanalgesie sowie einer operativen Entbindung signifikant höher [100]. In einer Subgruppenanalyse nach Ausschluss von Frauen mit Komplikationen, die ein kontinuierliches Monitoring des fetalen Herzens während der Geburt erforderten, zeigte sich in der CTG-Gruppe zu 21,5 % ein abnormaler Untersuchungsbefund, während die Rate pathologischer Befunde in der Auskultationsgruppe bei lediglich 3,6 % lag [100].

Die diagnostische Wertigkeit eines Tests wird bestimmt durch die Genauigkeit bzw. Variabilität der Testergebnisse. Dies prüften Nielsen et al. im Jahr 1987 an 50 CTGs, die jeweils zweimal von vier erfahrenen Ärzten und Ärztinnen aus der Geburtshilfe befundet wurden. In nur 22 % der Fälle stimmten die beiden Befunde eines Untersuchenden überein [101]. Zwischen den Beurteilenden lag die Übereinstimmung zwischen 50 – 66 % [101]. Diese und andere Ergebnisse komparativer Studien verweisen auf Einschränkungen in der Objektivität der Untersuchungsmethode im Sinne einer erheblich beeinträchtigten Intra- und Interrater-Reliabilität [102–104]. Dennoch handelt es sich beim CTG um eine breit verfügbare diagnostische Möglichkeit, die ohne größeren zeitlichen und finanziellen Aufwand durchgeführt werden kann.

CPR

Eine abnormal niedrige CPR prognostizierte innerhalb dieser Studie treffend ein schlechtes neonatales Outcome im Sinne eines geringeren bzw. unterhalb der 10. Perzentile liegenden Geburtsgewichts, Verlegung in die Neonatologie, längerer Aufenthaltsdauer in der Neonatologie sowie Vorliegen schwerer Morbidität. Dabei handelt es sich um die gleichen Parameter, mit denen auch ein abnormales fetales Schätzwicht signifikant assoziiert ist. Im Gegensatz zu den beiden vorgenannten Untersuchungsmethoden (CTG, fetales Schätzwicht) ist die CPR bisher nicht routinemäßig in den klinischen Alltag integriert. Dennoch existieren vielversprechende Studien, die der CPR eine hohe klinische Wertigkeit zuschreiben. Im Jahr 2015 publizierten Khalil et al. Daten ihrer retrospektiven Kohortenstudie, die fast 10.000 Schwangerschaften und einen Untersuchungszeitraum von 14 Jahren einschließt. Darin zeigte

sich, dass eine niedrige CPR ($p < 0,001$) im Gegensatz zu einem Geburtsgewicht < 10 . Perzentile ($p = 0,941$) oder einem fetalen Schätzwert < 10 . Perzentile ($p = 0,15$) ein unabhängiger Prädiktor für eine operative Entbindung aufgrund von vermuteter fetaler Gefährdung ist [82]. Demnach scheint dieser hämodynamische Parameter zur adäquaten Geburtsplanung durchaus geeignet zu sein. Weiterhin stellte sich für die CPR im Vergleich zu den Geburtsgewichtszentilen auch ein signifikanter Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer postnatalen Verlegung des Neugeborenen auf die neonatologische Station dar [82].

Ähnliche Zusammenhänge demonstriert eine retrospektive Untersuchung von Morales-Roselló et al. aus dem gleichen Jahr. Darin korrelierte eine pränatal niedrige CPR besser mit einem abnormalen Nabelarterien-pH als ein niedriges Geburtsgewicht ($p < 0,0001$ vs. $p = 0,180$) [75]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine niedrige CPR bei AGA-Feten ein ebenso wichtiger Marker für einen niedrigen neonatalen pH-Wert der Nabelschnur (zurückzuführen auf eine verminderte Perfusion der Plazenta) ist, wie die Identifizierung als SGA-Fetus auf Basis des fetalen Schätzwerts.

Als isolierter Bestandteil eines Routinescreenings scheint die CPR nach einer Studie von Bakalis et al. aus dem Jahr 2015 jedoch nicht geeignet zu sein. Bei über 30.000 Einlingsschwangerschaften zwischen der 30. und 34. SSW wurde die CPR ermittelt und im Hinblick auf die Vorhersage eines schlechten perinatalen Outcomes bewertet [105]. Hier betrug die Entdeckungsrate einer Totgeburt durch die CPR lediglich 8,5 %, die einer Sectio aufgrund fetalen Distresses 5,3 % [105]. Mit der vorliegenden Arbeit konnte die Hypothese 1 teilweise bestätigt werden. Eine abnormale CPR sowie ein fetales Schätzwert sagten im Gesamtkollektiv signifikant ein schlechtes neonatales Outcome im Sinne eines niedrigeren bzw. unterhalb der 10. Perzentile liegenden Geburtsgewichts, Verlegung in die Neonatologie, längerer Aufenthaltsdauer in der Neonatologie sowie Vorliegen schwerer Morbidität voraus. Damit zeigen sich beide Untersuchungen als valide Screeningmethoden. Im Gegensatz dazu konnte für das CTG kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem auffälligen Untersuchungsergebnis und einem beeinträchtigten neonatalen Outcome festgestellt werden, was das CTG als Untersuchungsmethode mit eingeschränkter Aussagekraft darstellt.

4.3 Aussagekraft der CPR bei AGA-Feten

In der Gruppe der AGA-Feten zeigte sich die CPR in der vorliegenden Arbeit als verlässlicher Prädiktor für ein schlechtes neonatales Outcome im Sinne eines niedrigeren bzw. unterhalb der 10. Perzentile liegenden Geburtsgewichts, Verlegung in die Neonatologie, längerer Aufenthaltsdauer in der Neonatologie sowie Vorliegen schwerer Morbidität. Dabei handelt es

sich um die gleichen neonatalen Parameter, in denen sich auch in den Betrachtungen zu Hypothese 1 Signifikanzen darstellten. Im Vergleich zum Apgar-Score und Werten der kindlichen Blutgasanalyse scheinen diese Parameter präzisere Aussagen über das neonatale Outcome zu treffen. Weiterhin ist eine $CPR < 1,08$ bei AGA-Feten signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine Sectio aufgrund fetalen Distresses assoziiert. Der Großteil aktueller Studien und Empfehlungen für den klinischen Alltag bezieht sich bisher auf die Erfassung der CPR bei Risikokollektiven, z. B. IUGR-Feten. Umso erstaunlicher ist es, dass die CPR nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie bei AGA-Feten eine größere Aussagekraft zu haben scheint als in der Gruppe der SGA-Feten.

Prior et al. publizierten im Jahr 2013 eine prospektive Studie, in der an 400 AGA-Schwangerschaften unmittelbar vor der Geburt dopplersonografische Untersuchungen durchgeführt wurden. Von den Feten, die aufgrund fetaler Gefährdung per Kaiserschnitt entbunden wurden, wiesen 36,4 % pränatal eine $CPR < 10.$ Perzentile auf, verglichen mit lediglich 9,5 %, die eine $CPR \geq 10.$ Perzentile zeigten ($p < 0,001$) [90]. Bei keinem Fetus mit einer $CPR > 90.$ Perzentile bestand die Notwendigkeit für eine Sectio aufgrund fetaler Gefährdung. Weiterhin zeigten Feten mit einer abnormalen CPR Kompromittierungen im Sinne signifikant höherer Raten mekoniumhaltigen Fruchtwassers ($p = 0,02$) sowie CTG-Abnormalitäten ($p < 0,001$) [90]. Bezüglich des neonatalen Outcomes kamen Feten mit normaler CPR mit signifikant höheren Geburtsgewichtszentilen zur Welt ($p = 0,04$).

Diese Daten belegen die hohe Aussagekraft der CPR in Bezug auf die Identifizierung einer intrapartalen Gefährdung von AGA-Feten und legen den Einsatz des Parameters zur pränatalen Risikostratifizierung nahe.

Gegensätzliche Ergebnisse liefert eine aktuelle Studie von Buca et al. [106]. Diese prospektive Untersuchung schloss 553 AGA-Feten in der 37. – 38. SSW ein. Bei Schwangerschaften mit und ohne perinatale Morbidität ergaben sich weder zwischen den mittleren Werten für den PI der UA ($p = 0,486$) bzw. MCA ($p = 0,621$) noch für die CPR ($p = 0,832$) signifikante Unterschiede [106]. In Schwangerschaften mit intrapartalen Komplikationen stellte sich der mittlere PI der MCA signifikant niedriger dar als in der Kontrollgruppe ohne Komplikationen ($1,47 \pm 0,4$ vs. $1,61 \pm 0,4$; $p = 0,0039$), während sich bei den übrigen Dopplerparametern einschließlich der CPR ($p = 0,108$) keine Unterschiede ergaben [106]. Weiterhin korrelierte keiner der untersuchten Dopplerparameter mit einem abnormalen Säure-Basen-Status bei der Geburt.

Ähnliche Ergebnisse lieferte bereits eine prospektive Studie von Akolekar et al. aus dem Jahr 2019 [107]. An über 47.000 Schwangerschaften wurde auf prospektiver Basis die Bedeutung

der CPR im Rahmen einer Routineuntersuchung in der 37. – 38. SSW untersucht. Zwar zeigte sich hier eine Assoziation einer CPR < 10. Perzentile mit einem ungünstigen perinatalen Outcome, perinataler Hypoxie, einer Kaiserschnittentbindung aufgrund fetaler Gefährdung sowie einem Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile [107]. Jedoch zeigte die multivariate Regressionsanalyse, dass die Vorhersage dieser unerwünschten Ereignisse durch das Hinzuziehen der CPR zur üblicherweise genutzten maternalen Anamnese lediglich marginal ergänzt werden konnte. Weiterhin stellten sich auch die Entdeckungsraten für einzelne ungünstige perinatale Ereignisse mit 13 – 26 % und einer Falsch-Positiv-Rate von etwa 10 % relativ unzuverlässig dar [107]. Nach dieser Studie erbringt die CPR sowohl in der Kohorte der AGA-Feten als auch in der Gruppe der SGA-Feten keinen zusätzlichen diagnostischen Vorteil. Dagegen ist eine niedrige CPR nach der im vorherigen Abschnitt genannten Studie von Khalil et al. unabhängig von der Größe des Fetus mit der Notwendigkeit einer operativen Entbindung aufgrund fetaler Gefährdung sowie mit einer Aufnahme in die Neonatologie verbunden [82].

Insgesamt beinhaltet die wissenschaftliche Literatur widersprüchliche Ergebnisse zum Einsatz der CPR als diagnostische Möglichkeit bei AGA-Feten. Die Daten und Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bescheinigen der CPR eine in der Kohorte der AGA-Feten hohe Aussagekraft in Bezug auf ein beeinträchtigt neonatales Outcome, was künftig für ein Routine-Screening im Niedrigrisikokollektiv genutzt werden könnte.

4.4 Aussagekraft der CPR bei SGA-Feten

In Bezug auf die Bearbeitung von Hypothese 3 liegen Limitationen vor (s. Abschnitt 4.1). Mit einer Fallzahl von lediglich 90 Feten stellt sich die hier untersuchte Gruppe der SGA-Feten vergleichbar klein dar. Weiterhin erfolgte aufgrund dieser ohnehin geringen Anzahl keine Differenzierung zwischen SGA- und IUGR-Feten. Die entsprechende Unterscheidung in konstitutionell kleine Feten und Feten mit vergesellschafteter Pathologie in Kombination mit einer jeweils größeren Fallzahl (die hier nicht vorlag) hätte unter Umständen signifikante Unterschiede aufzeigen können. Aus den genannten Gründen wurden Feten mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion ebenfalls nicht in Early-onset IUGR sowie Late-onset IUGR untergliedert, was klinisch jedoch durchaus Relevanz hat. Dies sind mögliche Gründe, weshalb sich innerhalb der vorliegenden Arbeit in der Gruppe der SGA-Feten keine signifikante Assoziation zwischen einer abnormal niedrigen CPR und einem der betrachteten Parameter für das neonatale Outcome darstellte.

Im Jahr 2011 publizierten Cruz-Martínez et al. Ergebnisse ihrer prospektiven Studie zur Evaluation der dopplersonografischen Untersuchung der MCA im Hinblick auf die Vorhersage des Risikos einer Sectio aufgrund fetaler Gefährdung bzw. einer neonatalen Azidose [72]. Dazu wurden 210 SGA-Feten > 37. SSW mit normalen Dopplerwerten der UA (PI < 95. Perzentile) mit einer entsprechenden Kontrollgruppe aus AGA-Feten im passenden Gestationsalter verglichen. Insgesamt zeigte die SGA-Gruppe mehr Kaiserschnittentbindungen ($p < 0,001$), Sectiones aufgrund fetaler Gefährdung ($p < 0,001$) sowie neonatale Azidosen ($p = 0,03$) als die Kontrollgruppe [72]. Innerhalb der SGA-Gruppe war eine abnormale Doppleruntersuchung der MCA (PI < 5. Perzentile) mit einem höheren Risiko für eine Kaiserschnittentbindung ($p < 0,001$) sowie eine Sectio aufgrund fetaler Gefährdung verbunden ($p < 0,001$). Durch das Hinzuziehen der CPR in der Gruppe der SGA-Feten mit normalem PI der MCA konnten weitere Feten mit einem erhöhten Risiko für eine Kaiserschnittentbindung (51,4 % bei CPR < 5. Perzentile vs. 27,5 % bei CPR \geq 5. Perzentile, $p < 0,01$) bzw. eine Sectio aufgrund fetaler Kompromittierung identifiziert werden (37,8 % bei abnormaler CPR vs. 20,4 % bei normaler CPR, $p = 0,01$) [72]. Diese Daten stellen den Einsatz dopplersonografischer Untersuchungen der MCA sowie der CPR zur Risikoabschätzung bei SGA-Feten nach der 37. SSW vielversprechend dar.

Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Figueras et al. in ihrer prospektiven Studie an 509 Late-onset IUGR-Feten im dritten Trimenon. Während bei den Feten mit einer CPR < 10. Perzentile 37,5 % ein ungünstiges perinatales Outcome aufwiesen, waren es bei den Feten mit einer CPR \geq 10. Perzentile lediglich 19,1 % ($p = 0,049$) [27]. Dennoch stellten sich in dieser Studie auch ein PI der Aa. uterinae > 95. Perzentile ($p = 0,023$) sowie ein fetales Schätzwicht < 3. Perzentile ($p = 0,019$) als gleichwertige Methoden zur Prädiktion von risikogefährdeten SGA-Feten dar [27]. Diese Ergebnisse sprechen für die Einbeziehung der CPR in ein ganzheitliches Modell zur Diagnostik bei SGA-Feten.

Auf die Bedeutung der CPR speziell für Early-onset IUGR-Feten wurde in der prospektiven PORTO-Studie von Flood et al. aus dem Jahr 2014 eingegangen [73]. Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden an über 1.100 Schwangerschaften mit IUGR-Feten zwischen der 25. – 37. SSW dopplersonografische Untersuchungen durchgeführt und die CPR bestimmt. Von den 881 Feten, bei denen die CPR ermittelt werden konnte, zeigten 18 % der Feten mit einer abnormalen CPR < 1 ein schlechtes perinatales Outcome, wohingegen lediglich 2 % der Feten mit einer normalen CPR \geq 1 ein beeinträchtigt Outcome aufwiesen ($p < 0,0001$) [73]. Zusätzlich wurde in allen drei Fällen perinataler Mortalität eine abnormale CPR nachgewiesen. Auch bei früher

Wachstumsrestriktion scheint die CPR also ein valider Parameter zur Risikoeinschätzung zu sein.

Die angeführte Datenlage erklärt die Einbeziehung der Dopplersonografie sowie der CPR in die aktuelle S2k-Leitlinie zur intrauterinen Wachstumsrestriktion [21]. Als hämodynamischer Marker ist eine niedrige CPR ein frühes Zeichen einer fetalen Hypoxie und nachweislich mit einem schlechten perinatalen Outcome sowie einem erhöhten Risiko für eine Sectio aufgrund fetalen Distresses assoziiert [21].

4.5 Ausblick

Weiterführende Untersuchungen, die sich inhaltlich an die vorliegende Arbeit anschließen, sollten folgende Schwerpunkte beinhalten:

- Erweiterung der Untersuchungen der Hypothesen 1 bis 3 auf eine größere Fallzahl durch Einbeziehung weiterer Jahresdatensätze ab einschließlich 2018
- Betrachtung verschiedener Risikokollektive entsprechend maternaler Prädisposition (z. B. hypertensive Erkrankungen, Diabetes mellitus bzw. Gestationsdiabetes, Thrombophilien etc.)
- Unterscheidung zwischen SGA-Feten und IUGR-Feten bzw. ebenfalls zwischen Early-onset IUGR und Late-onset IUGR in Bezug auf die Prognose mittels CPR
- Hinzuziehen weiterer Parameter für das neonatale Outcome (z. B. Beatmungsart, Dauer der Beatmung)

Für die abschließende Bewertung der CPR im Hinblick auf ihre diagnostische Wertigkeit werden weiterführende Studien und deren Vergleich mit dem aktuellen Forschungsstand im Themengebiet nötig sein. Diese sollten insbesondere prospektiven Charakters sein, um den unmittelbaren Einfluss auf das Geburtsmanagement genauer zu evaluieren.

Die internationale, multizentrische und randomisierte CEPRA-Studie von Damhuis et al., die bis 2025 abgeschlossen werden soll, schließt planmäßig über 2.000 Schwangerschaften mit AGA-Feten ein, bei denen reduzierte Kindsbewegungen bei Schädellage und normalem CTG diagnostiziert wurden [95]. Ziel dieser Studie ist es, festzustellen, ob eine beschleunigte Entbindung von Frauen mit reduzierten Kindsbewegungen, die aufgrund einer niedrigen CPR als Hochrisikopatientinnen identifiziert wurden, das neonatale Outcome verbessert. Zu den sekundären Zielen gehören das Outcomes des Kindes im Alter von 2 Jahren, maternale Outcome-Parameter und der Vorhersagewert von Biomarkern für ungünstige Ereignisse [95].

Weiterhin startete im Jahr 2019 die noch nicht publizierte, multizentrische TRUFFLE-2-Studie, die Schwangerschaften mit einer Late-onset IUGR in der 33. bis 37. SSW einschließt [108]. Zuvor widmete sich die bereits erwähnte TRUFFLE-1-Studie Schwangerschaften mit der Diagnose einer Early-onset IUGR [28]. Im Rahmen der TRUFFLE-2-Studie sollen fast 1.600 Frauen mit spät einsetzender Wachstumsrestriktion randomisiert werden, um nach Diagnose einer zerebralen Umverteilung entweder eine sofortige Entbindung oder eine verzögerte Entbindung unter intensiver Überwachung mittels cCTG und Ultraschall durchzuführen. Beide Gruppen sollen hinsichtlich ihres kurz- und langfristigen Outcomes (nach zwei Jahren) miteinander verglichen werden.

Aussagekräftige Ergebnisse könnten dazu beitragen, die diagnostische Unsicherheit in der fetalen Zustandsdiagnostik insbesondere im Hinblick auf eine Late-onset IUGR zu verbessern und eine Überbehandlung zu verhindern.

Weiterhin besteht aktuell ein durch die Fachgesellschaften DGGG und DEGUM angemeldetes Leitlinienvorhaben zur fetalen Überwachung [109]. Diese S3-Leitlinie soll geplant 2023 fertiggestellt werden und die Indikationen bzw. Methodik für Doppler- und CTG-Untersuchungen darlegen sowie weitere Methoden als Screening in der Schwangerschaft analysieren. Als Handlungsrichtlinie dienen diese Informationen dem ärztlichen Personal dazu, das fetale Monitoring im Rahmen der Schwangerschaft zu vereinheitlichen und zu verbessern. Ein weiteres Ziel sollte die Definition eines exakten Referenzwertes zur Bewertung der CPR sein.

5 Zusammenfassung

Der dopplersonografische Parameter *cerebro-plazentare Ratio (CPR)* gibt Auskunft über eine Umverteilung des fetalen Blutvolumens als Reaktion auf eine metabolische Veränderung innerhalb der Schwangerschaft. Dadurch sind Rückschlüsse auf hypoxische Zustände bzw. Perfusionsstörungen möglich. Klinische Anwendung findet die CPR bereits in der Diagnostik von Risikoschwangerschaften. In der vorliegenden Dissertation wurde ermittelt, inwieweit die CPR als valider Parameter in der routinemäßigen geburtshilflichen Untersuchung genutzt werden kann.

Es wurde sowohl bei altersgemäß entwickelten (Appropriate for Gestational Age, AGA) als auch bei zu klein entwickelten (Small for Gestational Age, SGA) Feten untersucht, ob die CPR zur Einschätzung des neonatalen Outcomes dienen kann. Diesbezüglich erfolgte zudem ein Vergleich mit dem fetalen Schätzwert sowie der Kardiotokografie (CTG). Dazu wurden drei Hypothesen auf Basis von retrospektiv erhobenen Daten geprüft. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 800 von insgesamt 1.739 Schwangerschaften, die in den Jahren 2016 und 2017 im Rahmen der Intensivschwangerenberatung der Universitätsfrauenklinik Magdeburg betreut wurden. Die Untersuchungen fanden in der 22. – 42. Schwangerschaftswoche statt. Eine abnormale CPR unterhalb des Grenzwertes von 1,08 wurde in 7 % der Fälle ermittelt. Nach fetalem Schätzwert erfolgte die Einteilung in 710 AGA- und 90 SGA-Feten.

Im Ergebnis zeigt sich die CPR in der Prädiktion des neonatalen Outcomes vergleichbar mit dem fetalen Schätzwert und präziser als das CTG. Sowohl ein fetales Schätzwert $< 10.$ Perzentile als auch eine CPR $< 1,08$ prognostizieren im Vergleich zu einem suspekten bzw. pathologischen CTG das neonatale Outcome in Bezug auf erniedrigtes Geburtsgewicht, Verlegung in die Neonatologie, längere Aufenthaltsdauer in der Neonatologie sowie Vorliegen von schwerer Morbidität treffend. Außerdem ist eine abnormale CPR $< 1,08$ bei AGA-Feten mit einer mehr als dreifach erhöhten Sectiorate aufgrund fetalen Distresses (29,3 % vs. 9,0 %, $p < 0,001$) sowie einem schlechten neonatalen Outcome assoziiert. AGA-Feten mit einer abnormal niedrigen CPR weisen bspw. ein um ca. 12 % geringeres durchschnittliches Geburtsgewicht als AGA-Feten mit einer normalen CPR auf (3.044 g vs. 3.456 g, $p < 0,001$). Weiterhin mussten AGA-Feten mit einer abnormal niedrigen CPR mehr als doppelt so häufig in die Neonatologie verlegt werden wie ihre Vergleichsgruppe (26,8 % vs. 11,2 %, $p = 0,011$). In der Gruppe der SGA-Feten konnten keine signifikanten Zusammenhänge einer abnormal niedrigen CPR mit einer erhöhten Sectiorate bzw. einem schlechten neonatalen Outcome festgestellt werden.

Die CPR kann zukünftig insbesondere bei AGA-Feten im Rahmen des pränatalen Screenings zur Optimierung der fetalen Zustandsdiagnostik sowie zur zuverlässigen Planung eines geeigneten Geburtsmanagements beitragen. Zur Validierung der CPR im Hinblick auf ihre klinische Relevanz sollten weitere, vor allem prospektive, Studien durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] **Arbeille** PH; Roncin, A.; Berson, M.; Patat, F.; Pourcelot, L.: Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex doppler—linear array system in normal and pathological pregnancies. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 13. pp. 329–337 (1987).
- [2] **Mecke** L; Redlich, A.; Costa, S. D.: Die Rolle der Cerebro-placentaren Ratio (CPR) in der Prognose des neonatalen Outcomes. In: 30. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin – „Wandel als Herausforderung“. Georg Thieme Verlag (2021).
- [3] **Mecke** L; Redlich, A.; Costa, S. D.: Ist die Cerebro-placentare Ratio (CPR) hilfreich bei der Planung des Geburtsmanagements? In: Kongressabstracts zur 14. Jahrestagung der Mitteldeutschen Gesellschaft für Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (MGFG). Georg Thieme Verlag KG (2021).
- [4] **Sohn** C; Baier, Peter M.: Kursbuch Dopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Nach den Richtlinien der KBV und der Arbeitsgemeinschaft für Dopplersonographie und maternofetale Medizin; 32 Tabellen. pp. 41-44. THIEME. Stuttgart (1999).
- [5] **Künzel** W; Wulf, K. H. (eds.): Schwangerschaft I. Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. 4. Vol. 3. Urban Schwarzenberg. München (1993).
- [6] **Steiner** H; Schneider, Karl-Theo M.: Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. pp. 4-11, 26-27, 32-35, 44-47, 55-56, 84-93, 116-124. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg (2018).
- [7] **Maulik** D; Zalud, Ivica: Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology: with 521 figures and 112 tables. pp. 227-230. Springer. Berlin, Heidelberg, New York (2005).
- [8] **Sohn** C; Holzgreve, Wolfgang: Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. pp. 341-346, 590-594. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart (2012).
- [9] **Merz** E: Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe, Band 2: Geburtshilfe. pp. 163-165, 469. THIEME. Stuttgart (2001).
- [10] **Gembruch** U; Hecher, Kurt; Steiner, Horst: Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie. pp. 6-12, 16-23, 428-435, 452-466, 536, 594-609. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg (2018).
- [11] **Vogel** M: Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg (1992).
- [12] **Schünke** M; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Voll, Markus; Wesker, Karl: Prometheus - LernAtlas der Anatomie. Innere Organe. pp. 20. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (2009).
- [13] **Gemeinsamer Bundesausschuss**: Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2676/Mu-RL_2021-09-16_iK-2022-01-01.pdf, zuletzt geprüft am: 02.01.2022.
- [14] **March** MI; Warsof, Steven L.; Chauhan, Suneet P.: Fetal biometry: relevance in obstetrical practice. *Clinical obstetrics and gynecology*. 55. pp. 281–287 (2012).

- [15] **Hadlock** FP; Harrist, R. B.; Carpenter, R. J.; Deter, R. L.; Park, S. K.: Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*. 150. pp. 535–540 (1984).
- [16] **Hadlock** FP; Harrist, R. B.; Sharman, R. S.; Deter, R. L.; Park, S. K.: Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 151. pp. 333–337 (1985).
- [17] **Hagen** A; Entezami, Michael: Sonographische Pränataldiagnostik. Zweittrimesterscreening. pp. 2. De Gruyter. Berlin (2019).
- [18] **Hoopmann** M; Kagan, K. O.; Sauter, A.; Abele, H.; Wagner, P.: Comparison of Errors of 35 Weight Estimation Formulae in a Standard Collective. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 76. pp. 1172–1179 (2016).
- [19] **Husslein** PW; Schneider, Karl-Theo M.: Die Geburtshilfe. pp. 195-201, 217-249, 341-361, 693-719, 1033, 1038-1039. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg (2015).
- [20] **Zeve** D; Regelman, Molly O.; Holzman, Ian R.; Rapaport, Robert: Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. *Hormone research in paediatrics*. pp. 357–360 (2016).
- [21] **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.** (DGGG): Intrauterine Wachstumsrestriktion. (S2k, AWMF-Registernr.: 015/080). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0801_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06-verlaengert.pdf, zuletzt geprüft am: 22.11.2021.
- [22] **Schlembach** D; Berger, Richard; Kainer, Franz; Baumann, Marc; Beyer, Jana; Bommer, Martin: Geburtshilfe. Differenzialdiagnostik und Differenzialtherapie: klug entscheiden - gut behandeln. pp. 90, 108, 110. Elsevier. München Deutschland (2020).
- [23] **Figueras** F; Gardosi, Jason: Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 204. pp. 288–300 (2011).
- [24] **McIntire** DD; Bloom, S. L.; Casey, B. M.; Leveno, K. J.: Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *The New England journal of medicine*. 340. pp. 1234–1238 (1999).
- [25] **Schlembach** D; Schlußner, Ekkehard; Stepan, Holger: Klinische Geburtsmedizin. Ein Praxishandbuch für Kreißsaal und Station. pp. 24-25, 28-29. Walter de Gruyter. Berlin, Boston (2017).
- [26] **Savchev** S; Figueras, F.; Cruz-Martinez, R.; Illa, M.; Botet, F.; Gratacos, E.: Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 39. pp. 299–303 (2012).

- [27] **Figueras F**; Savchev, S.; Triunfo, S.; Crovetto, F.; Gratacos, E.: An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. pp. 279–285 (2015).
- [28] **Lees CC**; Marlow, Neil; van Wassenaer-Leemhuis, Aleid; Arabin, Birgit; Bilardo, Caterina M.; Brezinka, Christoph; Calvert, Sandra; Derks, Jan B.; Diemert, Anke; Duvekot, Johannes J.; Ferrazzi, Enrico; Frusca, Tiziana; Ganzevoort, Wessel; Hecher, Kurt; Martinelli, Pasquale; Ostermayer, Eva; Papageorgiou, Aris T.; Schlembach, Dietmar; Schneider, K. T. M.; Thilaganathan, Baskaran; Todros, Tullia; Valcamonico, Adriana; Visser, Gerard H. A.; Wolf, Hans: 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *The Lancet*. 385. pp. 2162–2172 (2015).
- [29] **Sovio U**; White, Ian R.; Dacey, Alison; Pasupathy, Dharmindra; Smith, Gordon C. S.: Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *The Lancet*. 386. pp. 2089–2097 (2015).
- [30] **Künzel W**: Anfänge der Kardiotokographie. *Gynäkologe*. 42. pp. 328–335 (2009).
- [31] **Schwartz JHH**: Die vorzeitigen Athembewegungen; ein Beitrag zur Lehre von den Einwirkungen des Geburtsactes auf die Frucht. Breitkopf & Härtel. Leipzig (1858).
- [32] **Cremer M**: Ueber die direkte Ableitung der Aktionsströme des menschlichen Herzens vom Oesophagus und über das Elektrokardiogramm des Fötus. Lehmann. München (1906).
- [33] **Hon EH**: The electronic evaluation of the fetal heart rate. *American journal of obstetrics and gynecology*. 75. pp. 1215–1230 (1958).
- [34] **Bender HG**; Vetter, K.: 40 Jahre Kardiotokographie. *Gynäkologe*. 42. pp. 327 (2009).
- [35] **Mosler KH**: Dauerüberwachung der fetalen Herzaktionen unter der Geburt mittels Ultraschall. *Experientia*. 25. pp. 222–223 (1969).
- [36] **Kramme R**: Medizintechnik. Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung; mit 170 Tabellen. pp. 693-706. Springer Medizin. Heidelberg (2007).
- [37] **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)**: Vaginale Geburt am Termin. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0831_S3_Vaginale-Geburt-am-Termin_2021-03.pdf, zuletzt geprüft am: 06.08.2021.
- [38] **Goeschen K**; Koepcke, Eckhard: Kardiotokographie-Praxis. 22 Tabellen. pp. 295. THIEME. Stuttgart (2003).

- [39] **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):** Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt. https://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015036_Anwendung_von_CTG_waehrend_Schwangerschaft_und_Geburt/015036_2013.pdf, zuletzt geprüft am: 09.01.2021.
- [40] **Ayres-de-Campos D;** Spong, Catherine Y.; Chandraharan, Edwin: FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 131. pp. 13–24 (2015).
- [41] **Brown VA;** Sawers, R. S.; Parsons, R. J.; Duncan, S. L.; Cooke, I. D.: The value of antenatal cardiotocography in the management of high-risk pregnancy: a randomized controlled trial. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 89. pp. 716–722 (1982).
- [42] **Flynn AM;** Kelly, J.; Mansfield, H.; Needham, P.; O'Connor, M.; Viegas, O.: A randomized controlled trial of non-stress antepartum cardiotocography. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 89. pp. 427–433 (1982).
- [43] **Weltgesundheitsorganisation:** Vorsorgeuntersuchung und Screening: ein kurzer Leitfaden. Wirksamkeit erhöhen, Nutzen maximieren und Schaden minimieren. pp. 70. WHO-Regionalbüro für Europa. Kopenhagen (2020).
- [44] **Wilson JM.;** Jungner, G.: Principles and Practice of Screening for Disease. World Health Organization (1968).
- [45] **Merz E:** Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe, Band 1: Gynäkologie. pp. 1. THIEME. Stuttgart (1997).
- [46] **Hansmann M:** Nachweis und Ausschluß fetaler Entwicklungsstörungen mittels Ultraschallscreening und gezielter Untersuchung - ein Mehrstufenkonzept. *Ultraschall in Med*. 2. pp. 206–220 (1981).
- [47] **DEGUM. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin:** Mehrstufenkonzept & Zertifizierung | DEGUM. <https://www.degum.de/fachgebiete/sektionen/gynaekologie-geburtshilfe/mehrstufenkonzept-zertifizierung.html>, zuletzt geprüft am: 02.01.2022.
- [48] **Doppler C:** Ueber das farbige Licht der Dopplersterne und einiger anderer Gestirne des Himmels: Versuch einer das Bradley'sche Aberrations-Theorem als integrirenden Theil in sich schliessenden allgemeineren Theorie. http://digital.bib-bvb.de/webclient/DeliveryManager?custom_att_2=simple_viewer&pid=2406984, zuletzt geprüft am: 09.01.2021.
- [49] **FitzGerald DE;** Drumm, J. E.: Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *British medical journal*. 2. pp. 1450–1451 (1977).
- [50] **McCallum WD;** Williams, C. S.; Napel, S.; Daigle, R. E.: Fetal blood velocity waveforms. *American journal of obstetrics and gynecology*. 132. pp. 425–429 (1978).

- [51] **Becker D**; Beuscher-Willems, Barbara; Jakobeit, Christian; Martin, Christoph; Schwerk, Wolf Burkhard; Stein, Joachim; Will, Uwe; van Kaick, Gerhard: Kursbuch Ultraschall. Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. pp. 29-35, 43-44. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York (2015).
- [52] **Arabin B**; Bergmann, P. L.; Saling, E.: Pathophysiologische und klinische Aspekte der Blutflussmessung in utero-plazentaren Gefäßen, in der Nabelarterie, in der fetalen Aorta und in der fetalen Arteria carotis communis. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 47. pp. 587–593 (1987).
- [53] **DeVore GR**: The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. American journal of obstetrics and gynecology. 213. pp. 5–15 (2015).
- [54] **Acharya G**; Wilsgaard, Tom; Berntsen, Gro K. Rosvold; Maltau, Jan Martin; Kiserud, Torvid: Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 192. pp. 937–944 (2005).
- [55] **Alfirevic Z**; Stampalija, Tamara; Dowswell, Therese: Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. The Cochrane database of systematic reviews. 6. pp. CD007529 (2017).
- [56] **Berkley E**; Chauhan, Suneet P.; Abuhamad, Alfred: Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. American journal of obstetrics and gynecology. 206. pp. 300–308 (2012).
- [57] **O'Dwyer V**; Burke, Gerard; Unterscheider, Julia; Daly, Sean; Geary, Michael P.; Kennelly, Mairead M.; McAuliffe, Fionnuala M.; O'Donoghue, Keelin; Hunter, Alyson; Morrison, John J.; Dicker, Patrick; Tully, Elizabeth C.; Malone, Fergal D.: Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow. American journal of obstetrics and gynecology. 211. pp. 420.e1-5 (2014).
- [58] **Vasconcelos RP**; Brazil Frota Aragão, José Richelmy; Costa Carvalho, Francisco Herlânio; Salani Mota, Rosa Maria; Lucena Feitosa, Francisco Edson de; Alencar Júnior, Carlos Augusto: Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. Fetal diagnosis and therapy. 28. pp. 160–166 (2010).
- [59] **Baschat AA**: Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 37. pp. 501–514 (2011).
- [60] **Stampalija T**; Arabin, Birgit; Wolf, Hans; Bilardo, Caterina M.; Lees, Christoph: Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? American journal of obstetrics and gynecology. pp. 521.e1-521.e13 (2017).

- [61] **Mari G**; Deter, Russell L.: Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 166. pp. 1262–1270 (1992).
- [62] **Oros D**; Figueras, F.; Cruz-Martinez, R.; Meler, E.; Munmany, M.; Gratacos, E.: Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 37. pp. 191–195 (2011).
- [63] **Mari G**; Hanif, F.; Kruger, M.; Cosmi, E.; Santolaya-Forgas, J.; Treadwell, M. C.: Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 29. pp. 310–316 (2007).
- [64] **Mari G**; Deter, R. L.; Carpenter, R. L.; Rahman, F.; Zimmerman, R.; Moise, K. J.; Dorman, K. F.; Ludomirsky, A.; Gonzalez, R.; Gomez, R.; Oz, U.; Detti, L.; Copel, J. A.; Bahado-Singh, R.; Berry, S.; Martinez-Poyer, J.; Blackwell, S. C.: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *The New England journal of medicine*. 342. pp. 9–14 (2000).
- [65] **Thornton JG**; Hornbuckle, J.; Vail, A.; Spiegelhalter, D. J.; Levene, M.; GRIT study group: Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *The Lancet*. 364. pp. 513–520 (2004).
- [66] **Gramellini D**; Folli, M. C.; Raboni, S.; Vadora, E.; Merialdi, A.: Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstetrics and gynecology*. 79. pp. 416–420 (1992).
- [67] **Arbeille P**; Maulik, D.; Fignon, A.; Stale, H.; Berson, M.; Bodard, S.; Locatelli, A.: Assessment of the fetal Po₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 21. pp. 861–870 (1995).
- [68] **Bahado-Singh RO**; Kovanci, Ertug; Jeffres, Andrea; Oz, Utku; Deren, Ozgur; Copel, Joshua; Mari, Giancarlo: The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 180. pp. 750–756 (1999).
- [69] **Baschat AA**; Gembruch, U.: The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 21. pp. 124–127 (2003).
- [70] **Odibo AO**; Riddick, Christopher; Pare, Emmanuelle; Stamilio, David M.; Macones, George A.: Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 24. pp. 1223–1228 (2005).

- [71] **Ebbing C**; Rasmussen, S.; Kiserud, T.: Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 30. pp. 287–296 (2007).
- [72] **Cruz-Martínez R**; Figueras, Francesc; Hernandez-Andrade, Edgar; Oros, Daniel; Gratacos, Eduard: Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstetrics and gynecology*. 117. pp. 618–626 (2011).
- [73] **Flood K**; Unterscheider, Julia; Daly, Sean; Geary, Michael P.; Kennelly, Mairead M.; McAuliffe, Fionnuala M.; O'Donoghue, Keelin; Hunter, Alyson; Morrison, John J.; Burke, Gerard; Dicker, Patrick; Tully, Elizabeth C.; Malone, Fergal D.: The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. pp. 288.e1-5 (2014).
- [74] **Figueras F**; Gratacós, Eduard: Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal diagnosis and therapy*. 36. pp. 86–98 (2014).
- [75] **Morales-Roselló J**; Khalil, A.; Morlando, M.; Bhide, A.; Papageorghiou, A.; Thilaganathan, B.: Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 45. pp. 156–161 (2015).
- [76] **Khalil A**; Morales-Rosello, José; Khan, Naila; Nath, Mintu; Agarwal, Priya; Bhide, Amar; Papageorghiou, Aris; Thilaganathan, Basky: Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *American journal of obstetrics and gynecology*. pp. 606.e1-606.e10 (2017).
- [77] **Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA**; Boer, M. A. de; Heymans, M. W.; Schoonmade, L. J.; Bossuyt, P. M. M.; Mol, B. W. J.; Groot, C. J. M. de; Bax, C. J.: Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. pp. 313–322 (2018).
- [78] **Conde-Agudelo A**; Villar, J.; Kennedy, S. H.; Papageorghiou, A. T.: Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 52. pp. 430–441 (2018).
- [79] **Ciobanu A**; Wright, A.; Syngelaki, A.; Wright, D.; Akolekar, R.; Nicolaides, K. H.: Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 53. pp. 465–472 (2019).

- [80] **Dall'Asta** A; Ghi, T.; Rizzo, G.; Cancemi, A.; Aloisio, F.; Arduini, D.; Pedrazzi, G.; Figueras, F.; Frusca, T.: Cerebroplacental ratio assessment in early labor in uncomplicated term pregnancy and prediction of adverse perinatal outcome: prospective multicenter study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. pp. 481–487 (2019).
- [81] **Acharya** G; Ebbing, C.; Karlsen, H. O.; Kiserud, T.; Rasmussen, S.: Sex-specific reference ranges of cerebroplacental and umbilicocerebral ratios: longitudinal study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 56. pp. 187–195 (2020).
- [82] **Khalil** AA; Morales-Rosello, José; Morlando, Maddalena; Hannan, Hasina; Bhide, Amar; Papageorghiou, Aris; Thilaganathan, Basky: Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *American journal of obstetrics and gynecology*. pp. 54.e1-54.e10 (2015).
- [83] **Hübler** A; Jorch, Gerhard: *Neonatologie*. pp. 56-58. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (2019).
- [84] **Apgar** V: A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesthesia and analgesia*. 120. pp. 1056–1059 (2015).
- [85] **Casey** BM; McIntire, D. D.; Leveno, K. J.: The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *The New England journal of medicine*. 344. pp. 467–471 (2001).
- [86] **Moster** D; Lie, R. T.; Irgens, L. M.; Bjerkedal, T.; Markestad, T.: The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *The Journal of pediatrics*. 138. pp. 798–803 (2001).
- [87] **Maier** RF; Stiller, Brigitte: *Neugeborenenintensivmedizin. Evidenz und Erfahrung; mit 89 Tabellen*. pp. 8. Springer Medizin. Berlin (2011).
- [88] **Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI):** Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0051_S2k_Betreuung-von-Neugeborenen-in-der-Geburtsklinik_2022-01.pdf, zuletzt geprüft am: 11.12.2021.
- [89] **Baschat** AA; Cosmi, Erich; Bilardo, Catarina M.; Wolf, Hans; Berg, Christoph; Rigano, Serena; Germer, Ute; Moyano, Dolores; Turan, Sifa; Hartung, John; Bhide, Amarnath; Müller, Thomas; Bower, Sarah; Nicolaidis, Kypros H.; Thilaganathan, Baskaran; Gembruch, Ulrich; Ferrazzi, Enrico; Hecher, Kurt; Galan, Henry L.; Harman, Chris R.: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstetrics and gynecology*. 109. pp. 253–261 (2007).
- [90] **Prior** T; Mullins, Edward; Bennett, Phillip; Kumar, Sailesh: Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *American journal of obstetrics and gynecology*. pp. 124.e1-6 (2013).

- [91] **Monteith C**; Flood, Karen; Mullers, Sieglinde; Unterscheider, Julia; Breathnach, Fionnuala; Daly, Sean; Geary, Michael P.; Kennelly, Mairead M.; McAuliffe, Fionnuala M.; O'Donoghue, Keelin; Hunter, Alison; Morrison, John J.; Burke, Gerald; Dicker, Patrick; Tully, Elizabeth C.; Malone, Fergal D.: Evaluation of normalization of cerebro-placental ratio as a potential predictor for adverse outcome in SGA fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*. pp. 285.e1-285.e6 (2017).
- [92] **Voigt M**; Fusch, C.; Olbertz, D.; Hartmann, K.; Rochow, N.; Renken, C.; Schneider, K.: Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 66. pp. 956–970 (2006).
- [93] **Daniel Gräfe**: Ped(z) Kinderarzt Rechner. Geburtsperzentilen.
<https://www.pedz.de/de/neo.html>, zuletzt geprüft am: 12.08.2021.
- [94] **American College of Obstetricians and Gynecologists Committee**: The Apgar Score. *Obstetrics and gynecology*. pp. 126.e52-e55 (2015).
- [95] **Damhuis SE**; Ganzevoort, Wessel; Duijnhoven, Ruben G.; Groen, Henk; Kumar, Sailesh; Heazell, Alexander E. P.; Khalil, Asma; Gordijn, Sanne J.: The CErebro Placental RAtio as indicator for delivery following perception of reduced fetal movements, protocol for an international cluster randomised clinical trial; the CEPRA study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 21. pp. 285 (2021).
- [96] **Barber EL**; Lundsberg, Lisbet S.; Belanger, Kathleen; Pettker, Christian M.; Funai, Edmund F.; Illuzzi, Jessica L.: Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstetrics and gynecology*. 118. pp. 29–38 (2011).
- [97] **Westerhuis MEMH**; Schuit, Ewoud; Kwee, Anneke; Zuithoff, Nicolaas P. A.; Groenwold, Rolf H. H.; van den Akker, Eline S. A.; van Beek, Erik; van Dessel, Hendrikus J. H. M.; Drogtop, Addy P.; van Geijn, Herman P.; Graziosi, Guiseppe C. M.; van Lith, Jan M. M.; Nijhuis, Jan G.; Oei, S. Guid; Oosterbaan, Herman P.; Porath, Martina M.; Rijnders, Robert J. P.; Schuitemaker, Nico W. E.; Wijnberger, Lia D. E.; Willekes, Christine; Wouters, Maurice G. A. J.; Visser, Gerard H. A.; Mol, Ben Willem J.; Moons, Karel G. M.: Prediction of neonatal metabolic acidosis in women with a singleton term pregnancy in cephalic presentation. *Amer J Perinatol*. 29. pp. 167–174 (2012).
- [98] **Bernstein IM**; Horbar, Jeffrey D.; Badger, Gary J.; Ohlsson, Arne; Golan, Agneta: Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 182. pp. 198–206 (2000).
- [99] **Chauhan S**: Limitations of Clinical and Sonographic Estimates of Birth Weight: Experience With 1034 Parturients. *Obstetrics and gynecology*. 91. pp. 72–77 (1998).
- [100] **Mires G**; Williams, F.; Howie, P.: Randomised controlled trial of cardiotocography versus Doppler auscultation of fetal heart at admission in labour in low risk obstetric population. *BMJ*. 322. pp. 1457-60; discussion 1460-2 (2001).
- [101] **Nielsen PV**; Stigsby, B.; Nickelsen, C.; Nim, J.: Intra- and inter-observer variability in the assessment of intrapartum cardiotocograms. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 66. pp. 421–424 (1987).

- [102] **Lidegaard O**; Bøttcher, L. M.; Weber, T.: Description, evaluation and clinical decision making according to various fetal heart rate patterns. Inter-observer and regional variability. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 71. pp. 48–53 (1992).
- [103] **Lotgering FK**; Wallenburg, Henk C.S.; Schouten, Hubert J.A.: Interobserver and intraobserver variation in the assessment of antepartum cardiotocograms. *American journal of obstetrics and gynecology.* 144. pp. 701–705 (1982).
- [104] **Bernardes J**; Costa-Pereira, A.; Ayres-de-Campos, D.; Geijn, H.P.van; Pereira-Leite, L.: Evaluation of interobserver agreement of cardiotocograms. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 57. pp. 33–37 (1997).
- [105] **Bakalis S**; Akolekar, R.; Gallo, D. M.; Poon, L. C.; Nicolaides, K. H.: Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 45. pp. 409–420 (2015).
- [106] **Buca D**; Rizzo, Giuseppe; Gustapane, Sarah; Mappa, Ilenia; Leombroni, Martina; Bascietto, Francesca; Flacco, Maria Elena; Acuti Martellucci, Cecilia; Manzoli, Lamberto; Nappi, Luigi; Familiari, Alessandra; Scambia, Giovanni; Liberati, Marco; D'Antonio, Francesco: Diagnostische Genauigkeit der Dopplersonografie zur Vorhersage des perinatalen Outcomes bei reifgeborenen Föten: Eine prospektive Studie. *Ultraschall in Med.* 42. pp. 404–410 (2021).
- [107] **Akolekar R**; Ciobanu, Anca; Zingler, Emilie; Syngelaki, Argyro; Nicolaides, Kypros H.: Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology.* 221. pp. 65.e1-65.e18 (2019).
- [108] **TRUFFLE study group**: TRUFFLE study (Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe). <https://www.truffle-study.org/>, zuletzt geprüft am: 25.11.2021.
- [109] **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)**; **Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)**: Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Fetale Überwachung (Indikation und Methodik zur fetalen Zustandsdiagnostik in der Schwangerschaft). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/1/015-089.html>, zuletzt geprüft am: 16.12.2021.

7 Publikationsliste

L. Mecke, A. Redlich, S.-D. Costa:

Ist die cerebro-plazentare Ratio (CPR) hilfreich bei der Planung des Geburtsmanagements? 14. Jahrestagung der Mitteldeutschen Gesellschaft für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, 11. – 12. Juni 2021, Dresden (virtuell). Auswahl als „Best of the Best“ – Vortrag in der Hauptsitzung Pränatalmedizin (s. Anhang). Veröffentlichung des Abstracts: Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: e31–e56. Thieme. DOI 10.1055/s-0041-1730828.

L. Mecke, A. Redlich, S.-D. Costa:

Die Rolle der cerebro-plazentaren Ratio (CPR) in der Prognose des neonatalen Outcomes. 30. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin, 24. – 27. November 2021, Berlin (virtuell). Vortrag in der Wissenschaftlichen Sitzung 5: Diagnostik und Prävention der Fetalen Wachstumsrestriktion (s. Anhang). Veröffentlichung des Abstracts: Z Geburtsh Neonatol 2021; 225: e1–e90. Thieme. DOI 10.1055/s-0041-1739722.

L. Mecke, A. Ignatov, A. Redlich:

The importance of the cerebroplacental ratio for the prognosis of neonatal outcome in AGA fetuses. Veröffentlichung online am 22.05.2022 in Archives of Gynecology and Obstetrics. Springer. DOI 10.1007/s00404-022-06596-z.

8 Danksagungen

Die Danksagungen sind in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

9 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die Bedeutung der cerebro-plazentaren Ratio für die Prognose des neonatalen Outcomes

in der Universitätsfrauenklinik mit Unterstützung durch das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik sowie weiteren in der Danksagung genannten Personen

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 22.02.2022

Luisa Mecke

10 Lebenslauf

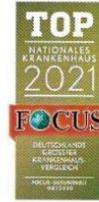
Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

11 Anhang

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Frau OÄ Dr. med. A. Redlich, Frau Mecke
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Gerhart-Hauptmann-Str. 35
39108 Magdeburg

Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Datum
29.10.2021

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr.Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

162/21

Die Rolle der cerebro-plazentaren Ratio in der Prognose des neonatalen Outcomes

Sehr geehrte Frau OÄ Redlich,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.

Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.

Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO), welche ab 25.05.2018 Wirksamkeit entfaltet, werden folgende Hinweise gegeben: Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth



MGFG

Mitteldeutsche Gesellschaft für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.

URKUNDE

„Best of the Best“ – Vortrag

Hauptsitzung: **Pränatalmedizin**

Für das Abstract mit dem Titel:

"Ist die Cerebro-placentare Ratio (CPR) hilfreich bei der Planung des
Geburtsmanagements?"

AUTORIN: Luisa Mecke, Magdeburg

Anlässlich der 14. Jahrestagung der
Mitteldeutschen Gesellschaft für Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.
am 11. - 12. Juni 2021 (virtuell).

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger
Wissenschaftliche Leitung

Dr. med. Jens Schnabel
Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. med. Bahriye Aktas
Vorsitzende der MGFG
www.mfgf.org



Die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin
bestätigt anlässlich des 30. Kongresses die

Referententätigkeit

für

Luisa Mecke

für die Arbeit

**„Die Rolle der cerebro-plazentaren Ratio (CPR) in der
Prognose des neonatalen Outcomes“**

im Rahmen eines Abstractvortrages.

November 2021

Prof. Dr. med. Ekkehard Schlußner
wissenschaftlicher Leiter